

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALENKA ZUPANČIČ

***VPLIV RAZLIČNIH DODANIH SOLI NA  
FIZIKALNO-KEMIJSKE LASTNOSTI RAZTOPIN  
POLIVINILALKOHOLA***

***INFLUENCE OF VARIOUS ADDED SALTS ON THE  
PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF POLY (VINYL  
ALCOHOL) SOLUTION***

Ljubljana, 2013

Diplomsko delo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, Katedra za fizikalno kemijo, in Fakulteti za farmacijo, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom prof. dr. Marije Bešter-Rogač in somentorice izr. prof. dr. Saše Baumgartner.

## **ZAHVALA**

Najlepša hvala mentorici prof. dr. Mariji Bešter-Rogač in somentorici izr. prof. dr. Saši Baumgartner za strokovno pomoč in nasvete. Še posebno se zahvaljujem delovni mentorici dr. Romani Rošic za strokovno pomoč, svetovanje, dosegljivost, spodbudo in potrpežljivost. Hvala tudi zaposlenim na Katedri za farmacevtsko tehnologijo in Katedri za fizikalno kemijo. Ob enem tudi najlepša hvala vsem mojim najbližjim.

## **IZJAVA**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice prof. dr. Marije Bešter-Rogač in somentorice izr. prof. dr. Saše Baumgartner.

Alenka Zupančič

### **Diplomska komisija:**

Predsednik: *prof. dr. Albin Kristl*

Mentorica: *prof. dr. Marija Bešter-Rogač*

Somentorica: *izr. prof. dr. Saša Baumgartner*

Član: *doc. dr. Bojan Doljak*

# KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE .....	III
KAZALO SLIK .....	V
KAZALO TABEL .....	VIII
POVZETEK .....	IX
ABSTRACT .....	XI
SEZNAM OKRAJŠAV .....	XIII
SEZNAM SIMBOLOV .....	XIV
1 UVOD .....	1
1.1 POLIVINIL ALKOHOL (PVA).....	1
1.2 NANOVLAKNA (NV).....	2
1.2.1 Nanovlakna kot sodobne obloge za celjenje ran.....	3
1.2.2 Nanovlakna kot dostavni sistemi .....	3
1.2.3 Nanovlakna v tkivnem inženirstvu .....	4
1.3 ELEKTROSTATSKO SUKANJE (ES) .....	5
1.3.1 Mehanizem elektrostatskega sukanja.....	6
1.3.2 Spremenljivke elektrostatskega sukanja .....	6
1.4 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR).....	8
2 NAMEN DELA .....	11
3 EKSPERIMENTALNO DELO .....	12
3.1 SNOVI .....	12
3.2 PRIPRAVA PVA RAZTOPIN .....	12
3.3 METODE .....	15
3.3.1 Merjenje gostote .....	16
3.3.2 Merjenje električne prevodnosti .....	17
3.3.3 Merjenje površinske napetosti .....	19
3.3.4 Reološke lastnosti .....	23
3.3.4.1 Merjenje viskoznosti s kapilarnim viskozimetrom.....	26
3.3.4.2 Merjenje viskoznosti z rotacijskim viskozimetrom .....	28
3.3.4.3 Merjenje viskoelastičnosti z oscilacijsko reometrijo .....	29

3.3.5	Ozkokotno sipanje rentgenskih žarkov (ang. Smal Angle X-ray Scattering (SAXS))	30
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	32
4.1	REZULTATI MERJENJA GOSTOT	33
4.2	REZULTATI MERJENJA PREVODNOSTI	34
4.3	REZULTATI MERJENJA POVRŠINSKE NAPETOSTI	35
4.4	REZULTATI MERJENJA VISKOZNOSTI S KAPILARNIM IN ROTACIJSKIM VISKOZIMETROM	37
4.5	REZULTATI MERJENJA ELASTIČNEGA IN PLASTIČNEGA MODULA	42
4.6	REZULTATI MERJENJA SAXS	49
5	SKLEP	54
6	LITERATURA	56
7	DODATEK	59

## KAZALO SLIK

Slika 1: (A) struktura PVA; (B) hidroliza polivinil acetata do PVA.....	1
Slika 2: Shema naprave za elektrostatsko sukanje (ES); (A) Taylorjev stožec; (B) slika nanovlaken (NV) (12), posneta z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM). ....	5
Slika 3: Vpliv električne napetosti na obliko kapljice polimerne raztopine na koncu kovinske igle.....	7
Slika 4: Strukture: A - natrijev salicilat, B - natrijev naproksenat, C - natrijev ibuprofenat (15).....	10
Slika 5: 8 % raztopine PVA ob dodatkih natrijevega naproksenata. ....	14
Slika 6: 8 % raztopina PVA ob različnih dodatkih natrijevega ibuprofenata. ....	15
Slika 7: Gostotomer DMA 5000.....	16
Slika 8: Shema celice z nihajočo U-cevko za merjenje gostote (18).....	17
Slika 9: Aparatura za merjenje prevodnosti. ....	19
Slika 10: Površinski element med dvema fazama (20).....	21
Slika 11: Tenziometer Krüss. ....	23
Slika 12: Cannon-Fenskejev viskozimeter (25). ....	26
Slika 13: Celotna aparatura za merjenje viskoznosti. ....	27
Slika 14: Reometer Physica MCR 301.....	29
Slika 15: Sistem za ozkokotno rentgensko sipanje.....	31
Slika 16: Gostota 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25°C. ....	34
Slika 17: Prevodnost 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli (levo) in molalnosti (desno) pri 25 °C.....	35
Slika 18: Površinska napetost 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.....	37
Slika 19: Viskoznost, merjena s kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C. ....	38
Slika 20: Viskoznost 8 % raztopine PVA ob dodatku natrijevega klorida, merjena z rotacijskim viskozimetrom, v odvisnosti od strižne hitrosti pri 25 °C. ....	39
Slika 21: Viskoznost, merjena z rotacijskim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C. ....	40

Slika 22: Viskoznost, merjena z rotacijskim in kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega klorida in natrijevega naproksenata pri 25 °C.....	41
Slika 23: Viskoznost, merjena z rotacijskim in kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega salicilata in natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.....	42
Slika 24: $G''$ v odvisnosti od strižne deformacije (amplitudni test za določitev LVE) pri 25 °C.....	43
Slika 25: Graf odvisnosti $G'$ in $G''$ od frekvence pri različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.....	44
Slika 26: Graf odvisnosti $G'$ in $G''$ od frekvence pri različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.....	44
Slika 27: Elastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.....	45
Slika 28: Plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.....	46
Slika 29: Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega klorida pri 25 °C.....	47
Slika 30: Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega naproksenata pri 25 °C.....	47
Slika 31: Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega salicilata pri 25 °C.....	48
Slika 32: Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.....	48
Slika 33: Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.....	50
Slika 34: Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega naproksenata pri 25 °C.....	50
Slika 35: Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega salicilata pri 25 °C.....	51
Slika 36: Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.....	51
Slika 37: Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 1 % dodatku različnih soli pri 25 °C.....	52

Slika 38: *Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 5 % dodatku različnih soli pri 25 °C.*53

Slika 39: *Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 10 % dodatku različnih soli pri 25 °C.*

.....53

## KAZALO TABEL

Tabela D I: <i>Rezultati meritev gostote 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	59
Tabela D II: <i>Rezultati meritev prevodnosti 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	59
Tabela D III: <i>Rezultati meritev površinske napetosti 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	60
Tabela D IV: <i>Rezultati meritev viskoznosti, merjene s kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	60
Tabela D V: <i>Rezultati meritev viskoznosti, merjene z rotacijskim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	61
Tabela D VI: <i>Rezultati meritev elastičnega modula 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	61
Tabela D VII: <i>Rezultati meritev plastičnega modula 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.</i> .....	62



## POVZETEK

Polivinil alkohol (PVA) je eden izmed najpogosteje uporabljenih sinteznih materialov za izdelavo nanovlaken. To so trdna vlakna nanometrskih premerov izdelana iz najrazličnejših polimerov, ki jih odlikuje ogromna površina na enoto mase, porozna struktura, teoretično neomejena dolžina, velika prožnost in mehanska trdnost. Zaradi svojih lastnosti izkazujejo ogromen potencial za področje biomedicine, kjer se uporabljajo kot sodobne obloge za celjenje ran, dostavni sistemi za vnos zdravilnih učinkovin in tkivni nadomestki. Dandanes nanovlakna najpogosteje pripravimo z metodo elektrostatskega sukanja iz polimerne raztopine, pri čemer lastnosti le-te močno določajo uspešnost procesa izdelave. V našem delu smo se osredotočili na preučevanje vpliva različnih dodanih soli na fizikalno-kemijske lastnosti vodnih raztopin PVA. 8 % vodnim raztopinam PVA smo dodali natrijev klorid, natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat v koncentracijskem območju od 0.5 do 10 % ter merili gostoto, prevodnost, površinsko napetost, viskoznost s kapilarnim in z rotacijskim viskozimetrom, elastični in plastični modul ter intenzitete ozkokotnega sipanja rentgenskih žarkov (SAXS). Ugotovili smo, da gostota in prevodnost linearno naraščata s koncentracijo dodane soli, pri čemer pri obeh parametrih najvišje vrednosti pripadajo natrijevemu kloridu, sledijo natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat. Omenjeno razporeditev lahko razložimo na podlagi hidrodinamskega radija in gibljivosti anionov omenjenih soli. Nadalje smo ugotovili, da dodatki natrijevega klorida, natrijevega salicilata in natrijevega naproksenata bistveno ne vplivajo na vrednost površinske napetosti v primerjavi z vzorcem brez dodatka soli, medtem ko se le-ta zelo očitno zniža ob dodatku natrijevega ibuprofenata. Tako lahko sklepamo, da je med vsemi izbranimi aditivi ibuprofenat po svoji strukturi in obnašanju najbolj podoben površinsko aktivni snovi. Rezultati so pokazali, da se pri nizkih dodatkih soli vrednost viskoznosti močno zveča, nato pade in ponovno naraste z dodatkom soli. Za slednje so verjetno odgovorni ioni, ki odtegnejo vodo, posledično lahko pride do več interakcij med samimi molekulami PVA, kar vodi v oviran tok tekočine. Dodatno smo pokazali, da je plastičnost naših raztopin bistveno bolj izražena kot njihova elastičnost. Nenazadnje so nam meritve SAXS podale, da se struktura molekul PVA po dodatku soli očitno opazno ne spremeni. Zaključujemo, da bi elektrostatsko sukanje proučevanih

raztopin ob uporabi procesnih pogojev, predhodno določenih za čisto PVA raztopino, vodilo do nastanka gladkih nanovlaken z vgrajeno zdravilno učinkovino.

Ključne besede: PVA, nanovlakna, fizikalno-kemijske lastnosti, NSAR.

## ABSTRACT

Polyvinyl alcohol (PVA) is one of the most commonly used synthetic material for preparation of nanofibers. These are solid fibers with nanometer diameter made from various polymers that are distinguished by a huge surface area per unit mass, porous structure, theoretically unlimited length, high flexibility and mechanical strength. Due to their remarkable features nanofibers express enormous potential in the biomedical field, where they are used as modern wound dressings, drug delivery systems and tissue scaffolds. Nowadays nanofibers are most frequently prepared by electrospinning from a polymer solution, whereas the properties of the latter strongly determine the successfulness of the process. In our work, we focused on studying the influence of various added salts on the physical-chemical properties of PVA solutions. Sodium chloride, sodium salicylate, sodium naproxenate and sodium ibuprofenate, respectively, in the concentration range from 0.5 to 10% were added into the 8 % PVA solution and their density, conductivity, surface tension, viscosity, elastic and plastic modulus as well as intensity of small-angle X-ray scattering (SAXS) were measured. Results showed that density and conductivity of prepared solutions increase linearly with concentration of added salt, wherein the maximum values of both measurements belong to sodium chloride followed by sodium salicylate, sodium naproxenate and sodium ibuprofenate. Such distribution can be explained on the basis of hydrodynamic radius and anions' mobility of the aforementioned salts. Further, we found out that addition of sodium chloride, sodium salicylate and sodium naproxenate does not substantially affect the solution's surface tension, however the latter is very clearly reduced after the addition of sodium ibuprofenate. We so assume that among all the selected additives, ibuprofenate is after its structure and behavior most similar to the surface-active substances. Viscosity of the PVA solutions greatly increased when the amount of salts was low, but with further addition the values fell and then rose again. The responsible for this are most probably ions that withhold water, consequently more interactions between PVA molecules themselves can be formed, which finally results in hindered flow of the liquid. We also showed that plasticity of our solutions is much more pronounced than system's elasticity. Nevertheless, SAXS measurements demonstrated that molecular structure of the PVA solutions is not noticeably changed after the addition of salts. We conclude that electrospinning of investigated solutions, using

previously determined optimal process parameters for pure PVA solution, would probably lead to the formation of smooth nanofibers with incorporated drug.

Key words: PVA, nanofibers, physical-chemical properties, NSAID.

## **SEZNAM OKRAJŠAV**

COX – ciklooksigenaza

ES – elektrostatsko sukanje

IL – interlevkini

LVE – linearni viskoelastični odziv

NSAR – nesteroidni antirevmatiki

NV – nanovlakna

PG – prostaglandini

PVA – polivinil alkohol

SAXS – ozkokotno sipanje rentgenskih žarkov

SEM – vrstični elektronski mikroskop

WAXS – širokokotno sipanje rentgenskih žarkov

## SEZNAM SIMBOLOV

$\rho$  – gostota

$m$  – masa

$V$  – volumen

$\beta$  – specifična upornost telesa

$R$  – upornost

$S$  – presek, površina

$d$  – dolžina

$\kappa$  – specifična prevodnost

$B$  – konstanta celice

$\gamma$  – površinska napetost

$F$  – sila

$l$  – dolžina

$w$  – delo

$p_{\text{not}}$  – tlak znotraj

$p_{\text{zun}}$  – tlak zunaj

$T$  – temperatura

$r_1, r_2$  – krivinski radij

$\Delta p$  – razlika tlakov

$\eta$  – dinamična viskoznost

$\tau$  – strižna napetost

$D$  – strižna hitrost

$\nu$  – kinematična viskoznost

$K$  – konstanta viskozimetra

$I$  – intenziteta sipanja

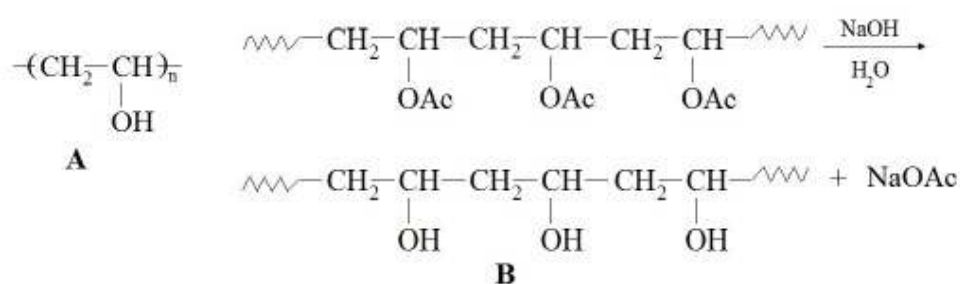
$q$  – valovni vektor

# 1 UVOD

Polivinil alkohol (PVA) je eden najpogosteje uporabljenih sinteznih polimerov za izdelavo nanovlaken (NV) z metodo elektrostatskega sukanja (ES) (1). V to skupino spadajo tudi polietilen oksid, polimlečna kislina, poliglikolna kislina in druge, poleg sinteznih se v ta namen uporabljajo tudi naravni polimeri, in sicer hitosan, alginat, kolagen, želatina, hialuronska kislina. Idealni material za izdelavo NV za biomedicinsko aplikacijo mora biti biokompatibilen, biorazgradljiv, netoksičen, hidrofilen in imeti mora primerne mehanske lastnosti, ravno tako mora biti poceni in zanesljiv. Uspešnost izdelave NV je močno odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti uporabljene polimerne raztopine, zato so le-te predmet našega dela (2).

## 1.1 POLIVINIL ALKOHOL (PVA)

Polivinil alkohol je vodotopen polimer, njegovo strukturo prikazuje slika 1 A. Je v obliki belega do kremno belega praška ali zrnč, brez vonja, pridobljen pa je s hidrolizo polivinil acetata, ki jo lahko vidimo na sliki 1 B. Na ta način lahko dobimo popolnoma hidroliziran ali delno hidroliziran PVA (3, 4).



**Slika 1:** (A) struktura PVA; (B) hidroliza polivinil acetata do PVA.

Tipična molekulska masa polimera znaša od 20 000 do 200 000  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$ , na tržišču pa so na voljo različne vrste PVA, ki se razlikujejo po stopnji polimerizacije in hidrolize (3, 4, 5). PVA je topen v visoko polarnih in hidrofilnih topilih, kot so voda, dimetilsulfoksid,

etilenglikol in N-metilpirolidon, netopen pa je v organskih topilih. Topnost PVA v vodi je odvisna od stopnje polimerizacije in hidrolize ter od temperature raztopine, z vodo pa tvori intermolekulske vodikove vezi (4). Stabilnost vodnih raztopin PVA je nizka, saj pride do geliranja, iztisenjenja vode na površino ter mikrobiološke kontaminacije. Ravno tako je kemijsko stabilen pri sobni temperaturi (3). Raztopine lahko stabiliziramo s kopolimerizacijo ali premreženjem z različnimi substancami, kot so polivinil pirolidon, natrijev alginat (5, 6).

PVA je zaradi svojih lastnosti, kot so netoksičnost, nekancerogenost, biokompatibilnost, biorazgradljivost, hidrofilnost, ima primerne mehanske lastnosti in je izvrsten polimer za postopek ES ter eden od prvih raziskanih in uporabljenih polimerov za tvorbo NV (1). Zaradi vseh navedenih dobrih lastnosti je široko uporaben na področju biomedicine (kontaktne leče, medicinski vsadki, tkivni nadomestki), farmacije (izdelava NV, nanodelcev, dostavni sistemi za zdravilne učinkovine, obloge za celjenje ran, emulgator in stabilizator za koloidne suspenzije), tekstilne in papirne industrije (3, 4, 6). Opravljene so bile številne raziskave, priprave NV iz polimernih raztopin PVA ali v kombinaciji z različnimi naravnimi ali sintezniimi polimeri pri različnih procesnih pogojih (2, 4, 6).

## ***1.2 NANOVLAJNA (NV)***

V zadnjem desetletju se je močno pospešil razvoj nanoznanosti, ki je temelj za nanotehnologijo. Slednje lepo ilustrira izredno povečanje števila znanstvenih objav in patentov na tem področju. Nanoznanost je veda o preučevanju zgradbe in dinamike materialov na atomski in molekulski ravni, nanotehnologija pa udejanja nastanek in uporabo nanomaterialov, naprav in sistemov z novimi funkcijami in lastnostmi, ki temeljijo bodisi na velikosti ali na specifičnih posebnostih nanostruktur, zato da se doseže želen terapevtski učinek (7).

NV so izredno drobna trdna vlakna z nanometrskim premerom in so izdelana iz najrazličnejših polimerov. Imajo veliko površino na enoto mase, porozno strukturo, teoretično neomejeno dolžino, odlikuje jih tudi večja prožnost in mehanska trdnost v primerjavi s katerokoli obliko enakega materiala večjih dimenzij (1, 2). Zaradi teh



edinstvenih lastnosti se lahko NV učinkovito uporabljajo na področju medicine, biomedicine in farmacije, in sicer kot: dostavni sistemi, sodobne obloge za celjenje ran, zobozdravstveni pripomočki, medicinski vsadki, tkivno inženirstvo, imobilizacija encimov (8, 9). Podrobneje bomo predstavili NV kot sodobne obloge za celjenje ran, dostavne sisteme zdravilnih učinkovin in tkivne nadomestke, saj je to področje za nas kot farmacevte najzanimivejše.

### **1.2.1 Nanovlakna kot sodobne obloge za celjenje ran**

Dandanes so potrebe po sodobnih oblogah za spodbujeno celjenje ran vedno večje, še zlasti zaradi velikega števila kroničnih ran, poleg tega pa se teži k temu, da je čas celjenja čim krajši. V današnjem času zdravljenje tako ne temelji več na uporabi klasične gaze, ki rano izsuši, temveč na uporabi oblog, ki aktivno posegajo na proces celjenja z zagotavljanjem bodisi vlažnega mikrookolja bodisi mehanske opore (8).

Sama NV pravzaprav zaradi svoje strukture predstavljajo idealno oblogo za rane. Glavna prednost takšnih oblog je, da posnemajo naravni zunajcelični matriks, katerega proizvodnja je v kroničnih ranah okrnjena, ob enem pa se spodbujajo celične aktivnosti in omogočijo zaprtje rane. Poleg tega imajo ustrezno velikost in število por, ki omogočajo veliko prepustnost za pline, hkrati pa ščitijo rano pred vdorom bakterij. Kadar so izdelana iz hidrofilnih polimerov, preprečijo dehidracijo rane in ustvarjajo primerno vlažno okolje, s tem povečajo stopnjo epitelizacije, usnjica se v NV dobro organizira in predstavlja dodatno oporo za nadaljnjo epitelizacijo vrhnjice. Poleg tega lahko v NV vgradimo različne zdravilne učinkovine, ki pomagajo pri celjenju ran (antibiotiki, rastni dejavniki, nesteroidni antirevmatiki (NSAR)...) (5, 8).

### **1.2.2 Nanovlakna kot dostavni sistemi**

Sodobni dostavni sistemi, zaradi nadzorovanega sproščanja, izboljšajo terapevtsko učinkovitost in zmanjšajo toksičnost učinkovine. Nosilni sistem naj bi dostavil učinkovino na določeno mesto aplikacije, kjer se ta sprosti na osnovi ponovljive in znane kinetike

sproščanja. V farmaciji se v ta namen izberejo biorazgradljivi materiali, pri čemer sproščanje učinkovine določata tako difuzija zdravilne učinkovine iz nosilnega sistema kot tudi razgradnja le tega (10). NV z učinkovino lahko glede na strukturo razdelimo na več tipov:

- polimerna NV s pritrjenimi delci učinkovine na površino NV,
- polimerna NV z učinkovino, vgrajeno v njihovo notranjost (2),
- preplet dvojnih različnih NV, pri čemer so ena pripravljena iz učinkovine, druga pa iz polimerne raztopine in
- NV tipa jedro – ovojnica, pripravljena s koncentrično šobo (9).

Najpogosteje se poslužujejo postopka vgrajevanja učinkovine v notranjost NV tako, da učinkovino raztopijo v polimerni raztopini, nato pa pripravijo NV z ES (9). V dosedanjih raziskavah je uspelo v NV vgraditi že različne učinkovine, kot so antibiotiki, protitumorne učinkovine, proteine in DNA (10).

### **1.2.3 Nanovlakna v tkivnem inženirstvu**

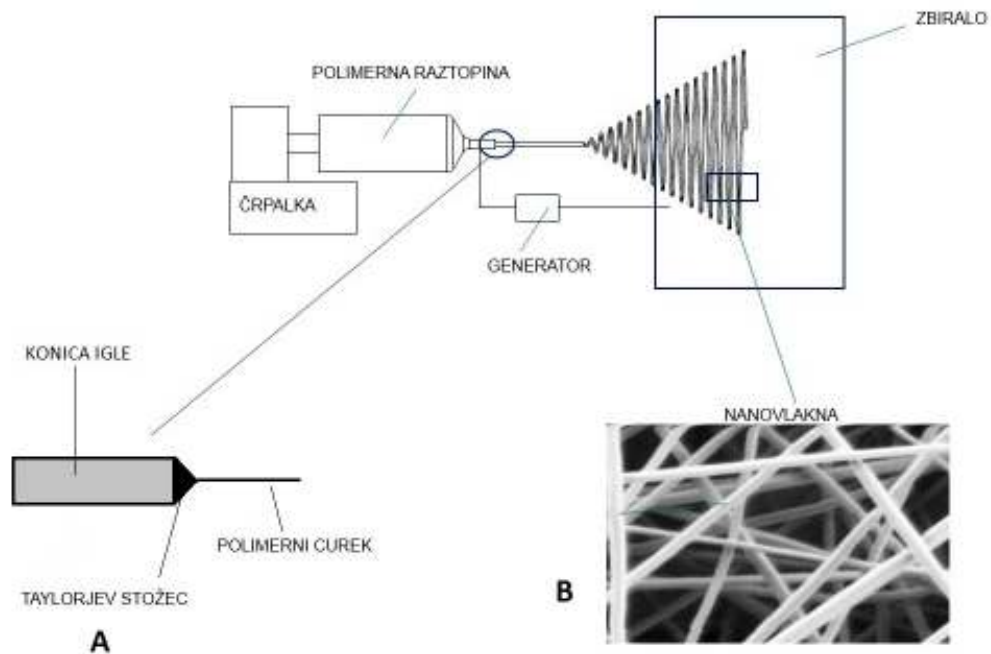
Tkivno inženirstvo je hitro razvijajoče se področje, katerega cilj je razvoj tkivnih nadomestkov z biološkimi in inženirskimi procesi, namenjenih obnavljanju, vzdrževanju in izboljšanju funkcij tkiv (5, 8). Podrobno biološko poznavanje strukture človeških tkiv nam pokaže, da je večina tkiv in organov na nanometrskem nivoju pravzaprav hierarhično urejenih v obliki vlaknaste strukture, zato lahko hitro vidimo potencial NV na področju tkivnega inženirstva (8, 11).

Raziskovalci v različnih študijah že preučujejo NV iz naravnih (hitosan, alginat, želatina, fibrin, kolagen, hialuronska kislina, keratin, elastin, fibrinogen) in sinteznih (PVA, polietilen oksid, polimlečne in poliglikolne kisline) polimerov kot nadomestke za krvne žile, kosti, hrustanec, vezi, srce, živce, itn. Velja poudariti, da so v ta namen primerni biorazgradljivi materiali, saj tako za odstranitev tkivnega nadomestka ni potreben sekundarni kirurški poseg, seveda pa morajo vsi uporabljeni materiali biti tudi biokompatibilni (8, 11).

### 1.3 ELEKTROSTATSKO SUKANJE (ES)

ES (ang. Electrospinning) je elegantna, ponovljiva, vsestranska in prilagodljiva metoda za izdelavo NV, ki omogoča pretvorbo polimerne raztopine v suha vlakna ob uporabi visoke električne napetosti (1, 2). Osnovna naprava za ES je sestavljena iz treh delov, kot je vidno na sliki 2:

- *generatorja*, ki je vir visoke enosmerne napetosti (10 – 30 kV),
- *brizge s kovinsko iglo* (premera 0,8 mm) skozi katero apliciramo polimerno raztopino in
- *zbirala*, kjer se zbirajo nastala NV (10, 11).



**Slika 2:** Shema naprave za elektrostatsko sukanje (ES); (A) Taylorjev stožec; (B) slika nanovlakn (NV) (12), posneta z vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM).

Izvor visoke napetosti (generator) je pritrjen na kovinsko iglo, zbiralo pa je najpogosteje ozemljeno, zato se med konico igle in zbiralom ustvari električno polje, ki je potrebno za izdelavo NV (9, 10). Brizga je lahko nameščena navpično ali horizontalno, glede na zbiralo pod njo, pri čemer pretok raztopine skozi iglo pri prvi izvedbi zagotavlja gravitacijska sila, pri drugi pa je za zagotavljanje pretoka potrebna črpalka (10, 11).

### 1.3.1 Mehanizem elektrostatskega sukanja

Polimer raztopimo v primernem topilu in polimerno raztopino damo v brizgo s kovinsko iglo, ki je priključena na črpalko, ki ustvarja konstanten pretok. Raztopina polimera na začetku le kaplja skozi iglo, ko pa priključimo napetost, v raztopino uvedemo električni naboj, ki se porazdeli po površini kapljice. To, zaradi naraščajočih odbojnih sil med istovrstnimi naboji v raztopini in privlačnimi silami med samo raztopino in ozemljenim zbiralom, povzroči podaljšanje viseče kapljice na koncu kapilarne igle. Ko se doseže točka, v kateri so elektrostatske sile v ravnovesju s silo površinske napetosti raztopine, kar vodi v nastanek Taylorjevega stožca, slika 2 A. Nadaljnje višanje napetosti povzroči nastanek nabitega curka, ki potuje skozi zrak do ozemljenega in nasprotno nabitega zbirala. V tem času topilo tudi odhlapi, zato se na zbiralu zberejo trdna NV (2, 9, 10, 11). Na tej poti na curek deluje več različnih sil:

- *gravitacijska*,
- *elektrostatska sila*, ki vleče curek do zbirala,
- *elektrostatska odbojna sila*, ki predstavlja odboj med enako nabitimi delci,
- *viskoelastična sila* in *površinska napetost*, ki preprečujeta raztegnitev curka (5, 10).

Posledica delovanja vseh teh sil je tanjšanje in raztegovanje curka, kar vodi v nastanek vlaken mikro in nanometrskih velikosti (2).

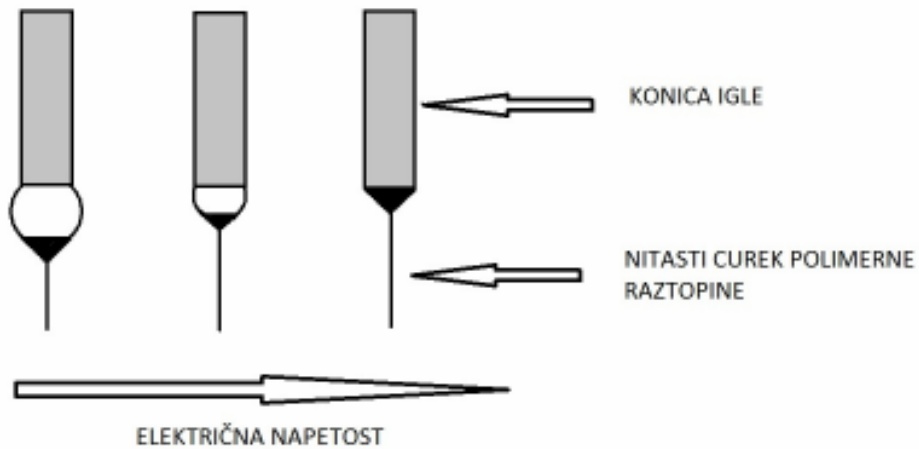
### 1.3.2 Spremenljivke elektrostatskega sukanja

Na uspešnost ES in na morfologijo izdelanih NV vplivajo:

#### 1. Spremenljivke znotraj tehnološkega postopka

- *Napetost električnega polja* vpliva na sposobnost in mesto nastanka polimernega curka na konici kovinske igle, kar nazorno kaže slika 3. Ob prenizki napetosti se na konici igle ustvari kapljica, na koncu pa se tvori Taylorjev stožec, iz katerega izhaja curek polimerne raztopine. Z večanjem napetosti, se velikost kapljice zmanjšuje, do vrednosti, ko se Taylorjev

stožec tvori že na koncu igle (10). To je najbolj zaželeno in v tem primeru dobimo lepa in gladka NV, slika 2 B, brez vozlov.



**Slika 3:** Vpliv električne napetosti na obliko kapljice polimerne raztopine na koncu kovinske igle.

- Pretok skozi iglo vpliva na hitrost potovanja polimerne raztopine, količino prenesenega materiala in posledično vpliva tudi na premer, poroznost in morfologijo nastalih NV (10).
- Razdalja od konice kovinske igle do zbirala vpliva na premer in morfologijo NV (10).
- Tip zbirala vpliva na urejenost NV (12).

## 2. Lastnosti raztopine polimera

- *Koncentracija raztopine polimera* mora biti dovolj visoka, da je omogočeno prepletanje polimernih verig, s tem pa stabilizacija in kontinuiranost nastalega curka. Obenem pa koncentracija polimerne raztopine ne sme biti previsoka, saj bi prevelika viskoznost omejila gibanje polimera v električnem polju. Ravno tako je težko raztopino z visoko viskoznostjo potiskati skozi iglo, kar seveda onemogoča pripravo NV s postopkom ES. Po drugi strani prenizke koncentracije raztopine polimera onemogočajo nastanek polimernega curka, saj se ta prekine še preden doseže zbiralo. Nastanejo kapljice, na zbiralu pa dobimo posušene delce ali NV z veliko vozli (10).

- *Prevodnost polimerne raztopine* je tudi pomemben dejavnik izdelave NV s postopkom ES, saj število nabitih skupin v verigah polimera vpliva na stabilizacijo nastalega curka. Večjo prevodnost ima raztopina, večja je gostota naboja, kar posledično poveča moč elektrostatskih odbojnih sil, te pa tanjšajo curek na poti k zbiralu. Tako se z večanjem prevodnosti zmanjšuje premer nastalih NV. Curek je med potovanjem v električnem polju izpostavljen večjim nestabilnostim in nihanju, kar posledično vodi tudi v nastanek NV z različnimi premeri (5, 11). Na prevodnost raztopine vplivamo z izbiro polimera in topila. Slabše prevodni polimeri onemogočajo izdelavo NV z metodo ES. Z minimalnim dodatkom soli pa lahko tudi izboljšamo prevodnost raztopin, kar izboljša izdelavo NV (11).
- *Površinska napetost* je odvisna od izbire topila, v katerem je raztopljen polimer. Večja površinska napetost raztopine polimera onemogoča proces ES, saj povzroči nestabilnost nastalega curka, nastanek posušenih kapljic in NV z vozli na zbiralu. Poleg tega je potrebna tudi visoka električna napetost, zato delo ni več varno. Nižja površinska napetost raztopine polimera omogoča izdelavo NV z manj vozli (11).

### 3. Vpliv okolja

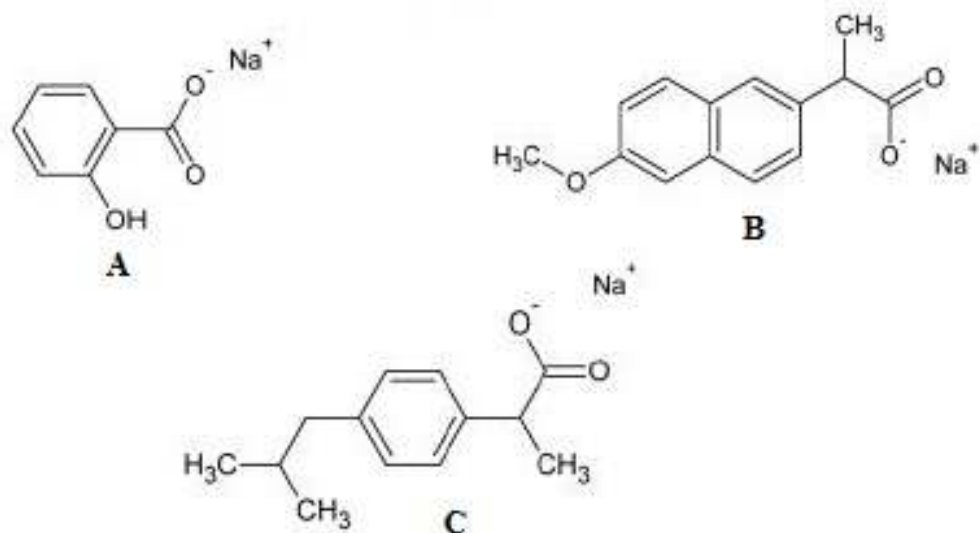
Sem sodita temperatura in relativna vlažnost okolja, ki pomembno vplivata na proces ES. Do sedaj so ugotovili, da *temperatura* okolja močno vpliva na premer nastalih NV. Z zviševanjem temperature se zmanjša viskoznost polimerne raztopine in nastanejo NV z manjšim premerom. *Relativna vlažnost* zraka pa vpliva na hitrost izhlapevanja topila (voda). Manjša je relativna vlažnost okolja, hitreje izpari topilo. Pri visoki relativni vlažnosti pa se vlakna, ki se odložijo na zbiralu med seboj manj odbijajo in so zato pore med njimi manjše (11).

## 1.4 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI (NSAR)

NSAR (ang. non-steroidal anti-inflammatory drugs) so eni izmed najbolj široko uporabljenih zdravil. Pri našem eksperimentalnem delu smo uporabili natrijev salicilat,

natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat, slika 4, ki so soli salicilne kisline, naproksena in ibuprofena. NSAR so skupina zdravil z:

- *Analgetičnim učinkom:* NSAR lajšajo bolečino, ki je posledica vnetja ali poškodbe tkiva. Učinkujejo tako, da zmanjšajo tvorbo prostaglandinov (PG), ki senzitivirajo nociceptorje za mediatorje vnetja (bradikinin). Tako so NSAR učinkoviti pri artritisu, bolečinah mišičnega in žilnega izvora, zobobolu, bolečini zaradi metastaz v kosteh in drugih. V vseh teh naštetih primerih pride do povečane sinteze PG. NSAR v kombinaciji z opiodi zmanjšajo pooperativno bolečino in v nekaterih primerih lahko celo zmanjšajo potrebo po opiodih. Pri lajšanju glavobola delujejo s prekinitvijo vazodilatornega učinka PG na cerebralne žile.
- *Antipiretičnim učinkom:* Normalna telesna temperatura je regulirana s centrom v hipotalamusu. Vročina se pojavi, ko pride do motnje tega »termostata« v hipotalamusu. Ta dobi sporočilo, da je temperatura telesa nižja kot bi morala biti po nastavitveni točki (ki se je dvignila), in zato sproži mehanizme, ki dvignejo temperaturo. NSAR delujejo tako, da inhibirajo tvorbo PG v hipotalamusu. Med vnetno reakcijo bakterijski endotoksini povzročijo sprostitve pirogena IL-1, ta pa stimulira tvorbo PG-E v hipotalamusu. PG-E povzroči dvig nastavitvene točke centra v hipotalamusu.
- *Protivnetnim učinkom:* NSAR zmanjšujejo v glavnem tiste komponente vnetnega odgovora, v katerih igra glavno vlogo COX-2 (ciklooksigenaza 2). To so npr. vazodilatacija in edem (13). Eikozanoidi so derivati arahidonske kisline, ki je zaestrena z glicerolom v fosfolipidih, gradnikih celičnih membran. Pri vnetju aktivirana citosolna fosfolipaza A2 katalizira reakcijo sproščanja arahidonske kisline v makrofagih, nevtrofilcih, tkivnih bazofilcih, endotelijskih celicah in trombocitih. Arahidonska kislina se v nadaljnji presnovi lahko usmeri bodisi v sintezo PG, prostaciklina in tromboksana, kjer je ključni encim ciklooksigenaza (COX), ali pa v sintezo levkotrienov, kjer je ključni encim lipoksigenaza. Obstajata dve obliki ciklooksigenaze, COX-1 in COX-2. Prvi encim je konstitutiven in je vedno aktiven v želodčni sluznici, v endoteliju žil, v trombocitih in v ledvicah z namenom tvorbe PG, prostaciklina in tromboksana. Drugi pa je inducibilen in se sintetizira predvsem v celicah vnetišča (14).



**Slika 4:** Strukture: A - natrijev salicilat, B - natrijev naproksenat, C - natrijev ibuprofenat (15).

NSAR delimo v dve skupini:

- Neselektivni zaviralci COX oz. klasični NSAR. Naproksen in ibuprofen izkazujejo v *in vitro* pogojih večjo afiniteto do COX-1 kot do COX-2.
- Selektivni zaviralci COX-2 oz koksibi, ki so novejša skupina učinkovin (16).

Najpogostejši neželeni učinek neselektivnih zaviralcev COX so učinki na prebavni trakt. V blagi obliki se kažejo kot dispepsija. Dolgotrajno jemanje neselektivnih NSAR lahko privede do erozij in razjed na želodcu ali dvanajstniku z možnim pojavom resnih zapletov, kot so perforacija, krvavitev in obstrukcija. Mehanizem vzroka pojava neželenih učinkov na prebavni trakt pri neselektivnih zaviralcih COX je moč pojasniti z njihovim perifernim zaviranjem izoencima COX-1, zaradi česar se zmanjša produkcija citoprotektivnih PG v želodcu. Ti PG imajo namreč protisekrecijsko in zaščitno vlogo sluznice v prebavnem traktu. Njihova produkcija pa ni motena pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2 (16).



## 2 NAMEN DELA

V diplomskem delu bomo proučevali fizikalno-kemijske lastnosti vodnih raztopin PVA ob različnih dodatkih natrijevega klorida, natrijevega salicilata, natrijevega ibuprofenata in natrijevega naproksenata. Glavni cilj raziskovanja bo ugotoviti ali (in v kolikšni meri), dodatek soli spremeni lastnosti polimernih raztopin, ki so pomembne v procesu ES, kar bi posledično vplivalo na pripravo NV. Vse soli, razen natrijevega klorida, spadajo v skupino NSAR. Te se pogosto sistemsko uživajo, saj so spremljevalke celjenja najrazličnejših ran, tudi bolečine in vnetja, NV z učinkovino pa bi omogočala lokalno dostavo le-teh.

Izbrali bomo 8 % vodno raztopino PVA, ki se je v predhodnih raziskavah na Fakulteti za farmacijo izkazala za najbolj optimalno koncentracijo za pripravo nanovlaken z elektrostatskim sukanjem, saj je omogočeno prepletanje polimernih verig, potiskanje polimerne raztopine skozi iglo pri postopku izdelave NV ni oteženo, pod vplivom napetosti pa nastane stabilen neprekinjen curek. Izhodni raztopini (8 % PVA) bomo dodajali različne količine natrijevega klorida, natrijevega salicilata, natrijevega ibuprofenata in natrijevega naproksenata v koncentracijskem območju med 0.5 do 10 % dodane soli glede na maso suhega PVA. Tako pripravljenim sistemom bomo izmerili gostoto, električno prevodnost, površinsko napetost, viskoznost s kapilarnim in z rotacijskim viskozimetrom, določili elastični in plastični modul ter sipalne (SAXS) spektre pri 25 °C ter iz dobljenih rezultatov sklepali, ali dodana sol vpliva na lastnosti PVA raztopin oz. urejanje molekul v njej.

## 3 EKSPERIMENTALNO DELO

### 3.1 SNOVI

- **Polivinilalkohol Mowiol® 20-89:**  $M_R = 125000 \frac{g}{mol}$ , stopnja hidrolize 98,0 – 98,8 %, stopnja polimerizacije 2800, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemčija.
- **Prečiščena voda.**
- **Natrijev klorid:**  $M_R = 58,44 \frac{g}{mol}$ , vsebnost  $\geq 99,5$  %, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija.
- **Natrijev salicilat:**  $M_R = 160,11 \frac{g}{mol}$ , vsebnost  $\geq 99,5$  % (NT), svetlobno občutljiv, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemčija.
- **Natrijev ibuprofenat:**  $M_R = 228,29 \frac{g}{mol}$ , Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemčija.
- **Natrijev naproksenat:**  $M_R = 252,24 \frac{g}{mol}$ , vsebnost 98,0 – 102,0 %, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemčija.

### 3.2 PRIPRAVA PVA RAZTOPIN

8 % vodno raztopino PVA (m/m) z ustreznim dodatkom učinkovin smo pripravljali iz 12 % raztopine PVA (m/m) z redčenjem. Tako smo natehtali ustrezno količino PVA in ga kvantitativno prenesli v čašo s prečiščeno vodo. Raztopino smo segrevali približno 4 ure pri cca 90 °C ob konstantnem mešanju na magnetnem mešalu. V tem času se je raztopil ves PVA. Čaša je bila pokrita z alu-folijo, da smo čimbolj preprečili izhlapevanje vode. Po končanem raztapljanju PVA smo preverili maso čaše (čaša + magnetno mešalo + 12 % raztopine PVA) in dodali vodo, da je bila masa enaka kot pred segrevanjem. Iz pripravljene in delno ohlajene 12 % raztopine PVA (m/m) smo pripravili 8 % raztopine PVA z ustreznimi dodatki soli (natrijev klorid, natrijev salicilat, natrijev naproksenat, natrijev

ibuprofenat) naslednjih koncentracij: 0, 0.5, 1, 3, 5, 7.5, in 10 % glede na maso suhega polimera. Pripravljeni 12 % raztopini PVA smo nato dodali ustrezno količino vode z dodano izbrano soljo. Količino soli smo izračunali glede na maso suhega PVA, ki je prisoten v dani količini končne raztopine 8 % raztopine PVA. Primer izračuna priprave 8 % vodne raztopine PVA z dodatki soli:

- Želimo pripraviti 70 g 8 % vodne raztopine PVA:

$$m_{\text{PVA}} = 0,08 \times 70 \text{ g} = 5,6 \text{ g}$$

$$100 \text{ g} \dots\dots\dots 12 \text{ g}$$

$$X \dots\dots\dots 5,6 \text{ g} \qquad X = 46,67 \text{ g } 12 \% \text{ vod. razt. PVA}$$

$$12 \% \text{ vod. razt. PVA} + \text{H}_2\text{O} = 70 \text{ g } 8 \% \text{ vod. razt. PVA}$$

$$m_{\text{vode}} = 70 \text{ g} - 46,67 \text{ g} = 23,33 \text{ g}$$

- Priprava 12 % vodne raztopine PVA:

$$m_{12\% \text{ PVA}} = 7 \times 46,67 = 326,69 \text{ g}$$

Pripravimo večjo količino in sicer 350 g 12 % vodne raztopine PVA.

$$12 \text{ g} \dots\dots\dots 100 \text{ g}$$

$$X \dots\dots\dots 350 \text{ g} \qquad X = 42 \text{ g suhega PVA}$$

- Masa soli izračunana glede na maso polimera:

$$0.5 \%: m = (0.5/100) \times 5,6 = 0,028 \text{ g}$$

$$1 \%: m = 0,056 \text{ g}$$

$$3 \%: m = 0,168 \text{ g}$$

$$5 \%: m = 0,28 \text{ g}$$

$$7.5 \%: m = 0,42 \text{ g}$$

$$10 \%: m = 0,56 \text{ g}$$

- Ker bi težko in nenatančno natehtali zgoraj izračunane mase soli, računane glede na maso suhega polimera, in dodali vodo do mase 23,33 g, smo pripravili osnovni raztopini dane soli in sicer 1 in 2.5 %. Dodatki osnovne raztopine:

1 % osnovna raztopina soli:

$$0.5 \%: m = (0,028 \times 100) / 1 = 2,8 \text{ g}$$

$$1 \%: m = 5,6 \text{ g}$$

$$3 \%: m = 16,8 \text{ g}$$

2.5 % osnovna raztopina soli:

$$5 \%: m = (0,28 \times 100) / 2,5 = 11,2 \text{ g}$$

$$7.5 \%: m = 16,8 \text{ g}$$

10 %: m = 22,4 g

Tako smo v čaše natehtali izračunane količine osnovne raztopine in dodali vodo do mase 23,33 g. V stekleničke smo natehtali 46,67 g 12 % vodne raztopine PVA, dodali vsebino čaše (masa je 23,33 g: osnovna raztopina + voda) in magnetno mešalo. Tako pripravljene raztopine smo pustili ob konstantnem mešanju še nadaljnjih 24 ur pri sobni temperaturi, nato pa je sledila karakterizacija raztopin.

Pripravljene vodne raztopine 8 % PVA, v celotnem koncentracijskem območju, ob dodatkih natrijevega klorida in natrijevega salicilata so bile bistre. Stekleničke z raztopinami natrijevega salicilata smo zaščitili pred svetlobo, saj je ta spojina po nekaterih literarnih podatkih občutljiva na svetlobo. Raztopine ob dodatku natrijevega naproksenata so postale motne. Že ob najnižjem, 0,5 %, dodatku, je prišlo do rahle motnosti, ta motnost pa se je nato ohranila tudi pri dodatku ostalih koncentracij; slika 5. V nobenem primeru pa niti s prostim očesom niti ne po opravljenih vseh meritvah, po cca 7 dneh nismo opazili kristalčkov, kar velja tudi za ostale dodatke drugih soli.



**Slika 5:** 8 % raztopine PVA ob dodatkih natrijevega naproksenata.

Do pojava motnosti je prišlo tudi pri 8 % vodni raztopini PVA ob dodatku natrijevega ibuprofenata. Čisto rahla, komaj opazna motnost se je pojavila pri 3 % dodatku učinkovine, pri višjih dodatkih pa je bila motnost dobro opažena in vedno bolj izrazita; slika 6.



*Slika 6: 8 % raztopina PVA ob različnih dodatkih natrijevega ibuprofenata.*

### **3.3 METODE**

Priprava raztopin in izvajanje meritev na reometru je potekalo na Fakulteti za farmacijo, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, ostale parametre pa smo merili na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo, Katedra za fizikalno kemijo. En dan smo potrebovali za pripravo raztopin, naslednji dan smo merili viskoznost z rotacijskim viskozimetrom ter elastični in plastični modul, dan kasneje viskoznost s Cannon-Fenskejevim viskozimetrom in gostoto ter pripravili vzorce za SAXS meritve, še dan kasneje pa smo izmerili prevodnost in površinsko napetost.

Pri pripravi raztopin in pri merjenju vseh parametrov smo morali biti zelo pozorni na čiščenje steklovine in pribora, saj se raztopina PVA močno oprime steklovine in jo je potrebno zelo dobro očistiti. V nasprotnem primeru lahko onesnažimo naslednji vzorec in s tem dobimo napačno merjene vrednosti. Za čiščenje smo uporabljali navadno in destilirano vodo. Najbolj hitro in temeljito smo očistili, če je bila le-ta topla. Steklovino smo hitreje osušili s spiranjem z etanolom in nadaljnjim sušenjem z okolnim ali segretim zrakom (sušilec za lase). Kot bomo videli v nadaljevanju, smo pri nekaterih metodah preverjali tudi čistost aparature in se na tak način prepričali, če smo jo predhodno dovolj dobro očistili.

### 3.3.1 Merjenje gostote

V farmaciji srečamo gostoto predvsem pri obravnavi prahov v kombinaciji s poroznostjo, velikostjo, porazdelitvijo velikosti in kristalno strukturo delcev. Poznavanje gostote je pomembno pri izdelavi farmacevtskih oblik (tablete, kapsule), saj lahko tako s podatki o gostotah praškastih trdnih snovi sklepamo in napovedujemo njihovo obnašanje v različnih tehnoloških procesih. Določanje gostote pa je lahko tudi preprost pristop za ugotavljanje vrste snovi in njihove čistote (17). Gostota  $\rho$  neke snovi je definirana kot količnik mase  $m$  in volumna  $V$ :

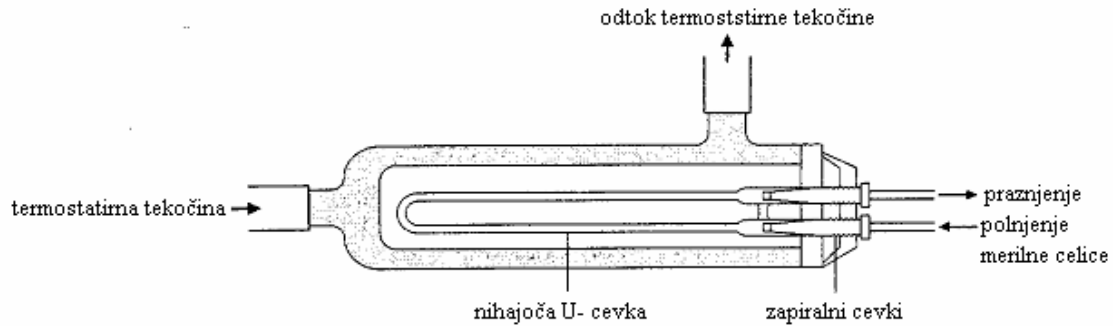
$$\rho = \frac{m}{V} \quad (\text{enačba 1})$$

V tem delu smo gostoto pripravljenih raztopin merili z Anton Paar gostotomerom DMA 5000 (Anton Paar, Graz, Avstrija) pri  $25,00 \pm 0,01$  °C; slika 7.



**Slika 7:** Gostotomer DMA 5000.

Delovanje gostotomera temelji na nihanju tanke borosilikatne steklene cevke v obliki črke U pri karakteristični frekvenci. Shemo celice z nihajočo U-cevko lahko vidimo na sliki 8.



**Slika 8:** Shema celice z nihajočo U-cevko za merjenje gostote (18).

U-cevko smo pred pričetkom merjenja vzorcev dobro očistili s trikrat destilirano vodo in izmerili gostoto vode pri 25 °C ter primerjali z literaturnim podatkom, ki znaša  $\rho_{\text{voda}}^{25^{\circ}\text{C}} = 0,997043 \pm 0,000006 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ . Z merjenjem gostote vode pri 25 °C smo preverili, če je omenjena cevka dovolj čista. Nato smo cevko sprali z etanolom in jo osušili s prepihanjem zraka. Gostotomer ima črpalko, s pomočjo katere z okolnim zrakom prepriha in osuši cevko. Pri vnašanju vzorca v cevko z injekcijsko brizgo smo pazili, da niso nastali mehurčki, saj bi ti močno vplivali na meritev. Za vsako raztopino smo opravili štiri meritve (dvakratni vnos vzorca) in po vsaki meritvi ponovili čiščenje s trikrat destilirano vodo, spiranjem z etanolom za hitrejšo sušenje in prepihanjem z okolnim zrakom. Karakteristična frekvenca nihanja U-cevke se spreminja in je odvisna od gostote vzorca. Naprava nam z natančnim določanjem karakteristične frekvence in matematično pretvorbo določi gostoto vzorca, ki ga merimo (19).

### 3.3.2 Merjenje električne prevodnosti

Merjenje električne prevodnosti raztopin elektrolitov spada med najnatančnejše merilne tehnike. Močni elektroliti so snovi, ki so v raztopini in v talini v obliki ionov in prevajajo električni tok. V nasprotju s šibkimi so močni elektroliti v raztopini v popolnoma ionski obliki. Z disociacijo elektrolita v topilu nastanejo ioni, pri čemer postane sistem elektronevtralen (20).

Upornost je lastnost snovi, da se upira prevajanju električnega toka. Upornost homogenega telesa lahko zapišemo kot

$$R = \beta \frac{d}{S} \quad (\text{enačba 2})$$

$R$  ... upornost telesa [ $\Omega$ ],

$\beta$  ... specifična upornost telesa; običajno označujemo z  $\rho$ , vendar imamo to oznako uporabljeno že za gostoto, zato smo si izbrali  $\beta$  [ $\Omega\text{m}$ ],

$S$  ... presek [ $\text{m}^2$ ],

$d$  ... dolžina telesa [m].

Električna prevodnost je obratna vrednost električne upornosti:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{\beta} \frac{S}{d}. \quad (\text{enačba 3})$$

Namesto specifične upornosti za raztopine podajamo recipročno vrednost – specifično prevodnost  $\kappa$ , ki jo določamo s pomočjo celic za merjenje upornosti (prevodnosti) raztopin. Le-te imajo konstantno razmerje  $\frac{d}{S}$ , ki ga označimo s konstanto celice  $B$ . Enačbo 3 sedaj lahko zapišemo kot

$$\frac{1}{R} = \kappa \frac{S}{d} = \frac{\kappa}{B} \quad (\text{enačba 4})$$

$\kappa$  ... specifična prevodnost  $\left[ \frac{1}{\Omega \cdot \text{cm}} = \frac{S}{\text{cm}} \right]$ ,

$B$  ... konstanta celice [ $\text{cm}^{-1}$ ] (21).

Električno prevodnost pripravljenih raztopin smo merili s konduktometrično celico InLab731 (za močne elektrolite) in konduktometrom Mettler Toledo »Seven Easy«; slika 9. Pred merjenjem smo konstanto celice preverili z meritvijo specifične prevodnosti 0,02 M raztopine kalijevega klorida (KCl). Če bi bila vrednost  $B = 1 \text{ cm}^{-1}$ , bi izmerili



»teoretično« vrednost  $\kappa_{\text{teor}} = 2,768 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ . Z uporabljenico celico smo 0,02 M raztopini KCl izmerili  $\kappa_{\text{izm}} = 5,20 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ , kar pomeni, da je vrednost konstante  $B < 1 \text{ cm}^{-1}$ , točneje  $B = 0,532 \text{ cm}^{-1} \left( B = \frac{\kappa_{\text{teor}}}{\kappa_{\text{izm}}} \cdot \text{cm}^{-1} \right)$ .

Tako določeno vrednost konstante celice smo potem pred pričetkom meritev vsakokrat vnesli v konduktometer. Vsako raztopino smo predhodno termostatirali v termostatu Julabo pri  $25,00 \pm 0,05 \text{ }^\circ\text{C}$ . Vrednost prevodnosti smo zabeležili šele, ko je tudi temperatura na konduktometru dosegla in ohranjala  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Izvedli smo eno meritev vsake raztopine.



**Slika 9:** Aparatura za merjenje prevodnosti.

### 3.3.3 Merjenje površinske napetosti

Vsako molekulo v tekočini privlačijo sosednje molekule. Sile med molekulami so močne, imajo pa kratek doseg. Rezultanta vseh sil je v časovnem povprečju enaka 0, če je molekula globoko v notranjosti homogene tekočine. Drugače je pri molekulah na površini. Nanje delujejo močne sile notranjih molekul, ki jih zelo razredčene molekule v plinski fazi ne morejo kompenzirati. Zato kaže rezultanta vseh sil, ki delujejo na poljubno molekulo na površini, v notranjost tekočine. Molekule na površini sledijo tej rezultanti in stalno

prehajajo iz površine tekočine v njeno notranjost. Končni rezultat takšnega bega površinskih molekul v notranjost tekočine je ta, da zavzame tekočina najmanjšo možno površino. Navzven se to kaže kot sila v površini, ki vleče površino skupaj, oziroma se upira njenemu povečanju. Sila v površini med tekočo in plinsko fazo, ki deluje pravokotno na dolžinsko enoto površinskega roba, se imenuje površinska napetost:

$$\gamma = \frac{F}{l} \quad \text{(enačba 5)}$$

$$\gamma \dots \text{površinska napetost} \left[ \frac{N}{m} \right]$$

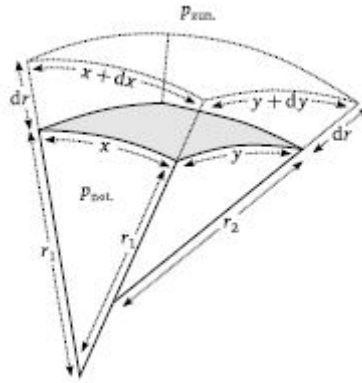
$F$  ... sila [N]

$l$  ... dolžina [m] (21).

Površinsko napetost lahko definiramo: če želimo površino tekočine povečati, moramo iz njene notranjosti dovesti nove molekule. Delo  $dw$ , ki ga pri tem opravimo, je sorazmerno s povečanjem površine  $dS$ :

$$dw = \gamma dS. \quad \text{(enačba 6)}$$

Zaradi površinske napetosti ima vsaka tekočina na fazni meji težnjo po največjem zmanjšanju površine, zato kapljice, ki se nahajajo v plinski fazi, skušajo zavzeti kroglasto obliko, ker ima ta najmanjše razmerje med površino in volumnom. Če želimo opisati merjenje površinske napetosti, si lahko pomagamo z opisom kapljice. Obravnavajmo kapljico, znotraj katere je tlak  $p_{not}$  in se nahaja v plinski fazi pri temperaturi  $T$  in tlaku  $p_{zun}$ . Površino kapljice lahko opišemo kot ploskev, definirano z dvema krivinskima radijema  $r_1$  in  $r_2$ ; slika 10.



Slika 10: Površinski element med dvema fazama (20).

V primeru, da povečamo tlak znotraj kapljice na  $p_{not} + dp$ , se omenjena ploskev pomakne v smeri sile tlaka za majhen odmik  $dr$  in posledično povečanje površine ploskve za  $dS$  zapišemo:

$$dS = (x + dx)(y + dy) - xy = xdy + ydx + dxdy \approx xdy + ydx. \quad (\text{enačba 7})$$

Pri čemer upoštevamo dejstvo, da je člen  $dxdy$  zanemarljiv v primerjavi z ostalimi členi. S primerjavo podobnih trikotnikov dobimo naslednje enačbe:

$$\frac{x + dx}{r_1 + dr} = \frac{x}{r_1} \quad \text{lahko zapišemo:} \quad dx = \frac{xdr}{r_1} \quad (\text{enačba 8})$$

$$\frac{y + dy}{r_2 + dr} = \frac{y}{r_2} \quad \text{lahko zapišemo:} \quad dy = \frac{ydr}{r_2} \quad (\text{enačba 9})$$

in od tod

$$dS = xy \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) dr = S \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) dr. \quad (\text{enačba 10})$$

Pri povečanju tlaka v kapljici na  $p_{not} + dp$  se ustrezno poveča tudi volumen kapljice za  $dV = Sdr$ . Delo  $dw$ , ki ga volumski element pri tem prejme, izrazimo kot

$$dw = (p_{not} + dp)dV - p_{zun}dV = (p_{not} - p_{zun})dV = \Delta p dV = \Delta p Sdr, \quad (\text{enačba 11})$$

pri čemer prispevek  $dpdV$  zanemarimo, razliko tlakov znotraj in zunaj kapljice pa označimo z  $\Delta p$ . Seveda mora biti prejeta delo  $dw$  enako delu  $dw_s$ , potrebnemu za ustrezno povečanje površine kapljice za  $dS$ :

$$dw_s = \gamma dS, \quad (\text{enačba } 12)$$

kar ob upoštevanju enačb 10, 11 in 12 vodi do t.i. Laplaceove enačbe:

$$\Delta p = \gamma \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right). \quad (\text{enačba } 13)$$

Za kroglasto ploskev ( $r_1 = r_2 = r$ ) velja zveza:

$$\Delta p = \frac{2\gamma}{r} \quad (20, 22). \quad (\text{enačba } 14)$$

Kot vidimo iz enačbe 14, je razlika tlakov  $\Delta p$  večja, če je površinska napetost gladine večja in če je gladina bolj zakrivljena (manjši polmer zakrivljenosti) (23).

Najpomembnejši načini merjenja površinske napetosti so:

- dvig v kapilari: izmerimo višino, do katere se dvigne tekočina v kapilari,
- manometrični način: izmerimo tlak, ki je potreben za tvorbo plinskega mehurčka v tekočini,
- stalagmometrični: kjer določimo maso oziroma volumen tekočinske kaplje,
- tenziometrični: izmerimo silo, ki je potrebna, da se kovinski obroček odtrga od površine tekočine (21) in
- Wilhelmyjeva metoda s ploščico: temelji na merjenju sile pri vleku ploščice iz tekočine (17).

Površinsko napetost obravnavanih raztopin smo merili s Krüss procesorskim tenziometrom K10T (Krüss GmbH, Nemčija), slika 11, z Wilhelmyjevo metodo plošč. Raztopine smo predhodno termostatalirali pri  $25,0 \pm 0,1$  °C. Pomembno je bilo, da je bila platinasta ploščica dovolj očiščena z destilirano vodo ter prežarjena na plinskem gorilniku. Na takšen način

smo še dodatno odstranili morebitne še prisotne nečistoče na platinasti ploščici. Pred vsako meritvijo raztopine smo izmerili tudi površinsko napetost vode ( $71,99 \pm 0,05 \frac{miliN}{m}$  pri 25 °C) in s tem preverili, če je bila platinasta ploščica dovolj čista. Med meritvijo je bila platinasta ploščica potopljena v tekočino. Tenziometer je izmeril vlečno silo  $F$  tekočine na ploščico in iz znane dolžine platinaste ploščice  $l$  izračunal površinsko napetost:

$$\gamma = \frac{F}{2l} \left[ \frac{miliN}{m} \right]. \quad (\text{enačba 15})$$

Zabeležili smo najvišjo izmerjeno vrednost (izvedli smo po eno meritev za vsako raztopino), ki je bila zabeležena na prikazovalniku, saj je potem pričela vrednost površinske napetosti naglo padati.



**Slika 11:** *Tenziometer Kriiss.*

### 3.3.4 Reološke lastnosti

Reologija je veda o deformaciji, preoblikovanju in toku kapljev in pod vplivom napetosti mehanskih sil na enoto ploskve. Ima pomembno mesto v farmaciji in kozmetiki, saj (17) preučevanje reološkega obnašanja različnih realnih materialov, tekočin in poltrdnih snovi, ki v večini ne izkazujejo lastnosti Newtonovskih tekočin oziroma elastičnih trdnih teles, postaja vedno pomembnejše predvsem na področju optimizacije procesov, kontrole

kakovosti, tako vstopnih surovin kot izstopnih produktov, in pri formulaciji novih ter pri razvoju že obstoječih produktov (24). Sisteme v grobem razdelimo na:

- idealne ali Newtonske: to so idealizirane tekočine, pri katerih je viskoznost neodvisna od delovanja sile na sistem in
- realne ali Nenevtonske: sem spadajo realne kapljevine, poltrdni in trdni sistemi. Njihova viskoznost je odvisna od obremenitve, kar pomeni od delovanja mehanske sile na sistem (17).

Različni deli tekočine se v splošnem gibljejo z različnimi hitrostmi, kar pomeni, da se sosednje tekočinske plasti gibljejo relativno druga glede na drugo. Zaradi tega se med njimi izrazi t.i. notranje trenje ali viskoznost, ki je tem močnejše, čim večja je razlika hitrosti sosednjih plasti, to je čim bolj se hitrost tekočine spreminja s krajem. Viskoznost je posledica medmolekulskih sil, s katerimi molekule iz ene plasti učinkujejo na molekule iz sosednje plasti, ter posledica preskakovanja molekul iz hitrejše plasti v počasnejšo in obratno. Oboje skupaj povzroča, da hitrejša plast »vleče« počasnejšo s seboj z viskozno silo  $F$ , ob enem pa počasnejša plast zadržuje hitrejšo z enako veliko silo (23).

Predstavljajmo si tekočino med dvema vodoravnima ploščama s površino  $S$  in medsebojno razdaljo  $x$ . Spodnja plošča naj miruje, zgornjo pa vlecimo v vodoravni smeri s stalno hitrostjo. Za premikanje zgornje plošče je potrebna sila  $F$ , ki ji pravimo strižna ali viskozna sila. Spodnja plošča prek vmesnih tekočinskih plasti zavira gibanje zgornje plošče. Plast ob spodnji plošči miruje, plast ob zgornji pa se premika z isto stalno hitrostjo  $v$  kot sama plošča, medtem ko se vmesne plasti premikajo s hitrostjo, ki je premosorazmerna njihovi razdalji od spodnje plošče. Viskozna sila je tem večja, čim večja je hitrost  $v$  zgornje plošče glede na spodnjo, čim večja je površina plošče in tekočine  $S$  ter čim manjša je oddaljenost med tekočinskimi plastmi  $x$  (razdalja med ploščama):

$$F = \eta \cdot S \frac{v}{x} \quad (\text{enačba 16})$$

$$\eta \dots \text{viskoznost tekočine} \left[ \frac{Ns}{m^2} = \frac{kg}{ms} = Pa \cdot s \right].$$

Enačbo 16 lahko zapišemo tudi:

$$\frac{F}{S} = \eta \frac{v}{x}, \quad (\text{enačba } 17)$$

$\frac{F}{S}$  ... strižna napetost, ki jo označimo tudi  $\tau$

$\frac{v}{x}$  ... strižna hitrost oziroma gradient hitrosti, označimo tudi  $D$ .

Iz enačbe 17 vidimo, da je strižna napetost premo sorazmerna strižni hitrosti.

Enačbo 17 lahko zapišemo tudi bolj splošno. V tekočini med ploščama si zamislimo dve plasti, ki sta vzporedni s ploščama, razdalja med njima naj bo do  $dx$ , njuni hitrosti pa  $v$  in  $v + dv$ . Strižna hitrost je tedaj  $\frac{dv}{dx}$ , enačbo 17 pa lahko zapišemo v obliki:

$$\frac{F}{S} = \eta \frac{dv}{dx} \quad (21). \quad (\text{enačba } 18)$$

Običajno definiramo dve viskoznosti:

- *Dinamična viskoznost*  $\eta$  je sorazmernostni faktor med strižno napetostjo  $\tau$  in strižno hitrostjo  $D$  in predstavlja notranjo upornost tekočine pri pretakanju:

$$\frac{F}{S} = \eta \frac{dv}{dx} \Rightarrow \tau = \eta D \quad (\text{enačba } 19)$$

$\tau$  ... strižna napetost

$D$  ... strižna hitrost

$\eta$  ... dinamična viskoznost  $\left[ P_s \cdot s = \frac{kg}{m \cdot s} \right]$  (17).

- *Kinematična viskoznost*  $\nu$  je kvocient med dinamično viskoznostjo  $\eta$  in gostoto sistema  $\rho$  pri točno določeni temperaturi:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (\text{enačba } 20)$$

$$\nu \dots \text{kinematična viskoznost} \left[ \frac{m^2}{s} \right]$$

$$\rho \dots \text{gostota preiskovane raztopine} \left[ \frac{kg}{m^3} \right] \quad (17).$$

Metod za merjenje viskoznosti je precej, vendar jih je le nekaj pogosteje v rabi. Te odlikujeta preprostost in natančnost, primerne pa so tudi za matematično obdelavo. Za uspešno merjenje je nadalje potrebno, da je gibanje tekočine laminarno. Če se namreč med gibanjem tekočinske plasti mešajo in nastajajo vrtinci, je gibanje turbolentno, tedaj pa preproste zveze ne veljajo več. Med metode, ki izpolnjujejo zahteve po laminarnem toku, sodijo naslednje:

- pretok skozi kapilaro: merimo pretok tekočine skozi kapilaro (Cannon-Fenskejev, slika 12, Ostwaldov in Ubbelohdejev viskozimeter),
- padanje kroglice v tekočini: merimo hitrost kroglice, ki pada ali se vali v tekočini (Hoepplerjev viskozimeter),
- določanje z rotacijskimi viskozimetri: merimo navor valja pri rotaciji v tekočini (cilindrični viskozimeter) (17, 21).



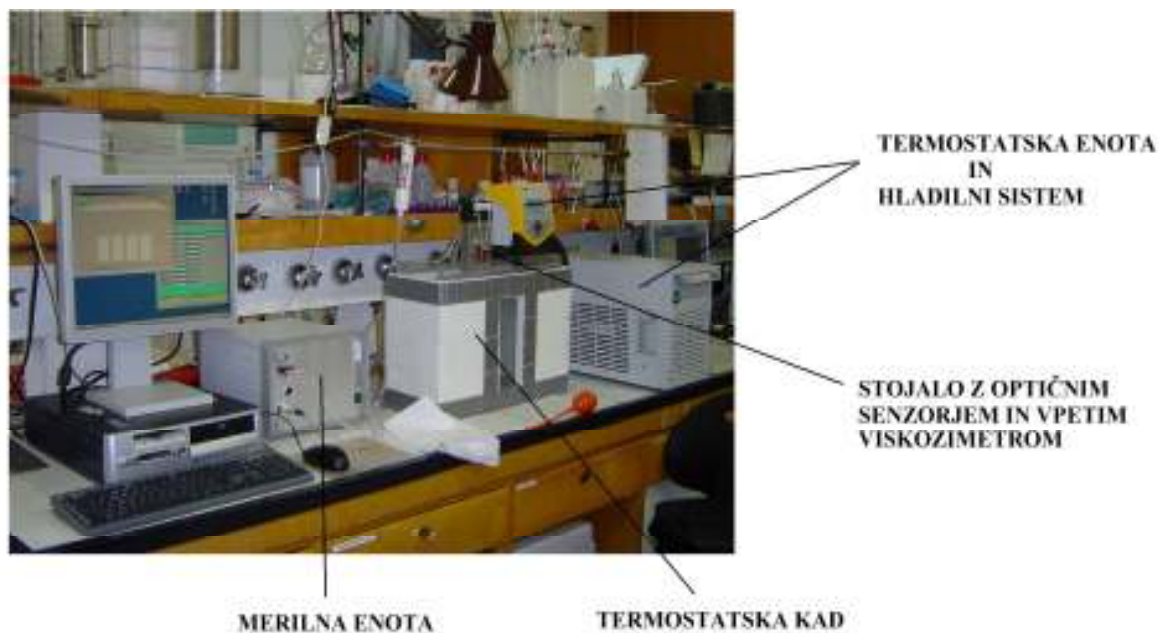
**Slika 12:** Cannon-Fenskejev viskozimeter (25).

### 3.3.4.1 Merjenje viskoznosti s kapilarnim viskozimetrom

V diplomskem delu smo viskoznost raztopin merili s Cannon-Fenskejevim viskozimetrom, slika 12, ki je bil potopljen v termostatsko kad, katere temperaturo  $25,00 \pm 0,01 \text{ } ^\circ\text{C}$  je uravnavala termostatska enota (Lauda ECO SILVER) s hladilnim sistemom (Lauda DLK 10); slika 13. Termostatirali smo približno 5 min. Viskozimeter je bil vpet v stojalo z optičnim senzorjem, ki je preko merilne enote, ViscoSystem<sup>®</sup> AVS 370, meril pretočni čas raztopine v viskozimetru. Signali so se prenesli na računalnik, od koder smo lahko s pomočjo programa WinVisco na monitorju sledili izvedbi eksperimenta. Za vsako raztopino smo izvedli 5 ponovitev z dopustno maksimalno deviacijo v pretočnem času  $\pm 1$



% . Instrument je samodejno ponovil meritev v primeru, ko je izmerjena vrednost pretočnega časa odstopala od dovoljene maksimalne deviacije. Tako je meril do maksimalnega števila ponovitev 10 tako dolgo, dokler ni bilo izvedenih pet meritev z ustrežno deviacijo. Zabeležili smo izmerjene vrednosti in izračunali povprečni pretočni čas ter izračunali kinematično in dinamično viskoznost.



Slika 13: Celotna aparatura za merjenje viskoznosti.

Kinematično viskoznost v  $\left[ \frac{m^2}{s} \right]$  raztopin smo izračunali s pomočjo enačbe:

$$v = K \cdot t, \quad (\text{enačba 21})$$

$K$  ... konstanta viskozimetra, ki je znašala za naš viskozimeter

$$K = 1,105 \frac{mm^2}{s^2},$$

$t$  ... pretočni čas [s] raztopine v viskozimetru, ki smo ga izmerili.

Izračunano kinematično viskoznost  $v$  smo uporabili pri izračunu *dinamične viskoznosti*  $\eta$

$$\left[ Ps \cdot s = \frac{kg}{m \cdot s} \right] \text{ po naslednji enačbi:}$$

$$\eta = \nu \cdot \rho, \quad (\text{enačba 22})$$

$\rho$  ... gostota preiskovane raztopine, izmerjena z gostotomerom  $\left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \right]$ .

Tudi tu smo morali paziti, da ob polnjenju viskozimetra z raztopino (8 mL) nismo vnesli mehurčkov, saj bi tako merili napačen pretočni čas. Po vsaki končani meritvi smo odstranili viskozimeter iz kopeli in stojala z optičnim senzorjem. S pomočjo vodne črpalke smo izsesali merjeno raztopino iz viskozimetra in temeljito sprali s trikrat destilirano vodo ter etanolom, ki je služil za hitrejšo sušenje viskozimetra. Viskozimeter smo pustili na vodni črpalki in sušenje pospešili s sušilcem za lase.

### 3.3.4.2 Merjenje viskoznosti z rotacijskim viskozimetrom

Merilni sistem rotacijskih viskozimetrov je sestavljen iz dveh delov, pri čemer eden miruje, drugi rotira. Sistem deluje tako, da rotirajoči del senzorskega sistema poganja motor (24). Z reometrom Physica MCR 301 (Anton Paar, Graz, Avstrija), slika 14, s senzorskim sistemom stožec-plošča smo opravili dve vrste reoloških meritev raztopin PVA:

- *rotacijski test*, s katerim smo določili viskoznost ter
- *oscilacijski test*, s katerim smo določili elastični  $G'$  in plastični  $G''$  modul raztopine.

Uporabili smo stožec CP50-2 (polmer stožca 24,981 mm, kot stožca 2,001°, volumen vzorca cca 1,5 ml) in merili pri  $25,0 \pm 0,1$  °C. Meritve smo izvedli tako, da smo na termostatorano ploščo nanegli vzorec, spustili stožec do plošče (špranja širine 0,209 mm) in odvečni vzorec odstranili s papirnato brisačo, tako da ta ni segal čez rob. Potek meritve je bil voden z računalniškim programom Rheo-logic, ki omogoča sproten prikaz točk na zaslonu ter izpis meritev v obliki grafov in preglednic. Pri rotacijskem testu smo merili viskoznost v odvisnosti od strižne hitrosti v intervalu od 1 do 100 s<sup>-1</sup>. Vrednost viskoznosti smo zabeležili pri najnižji strižni hitrosti (1 s<sup>-1</sup>). Za vsak vzorec smo opravili po dve meritvi.



**Slika 14:** *Reometer Physica MCR 301.*

### **3.3.4.3 Merjenje viskoelastičnosti z oscilacijsko reometrijo**

Večina polimernih raztopin ima viskoelastične lastnosti, notranja mikrostruktura takšnih sistemov pa zavzame pri pogojih mirovanja energetsko najugodnejše stanje. Ko tak sistem obremenimo, se pojavi deformacija, ki do neke mere linearno narašča z vneseno silo. Po deformaciji termodinamske sile v sistemu težijo k povrnitvi mikrostrukture v ravnotežno stanje, to je pred mirovanjem. V tem primeru govorimo o izvoru elastičnosti v strukturnih sistemih, ki teži v smeri povrnitve v začetno lego. Če pa se pri procesu le delež energije shrani, delež pa porabi za preoblikovanje sistema, je to izvor plastičnosti. Meritve viskoelastičnih lastnosti izvajamo pri pogojih majhnih strižnih deformacij, s čimer zagotovimo odziv snovi na strižno silo v območju linearnega viskoelastičnega odziva (LVE) (24, 26).

Oscilacijski testi omogočajo določitev elastične in viskozne oz. plastične komponente viskoelastične snovi. Pri tem se strižna deformacija s časom spreminja sinusno z določeno frekvenco in amplitudo. Ker so viskoelastične lastnosti odvisne od časovnega poteka strižne deformacije, lahko s spreminjanjem frekvence oscilacije enostavno spremenimo časovni potek strižne deformacije v določenem frekvenčnem intervalu. Pri oscilacijskih testih predstavlja nastavljena strižna deformacija merilnega sistema vsiljeno nihanje, pri čemer je odziv snovi na deformacijo periodično nihanje strižne napetosti z določeno

frekvenco in amplitudo. *Elastični modul*  $G'$  je modul shranjene energije, ki se obnovi pri vsakem ciklu aplikacije deformacije in je prisoten v fazi z vsiljeno strižno deformacijo, *viskozni ali plastični modul*  $G''$  pa je modul energetskih izgub, zlasti v obliki toplote, prisoten izven faze deformacije (24, 26).

Za določevanje oscilacijskih reoloških lastnosti snovi moramo najprej opredeliti območje LVE, saj so v tem frekvenčnem območju reološke lastnosti neodvisne od amplitude strižne deformacije ali napetosti, kar praktično pomeni, da ne prihaja do sprememb v strukturi preučevanega sistema. Nad določeno kritično vrednostjo začno z naraščajočo amplitudo deformacije  $G'$  in  $G''$  padati, to pa kaže, da je reološko obnašanje testirane snovi prešlo iz linearnega v nelinearen viskoelastičen odziv (24, 26).

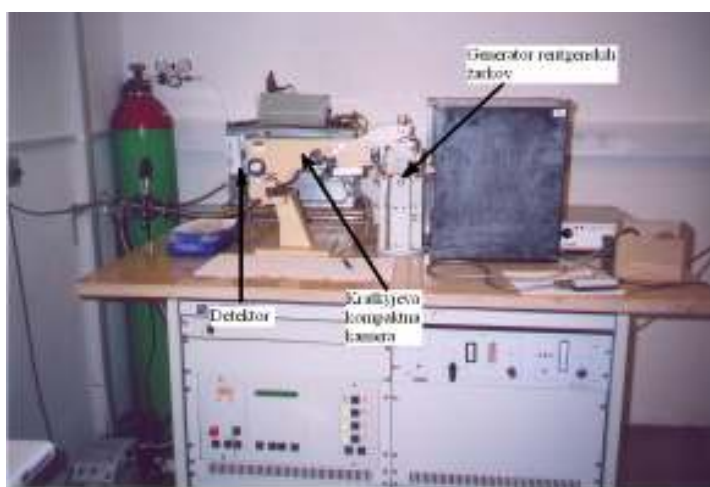
Z reometrom Physica MCR 301 s senzorskim sistemom stožec-plošča smo najprej izvedli amplitudni test pri konstantni frekvenci oscilacije  $10 \frac{rad}{s}$ , ter tako določili območje LVE kjer smo nadalje izvajali frekvenčne teste. Postopek nanosa vzorca in izvedba meritev so potekale enako kot merjenje viskoznosti z rotacijskim viskozimetrom in ravno tako smo izvedli po dve meritvi za vsak vzorec.

### **3.3.5 Ozkokotno sipanje rentgenskih žarkov (ang. Smal Angle X-ray Scattering (SAXS))**

SAXS je posledica nehomogenosti v elektronski gostoti koloidnih velikosti. Zato je SAXS metoda za raziskovanje neperiodičnih strukturnih lastnosti koloidnih dimenzij, to je od nekaj nm do več sto nm. V to območje dimenzij spadajo npr. biološki sistemi (proteini, nukleinske kisline ter nukleoproteini, lipoproteini, membrane), naravni in sintetski polimeri v raztopini ali v trdnem stanju, anorganske substance (steklo, zlitine) in skupki manjših molekul v raztopini, imenovani miceli (milo, detergenti). Osnovno fizikalno ozadje je pri SAXS enako kot pri širokokotnem sipanju (ang. Wide Angle X-ray Scattering (WAXS)). Rentgenska svetloba v obeh primerih vzbudi nihanje elektronov v vzorcu, ki zato, kot vsaki pospešujoči se nabiti delci, sevajo sekundarne valove iste frekvence. Interferenca teh je na velikih razdaljah odvisna od njihovih faznih razlik, te pa od prostorske razporeditve

sipalnih centrov, torej od elektronov. Pri WAXS gre za periodično trodimenzionalno ureditev sipalnih centrov (delcev) z velikim številom ponovitev, kar najdemo v kristalih. Pri SAXS pa delci, v našem primeru makromolekule, niso urejeni periodično niti glede na medsebojno razdaljo niti glede na medsebojno orientacijo. Sipalni centri so torej neorientirani, neperiodični in omejeni v svoji velikosti. Zaradi omenjenih razlik v sipalnih vzorcih je kotna odvisnost intenzitete sipanja, ki je rezultat eksperimenta v obeh primerih, pri SAXS drugačna kot pri WAXS. Medtem ko pri WAXS (kristalografija) dobimo ostre lise na diskretnih mestih v širokem območju kotov, je pri SAXS kotni potek intenzitete zvezen in omejen na majhne kote (27).

SAXS meritve smo izvedli z evakuirano *Kratkyjevo kompaktno kamero* (Anton Paar, Graz, Avstrija) z blokvnim kolimacijskim sistemom, pritrjenim na konvencionalni generator rentgenskih žarkov (AXS Bruker, Karlsruhe, Nemčija), slika 16. *Generator rentgenskih žarkov* je bil opremljen z zaprto rentgensko cevjo za odstranitev Cu K $\beta$  linije z nikljevim filtrom pri valovni dolžini 0,154 nm. Pri vseh opravljenih meritvah je bila napetost med katodo in anodo v rentgenski cevi konstantna in je znašala 40 kV, tok za gretje katode pa 35 mA. Tako je bila operativna moč generatorja 40 kV x 35 mA, kar znaša 1,4 kW. Vzorec smo dali v standardno kvarčno kapilaro in jo vpeli v termostatisirani nosilec, ki je v središču rentgenskega žarka. Intenziteto sipanja smo merili s pozicijsko občutljivim *detektorjem* PSD 50m (M. Braun, Garsching, Nemčija), pri katerem gre za istočasno detekcijo sipanja v celotnem območju kotov. Vse meritve smo izvajali pri 25,00  $\pm$  0,1 °C. Čas meritve za vsako pripravljeno raztopino je bil 3600 s. Kapilaro je bilo potrebno pred vsako meritvijo dobro očistiti in posušiti.



**Slika 15:** Sistem za ozkokotno rentgensko sipanje.

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

V današnjem času so trendi po sodobnem in pacientu prijaznem celjenju ran vse večji. Sodobne obloge za celjenje ran naj bi aktivno posegale v proces celjenja ter ga spodbudile, od njih pa se pričakuje tudi čim večjo kompatibilnost s samim telesom. Ena izmed najobetavnejših oblog predstavljajo prav NV, pripravljena iz raztopin PVA z ES. Takšna NV namreč rani nudijo primerno mehansko oporo ter vlažno okolje, s tem pa je preprečena dehidracija in izboljšano celjenje, obenem pa je omogočeno tudi veliko prepuščanje za pline in rana je zaščitena pred zunanjimi bakterijami. Priprava optimalnih NV iz raztopin PVA je raziskovalcem izziv, ki poleg spodbujanja celjenja ran, omogočajo tudi sproščanje učinkovin, npr. NSAR, na mestu, kjer so le-te potrebne. Na takšen način se izognemo sistemski terapiji, ki ima pogosto tudi stranske učinke, kot so v primeru NSAR težave v gastrointestinalnem traktu.

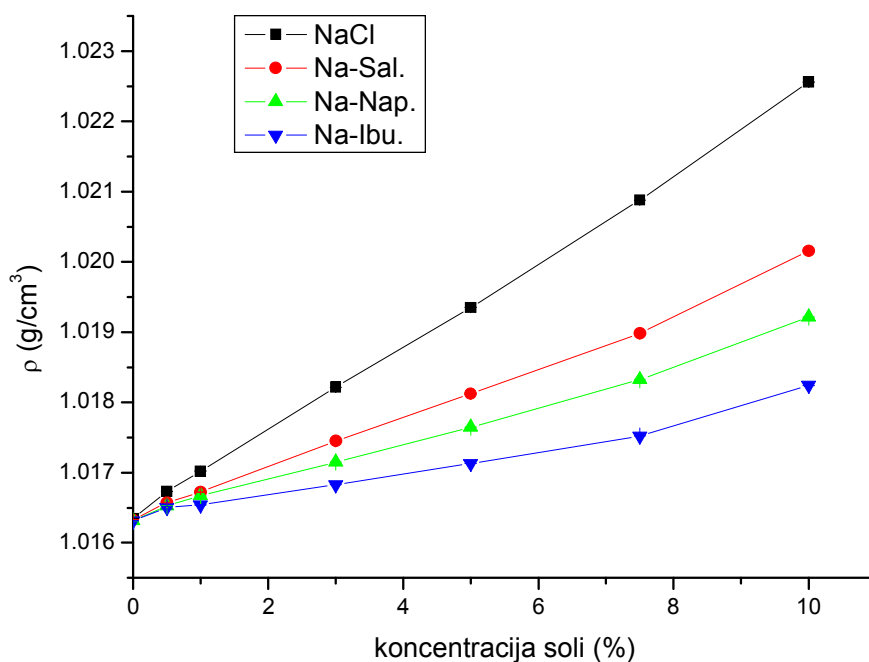
Fizikalno-kemijske lastnosti vodnih raztopin PVA so relativno dobro raziskane v širokem koncentracijskem območju (3 – 15 %) (1). Z različnimi metodami (meritve električne prevodnosti, površinske napetosti, gostote, viskoznosti, reološkimi študijami, SAXS in SEM) je tako že ugotovljeno, da se gladka NV z metodo ES tvorijo le iz tistih raztopin, pri katerih je večina polimernih molekul razporejenih v notranjosti sistema – molekule niso na površini (nekje med 8 in 12 % raztopino PVA).

V nadaljevanju dela so predstavljeni rezultati merjenj gostote, prevodnosti, površinske napetosti, viskoznosti merjene s kapilarnim in z rotacijskim viskozimetrom, elastičnega in plastičnega modula ter SAXS, 8 % vodne raztopine PVA ob različnih dodatkih soli (natrijev klorid (NaCl), natrijev salicilat (Na-Sal.), natrijev naproksenat (Na-Nap.) in natrijev ibuprofenat (Na-Ibu.)) pri temperaturi 25 °C. Dodatek soli v PVA raztopino lahko namreč spremeni njene lastnosti, kar se posledično lahko izrazi v pripravi NV.

#### **4.1 REZULTATI MERJENJA GOSTOT**

Vrednosti gostote 8 % vodne raztopine PVA ob različnih dodatkih soli prikazuje slika 16 in tabela D I v dodatku. Vidimo lahko, da se gostota zvišuje linearno z naraščanjem dodatka soli, kar je bilo pričakovano. Manjša nihanja v vrednostih je moč zaznati pri nizkih koncentracijah, pri 0.5 in 1 %, kar pa pripisujemo eksperimentalnim napakam. Najvišje vrednosti izmerjenih gostot pripadajo dodatkom natrijevega klorida, sledijo natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat.

Dobljene rezultate lahko razložimo na sledeč način. Če pogledamo hidrodinamski radij posameznih anionov, imajo ibuprofenatni anioni ( $\text{Ibu}^-$ ) največji (0,680 nm), sledijo naproksenatni ( $\text{Nap}^-$ ) (0,377 nm), salicilatni ( $\text{Sal}^-$ ) (0,267 nm) (15) in kloridni ( $\text{Cl}^-$ ) anioni. Volumni omenjenih anionov si sledijo v enakem zaporedju, največji pripada  $\text{Ibu}^-$  in najmanjši  $\text{Cl}^-$  anionu. Ker vemo, da je gostota količnik mase in volumna, lahko iz omenjenega sklepamo, da večji kot je volumen, manjša je gostota. Tako dobimo odgovor, zakaj največje vrednosti gostot pripadajo natrijevemu kloridu, sledi natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat. Velja poudariti, da smo ob tem zanemarili natrijeve ione, saj ti nastopajo pri vseh dodanih soleh, in ravno tako 8 % vodno raztopino PVA, ki je v našem primeru topilo in je prisotna v vseh raztopinah.



**Slika 16:** Gostota 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25°C.

## 4.2 REZULTATI MERJENJA PREVODNOSTI

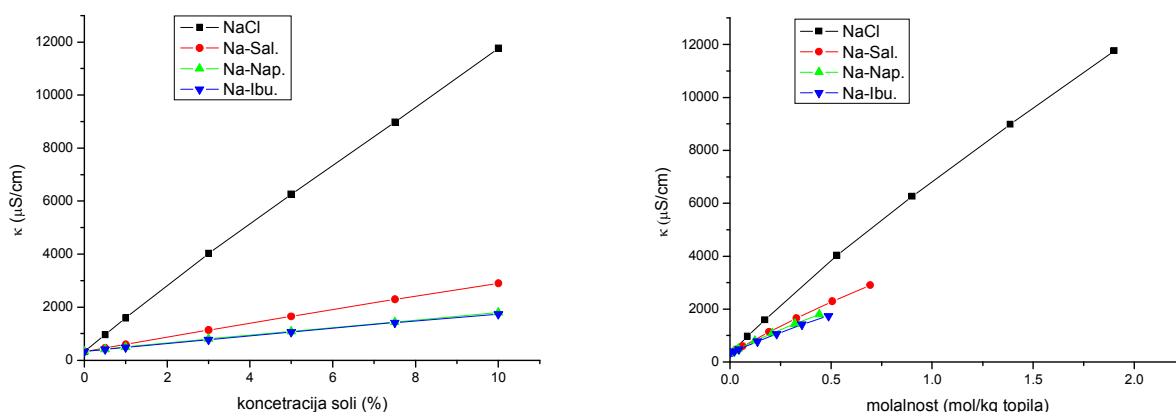
PVA je glede na svojo strukturo nevtralen polimer, a je kljub temu zaznati prevodnost njegovih raztopin, slika 18 in tabela D II v dodatku, kar pripisujemo vsebnosti nečistot v samem suhem PVA (1). Prevodnost narašča z večanjem dodatka soli, kar je logično, saj raztopini dodamo elektrolite, ki drastično povečajo prevodnost. Tudi tu je prevodnost najvišja ob dodatkih natrijevega klorida, sledi dodatek natrijevega salicilata, skoraj enake pa so vrednosti ob dodatku natrijevega naproksenata in ibuprofenata, kjer opazimo prekrivanje. Opazimo torej enak trend kot pri merjenju gostote.

Kot vemo, je specifična prevodnost elektrolitske raztopine sorazmerna koncentraciji ionov v njej. Osredotočili se bomo samo na anione, ki so pri naših dodanih solih različni, kationi pa so enaki. Vzrok za takšno razporeditev prevodnosti po dodatku različnih soli tudi tukaj leži v hidrodinamskem radiju anionov. Naj ponovimo, da največji hidrodinamski radij pripada  $\text{Ibu}^-$ , sledijo  $\text{Nap}^-$ ,  $\text{Sal}^-$  in  $\text{Cl}^-$  anion (15), s tem pa je gibljivost anionov v nasprotnem vrstnem redu in sicer  $\text{Cl}^- > \text{Sal}^- > \text{Nap}^- > \text{Ibu}^-$ . Večji kot je namreč anion, težje



se giblje v topilu, ki je v našem primeru 8 % vodna raztopina PVA. Zaradi omenjenega pripadajo največje vrednosti prevodnosti natrijevemu kloridu, sledijo natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat, pri katerih so vrednosti skoraj identične. Poleg tega ne smemo zanemariti dejstva, da je prevodnost močno odvisna tudi od števila ionov. Večje kot je število ionov, večja je prevodnost. Največje število ionov, pri 10 % dodatku soli, pripada natrijevemu kloridu ( $1,03 \cdot 10^{23}$ ) in sledi natrijev salicilat ( $3,76 \cdot 10^{22}$ ). Nadalje bi po številu ionov sledil natrijev ibuprofenat ( $2,64 \cdot 10^{22}$ ) in natrijev naproksenat ( $2,39 \cdot 10^{22}$ ). Vrednosti obeh so zelo primerljive, kar pa se vidi tudi pri naših rezultatih prevodnosti; slika 17.

Taepaiboon, Rungsardthong in Supaphol so v svojih študijah 10 % vodni raztopini PVA dodali 10 in 20 % natrijevega salicilata in natrijevega naproksenata ter merili viskoznost, prevodnost in površinsko napetost. Ugotovili so, da višje vrednosti prevodnosti pripadajo natrijevemu salicilatu, kot natrijevemu naproksenatu (28), kar pa se ujema tudi z našimi ugotovitvami, in to kljub temu, da so si izbrali drugačne koncentracije kot mi.



**Slika 17:** Prevodnost 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli (levo) in molalnosti (desno) pri 25 °C.

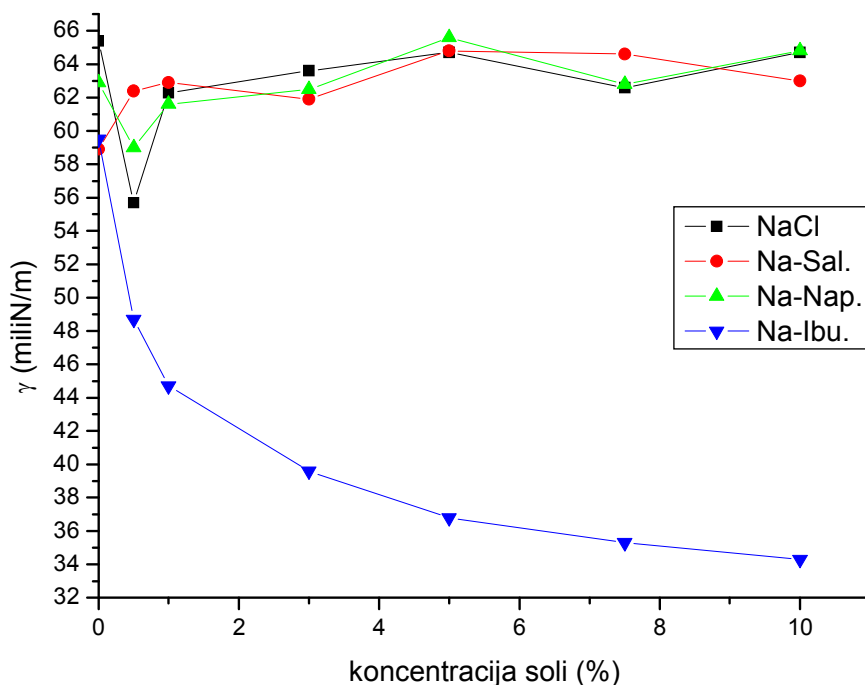
### 4.3 REZULTATI MERJENJA POVRŠINSKE NAPETOSTI

Odvisnost površinske napetosti 8 % vodne raztopine PVA od koncentracije dodane soli prikazuje slika 18 in tabela D III v dodatku. Kot vidimo, je vrednost površinske napetosti 8

% vodne raztopine PVA nižja od vode, ki znaša  $71,99 \pm 0,05 \frac{\text{miliN}}{\text{m}}$  pri 25 °C, saj je le-ta za 8 % vodno raztopino PVA povprečno  $61,68 \frac{\text{miliN}}{\text{m}}$ . Lahko torej sklepamo, da PVA deluje kot »blaga« površinsko aktivna snov, ki zniža površinsko napetost vode. Nadalje ugotovimo, da so si vrednosti površinske napetosti ob dodatkih natrijevega klorida, natrijevega salicilata in naproksenata zelo podobne, in sicer so v intervalu med 56 in 65  $\frac{\text{miliN}}{\text{m}}$  v celotnem koncentracijskem območju. Vidimo, da se vrednosti, gledano na 8 % vodno raztopino PVA, brez dodatka soli, prav veliko ne spremenijo. Tako lahko rečemo, da dodatki omenjenih soli ne vplivajo drastično na površinsko napetost. Po drugi strani dodatek natrijevega ibuprofenata močno in zelo očitno zniža vrednosti površinske napetosti, saj ta pade celo do  $34 \frac{\text{miliN}}{\text{m}}$ , in to pri največjem dodatku soli. Torej lahko sklepamo, da natrijev ibuprofenat v raztopini deluje kot površinsko aktivna snov, zmanjša površinsko napetost.

Vzrok, zakaj ravno natrijev ibuprofenat deluje kot površinsko aktivna snov druge soli pa ne, tiči verjetno v njegovi strukturi, ki si jo lahko pogledamo na sliki 4. V nepolarnem delu natrijevega ibuprofenata ni prisotne etrske skupine, kot je pri natrijevem naproksenatu, in ravno tako ne hidrosilne skupine, ki je del strukture natrijevega salicilata. Tako nepolarni del strukture natrijevega ibuprofenata najbolj dobro oponaša strukturo in obnašanje površinsko aktivne snovi med danimi strukturami. Predvidevamo, da je to vzrok, da so zato vrednosti površinske napetosti 8 % vodnih raztopin PVA najnižje ob dodatku natrijevega ibuprofenata. Slednje lahko skušamo razložiti tudi s porazdelitvenim koeficientom  $P$ , ki je razmerje med koncentracijo snovi v organski fazi in koncentracijo v vodni fazi. Vrednost  $\log P$  je merilo za lipofilnost snovi (29). Za uporabljene soli so vrednosti  $\log P$  za salicilno kislino 2,26, naproksen 3,18 in za ibuprofen 3,97 (30). Sicer to niso vrednosti za natrijeve soli, kar bi bilo aktualno za nas, lahko pa vidimo, da ima največji  $\log P$  ravno ibuprofen in lahko sklepamo, da je enako tudi v primeru natrijeve soli. Omenjeno potrjuje našo ugotovitev, zakaj se ravno pri dodatku natrijevega ibuprofenata močno zniža površinska napetost.

Naši dobljeni rezultati so v skladu s študijo, ki smo jo že omenili pri prevodnosti, saj so tudi njihove izmerjene vrednosti površinske napetosti ob dodatku obeh omenjenih soli zelo podobne (28), kar ponovno potrjuje naše ugotovitve.



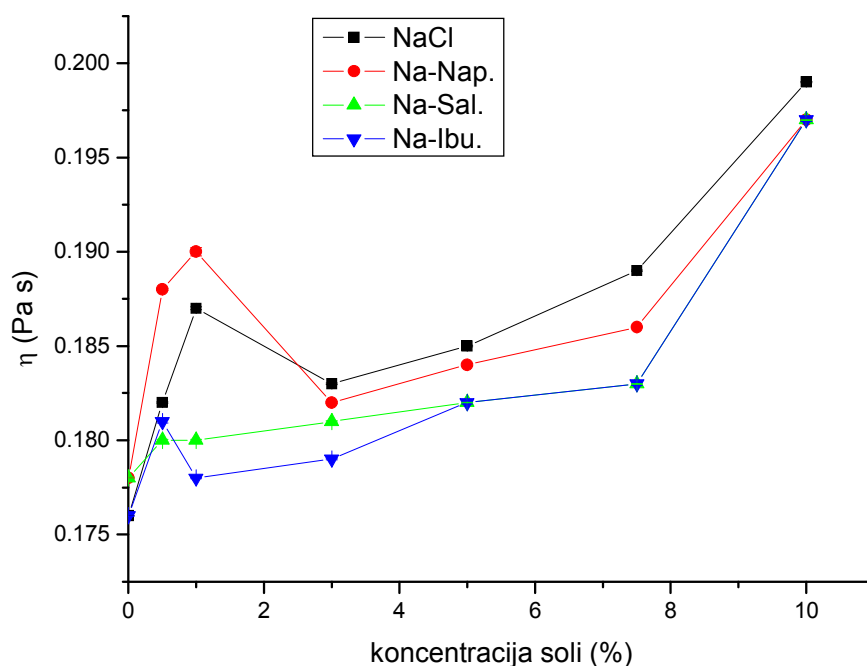
**Slika 18:** Površinska napetost 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.

#### **4.4 REZULTATI MERJENJA VISKOZNOSTI S KAPILARNIM IN ROTACIJSKIM VISKOZIMETROM**

Sprva smo določili viskoznost 8 % raztopinam PVA ob različnih dodatkih soli s kapilarnim, Cannon-Fenskejivim viskozimetrom, slika 19 in tabela D IV v dodatku. Opazimo, da pri 0.5 in 1 % dodatku soli pride do opaznega zvišanja viskoznosti pri vseh dodanih solih, pri 3 % pa ta vrednost pade in nato počasi narašča s koncentracijo dodane soli. Podobno kot pri gostoti in prevodnosti, tudi pri merjenju viskoznosti s kapilarnim viskozimetrom dajejo raztopine PVA z dodatkom natrijevega klorida najvišje vrednosti, temu pa sledi natrijev naproksenat. Vrednosti pri dodatku natrijevega salicilata in ibuprofenata so skoraj enake, kar vidimo na sliki 19, saj se izmerjene vrednosti viskoznosti od 5 % dodatka soli naprej prekrivajo. Rezultati so v skladu s študijo, ki smo jo že omenili,

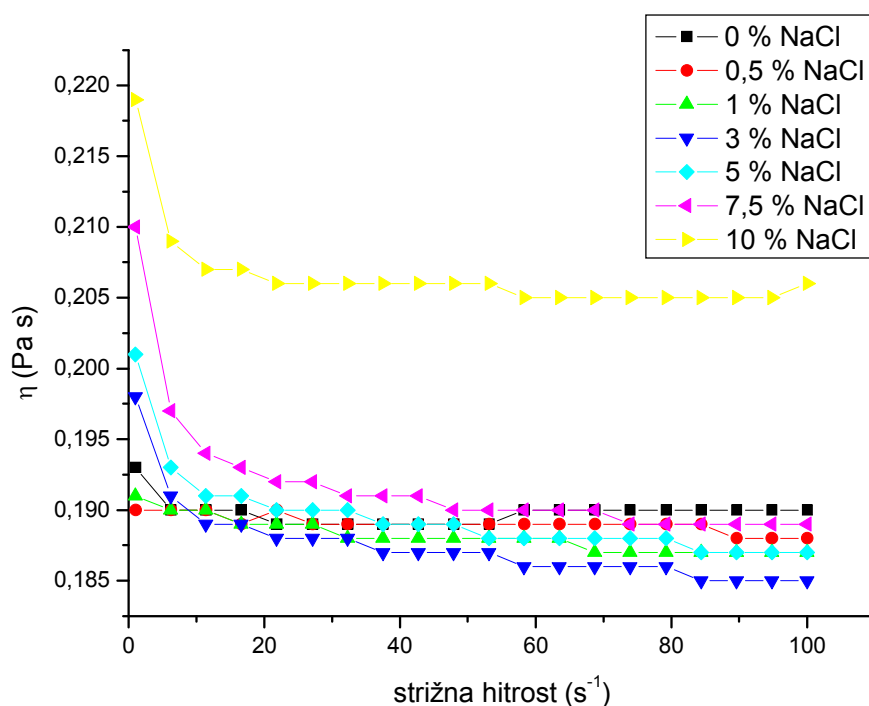
da višje vrednosti viskoznosti pripadajo natrijevemu naproksenatu, sledi mu natrijev salicilat (28).

Razlog očitnega zvišanja viskoznosti z dodatkom soli (od 3 % dodatka in višje) pripisujemo vplivu ionov. Ti namreč zaradi visoke afinitete odtegnejo vodo od polimernih verig, posledično pride do večjih interakcij z molekulami PVA, kar se izrazi v povečanju viskoznosti raztopin. Očitno so interakcije med ioni in molekulami PVA največje pri dodatku natrijevega klorida, kar tudi sovpada z največjim številom ionov. Vrednosti viskoznosti od 5 do 10 % dodatka natrijevega salicilata in natrijevega ibuprofenata so identične, zato sklepamo, da so v območju od 5 do 10 % dodatka omenjenih dveh soli interakcije med ioni soli in molekulami PVA ter vodo primerljive. Porast viskoznosti pri nizkem dodatku soli (0.5 in 1 %) trenutno ostaja še nepojasnen. Vsekakor pa ne smemo zanemariti dejstva, da imamo opravka z realnimi Nenevtonovskimi tekočinami, kar se dobro vidi na sliki 20, katerih viskoznost pri danem tlaku in temperaturi ni konstantna, zato se viskoznost takih tekočin lahko spreminja glede na jakost, smer in čas delovanja strižne sile (25).



**Slika 19:** Viskoznost, merjena s kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.

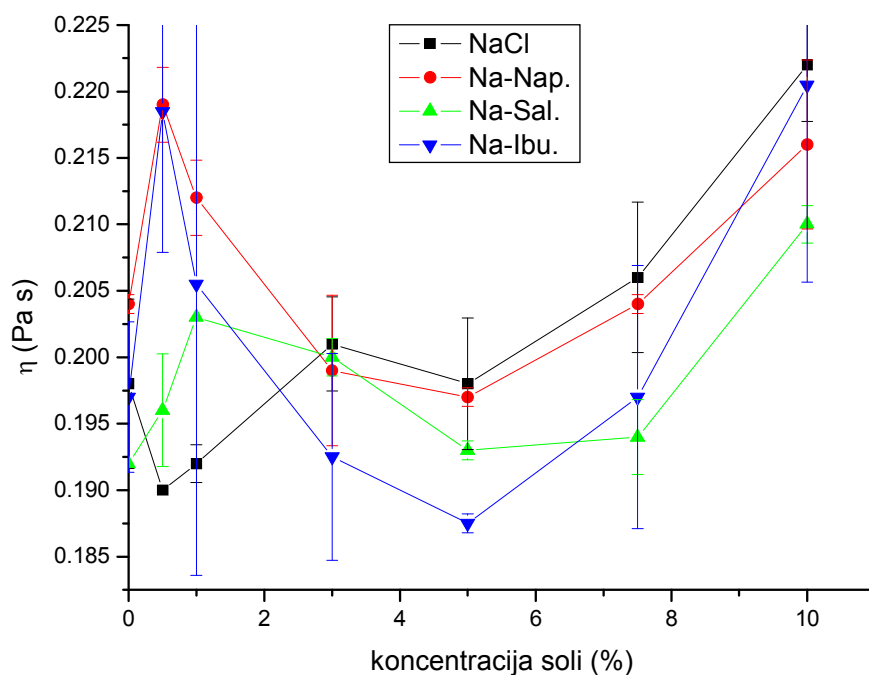
Že prej smo omenili, da smo viskoznost merili tudi z rotacijskim viskozimetrom. To sta praktično povsem različni metodi. Na sliki 20 smo predstavili odvisnost viskoznosti 8 % raztopine PVA pri dodatku NaCl v odvisnosti od strižne hitrosti. Takšen graf namreč dobimo po končani meritvi, vrednost viskoznosti pa predstavlja prva točka. Kot vidimo, najvišje vrednosti viskoznosti pripadajo najvišjemu dodatku soli in padajo s količino dodane soli. Iz oblike samih krivulj, ki nakazujejo padec viskoznosti v odvisnosti od povečevanja obremenitve, lahko ugotovimo, da gre za Nenevtonovske sisteme.



**Slika 20:** Viskoznost 8 % raztopine PVA ob dodatku natrijevega klorida, merjena z rotacijskim viskozimetrom, v odvisnosti od strižne hitrosti pri 25 °C.

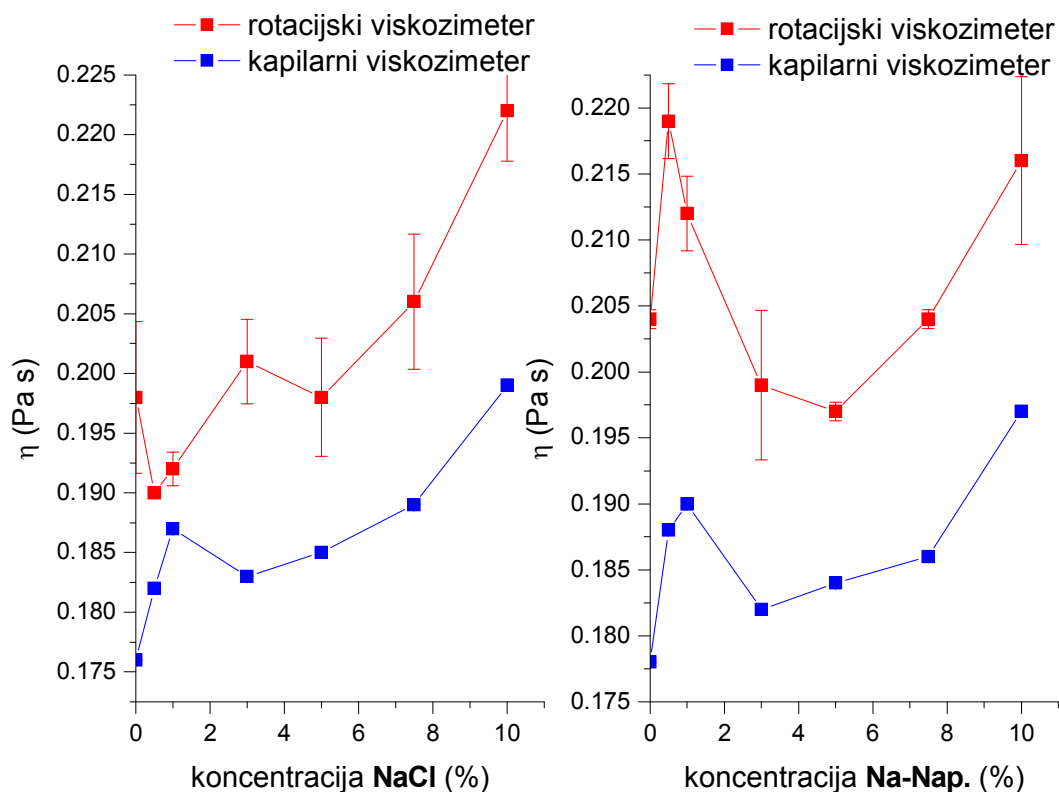
Vrednosti vseh viskoznosti, merjene z rotacijskim viskozimetrom, so predstavljene na sliki 21 in tabeli D V v dodatku. Ravno tako kot pri kapilarnem viskozimetru, tudi ti rezultati nakazujejo močen porast viskoznosti pri 0.5 in 1 % dodatku soli. Vrednost viskoznosti nato pada do 5 % dodatka soli in ne do 3 % kot pri kapilarnem viskozimetru, potem pa prične naraščati. Gledano pri 5 % dodatku soli najvišje vrednosti pripadajo dodatku natrijevega klorida, sledijo natrijev naproksenat, salicilat in ibuprofenat.

Razlago dobljenih rezultatov lahko podobno kot v primeru merjenja viskoznosti s kapilarnim viskozimetrom, slika 19, pripišemo interakcijam v raztopini.



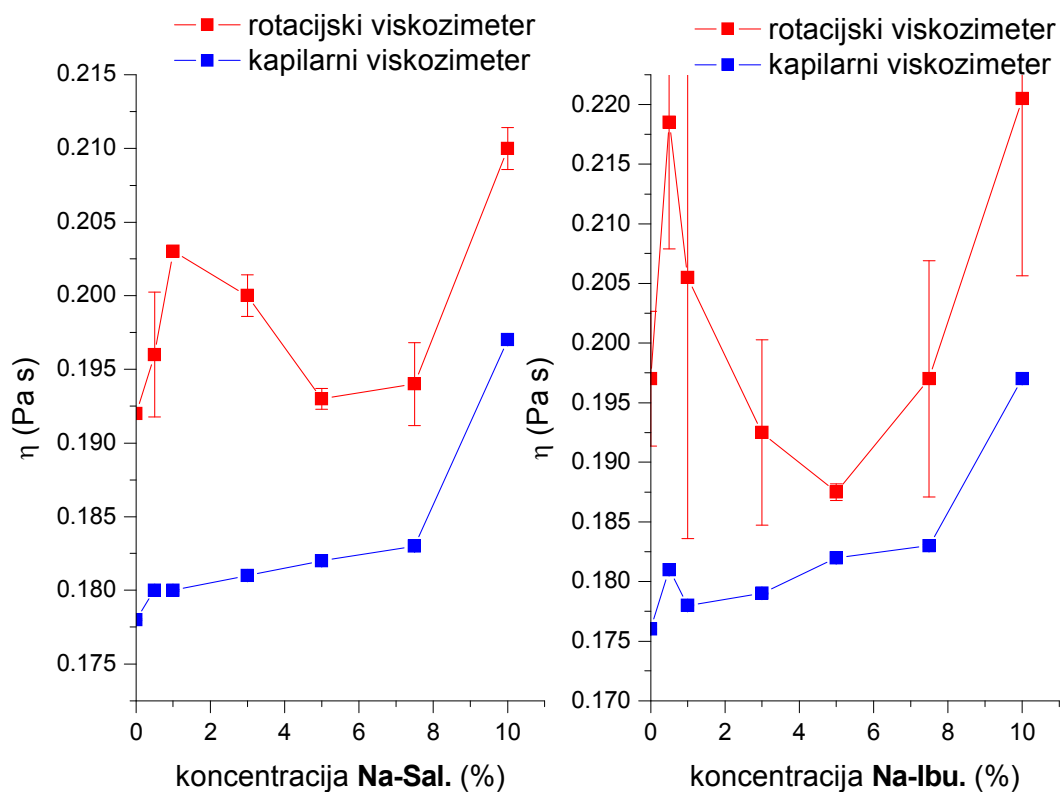
**Slika 21:** Viskoznost, merjena z rotacijskim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.

Na slikah 22 in 23 je predstavljeno ujemanje vrednosti viskoznosti, merjene z rotacijskim in kapilarnim viskozimetrom za posamezne dodane soli. Vidimo lahko, da je vrednost viskoznosti merjena z rotacijskim viskozimetrom višja od meritve s kapilarnim viskozimetrom, kar velja pri vseh dodanih soleh. Razlika v vrednosti viskoznosti z omenjenima metodama nam potrjuje, da imamo opravka z Nenevtonovskimi tekočinami. Pri Newtonovskih tekočinah bi bile namreč vrednosti viskoznosti enake ne glede na izbrano metodo merjenja.



**Slika 22:** Viskoznost, merjena z rotacijskim in kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega klorida in natrijevega naproksenata pri 25 °C.

Dodatno še opazimo približno enak trend nihanja viskoznosti pri obeh metodah, še najbolj očitno je to v primeru dodatka natrijevega naproksenata, slika 22, dokaj lepo ujemanje pa je tudi pri dodatku natrijevega klorida, slika 22, in natrijevega salicilata, slika 23, medtem ko večje odstopanje med vrednostmi viskoznosti, merjene z obema omenjenima metodama, opazamo pri dodatku natrijevega ibuprofenata.

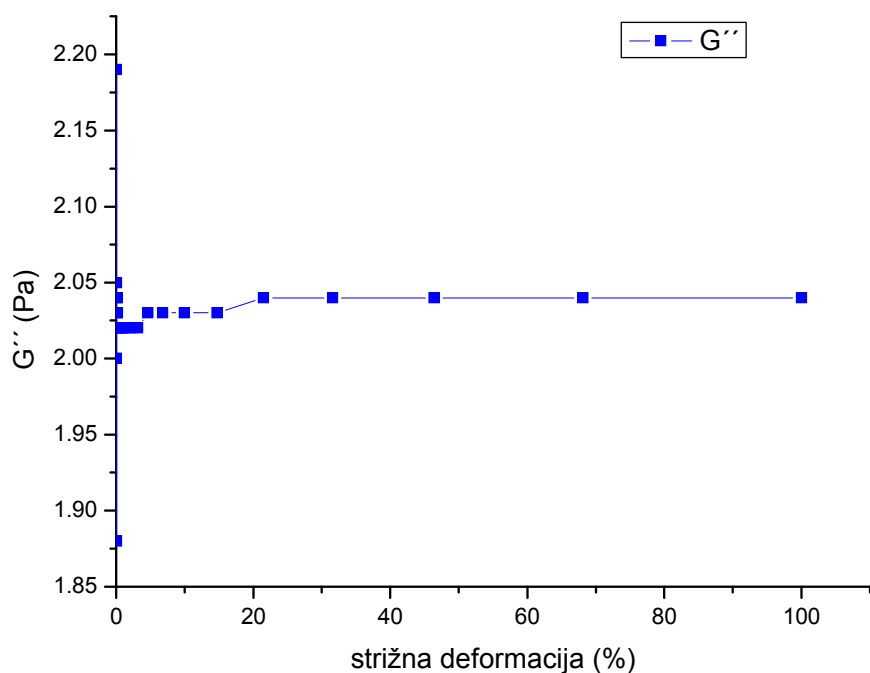


**Slika 23:** Viskoznost, merjena z rotacijskim in kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega salicilata in natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.

#### 4.5 REZULTATI MERJENJA ELASTIČNEGA IN PLASTIČNEGA MODULA

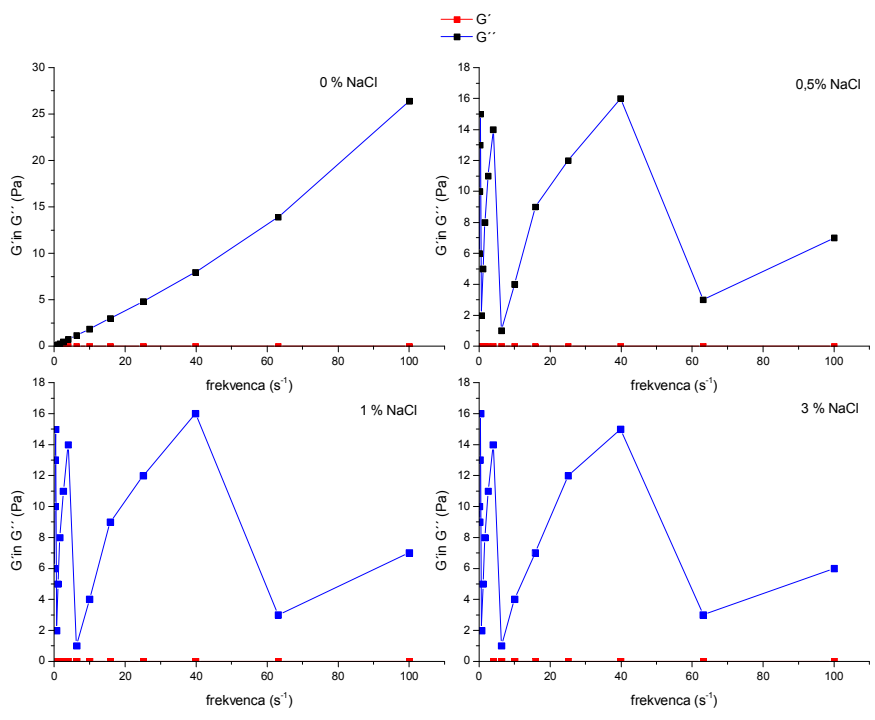
Z oscilacijskim testom smo najprej izvedli amplitudni test pri konstantni frekvenci oscilacije  $10 \frac{rad}{s}$  in strižno deformacijo povečevali od 0,01 do 100 %, da smo določili območje LVE, kar nakazuje slika 24. Kot vidimo, je aparatura zaznala le  $G''$ ,  $G'$  pa ne. Ne glede na to, smo iz dobljenih meritev ugotovili območje linearnega odziva in določili deformacijo 10 %, pri kateri smo nadalje izvajali frekvenčne teste. Te smo izvajali v frekvenčnem intervalu od 0,1 do 100  $s^{-1}$ . Da bi meritve lahko primerjali med seboj, smo povprečne vrednosti modulov  $G'$  in  $G''$  analizirali iz podatkov dobljenih pri frekvenci 0,158  $s^{-1}$ .



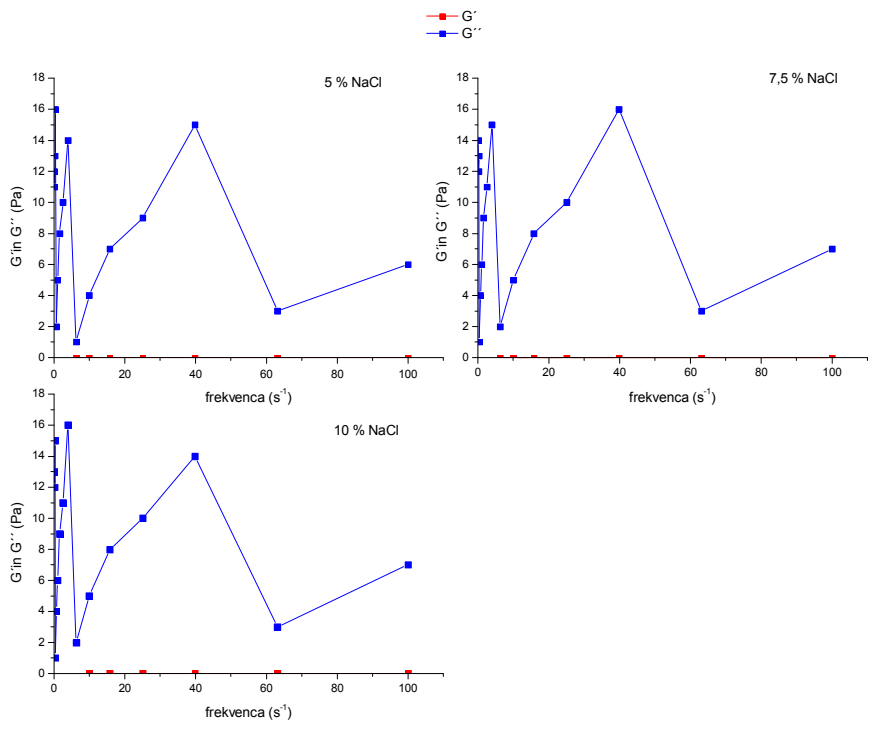


**Slika 24:**  $G''$  v odvisnosti od strižne deformacije (amplitudni test za določitev LVE) pri 25 °C.

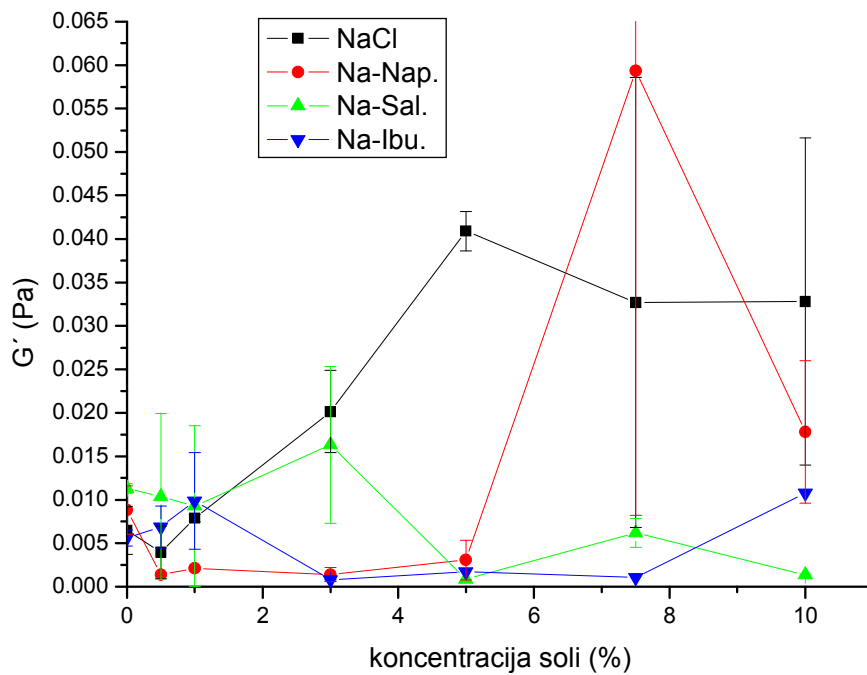
Na slikah 25 in 26 je predstavljena frekvenčna odvisnost  $G'$  in  $G''$  8 % raztopine PVA po dodatku natrijevega klorida. Vidimo lahko, da je  $G'' > G'$ , kar kaže, da ima sistem bistveno bolj izražene plastične lastnosti raztopin v primerjavi z elastičnimi.  $G'$  je pravzaprav v večini primerov izredno majhen ali celo nezaznaven, kar pomeni, da se ob delovanju strižne deformacije praktično vsa energija porabi za preoblikovanje strukture, med molekulami pa pride do trenja. Dodatno smo tudi ugotovili, da pri meritvah  $G'$  prihaja do izrazitega nihanja meritev, slika 27 in tabela D VI v dodatku, kar pripisujemo zdrsanju merilnega sistema. Za podrobnejšo določitev  $G'$  bi torej morali uporabiti drug senzorski sistem, npr. sistem koaksialnih valjev.



Slika 25: Graf odvisnosti  $G'$  in  $G''$  od frekvence pri različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.

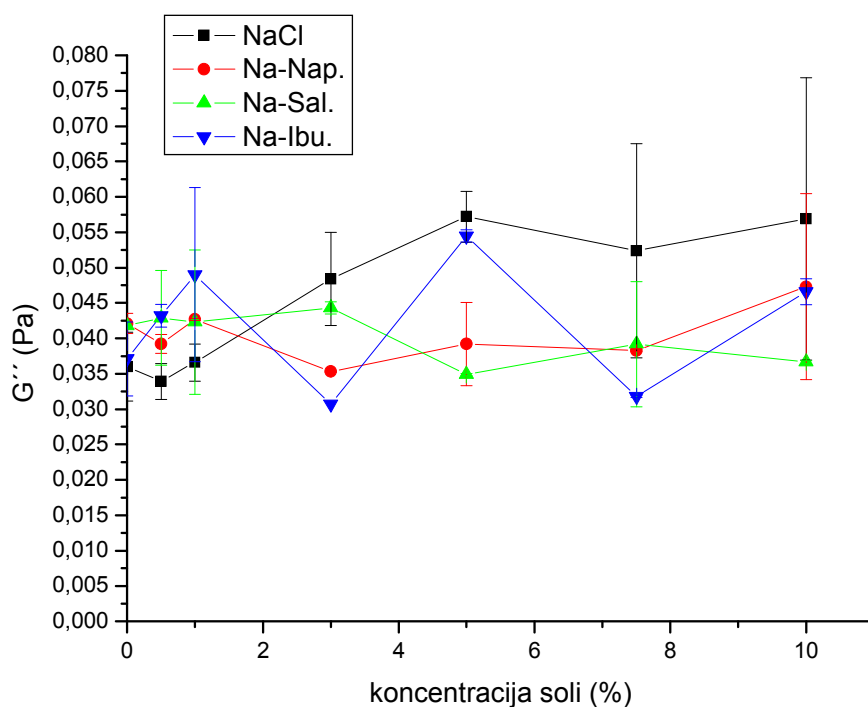


Slika 26: Graf odvisnosti  $G'$  in  $G''$  od frekvence pri različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.



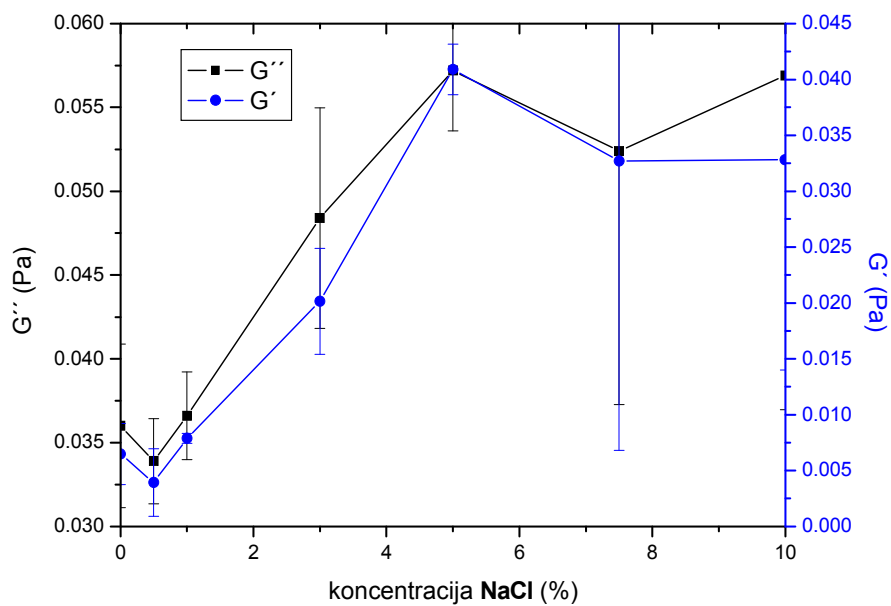
**Slika 27:** *Elastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.*

Pri meritvah plastičnega modula, slika 28 in tabela D VII v dodatku, pa je slika precej drugačna od meritev elastičnega modula. Pri vseh dodatkih soli, razen dodatku natrijevega klorida, vrednosti ne nakazujejo nobenega trenda (naraščajo in padajo), pri natrijevem kloridu pa plastični modul narašča do 5 % dodatka, potem pa približno ostane na tej vrednosti.

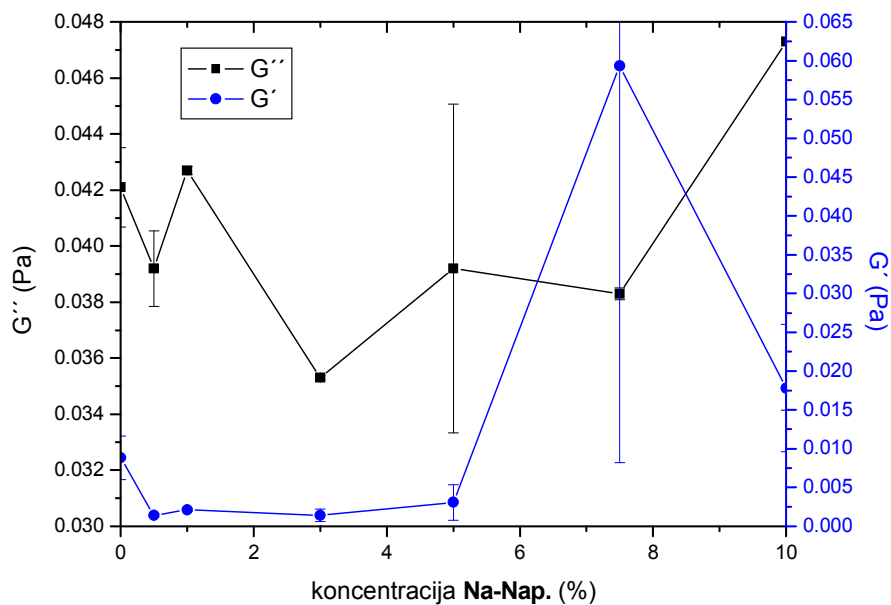


**Slika 28:** *Plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodane soli pri 25 °C.*

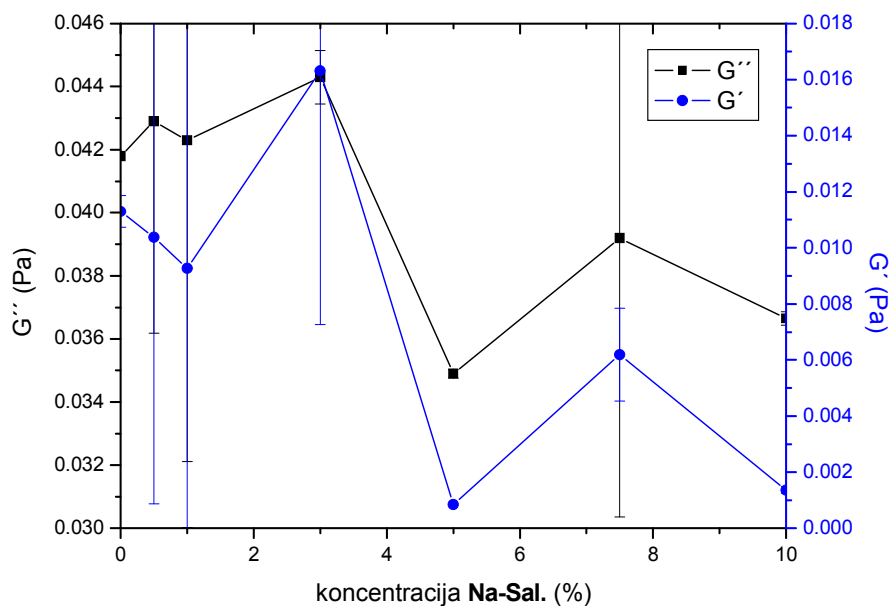
Ne glede na dobljene rezultate, smo vendarle preverili ali sta si  $G'$  in  $G''$  pri posamezni soli po trendu naraščanja oz. padanja enaka, kar prikazujejo slike 29–32. Pri dodatku natrijevega klorida, slika 29, in natrijevega salicilata, slika 31, se  $G'$  in  $G''$  po trendu naraščanja in padanja lepo ujemata, medtem ko se pri dodatku natrijevega naproksenata, slika 30, ne, pri natrijevem ibuprofenatu, slika 32, pa se pojavi odstopanje samo pri 5 % dodatku soli.



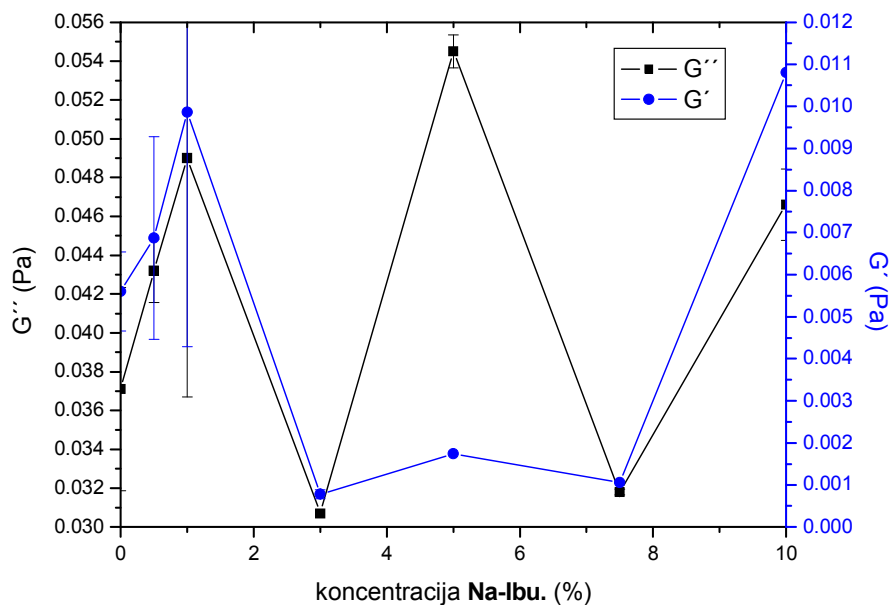
**Slika 29:** *Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega klorida pri 25 °C.*



**Slika 30:** *Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega naproksenata pri 25 °C.*



**Slika 31:** *Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega salicilata pri 25 °C.*



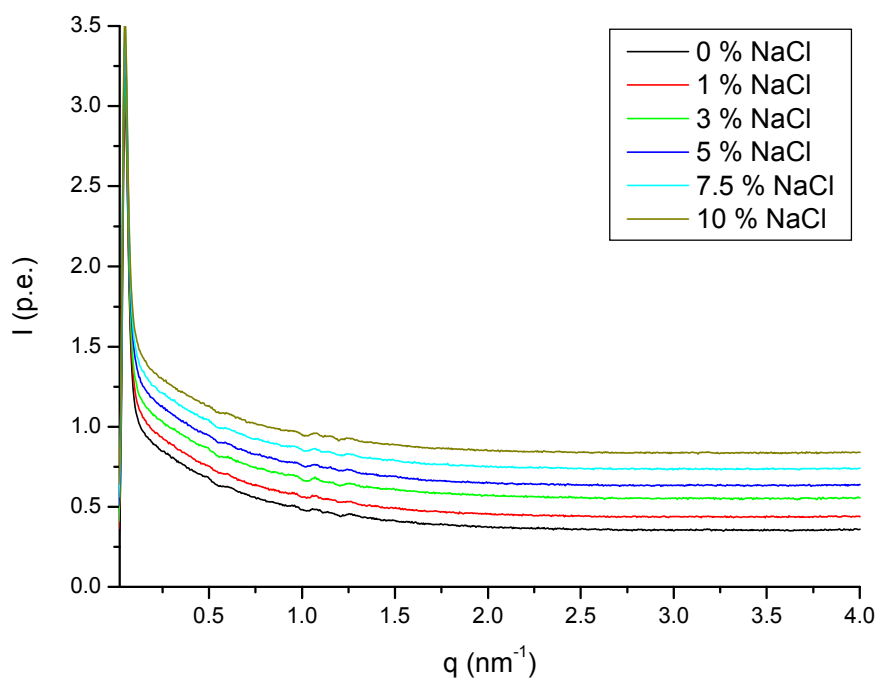
**Slika 32:** *Elastični in plastični modul, merjen z oscilacijskim testom, 8 % raztopine PVA v odvisnosti od koncentracije dodanega natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.*

## 4.6 REZULTATI MERJENJA SAXS

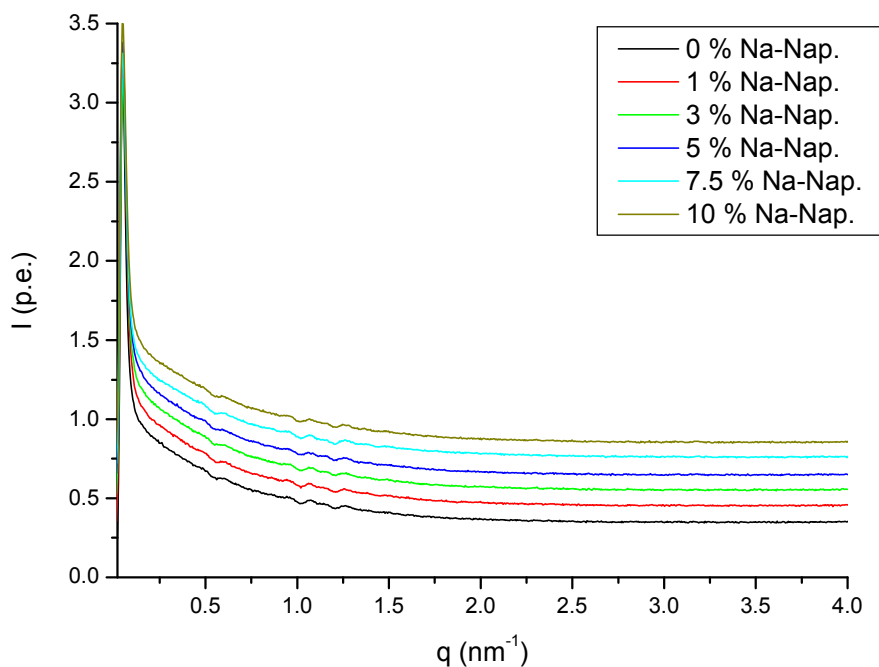
Naslednje slike 33–36 predstavljajo intenziteto sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega klorida, natrijevega naproksenata, natrijevega salicilata in natrijevega ibuprofenata. Pri posamezni soli vidimo efekt različnih koncentracij na intenziteto sipanja  $I$  [ $p.e$ ] v odvisnosti od valovnega vektorja  $q$  [ $nm^{-1}$ ]. Enota [ $p.e$ ] pomeni poljubne enote.

Pri dodatku natrijevega klorida, in ravno tako pri dodatku ostalih soli, pride do prekrivanja krivulj intenzitet sipanja v celotnem koncentracijskem območju. Zato smo si izbrali intenzitete sipanja pri 0 % dodatku soli kot izhodišče in vsako naslednjo krivuljo intenzitete sipanja pri višji koncentraciji premaknili za 0.1 v smeri naraščanja intenzitete sipanja. Na ta način, so krivulje intenzitet sipanja lepo ločene in lahko vidimo obliko samih krivulj ob naraščanju koncentracije pri dani soli.

Vidimo lahko, da so oblike krivulj pri vseh omenjenih dodatkih soli enake v celotnem koncentracijskem območju, slike 33–36. To nakazuje, da se struktura molekul PVA z dodatkom soli očitno opazno ne spremeni oz. ne spremeni toliko, da bi prišlo do spremembe sipanja.

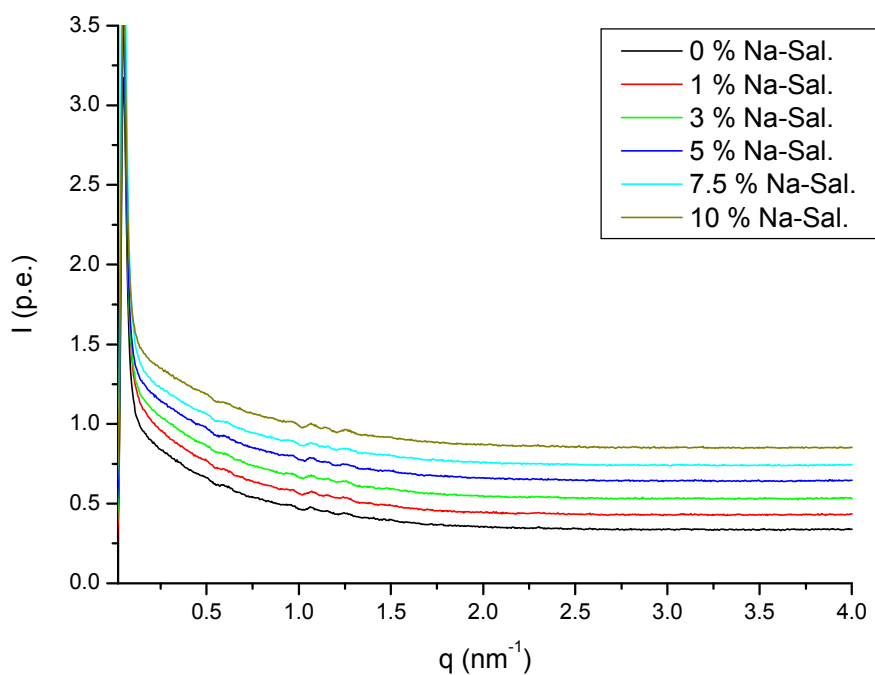


**Slika 33:** *Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega klorida pri 25 °C.*

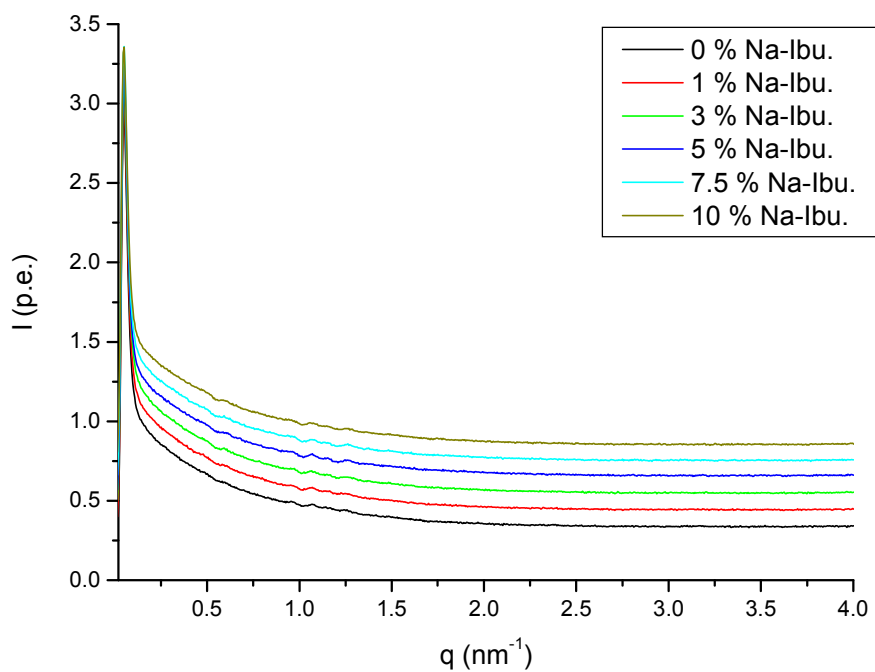


**Slika 34:** *Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega naproksenata pri 25 °C.*



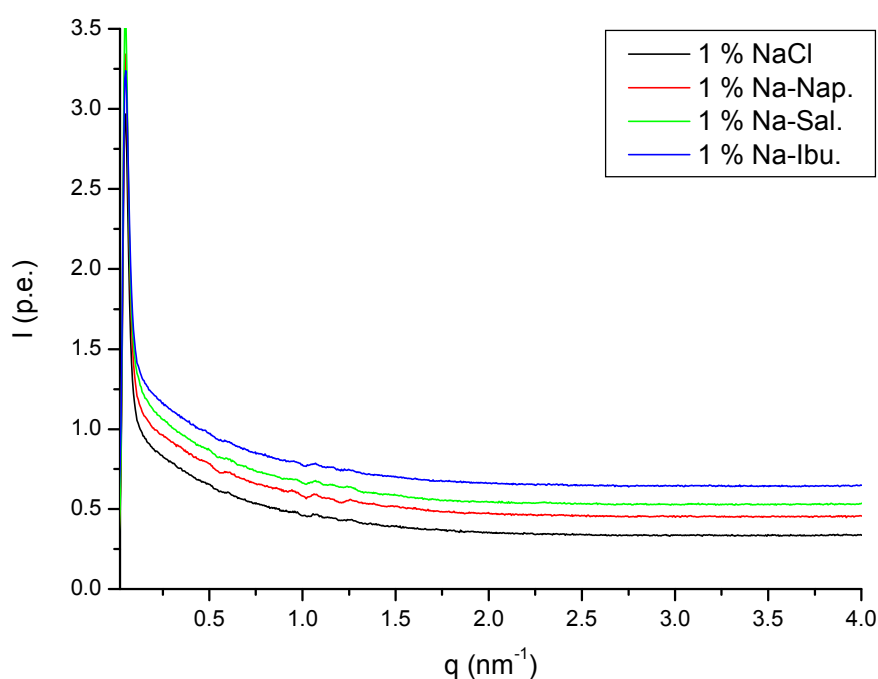


**Slika 35:** Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega salicilata pri 25 °C.

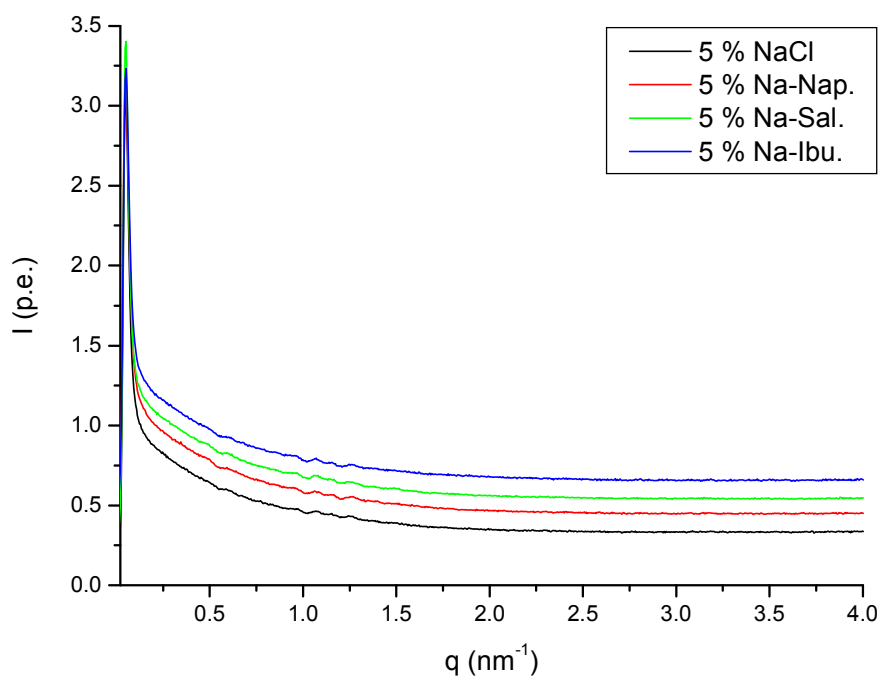


**Slika 36:** Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob različnih dodatkih natrijevega ibuprofenata pri 25 °C.

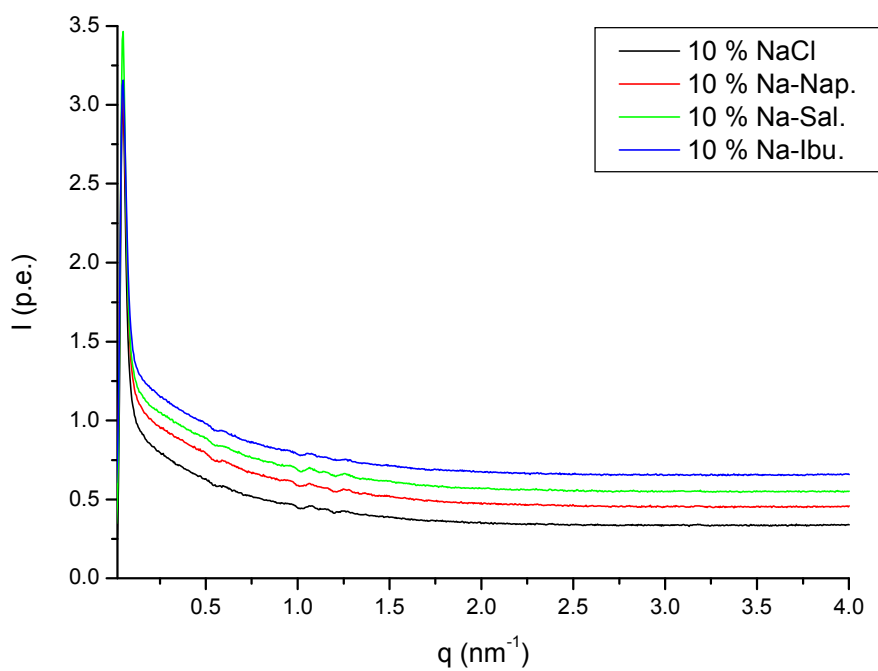
Zanimalo nas je tudi, če pride do spremembe intenzitete sipanja pri posamezni koncentraciji dodanih soli. V ta namen smo si izbrali koncentracije 1, 5 in 10 % ter preučili obliko krivulj intenzitet sipanja pri različnih dodatkih soli, slike 37–39. Tudi v tem primeru smo si izbrali za osnovo krivuljo pri dodatku natrijevega klorida, vsem ostalim pa smo prišteli 0.1, da so krivulje lepo ločene in dobro vidne oblike. Ugotovili smo, da so oblike krivulj pri posamezni koncentraciji dodanih soli enake. S tem potrjujemo, da se očitno struktura molekul PVA ob dodatku soli opazno ne spremeni. Slednje je zelo uporabna ugotovitev, saj pomeni, da tudi 10 % dodatek soli najverjetneje ne bo vplival na proces ES, kar je dobra napoved za izdelavo NV.



**Slika 37:** Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 1 % dodatku različnih soli pri 25 °C.



**Slika 38:** Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 5 % dodatku različnih soli pri 25 °C.



**Slika 39:** Intenziteta sipanja 8 % raztopine PVA ob 10 % dodatku različnih soli pri 25 °C.

## 5 SKLEP

V našem delu smo se osredotočili na vpliv dodanih soli na fizikalno-kemijske lastnosti vodnih raztopin PVA, in sicer na tiste, ki so pomembne za postopek priprave NV. Izmerili smo gostoto, prevodnost, površinsko napetost, viskoznost, elastični in plastični modul ter intenzitete ozkokotnega sipanja rentgenskih žarkov (SAXS) 8 % vodnim raztopinam PVA ob različnih dodatkih soli, kot so natrijev klorid, natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat, v koncentracijskem območju od 0.5 do 10 %.

Ugotovili smo:

- Da gostota in prevodnost linearno naraščata s koncentracijo dodane soli, pri čemer pri obeh parametrih najvišje vrednosti pripadajo natrijevemu kloridu, sledijo natrijev salicilat, natrijev naproksenat in natrijev ibuprofenat. Omenjeno razporeditev lahko razložimo na podlagi hidrodinamskega radija in gibljivosti anionov omenjenih soli.
- Na površinsko napetost dodatki natrijevega klorida, natrijevega salicilata in natrijevega naproksenata bistveno ne vplivajo, opazno pa je znižanje površinske napetosti ob dodatku natrijevega ibuprofenata.
- Viskoznost raztopin se opazno poveča pri nizkem dodatku soli (0.5 in 1 %), nato pade (3 %) in se ponovno povečuje z dodatkom soli. Menimo, da so za takšno obnašanje najverjetneje vzrok ioni, ki odtegnejo vodo, posledično se povečajo interakcije z molekulami PVA. Do enakih zaključkov smo prišli tako ob uporabi kapilarnega kot ob uporabi rotacijskega viskozimetra, le da vrednosti pri slednjem nekoliko bolj nihajo in je težje razbrati trend vrednosti viskoznosti ob različnih dodatkih soli.
- Nadalje smo z oscilacijsko reometrijo dokazali, da ima naš sistem bistveno bolj izražene plastične lastnosti raztopin kot elastične. To pomeni, da se ob delovanju strižne deformacije praktično vsa energija porabi za preoblikovanje strukture sistema, med molekulami pa pride do trenja.
- Rezultati intenzitete ozkokotnega rentgenskega sipanja danih raztopin kažejo na to, da se struktura molekul PVA z dodatkom soli očitno opazno ne spremeni, saj so bile oblike krivulj v celotnem koncentracijskem območju enake.

Zaključimo lahko, da dodatek posameznih soli signifikantno ne spremeni notranje strukture PVA raztopin, zato predvidevamo, da bi izdelava takšnih NV bila uspešna, ES pa bi lahko izvajali pri istih procesnih pogojih, ki jih uporabljamo pri čisti vodni raztopini PVA.

## 6 LITERATURA

1. Rošic R, Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J, Bešter-Rogač M, Baumgartner S: Physical characteristic of poly (vinyl alcohol) solutions in relation to electrospun nanofiber formation. *European Polymer Journal* 2013; 49: 290–298.
2. Rošic R, Pelipenko J, Kristl J, Kocbek P, Baumgartner S: Properties, engineering and applications of polymeric nanofibers: current research and future advances. *Chem Biochem Eng Q* 2012; 22.
3. Zhang C, Yuan X, Wu L, Han Y, Sheng J: Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European Polymer Journal* 2005; 41: 423–432.
4. Tao J: Effects of Molecular Weight and Solution Concentration on Electrospinning of PVA. *Materials Sci. Eng.* 2003; 1–96.
5. Vidic T: Vgrajevanje učinkovine v nanovlakna iz polivinilnega alkohola z elektrostatskim sukanjem, Diplomsko delo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2012: 1–13.
6. Jannesari M, Varshosaz J, Morshed M, Zamani M: Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *Int. J. Nanomed.* 2011; 6: 993–1003.
7. Bošnjak D: Nanotehnologija v farmaciji: razburljivo desetletje očem nevidnih izboljšav zdravil. *Delo, Znanost* 2012; 13.08.2012.
8. Zhang Y, Lim C T, Ramakrishna S, Huang Z-M: Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *Journal of materials science: Materials in medicine* 2005; 16: 933–946.
9. Huang Z-M, Zhang Y-Z, Kotaki M, Ramakrishna S: A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Tehnology* 2003; 63: 2223–2253.
10. Sill J T, von Recum H A: Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* 2008; 29: 1989–2006.
11. Bhardway N, Kundu S C: Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol Advances* 2010; 28: 325–347.

12. Rošic R: Načrtovanje, izdelava in vrednotenje biokompatibilnih nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja, Doktorska disertacija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2013.
13. Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J: Rang and Dale's Pharmacology, Sixth edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 226–236.
14. Ribarič S (urednik): Temelji patološke fiziologije, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2009: 50–51.
15. Bešter-Rogač M: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Ion Mobility: A Conductometric Study of Salicylate, Naproxen, Diclofenac and Ibuprofen Dilute Aqueous Solutions. *Acta Chim. Slov.* 2009; 56: 70–77.
16. Locatelli I, Tršinar M, Stepanovič A: NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 98–104.
17. Planinšek O, Srčič S: Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2007.
18. Župec T: Temperaturna odvisnost električne prevodnosti razredčenih vodnih raztopin nekaterih alkalijskih cikloheksilsulfamatov, Diplomsko delo, Pedagoška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2004.
19. Instruction Manual DMA 5000 M Anton Paar, Graz: Anton Paar GmbH, 2012.
20. Bešter-Rogač M, Bončina M, Cerar J, Hribar-Lee B, Lah J, Lajovic A, Lukšič M, Prislán I, Tomšič M: Laboratorijske vaje iz fizikalne kemije, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Katedra za fizikalno kemijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2012.
21. Bratko D, Dolar D, Doleček V, Kozak D, Lapanje S, Leskovšek D, Oman S, Pohar C, Škerjanc J, Špan J, Vesnaver G, Vlachy V: Laboratorijske vaje iz fizikalne kemije, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 1995.
22. Hiemenz P C, Rajagopalan R: Principles of Colloid and Surface Chemistry, Third Edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997.
23. Kladnik R: Visokošolska fizika, 1. del, Mehanski in toplotni pojavi, Državna založba Slovenije, Ljubljana 1985.
24. Valant A Z: Uvod v reologijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2007.

25. [http://daihanscience.koreasme.com/viewproduct\\_9964\\_k.html](http://daihanscience.koreasme.com/viewproduct_9964_k.html) (Zadnjič gledano 01.06.2013).
26. Kovačič N: Preučevanje povezave med reološkimi lastnostmi polimernih raztopin in sposobnostjo tvorbe nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja, Diplomsko delo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2011.
27. Zupančič A: Ozkokotno rentgensko sipanje človeškega serumskega albumina v vodnih raztopinah natrijevega klorida, Diplomsko delo, Pedagoška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2004.
28. Taepaiboon P, Rungsardthong U, Supaphol P: Drug- loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibers and their release characteristics of four model drugs. *Nanotechnology* 2006; 17: 2317–2329.
29. Dolenc M S, Pečar S: Vaje iz farmacevtske kemije III, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2000.
30. <http://www.drugbank.ca/> (Zadnjič gledano 27.06.2013)



## 7 DODATEK

**Tabela D I:** Rezultati meritev gostote 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	$\rho$ NaCl [g/cm <sup>3</sup> ]	<i>SD</i> $\times 10^{-6}$ NaCl	$\rho$ Na-Sal. [g/cm <sup>3</sup> ]	<i>SD</i> $\times 10^{-6}$ Na-Sal.	$\rho$ Na-Nap. [g/cm <sup>3</sup> ]	<i>SD</i> $\times 10^{-6}$ Na-Nap.	$\rho$ Na-Ibu. [g/cm <sup>3</sup> ]	<i>SD</i> $\times 10^{-6}$ Na-Ibu.
0	1,01635	1,41	1,01633	3,16	1,01631	1,26	1,01631	1,26
0,5	1,01673	1,71	1,01657	4,43	1,01652	1,41	1,01650	15,33
1	1,01702	2,38	1,01672	0,96	1,01667	2,75	1,01654	2,58
3	1,01821	1,73	1,01745	1,63	1,01715	0,96	1,01683	0,96
5	1,01935	2,22	1,01812	0,96	1,01765	0,96	1,01713	0,82
7,5	1,02088	0,82	1,01898	1,83	1,01832	2,75	1,01752	1,83
10	1,02256	3,51	1,02016	3,20	1,01921	2,38	1,01824	3,20

**Tabela D II:** Rezultati meritev prevodnosti 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	$\kappa$ (NaCl) [ $\mu$ S/cm]	$\kappa$ (Na-Sal.) [ $\mu$ S/cm]	$\kappa$ (Na-Nap.) [ $\mu$ S/cm]	$\kappa$ (Na-Ibu.) [ $\mu$ S/cm]
0	328	327	328	329
0,5	965	464	413	408
1	1589	596	499	483
3	4030	1139	806	779
5	6260	1655	1087	1063
7,5	8980	2290	1443	1419
10	11760	2900	1793	1740

**Tabela D III:** Rezultati meritev površinske napetosti 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	$\gamma$ (NaCl) [miliN/m]	$\gamma$ (Na-Sal.) [miliN/m]	$\gamma$ (Na-Nap.) [miliN/m]	$\gamma$ (Na-Ibu.) [miliN/m]
0	65,4	58,9	62,9	59,5
0,5	55,7	62,4	59,0	48,7
1	62,3	62,9	61,6	44,7
3	63,6	61,9	62,5	39,6
5	64,7	64,8	65,6	36,8
7,5	62,6	64,6	62,8	35,3
10	64,7	63,0	64,8	34,3

**Tabela D IV:** Rezultati meritev viskoznosti, merjene s kapilarnim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>
	NaCl [Pa s]	$\times 10^{-5}$ NaCl	Na-Nap. [Pa s]	$\times 10^{-5}$ Na-Nap.	Na-Sal. [Pa s]	$\times 10^{-5}$ Na-Sal.	Na-Ibu. [Pa s]	$\times 10^{-5}$ Na-Ibu.
0	0,176	0,79	0,178	2,59	0,178	4,31	0,176	3,67
0,5	0,182	3,24	0,188	5,45	0,180	4,39	0,181	7,94
1	0,187	7,69	0,190	21,22	0,180	5,41	0,178	3,60
3	0,183	4,06	0,182	6,86	0,181	1,95	0,179	3,61
5	0,185	3,93	0,184	6,77	0,182	2,31	0,182	9,25
7,5	0,189	3,83	0,186	3,12	0,183	1,88	0,183	9,59
10	0,199	3,70	0,197	4,48	0,197	2,94	0,197	9,20

**Tabela D V:** Rezultati meritev viskoznosti, merjene z rotacijskim viskozimetrom, 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>	$\eta$	<i>SD</i>
	<i>NaCl</i> [Pa s]	$\times 10^{-3}$ <i>NaCl</i>	<i>Na-Nap.</i> [Pa s]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Nap.</i>	<i>Na-Sal.</i> [Pa s]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Sal.</i>	<i>Na-Ibu.</i> [Pa s]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Ibu.</i>
0	0,198	6,36	0,204	0,71	0,192	0,00	0,197	5,66
0,5	0,190	0,00	0,219	2,83	0,196	4,24	0,219	10,61
1	0,192	1,41	0,212	2,83	0,203	0,00	0,206	21,92
3	0,201	3,54	0,199	5,66	0,200	1,41	0,193	7,78
5	0,198	4,95	0,197	0,71	0,193	0,71	0,188	0,71
7,5	0,206	5,66	0,204	0,71	0,194	2,83	0,197	9,90
10	0,222	4,24	0,216	6,36	0,210	1,41	0,221	14,85

**Tabela D VI:** Rezultati meritev elastičnega modula 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	<i>G'</i>	<i>SD</i>	<i>G'</i>	<i>SD</i>	<i>G'</i>	<i>SD</i>	<i>G'</i>	<i>SD</i>
	<i>NaCl</i> [Pa]	$\times 10^{-3}$ <i>NaCl</i>	<i>Na-Nap.</i> [Pa]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Nap.</i>	<i>Na-Sal.</i> [Pa]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Sal.</i>	<i>Na-Ibu.</i> [Pa]	$\times 10^{-3}$ <i>Na-Ibu.</i>
0	0,0065	2,74	0,0088	2,80	0,0113	0,57	0,0056	0,94
0,5	0,0039	3,02	0,0014	0,20	0,0104	9,51	0,0069	2,41
1	0,0079	0,44	0,0021	0,21	0,0093	9,23	0,0099	5,57
3	0,0202	4,74	0,0014	0,80	0,0163	9,04	0,0008	0,11
5	0,0409	2,26	0,0031	2,27	0,0009	/	0,0017	/
7,5	0,0327	25,88	0,0594	51,12	0,0062	1,66	0,0011	/
10	0,0328	18,81	0,0178	8,20	0,0014	0,12	0,0108	0,00

**Tabela D VII:** Rezultati meritev plastičnega modula 8 % raztopine PVA pri različnih dodatkih soli.

<i>c</i> [%]	<i>G''</i> NaCl [Pa]	<i>SD</i> $\times 10^{-3}$ NaCl	<i>G''</i> Na-Nap. [Pa]	<i>SD</i> $\times 10^{-3}$ Na-Nap	<i>G''</i> Na-Sal. [Pa]	<i>SD</i> $\times 10^{-3}$ Na-Sal.	<i>G''</i> Na-Ibu. [Pa]	<i>SD</i> $\times 10^{-3}$ Na-Ibu.
<i>0</i>	0,0360	4,88	0,0421	1,41	0,0418	0,00	0,0371	5,23
<i>0,5</i>	0,0339	2,55	0,0392	1,34	0,0429	6,72	0,0432	1,63
<i>1</i>	0,0366	2,62	0,0427	0,14	0,0423	10,18	0,0490	12,30
<i>3</i>	0,0484	6,58	0,0353	0,07	0,0443	0,85	0,0307	0,00
<i>5</i>	0,0572	3,61	0,0392	5,87	0,0349	0,14	0,0545	0,85
<i>7,5</i>	0,0524	15,13	0,0383	0,21	0,0392	8,84	0,0318	0,14
<i>10</i>	0,0569	19,94	0,0473	13,15	0,0367	0,21	0,0466	1,84