



Vpliv priljubljenih pijač na učinkovitost zdravil



Mentorici: mag. Lidia Černoša, univ. dipl. ing. kem. tehn.
Nada Mandić, univ. dipl. kem.

Avtorji: Aleksandra Županc
Lučka Bibič
Klara Čebular





RAZISKOVALNA NALOGA

ŠTUDIJ VPLIVA SOKA, VINA IN COCA – COLE NA RAZTAPLJANJE IZBRANIH UČINKOVIN

Avtorice: Aleksandra Županc, 3. letnik gimnazije
Lučka Bibič, 3. letnik gimnazije
Klara Čebular, 3. letnik gimnazije

Mentorici: mag. Lidia Černoša, univ. dipl. ing. kem. tehn.
Nada Mandić, univ. dipl. kem.

GIMNAZIJA BREŽICE

Leto izdelave: 2007

Brežice



ZAHVALA

Za pomoč pri raziskovanju, pisanju raziskovalne naloge, organizaciji poskusov in hkrati tudi za številne koristne nasvete, strokovne predloge ter za ves dragocen čas, ki sta nam ga posvetili kot pomoč pri izdelavi raziskovalne naloge, se iskreno zahvaljujemo delovni mentorici iz Krke d.d., mag. Lidii Černoša, univ. dipl. ing. kem. tehn. in mentorici na gimnaziji Brežice, naši profesorici kemije Nadi Mandić, univ. dipl. kem.

Hvaležne pa smo tudi vsem ostalim, ki so na kakršenkoli način pripomogli k nastanku naše raziskovalne naloge.



POVZETEK

Po zaužitju tableta skupaj z vsebovano učinkovino pripotuje do želodca, kjer se prične raztapljanje učinkovine, ki poleg uspešnosti absorpcije v gastrointestinalnem traktu predstavlja enega glavnih dejavnikov za učinkovito delovanje zdravil. Raztapljanje učinkovine hkrati vpliva na spreminjanje pH v samem želodcu, zato nas je zanimalo, kako na to vplivajo pijače, ki so dandanes priljubljene med mladimi. Izbrale smo štiri vrste pijač (domače vino, kokakolo, sok in vodo iz pipe) in dva različna medija (UŽS – umetni želodčni sok in 0,01 M HCl), preučevale pa smo raztapljanje treh učinkovin (ciprofloksacina, norfloksacina in paracetamola), ki smo jih v farmacevtski obliki tablet dodajale v raztopine z medijem in pijačo, ki so se nahajale v posodah specifičnih velikosti in so bile v določenih temperaturnih mejah, s čimer smo skušale simulirati biološke razmere v našem želodcu. Poleg tega smo kot medij uporabile še vodo, saj se nam je porajalo vprašanje, kako bi se učinkovina obnašala, če bi imeli v želodcu samo vodo, brez kislega želodčnega soka. Rezultati so pokazali, da vrsta pijače sicer vpliva na količino in hitrost sproščanja učinkovine in na spreminjanje pH v želodcu, vendar ne v veliki meri. Največji vpliv na sproščanje smo ugotovili pri raztapljanju norfloksacina najmanjšega pa pri ciprofloksacinu. Na glede na to kakšen medij smo uporabile, se je najintenzivnejše spreminjal pH medija, v katerem smo preučevale raztapljanje norfloksacina. Najmanjše spremembe pH medija pa so se pojavile pri paracetamolu.

SUMMARY

When the ingested tablet with the contained active ingredient come to stomach, dissolving of active ingredient starts; which, beside absorption in the gastrointestinal tract, presents a major impact on drugs efficiency. Releasing and dissolving of active ingredient has an effect on changing pH in our stomach. We were interested how drinks that are popular between the youngsters nowadays, influence both of the above mentioned processes. We chose four different drinks (homemade wine, Coca-Cola, juice and tap water and two different media – simulated gastric fluid and 0,01 M HCl) and to release of paracetamol, ciprofloxacin and norfloxacin was investigated. These three active ingredients, which were in the pharmaceutical forms of the tablets were added to the dissolution vessels that contained the medium and drink and the temperature was held in specified limits. With that we tried to simulate the biological conditions in stomach.

Also, we use tap water, as a medium to see how an active ingredient would behave, if we had only water in our stomach, instead of gastric juice.

Results showed that the type of a drink influences the amount and the rate of release of the active ingredient and has influences pH of media, although not significantly. The highest influence of drinks on dissolution was observed with norfloxacin and the smallest with ciprofloxacin. Regardless of what kind of media we used, norfloxacin showed the greatest influence on pH profile of media and the paracetamol had the smallest effect.



KAZALO VSEBINE

ZAHVALA.....	4
POVZETEK	5
KAZALO VSEBINE.....	6
KAZALO SLIK.....	8
KAZALO TABEL.....	9
KAZALO GRAFOV	10
1. UVOD – OPREDELITEV NALOGE	11
2. TEORETIČNI DEL	12
2.1 POT ZDRAVIL V TELESU IN NJIHOVO DELOVANJE	12
2.2 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA S Poudarkom NA ŽELODCU IN ČREVESJU.....	19
2.3 ZGRADBA IN DELOVANJE ŽELODCA	30
2.4 OPREDELITEV IN MERJENJE pH.....	35
2.4.1. Definicija kislin in baz.....	35
2.4.2. pH.....	35
2.5 PUFRI	36
2.6 POTENCIOMETRIJA	36
2.6.2. Referenčna elektroda.....	38
2.6.3. Indikatorska elektroda.....	38
2.7 RAZTAPLJANJE	41
2.7.1. Aparature za sproščanje.....	43
2.7.2. Aparaturi za sproščanje z uporabo košaric (basket) in vreten (paddle)	43
2.7.3. Pretočna celica (flow-through cell).....	45
2.7.4. Medij za raztapljanje.....	46
2.7.5. Biorelevantni mediji za simulacijo pogojev raztapljanja v želodcu	47
2.7.6. Izvedba testa.....	48
3. EKSPERIMENTALNI DEL	49
3.1 MATERIALI	49
3.1.2. Aparature:.....	49
3.1.3. Reagenti in ostali pripomočki:	49
3.1.5. Učinkovine.....	50
3.2 PRIPRAVA RAZTOPIN:.....	52
3.2.1. UŽS (umetni želodčni sok) pH 2,0:	52
3.2.2. 0,01 M HCl pH 2,0:.....	52
3.2.3. Medij:.....	52
3.2.4. Rastopine standarda.....	52
3.2.5. Rastopine vzorcev:	53
3.3 MERJENJE:	54
3.4 POGOJI RAZTAPLJANJA:	55
3.5 POSTOPEK:.....	55
3.6 IZRAČUNI:.....	55
3.2.1. Izračun deleža sproščene učinkovine:	55
3.2.2. Relativni standardni odklon (RSD):.....	57
4. REZULTATI Z RAZPRAVO	58
4.1. PARACETAMOL.....	59
4.1.1. Primerjava pH profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo	59
4.1.2. Primerjava pH profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:.....	62
4.1.3. Primerjava profila raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače	66



4.2	CIPROFLOKSACIN	70
4.2.1.	<i>Primerjava pH profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:</i>	70
4.2.2.	<i>Primerjava pH profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:</i>	73
4.2.3.	<i>Primerjava profila raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače</i>	76
4.3	NORFLOKSACIN	80
4.3.1.	<i>Primerjava pH profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:</i>	80
4.3.2.	<i>Primerjava pH profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + (sok, vino in Coca-Cola) in s samo vodo:</i>	83
4.3.3.	<i>Primerjava profil raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače</i>	85
4.4	PRIMERJAVA PROFILOV VSEH TREH UČINKOVIN V POSAMEZNEM MEDIJU	89
5.	ZAKLJUČEK	97
6.	LITERATURA	99



KAZALO SLIK

SLIKA 1: TABLETA	13
SLIKA 2: POT ZDRAVIL V TELESU	18
SLIKA 3: PREBAVNI TRAKT	19
SLIKA 4: ZGRADBA PREBAVNE CEVI	20
SLIKA 5: SHEMA PREBAVNE CEVI.....	21
SLIKA 6: PREBAVNI TRAKT PRI ČLOVEKU.....	26
SLIKA 7: KLOAKA	26
SLIKA 8: PREBAVNI TRAKT KOALE.....	29
SLIKA 9: PREBAVNI TRAKT ZAJCA.....	29
SLIKA 10: PREBAVNI TRAKT KONJA	30
SLIKA 11: ZGRADBA ŽELODCA	31
SLIKA 12: ZGRADBA STENE ŽELODCA.....	32
SLIKA 13: SHEMA PRESNOVE HRANE V ŽELODCU IN ZGORNJEM DELU TANKEGA ČREVESJA.....	33
SLIKA 14: RAZJEDA NA ŽELODCU	34
SLIKA 15: <i>pH</i> NEKATERIH VSAKDANJH RAZTOPIN.....	37
SLIKA 16: <i>pH</i> METER Z ELEKTRODO	39
SLIKA 17: VPLIV TEMPERATURE NA NAKLON KALIBRACIJSKE KRIVULJE ELEKTRODE.....	40
SLIKA 18: SESTAVNI DELI STEKLENE IN REFERENČNE ELEKTRODE	41
SLIKA 19: PROCES RAZTAPLJANJA ZDRAVILNE UČINKOVINE IZ TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK	42
SLIKA 20: APARATURA ZA SPROŠČANJE Z VRETENI	44
SLIKA 21: POSODA ZA RAZTAPLJANJE.....	45
SLIKA 22: KOŠARICE IN VRETENA.....	45
SLIKA 23: APARATURA 4	46
SLIKA 24: VZORČEVANJE.....	48
SLIKA 25: BISTRI FILTRATI VZORCEV.....	53



KAZALO TABEL

TABELA 1: PRIMERJAVA LASTNOSTI UČINKOVIN	51
TABELA 2: FAKTOR REDČITVE RAZTOPINE STANDARDA IN VZORCA ZA UČINKOVINE.....	56
TABELA 3: <i>pH</i> IZBRANIH PIJAČ.....	58
TABELA 4: ZAČETNI <i>pH</i> MEDIJEV Z UŽS <i>pH</i> 2,0	59
TABELA 5: ZAČETNI <i>pH</i> MEDIJEV Z 0,01 M HCL.....	59
TABELA 6: RAZTAPLJANJE PARACETAMOLA V MEDIJU UŽS + VODA	59
TABELA 7: RAZTAPLJANJE PARACETAMOLA V MEDIJU UŽS + COCA-COLA	59
TABELA 8: RAZTAPLJANJE PARACETAMOLA V MEDIJU UŽS + SOK	60
TABELA 9: RAZTAPLJANJE PARACETAMOLA V MEDIJU UŽS + VINO	60
TABELA 10: RAZTAPLJANJE PARACETAMOLA V MEDIJU VODA.....	60
TABELA 11: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH UŽS + PIJAČA.....	61
TABELA 12: PROFILI RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + VODA	63
TABELA 13: PROFILI RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + COCA-COLA	63
TABELA 14: PROFILI RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + SOK.....	64
TABELA 15: PROFILI RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + VINO	64
TABELA 16: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH 0,01 M HCL + PIJAČA	65
TABELA 17: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + VODA.....	70
TABELA 18: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + SOK.....	71
TABELA 19: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + COCA-COLA	71
TABELA 20: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + VINO	71
TABELA 21: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU VODA	71
TABELA 22: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH UŽS + PIJAČA.....	72
TABELA 23: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + VODA.....	73
TABELA 24: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + SOK.....	74
TABELA 25: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + COCA-COLA	74
TABELA 26: RAZTAPLJANJE CIPROFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + VINO	74
TABELA 27: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH UŽS + PIJAČA.....	75
TABELA 28: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + VODA	80
TABELA 29: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + COCA-COLA.....	80
TABELA 30: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + SOK	80
TABELA 31: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + VINO.....	81
TABELA 32: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU VODA	81
TABELA 33: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH UŽS + PIJAČA.....	82
TABELA 34: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + VODA	83
TABELA 35: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + COCA-COLA	83
TABELA 36: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + SOK	83
TABELA 37: RAZTAPLJANJE NORFLOKSACINA V MEDIJU 0,01 M HCL + VINO.....	83
TABELA 38: PRIMERJAVA <i>pH</i> VREDNOSTI V MEDIJIH UŽS + PIJAČA.....	85



KAZALO GRAFOV

GRAF 1: PROFILI RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V MEDIJIH IN PARACETAMOLA V VODI	60
GRAF 2: <i>pH</i> PROFIL PARACETAMOLA V UŽS + PIJAČA V PRIMERJAVI S PARACETAMOLOM V VODI.....	62
GRAF 3: PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + PIJAČA IN PARACETAMOLA V VODI.....	64
GRAF 4: <i>pH</i> PROFIL PARACETAMOLA V 0,01 M HCL + PIJAČA V PRIMERJAVI S PARACETAMOLOM V VODI.....	66
GRAF 5: PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V UŽS + VODA, 0,01 M HCL + VODA IN VODI.....	67
GRAF 6: <i>pH</i> PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V UŽS, 0,01 M HCL IN VODI.....	67
GRAF 7: PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V UŽS + SOK IN 0,01 M HCL + SOK.....	68
GRAF 8: PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V UŽS + VINO IN 0,01 M HCL + VINO.....	69
GRAF 9: PROFIL RAZTAPLJANJA PARACETAMOLA V UŽS + COCA-COLI IN 0,01 M HCL + COCA-COLI	70
GRAF 10: PROFILI RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V MEDIJIH Z UŽS IN VODO.....	71
GRAF 11: <i>pH</i> PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V UŽS + PIJAČA IN VODI	73
GRAF 12: PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V 0,01 M HCL + PIJAČA IN CIPROFLOKSACINA V VODI.....	75
GRAF 13: <i>pH</i> PROFIL CIPROFLOKSACINA V 0,01 M HCL + PIJAČA IN CIPROFLOKSACINA V VODI.....	76
GRAF 14: PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V UŽS + VODA, 0,01 M HCL + VODA IN VODI.....	77
GRAF 15: <i>pH</i> PROFIL CIPROFLOKSACINA V UŽS + VODA, 0,01 M HCL + VODA IN VODI.....	78
GRAF 16: PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V UŽS + SOK IN 0,01 M HCL + SOK	78
GRAF 17: PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V UŽS + VINO IN 0,01 M HCL + VINO	79
GRAF 18: PROFIL RAZTAPLJANJA CIPROFLOKSACINA V UŽS + COCA-COLA IN 0,01 M HCL + COCA-COLA	79
GRAF 19: PROFILI RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + PIJACA IN NORFLOKSACINA V VODI.....	81
GRAF 20: <i>pH</i> PROFIL NORFLOKSACINA V MEDIJU UŽS + PIJACA V PRIMERJAVI Z NORFLOKSACINOM V VODI.....	82
GRAF 21: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V 0,01 M HCL + PIJAČA IN NORFLOKSACINA V VODI.....	84
GRAF 22: <i>pH</i> PROFIL NORFLOKSACINA V 0,01 M HCL + PIJAČA V PRIMERJAVI Z NORFLOKSACINOM V VODI.....	85
GRAF 23: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + VINO, 0,01 M HCL + VINO IN VODI	86
GRAF 24: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + VODA, 0,01 M HCL + VODA IN VODI.....	86
GRAF 25: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + SOK IN 0,01 M HCL + SOK	87
GRAF 26: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + VINO, 0,01 M HCL + VINO	88
GRAF 27: PROFIL RAZTAPLJANJA NORFLOKSACINA V UŽS + COCA-COLA, 0,01 M HCL + COCA-COLA	88
GRAF 28: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V UŽS + VODI.....	89
GRAF 29: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V UŽS + COCA-COLA	90
GRAF 30: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V UŽS + SOK.....	91
GRAF 31: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V UŽS + VINO	91
GRAF 32: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V 0,01 M HCL + VODA.....	92
GRAF 33: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V 0,01 M HCL + COCA-COLA	93
GRAF 34: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V 0,01 M HCL + SOK.....	94
GRAF 35: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V 0,01 M HCL + VINO	94
GRAF 36: PROFIL RAZTAPLJANJA UČINKOVIN V VODI	95
GRAF 37: <i>pH</i> PROFIL UČINKOVIN V VODI.....	96



1. UVOD – OPREDELITEV NALOGE

Za raziskovalno nalogo smo se odločile zaradi dodatnega znanja s področja kemije in farmacije ter veselja do pridobivanja novih izkušenj v tej stroki. Prav tako smo se želele seznaniti z metodami, ki jih uporabljajo strokovnjaki v kemijski industriji, hkrati pa nas je podrobneje zanimalo, kako posamezne učinkovine delujejo na naš organizem in v kakšni meri je pomembno s katero pijačo zdravilo zaužijemo, saj v do zdaj razpoložljivi literaturi nismo zasledile raziskav, v katerih bi preučevali vpliv izbranih pijač na raztapljanje izbranih farmacevtskih oblik in s tem na njihovo učinkovitost.

Da bi učinkovina prispela na mesto delovanja v telesu, se mora po oralnem vnosu v telo najprej sprostiti iz farmacevtske oblike, raztopiti in nato absorbirati v centralni krvni obtok. Oba dejavnika, tako hitrost in obseg raztapljanja učinkovine, kot tudi hitrost in obseg absorpcije, sta enako pomembna in določata količino učinkovine na mestu delovanja.

Izhodišče naloge je študij vpliva zaužite pijače na pH želodca v stanju na tešče in s tem na mesto raztapljanja in sproščanja učinkovin iz farmacevtskih oblik ter tako na učinkovitost zdravil.

Pri razvoju nove farmacevtske oblike uporabljamo različne puferske raztopine (raztopine, ki ohranjajo stalen pH) – medije, s katerimi želimo posnemati pogoje v želodcu tako na tešče kot po zaužitju hrane.

Zelo pomembno je, da ima izbran medij, poleg ustrezne sestave, tudi sposobnost vzdrževanja konstantnega pH med analizo sproščanja in se pri raztapljanju tako učinkovine kot tudi pomožnih snovi ne spreminja.

Vpliv izbranih pijač smo želeli določiti s spremljanjem:

- ❖ Vpliva sproščanja testnih učinkovin in farmacevtskih oblik na pH profil izbranih medijev
- ❖ Vpliva na pričakovan pH medijev ob sočasnem zaužitju različnih, med mladimi priljubljenih pijač (coca-cola™, domače vino, vodo in sok Fruc™)
- ❖ Vpliva na sproščanje izbranih testnih učinkovin pri sočasnem zaužitju izbranih priljubljenih pijač



2. TEORETIČNI DEL

2.1 POT ZDRAVIL V TELESU IN NJIHOVO DELOVANJE

Pravijo, da se vrednosti zdravja zavedamo šele tedaj, ko zbolimo. Takrat je pogosto potrebno do zdravnika, ki nam predpiše zdravila bodisi v obliki tablet, kapljic, mazil ali svečk. Ampak kako pa zdravila potujejo po telesu in od česa je odvisen njihov terapevtski oz. farmakološki učinek ali celo morebitni stranski učinki ter nenazadnje tudi način in pogostost vnosa (doziranje) in odmerek (koncentracija) predpisanega zdravila?

Ko zdravilo zaužijemo, se le-ta absorbira v krvni obtok, kri se razporedi v vsa tkiva, nazadnje se izloči iz telesa. Lahko se deloma razgradi in izloči kot metabolit.

V grobem ločimo dve poti vstopa zdravila v telo:

- **enteralno pot**, kamor uvrščamo oralno, sublingvalno oz. rektalno uporabo zdravila
- **parenteralno pot** kamor sodijo intravenozne, intramuskularne oz. subkutančne injekcije ter topikalne (lokalne) aplikacije skozi kožo in sluznico, kjer zdravila vstopajo direktno v krvni obtok

Pri **oralni uporabi** zdravila, ki je sicer med pacienti zelo priljubljena, moramo biti previdni, saj zdravila lahko dražijo črevesno sluznico zaradi česar pride do **slabosti ali bruhanja**, zdravilo se lahko pomeša s hrano, prebavnimi encimi, hkrati pa tudi interagira z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo sočasno. Ena oblika izmed teh zdravil so tudi **tablete** (slika 2). To so **trdne farmacevtske oblike**, ki so sestavljene iz ene ali več zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi. Razlikujejo se po videzu: so različnih **barv** in **oblik**, lahko so **neobložene** ali **obložene**.

Ko tableto zaužijete, se mora zdravilna učinkovina sprostiti iz farmacevtske oblike in raztopiti v želodčnem ali črevesnem soku, da bi lahko prehajala v kri in potovala do mesta delovanja. Govorimo o **absorpciji zdravilne učinkovine** in **sistemskem delovanju zdravila**.



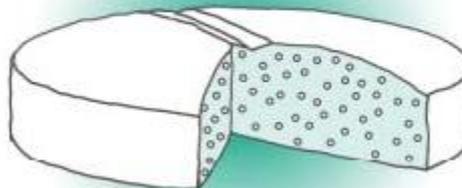
Glede na to, v katerem delu prebavne cevi se sprosti in absorbira zdravilna učinkovina in kako hitro se to dogaja, razlikujemo:

- **Tablete s takojšnjim sproščanjem,**

ki hitro razpadejo in sprostijo zdravilno učinkovino.

Namenjene so hitremu delovanju npr.

lajšanju bolečin in jih praviloma moramo vzeti večkrat na dan.



Slika 1: Tableta

- **Tablete s prirejenim sproščanjem,**

iz katerih se učinkovina postopoma in nadzorovano sprošča, zato delujejo dolgotrajneje. Praviloma jih jemljemo enkrat ali dvakrat na dan. Posebna oblika so **gastrorezistentne tablete**, iz katerih se zdravilna učinkovina sprosti šele v tankem črevesu.

Namen gastrorezistentne obloge je **zaščita** zdravilne učinkovine **pred kislim želodčnim sokom**, ki bi jo sicer razgradil in zdravilo ne bi bilo učinkovito. Taka obloga tudi zmanjša oz. prepreči neželene učinke zdravilne učinkovine na želodčno sluznico.

Nekatere tablete so oblikovane tako, da omogočajo sproščanje in absorpcijo zdravilne učinkovine na točno določenem mestu v ustih ali delujejo lokalno na ustno sluznico (**oralno**). Tablete za oralno uporabo v ustih so oblikovane kot **podjezične tablete** (uporabljajo se pod jezikom), **bukalne tablete** (uporabljajo se na sluznici lica), **pastile**, **mehke pastile** oz. **stisnjene pastile** (se raztopijo v ustih in tam delujejo).

Medtem ko **sublingvalna uporaba** pomeni, da se zdravilo absorbira iz sluznice ustne votline, ko zdravilo apliciramo v obliki pastil oz. tablet, ki jih damo pod jezik. Po absorpciji pride zdravilo **takoj v krvni obtok**, ne da bi šlo v jetra. S tem se izognemo t.i. učinku prvega prehoda ali first-pass inaktivaciji hepatskih mikrosomalnih encimov, ki bi zdravilo razgradili. Poleg tega lahko, ko se terapevtski učinek pokaže, pastilo preprosto **izpljunemo**.



Rektalna uporaba v obliki svečk ali tekočine je smiselna zlasti, kadar ne moremo uporabiti oralne poti oz. kadar bolnik ni pri zavesti, ali pri otrocih, ki zavračajo peroralno uporabo zdravila.

Z **intravenozno** injekcijo preide zdravilo takoj v sistemski obtok, zato je takšna uporaba zdravil smiselna, ko je treba nujno ukrepati, npr. pri **srčni aritmiji**, **epileptičnem napadu**. Kljub vsemu pa se mora zdravilo absorbirati dovolj počasi, da se enakomerno porazdeli – s tem se namreč izognemo toksičnim učinkom.

Pri **intramuskularni** injekciji zdravilo injiciramo v **roko** (deltoid), **stegno** ali **zadnjico**. Pogosto se zdravilom, ki se uporabljajo na ta način, doda hialuronidaza, encim, ki cepi hialuronsko kislino v matriksu vezivnega tkiva. To omogoči, da se lahko zdravilo razprši po večji površini. Hitrost absorpcije je največja v roki, kjer je tudi prekrvavljenost največja. Ta pot uporabe zdravila je smiselna, ko je absorpcija iz prebavnega trakta slabša, sicer pa se farmakološki učinek kaže znatno prej kot pri oralni poti. Zanimivo je, da povečanje hitrosti pretoka krvi z masažo ali s segrevanjem, lahko pospeši hitrost absorbiranja zdravila in s tem dosežemo hitrejše delovanje zdravila.

Subkotančne oz. **podkožne** injekcije imajo **bolečo aplikacijo**, saj je koža zelo gosto preprejena s senzornimi živci. Smiselna uporaba teh je le za **manjše količine zdravil**. Na tak način se vbrižgava inzulin. Ker je prekrvavljenost manjša, je absorpcija nekoliko počasnejša.

Druge parenteralne poti vključujejo še intraarterialne, intraperitonealne, intratekalne, intradermalne ter intrakotančne injekcije.

Absorpcija zdravila **preko dihalnih poti** – s tem mislimo predvsem na **plinske** in **hlapne anestetike**, ki jih inhaliramo in se absorbirajo preko pljučnega epitelija ali mukozne membrane respiratornega trakta. Zaradi velike površine, ki je na razpolago, je absorpcija v pljučni obtok zelo hitra. Pri ostalih farmacevtskih oblikah velikost delcev učinkovine (zdravila) sicer ni bila tako ključna, tukaj pa velikost delcev določa penetracijo v respiratorni trakt.



Lokalna aplikacija zdravila je primer, ko zdravilo **vstopa skozi kožo** ali **sluznične membrane** v obliki masti, kreme ali vodne raztopine, da bi na določenem mestu delovalo lokalno. Takšna uporaba je zelo pogosta v dermatologiji.

Pri določanju farmakološkega in terapevtskega delovanja zdravila je ključnega pomena **absorpcija**. Zakasnela absorpcija oz. izgube med absorpcijo lahko prispevajo k variabilnosti pri učinkovanju zdravila, kar lahko vodi tudi do **neželenih stranskih učinkov**. Pri procesu absorpcije igra pomembno vlogo še membrana, saj jo mora zdravilo na svoji poti delovanja večkrat prečkati. Zdravilo lahko prehaja preko membrane s:

- **pasivno difuzijo**
- **s transportom s pomočjo prenašalnih proteinov** - olajšana difuzija, aktivni transport
- **s procesom pinocitoze** (celičnega pitja)
- **persorpcije**
- **filtracije oz. vodne difuzije**
- **z difuzijo ionov**

Porazdelitev predstavlja reverzibilni prenos zdravila med tkivnimi mesti in plazmo. Pri tem gre za sodelovanje več faktorjev od permeabilnosti, topnosti v lipidih do vezave na makromolekule.

Veliko zdravil se v krvi veže reverzibilno, preko močnih (kovalentnih, vodikovih, elektrostatskih) vezi ali preko šibkih (van der Waalsovih) interakcij na prenašalne proteine albumine.

Zdravila, ki so vezana na proteine v plazmi, v glavnem ne zapuščajo obtoka. Samo prosti, nevezani delež zdravila gre v tkiva ali se izloči s sečem. Vnos zdravil v tkiva poteka običajno z **difuzijo**, lahko pa tudi z **aktivnim transportom**.

V nekatere organe, kot so možgani in posteljica, zdravila prodirajo slabše in počasneje kot v druge organe. Hitrost in obseg (intenziteta) vstopa zdravila v posamezne dele organizma je odvisna tako od prekrvavljenosti posameznih organov kot od volumna organa.



Po končanem farmakološkem delovanju, se zdravilo iz organizma odstrani. Lahko se najprej biotransformira oz. je podvržen encimsko kataliziranemu metabolizmu, kjer se molekule zdravila kemijsko spremenijo in pogosto izgubijo svojo terapevtsko oz. farmakološko vlogo.

Med slednjimi procesi ločimo reakcije:

- **faza I**, ki vključujejo reakcije asintetskih sprememb (oksidacije, redukcije, hidrolize)
- **faza II**, kjer pride do konjugacij ter do inaktivacije zdravila (tvorba glukoronida, tvorba sulfata, metilacija, acilacija, konjugacija glutationa).

Metabolizem lahko različno vpliva na biološko aktivnost zdravilnih učinkovin. Možne so sledeče spremembe: **deaktivacija**, **transaktivacija**, **aktivacija** (predzdravila) ter **toksifikacija**.

Glede na različne dejavnike lahko že pri zelo enostavni spojini v procesu metabolizma pride do različnih metabolnih transformacij. Število možnih transformacij se z večjo kompleksnostjo in velikostjo molekule še poveča. Na metabolizem torej vplivajo:

- **stereoizomerija**
- **presistenski metabolizem**
- **koncentracija zdravila**
- **razlike med vrstami**
- **razlike znotraj vrste** – genetske razlike (genetski polimorfizem)
- **starost**
- **zaviranje metabolizma**
- **indukcija metabolizma**

Najpogosteje se zdravila metabolizirajo v **jetrih**, sledi gastro-intestinalni trakt in kvantitativno manj pomembne ledvice, pljuča, koža in kri.

Zdravila se iz organizma lahko izločajo bodisi nespremenjena bodisi kot metaboliti. Glavna pot odstranjevanja zdravil vodi preko ledvic, alternativa je odstranjevanje preko jeter in žolčnega sistema v tanko črevo, od koder se zdravila reabsorbirajo ali izločijo z blatom,



medtem ko je odstranjevanje preko dihal, sline, potu, solz in materinega mleka kvantitativno manj pomembno.

Na mestu izločanja iz organizma je koncentracija zdravila povišana, običajno je mnogo višja od koncentracije v krvi. Zaradi tega ima lahko zdravilo na navedenem mestu močnejši terapevtski ali toksični učinek.

Znano je, da se terapevtski učinek razlikuje glede na pot uporabe zdravila oz. glede na **farmacevtsko (dozirno) obliko** kljub temu, da vsebuje enako količino zdravilne učinkovine. Hitrost, s katero se zdravilo sprosti iz farmacevtske (dozirne) oblike in posledična absorpcija, porazdelitev in metabolizem ter kinetika izločanja, določajo razpoložljivost aktivne substance – učinkovine na receptorskem mestu. Z **biorazpoložljivostjo** zdravila označujemo delež zdravila, ki pride v krvni obtok in kot tak farmakološko deluje. Na biorazpoložljivost pa lahko vplivajo še fiziološki in patološki ter fizikalno-kemijski faktorji.

Številna zdravila vplivajo na celično delovanje. Na primer, delujejo tako, da se vežejo na posebna mesta na celični površini, t. i. **receptorje**. Za zgled si pogledjmo delovanje zdravil, ki spadajo v skupino zaviralcev receptorjev beta in jih uporabljamo pri bolnikih z angino pectoris. Ta zdravila se vežejo na posebna mesta - receptorje, na katera bi se sicer vezal adrenalin, ki med drugim pospešuje hitrost srčnega utripa. Ker se adrenalin na ta mesta ne more vezati in tako delovati, se srčni utrip upočasni, obremenitev srca se zmanjša, s tem pa se zmanjša verjetnost za napad angine pectoris. Nekatera zdravila delujejo na encime. Posebna skupina zdravil za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, t. i. zaviralci ACE, na primer, zavrejo delovanje posebnega encima v krvi, ki sodeluje pri nastanku snovi, imenovane angiotenzin II. Med drugim ta snov povzroči močno zoženje krvnih žil, zato se posledično zviša krvni tlak. S preprečevanjem nastanka angiotenzina II torej znižamo zvišan krvni tlak.

Druga skupina zdravil deluje proti napadalcem ali nenormalnim celicam. Ta zdravila bodisi zavrejo razmnoževanje mikroorganizmov bodisi uničijo njihove celice. Ena od teh zdravil so na primer **antibiotiki**; če zavrejo razmnoževanje bakterij, govorimo o bakteriostatičnem učinku, če pa bakterijsko celico uničijo, o baktericidnem delovanju. Antibiotiki delujejo na bakterije na dva načina: nekateri ovirajo nastajanje celične ovojnice oz. povzročijo njen propad, drugi pa prodrejo v notranjost bakterije in delujejo tam.

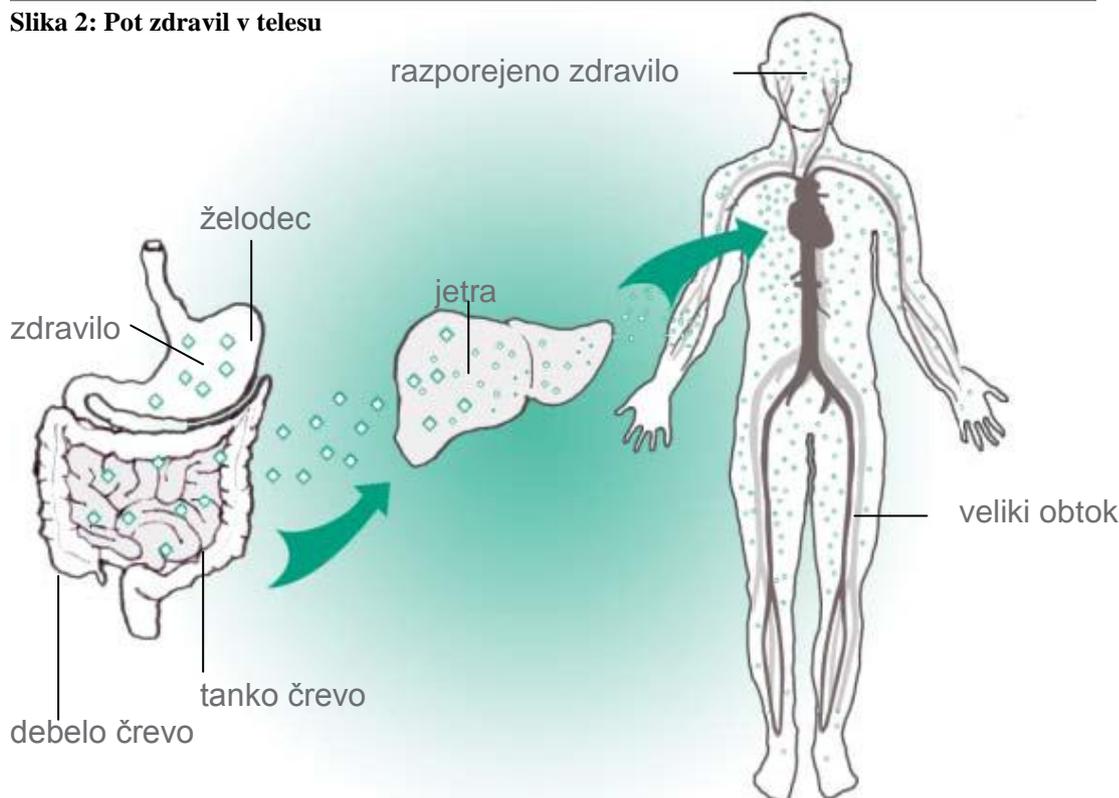


Značilna lastnost nenormalnih, rakavih celic je hitra delitev. Pri zdravljenju rakavih obolenj (citostatiki) skušamo to lastnost celic izkoristiti tako, da povzročimo njihov propad, s čimer tumor uničimo ali vsaj zmanjšamo. Žal imajo to lastnost tudi nekatere zdrave celice, npr. krvne celice in celice lasnih mešičkov, zato se pri tovrstnem zdravljenju pogosto pojavljajo stranski učinki (anemija, izguba las). V posebno skupino bi lahko uvrstili tista zdravila, ki nadomeščajo snovi, ki jih telesu primanjkuje.

Zaradi različnih vzrokov se lahko zgodi, da telo preneha izdelovati nujno potrebne snovi, npr. katerega od hormonov. Med najbolj znane tovrstne motnje nedvomno sodi **sladkorna bolezen**, ki nastane zaradi pomanjkanja hormona inzulina. Za normalno delovanje potrebuje telo tudi snovi, ki jih samo ne more izdelati, ampak jih dobi z uravnoteženo prehrano. Takšne snovi so npr. **vitamini** in **minerali**. Če teh snovi v telesu primanjkuje, se lahko razvijejo različne bolezni. Na primer, zaradi pomanjkanja vitamina D človek zboli za vsem dobro znano boleznijo kosti, imenovano rahitis.

Čeprav niti ne pomislimo na vse poti (slika 3), ki jih preide zdravilo, da doseže želen farmakološki oz. terapevtski učinek, smo zelo hvaležni, ko nam lajšajo tegobe in bolečine. Sicer pa če bi vedeli za vse te poti, bi se najbrž uporaba zdravil še povečala.

Slika 2: Pot zdravil v telesu





2.2 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA S Poudarkom NA ŽELODCU IN ČREVESJU

Molekule, iz katerih je zgrajena hrana, so večinoma velike, zato jih mora telo razgraditi, tako da jih sprejmejo vse telesne celice. To pomeni, da morajo biti hranilni delci toliko veliki, da lahko prehajajo skozi celične membrane. Zato se morajo različne vezi v hranilnih molekulah razcepiti. To opravijo encimi v prebavnem traktu. Ker pa nekateri encimi delujejo bolje v kislem, drugi pa v bazičnem okolju, mora hrana prepotovati skozi različna prebavna okolja. Ta okolja zagotavlja **prebavna cev**, ki je razdeljena v različne odseke. V nekaterih se hrana pretežno razgrajuje, v drugih pa se razgrajuje in vsrkava v notranjost telesa.

Človeški prebavni sistem je **zavita cev** (če je popolnoma iztegnjena, je dolga 6 – 9 m), ki sega **od ust do zadnjične odprtine**. vzdolž prebavne cevi (imenovane tudi prebavni ali **gastrointestinalni trakt**) je več specializiranih odsekov, ki imajo pri prebavi hrane točno določene naloge.

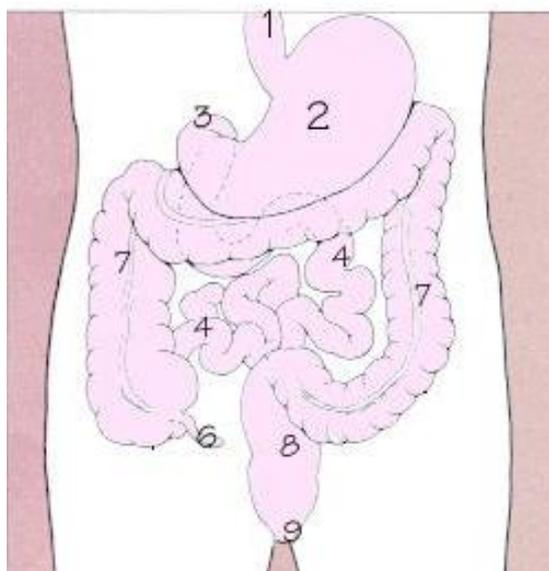
Prebavni trakt je torej (slika 4), pri mnogoceličarjih, sistem organov, ki sprejemajo hrano, jo prebavljajo, da iz nje dobijo energijo in hranila, ter izločajo neuporabne ostanke.

K prebavnemu traktu prištevamo: **ustno votlino, žrelo, požiralnik, želodec, tanko črevo, debelo črevo in danko z zadnjično odprtino**.

V prebavni trakt izločajo svoje izločke prebavne žleze: **ustne slinavke** (v ustno votlino), **trebušna slinavka** (v tanko črevo), **jetra** (izločajo žolč v tanko črevo). Iz prebavnih žlez pa se sproščajo prebavni encimi, ki zaužito hrano razgrajujejo. Proces imenujemo **prebava**.

- 1 – požiralnik
- 2 – želodec
- 3 – dvanajstnik
- 4 – tanko črevo

- 6 - slepič
- 7 – debelo črevo
- 8 - danko
- 9 - anus

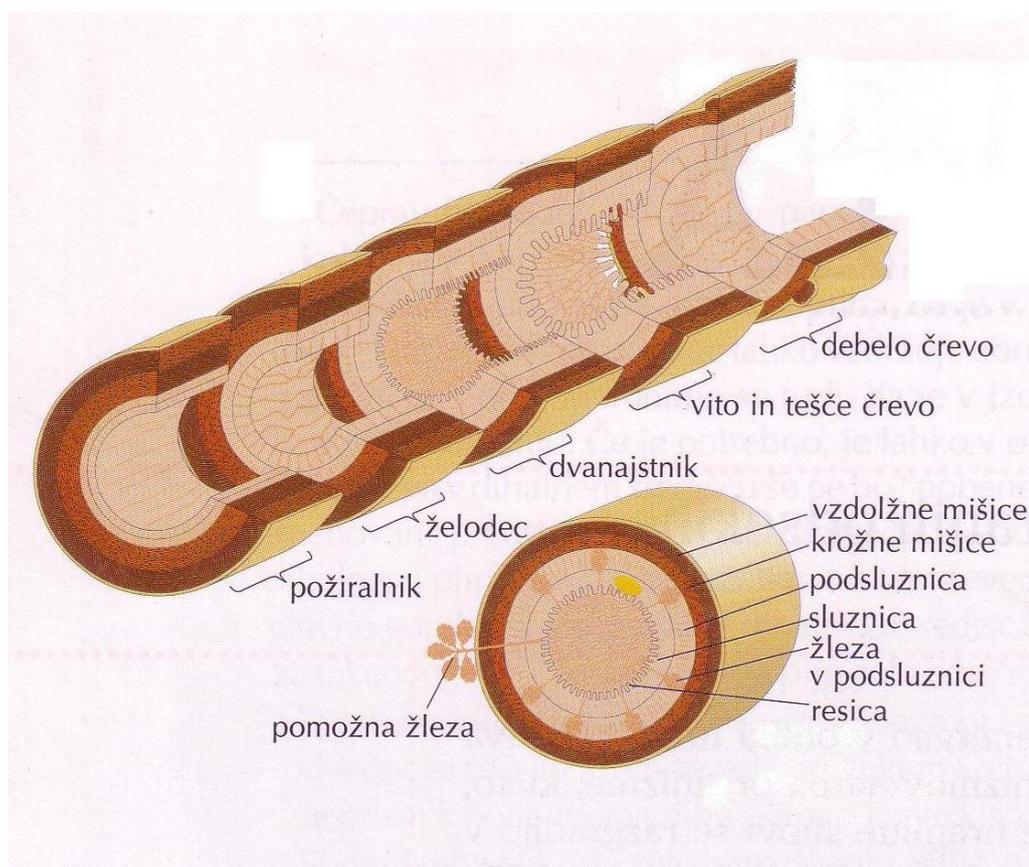


Slika 3: Prebavni trakt



Deli prebavnega trakta:

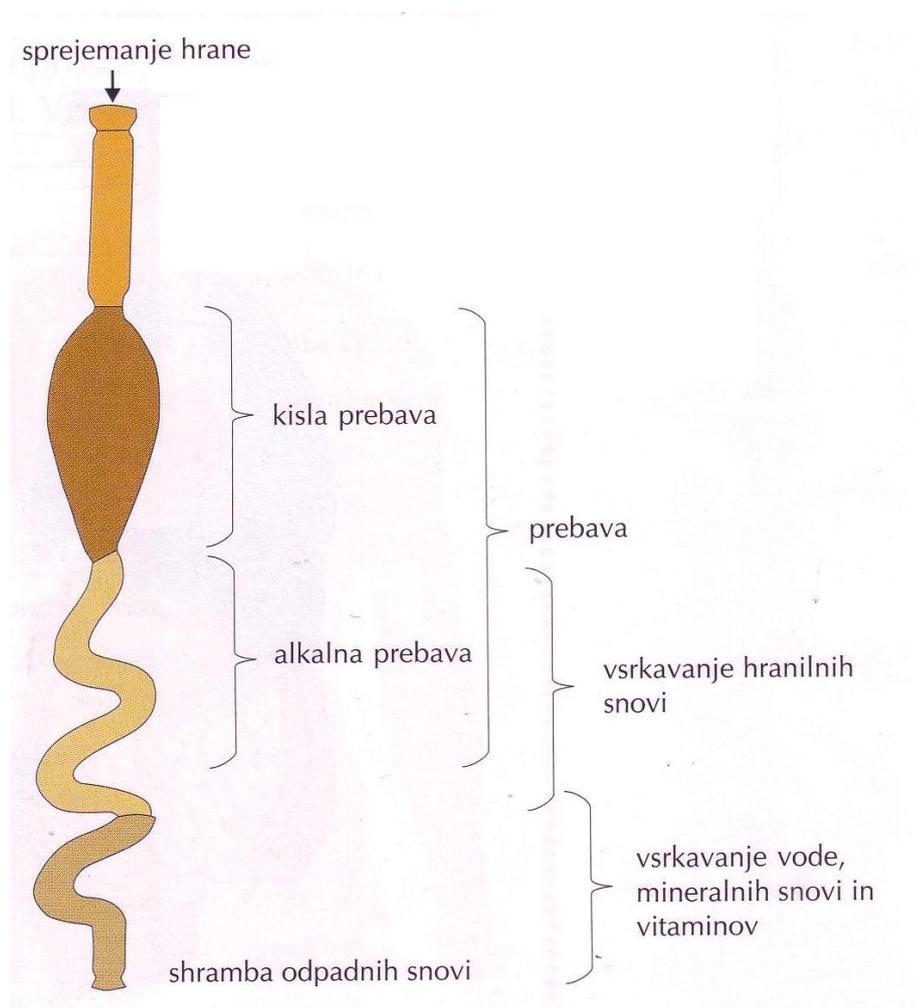
- **zgornji prebavni trakt:**
 - **ustna votlina** (ustnici, ustni preddvor, ustna votlina; žleze slinavke, sluznica, zobje, jezik);
 - **žrelo;**
 - **požiralnik;**
 - **želodec, vratar.**
- **spodnji prebavni trakt:**
 - **črevo:**
 - **tanko črevo:** dvanajstnik, jejunum (tešče črevo), ileum (vito črevo);
 - **debelo črevo:** slepo črevo, na katerega je pritrjen slepič, debelo črevo, danko;
 - **analni kanal**



Slika 4: Zgradba prebavne cevi



Temeljna zgradba prebavne cevi (slika 5) je v bistvu po celotni dolžini enaka. Po vsej dolžini zagotavljajo potovanje črevesne vsebine krčenja vzdolžnih in krožnih mišičnih plasti. Notranjo površino oblača sluznica, ki ščiti prebavno cev pred kislinami in lužinami. V začetnih in zadnjih delih črevesa se različne tekočine samo izločajo v prebavno cev, medtem ko se v srednjem delu tako izločajo kot tudi vsrkavajo. Vsrkavanje zagotovijo različni mehanizmi v črevesnih resicah, ki so v dvanajstniku in ostalem tankem črevesu. Spodnji del slike 5 shematsko prikazuje lego vzdolžnih in krožnih mišic te priključke pomožnih žlez, iz katerih se cedijo v notranjost različni prebavni encimi.



Slika 5: Shema prebavne cevi

Prebavna cev (slika 6) je razdeljena v različne odseke, kjer se ustvarijo različna prebavna okolja. Hrana potuje najprej skozi kislo, nato pa skozi bazično okolje. V obeh okoljih delujejo najboljše različni prebavni encimi, ki potrebujejo za svoje delovanje različen pH.



Prebavljene snovi se potem vsrkavajo iz notranjosti črevesja prek absorpcijske površine v kri in limfo. Absorpcijsko površino tvorijo posebne celice, ki so prirejene za vsrkavanje prebavljenih hranilnih molekul. Prebavne žleze in absorpcijske celice so glavni del notranje stene prebavne cevi, ki jo imenujemo sluznica. V njej je veliko celic, ki izločajo **sluz**. Sluz maže notranjost prebavnega trakta in ščiti sluznico pred lastnimi prebavnimi sokovi.

V ustih se začne prebava hrane tako (slika 7), da se mehansko zdrobi z **žvečenjem**, hkrati pa se začne tudi kemično razgrajevati. Pri mehanski obdelavi hrane sodelujejo **žvekalne mišice** in **zobje**. Med žvečenjem se hrana prepoji s **slino**, v kateri je prebavni encimi (amilaza), ki začne razgrajevati škrob v preproste sladkorje. V slinavki se stvori slina, ki ovlaži žrelo in požiralnik. Pri žvečenju pa pomaga tudi **jezik**.

Po obdelavi hrane v ustih zdrsne grižljaj po **žrelu**, ki je prehodna pot za zrak in hrano, v **požiralnik**. Hrana potuje po prebavnem traktu s pomočjo valovanja gladkih mišic - **peristaltike**.

Grižljaji hrane, ki drsijo po požiralniku, se ustavijo v **želodcu**. Ta leži takoj **pod trebušno prepono**, torej zelo visoko v trebušni votlini in je delno zavarovan z rebro kletko. Prazen želodec ima prostornino **od 50 do 100 mL**, med prehranjevanjem pa se počasi napolni do vsebine **1 L**. Pri obilnih obrokih se želodec lahko raztegne celo do 2 L in več.

Želodec je kljukasto zaviti in je **najširši del prebavne cevi**. Poleg zapiralne mišice na prehodu požiralnika v želodec ima na izhodu še drugo mišico zapiralko, imenovano **vratar** (pilorus). Ta zapira prehod v naslednji odsek prebavne cevi, imenovane **dvanajstnik**. Steno želodca sestavljajo štiri plasti. Ena izmed njih je **plast sluznice**, ki pokriva notranjost želodca, je iz visokoprizmatskih celic, med katerimi so različne žlezne celice. Ene izločajo sluz, druge solno kislino (HCl), tretje pa predstopnje prebavnih encimov. Vse te celice izločajo na dan približno 2 do 3 L prebavnega soka, ki ga imenujemo **želodčni sok**.

Za nadaljnjo prebavo hrane pa so pomembne spojine, kot je **solna kislina** in **encimi**, saj solna kislina uniči bakterije in druge parazite, ki pridejo s hrano v želodec, njena glavna naloga pa je ustvarjanje kislega okolja (*pH* od 1,5 – 4). Kislo okolje pa uravnava klorovodikova kislina, ki se izloča v želodcu. Encimi se torej aktivirajo šele v kislem *pH*-ju.

Del želodca pa je tudi **mišična plast**, ki je pravzaprav sestavljena iz več mišičnih **podplast**. Te so razporejene v različnih smereh in sicer **krožno**, **prečno** ter **vzdolžno**. Takšna



razporeditev mišic omogoča uspešno mešanje hrane in želodčnega soka. Tako nastaja želodčna kaša, ki iz želodca preide v tanko črevo.

Tanko črevo pa je razdeljeno v tri odseke: dvanajstnik, tešče črevo in vito črevo. Tanko črevo se torej začne tik pod spodnjo mišico zapiralko, vratarjem, konča pa v slepem črevesju, ki je začetek debelega črevesa. V tankem črevesju se prebava nadaljuje, začne pa se tudi vsrkavanje (absorpcija) že ustrezno prebavljenih molekul.

Prvi odsek tankega črevesja je **dvanajstnik**. Ima oblike črke C in je dolg približno od 20 do 25 cm, *pH* pa je od 5 – 7,5. V dvanajstnik vodi izvodilo trebušne slinavke ter skupno izvodilo jeter in žolčnika. Kaša, ki vstopi v črevo, je zaradi solne kisline iz želodca kislá, zato jo je treba nevtralizirati. To nalogo opravi bikarbonat, ki je v soku trebušne slinavke. V tem soku so tudi **prebavni encimi** (za razgradnjo maščob, beljakovin in ogljikovih hidratov), ki najbolje delujejo v bazičnem okolju, zato morajo sokovi, ki se izločajo v notranjost črevesa, ustvariti ustrezen bazični *pH*.

Tanko črevo je glavni predel, kjer poteka prebava in prevzem hranil (ogljikovih hidratov, beljakovin, maščob, elektrolitov in vode). Zato je notranja površina zelo povečana z **gubami**, **resicami** in **mikrovilusi**, saj se na ta način poveča absorpcijska površina.

Na začetku tankega črevesa se hrana pomeša z **žolčem**, ki se skozi žolčna izvodila izliva v dvanajstnik in sokom trebušne slinavke. S pomočjo omenjenih izločkov se ogljikovi hidrati in maščobe cepijo na osnovne sestavne dele. Ampak ker so maščobe slabo topne v vodi, jih je treba najprej razpršiti. To opravi delno želodec, pretežno pa žolč, ki ga tvorijo jetra. Ker žolč vsebuje holesterol, fosforlipide in različne žolčne soli in barvila, lahko uspešno razprši (emulgira) večje delce maščobe.

Večine absorpcije poteka v teščem (3,5m in *pH* 6,5 – 8; nevtralno ali rahlo alkalno okolje) in vitem črevesju (2,5m; okolje v vitem črevesu je nevtralno ali rahlo alkalno - *pH* je med 7 in 8).

Prebava maščob se po navadi zaključi takrat, ko črevesna kaša doseže vito črevo. Žolčne soli se nato vsrkajo v vito črevo in preidejo ponovno v jetra in žolčnik. Zatem prehajajo v sistemski krvni obtok.



V jetrih nastajajo tudi številni encimi, ki pomagajo prebavljati hrano v dvanajstniku in tankem črevesu. **Jetra** so eden redkih notranjih organov, ki so sposobni naravne regeneracije. Lahko se popolnoma obnovijo tudi, kadar je ostala le še četrtna neprizadetega tkiva.

Jetra odraslega človeka tehtajo navadno med 1 in 2,5 kg. So mehke, rožnate - rjave kot bumerang oblikovan organ. Poleg kože so največji organ našega telesa. Ležijo v zgornji desni polovici trebušne votline in so docela skrite pod rebri. So največji organi in opravljajo več kot 500 presnovnih funkcij. V njihovi bližini je tudi žolčnik, kjer se skladišči žolč.

Jetra oskrbujeta dve glavni krvni žili: jetrna arterija in dverna (portalna) vena. Sem se steka kri iz vranice, trebušne slinavke in tankega črevesa. Tako jetra predelujejo hranila in stranske proizvode prebave hrane.

Žolč, ki nastaja v jetrih, se steka v žolčne kapilare, ki se združujejo v žolčne vode. Ti se končno stekajo v desni in levi jetrni vod, ki se združita v skupni jetrni vod. Žolč se lahko takoj iztiska v dvanajstnik, ali pa se prehodno uskladišči in koncentrira v žolčniku.

Funkcije jeter:

- Jetra **proizvajajo in izločajo žolč**, potreben za prebavo hrane.
- Jetra **presnavljajo ogljikove hidrate** in predstavljajo **shrambo glukoze**, ki je poglavitni vir energije za telesne celice
- **Razgradnja inzulina in drugih hormonov**
- V jetrih se presnavljajo tudi lipidi:
 - **Sintetizira se holesterol**
 - **Nastajajo trigliceridi** (maščobe).
- Jetra **razgrajujejo hemoglobin** (njegovi presnovki so žolčni pigmenti),
- Jetra **pretvarjajo amoniak v sečnino**.
- V jetrih se poleg glukoze v obliki glikogena **skladiščijo** tudi **vitamini** (B12, A, D, E in K), **železo** in **baker**.
- **Razstrupljajo** razne **snovi**, ki so **škodljive** za organizem (alkohol)
- Jetra so ena izmed glavnih **tvorcev toplote** v telesu (uravnava hormon tiroksin)
- V prvem trimesečju nosečnosti **eritrociti zarodka** nastajajo v jetrih. Do 42. tedna to nalogo prevzame kostni mozeg.



V dvanajstnik se izliva tudi **trebušna slinavka**, ki je prav tako pomožna prebavna žleza. To je 15 cm trakasta žleza, ki leži v trebušni votlini za želodcem. Prebavni sokovi iz trebušne slinavke se izlivajo v dvanajstnik, ki se združi z žolčevodom.

Del trebušne slinavke proizvaja encime, ki razkrajajo prebavljivo hrano, drug del pa izloča hormone, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov.

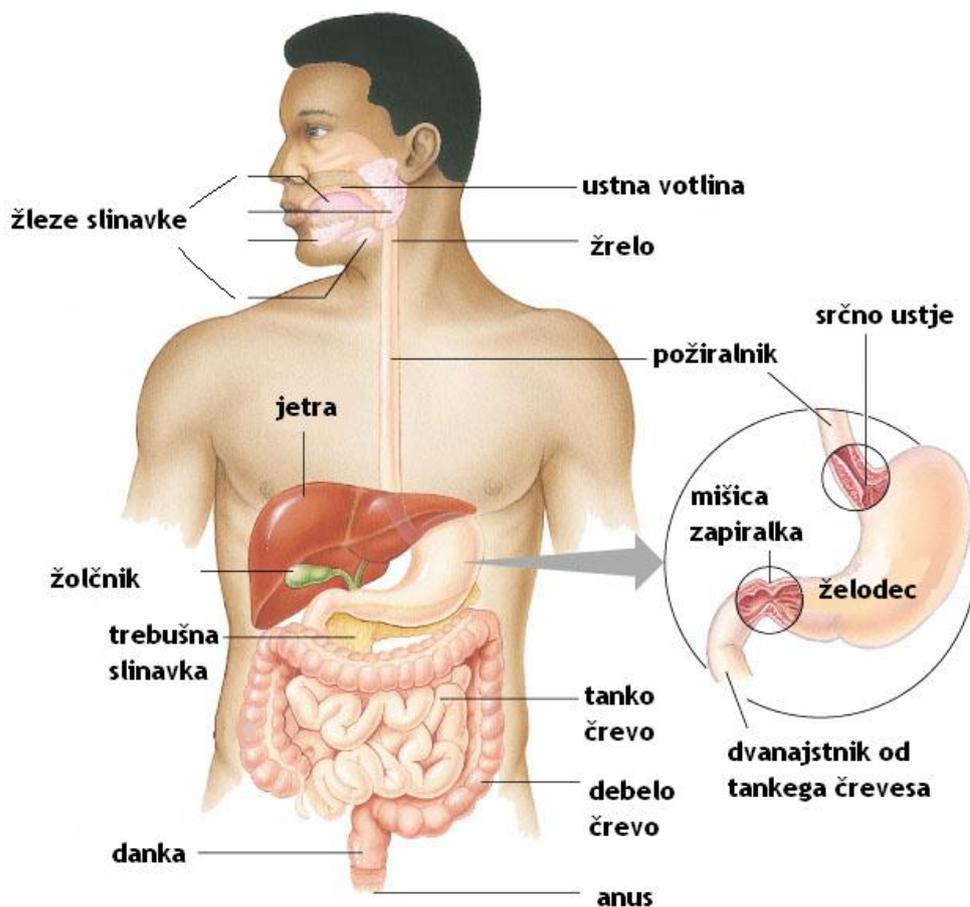
Zadnji del prebavne cevi je **debelo črevo**, ki se konča z danko, ta pa se odpira navzven z zadnjično odprtino ali zadnjikom. **Danka** je del, s katerim se debelo črevo konča in je dolga približno 12 cm in je navadno prazna, razen pred izrabljanjem iztrebkov.

Tanko črevo se z desne strani priključi na debelo črevo, ki se v eno smer podaljšuje s slepo črevo, v drugo smer pa v zavito debelo črevo, ki se konča z danko. Na koncu slepega črevesja je **slepič**. Vse kaže, da gre za zakrnel organ, ki je izgubil funkcijo.

Kislost v debelem črevesu pada v distalni smeri; na začetku debelega črevesa je *pH* vrednost okoli 5,5, v srednjem delu okoli 6,2 in na koncu okoli 6,8.

Debelo črevo ima naslednje funkcije:

- **reabsorpcijo vode in**
- **zadrževanje blata do izpraznitve**
- **kašasto tekočino, ki pride iz tankega črevesja pretvori v iztrebke**
- **v njem živijo bakterije, ki tvorijo pomembne vitamine (K in B)**



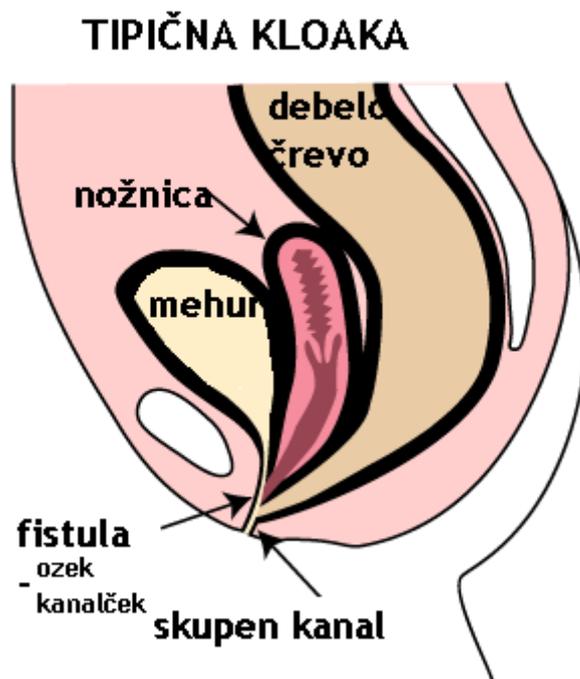
Slika 6: Prebavni trakt pri človeku

V primerjavi z drugimi sesalci pa lahko povem naslednje.

Sesalce kot vemo delimo v tri skupine:

- ❖ stokovci
- ❖ vrečarji
- ❖ placentalni sesalci

Prebavni trakt človeka in stokovca (kljunaša, kljunatega ježka) se razlikuje le v tem, da imajo stokovci še **stok** ali **kloako** (slika 8). To je končni del črevesja, kamor se izlivajo še izločala in spolne žleze.



Slika 7: Kloaka



Primer prebavnega trakta pri vrečarjih bomo prikazale s **koalo** (slika 9). Potem ko se hrana razgradi v ustih, vstopi v koalin visoko razvit prebavni sistem. Ker imajo koale **slabo (nizko) presnovno**, to omogoči topljencem in ostalim snovem, da lahko dalj časa ostanejo v črevesju. Večina teh snovi nato vstopa v zelo razvito slepo črevo. Po fermentaciji oziroma vrenju, ki je samo razgradnja organskih spojin zaradi delovanja mikroorganizmov in njihovih encimov, koala dobi zadostno količino energije. Torej, s kombiniranjem presnovnih zahtev s počasno presnovo in z zelo specializiranimi morfološki in fiziološkimi značilnostmi, se je koala prilagodila tudi na izkoriščanje evkaliptusa kot edini vir za prehranjevanje.

S primerjavo velikosti telesa pa je **koalino slepo črevo velikansko**, saj je kar štirikrat večje od njenega telesa. A premer tankega črevesa ni veliko manjši od premera debelega črevesa. Slepo črevo pa je sorazmerno z ostalimi deli prebavnega trakta, čigar premer je po velikosti bližje debelemu črevesju.

Medtem ko imajo **kenguruji** izredno **velik želodec** v primerjavi z ostalimi predeli. Tanko črevo je približno dvakrat daljše od debelega črevesa.

Ostali so še **placentalni sesalci**, ki jih delimo še v 15 podskupin.

Pri **opicah** je zanimivo, da njihov prebavni proces spusti **veliko plina**, kar je posledica, da imajo opice »napihnjene«
trebuhe.

Pri **netopirju** je drugače. Sesalec ima prebavni trakt dolg 100 mm, malo manj kot je sam netopir velik. Če primerjamo dolžina netopirjevega GIT predela s prebavnim traktom kunca, je ta manjši. Je pa res, da so zajčeva čreva približno dvakratne dolžine od kunca samega.

Kratek predel GIT je v netopirjih unikaten zaradi njihovega načina življenja. Za letenje morajo netopirji biti lahki, da lahko uporabljajo svoja krila. Kratek predel omeji tudi količino spravljenih hrane k minimumu. Tako netopirji ne pojedjo enega velikega obroka, temveč manjše količine bolj pogosto.

Zajec (slika 10) ima črevesen predel razdeljen na več delov, pa tudi velikost želodca pri njemu ne izstopa. Tanko in debelo črevo sta približno enake dolžine, a premer tankega črevesa je veliko manjši od premera debelega črevesa. Premer slepega črevesa je v primerjavi z debelim črevesom kar štirikrat večje in kar veliko v primerjavi z ostalimi deli.

Pri **psih** tudi ne izstopa želodec, temveč zelo **dolgo tanko črevo**, v primerjavi z debelim črevesom. Slepo črevo je v primerjavi z ostalimi deli GIT malo.



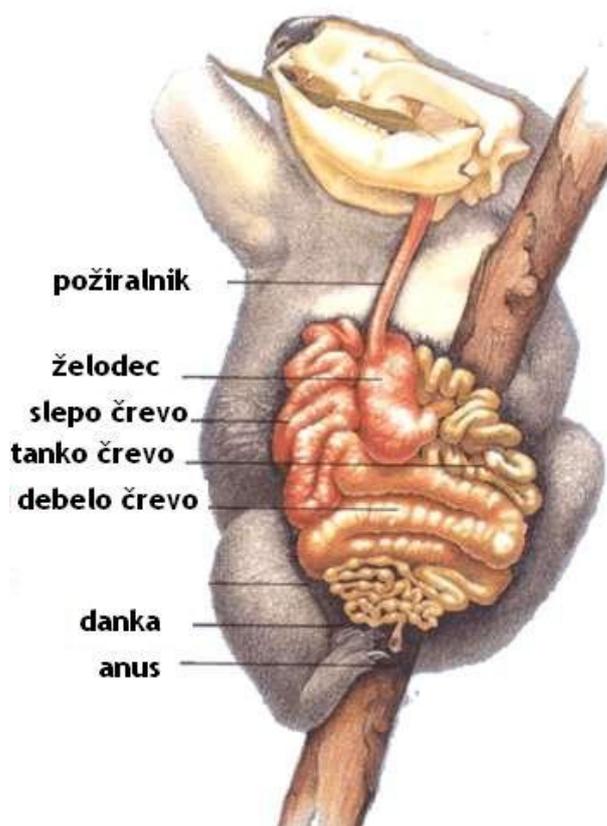
Pri **konju** (slika 11) je dolžina debelega in tankega črevesa podobna, vendar je premer debelega črevesa veliko večji od tankega črevesa, slepo črevo pa ima še večji premer od dolgega črevesa.

Ovce imajo **velik želodec** v primerjavi z ostalimi deli. Tanko črevo je precej daljše od debelega črevesa, a premera sta približno enaka. Slepo črevo pa ima manjši polmer kakor tanko ali debelo črevo.

Zdaj vzemimo za primerjavo **človeški želodec**, ki je **eno-predelen**, vendar zmerno kisel. (klinično se smatra, da je pH želodca, ko je v njem hrana, ki je manjši od 4-5, razlog za zaskrbljenost). Prostornina želodca predstavlja 21-27 % skupne prostornine človeškega prebavnega trakta. Želodec služi kot prostor za **shranjevanje** in **mešanje**, kjer se meša in utekočinja hrana. Od tu se tudi odreja dotok hrane proti tankemu črevesu. Človekovo tanko črevo je dolgo, v povprečju 10 do 11 krat daljše od dolžine telesa. Dolžina tankega črevesa znaša povprečno 7 do 9 metrov. Dolžino človeškega telesa se meri od vrha glave do konca hrbtenice in v povprečju znaša od 70 do 100 centimetrov pri posameznikih normalne velikosti.

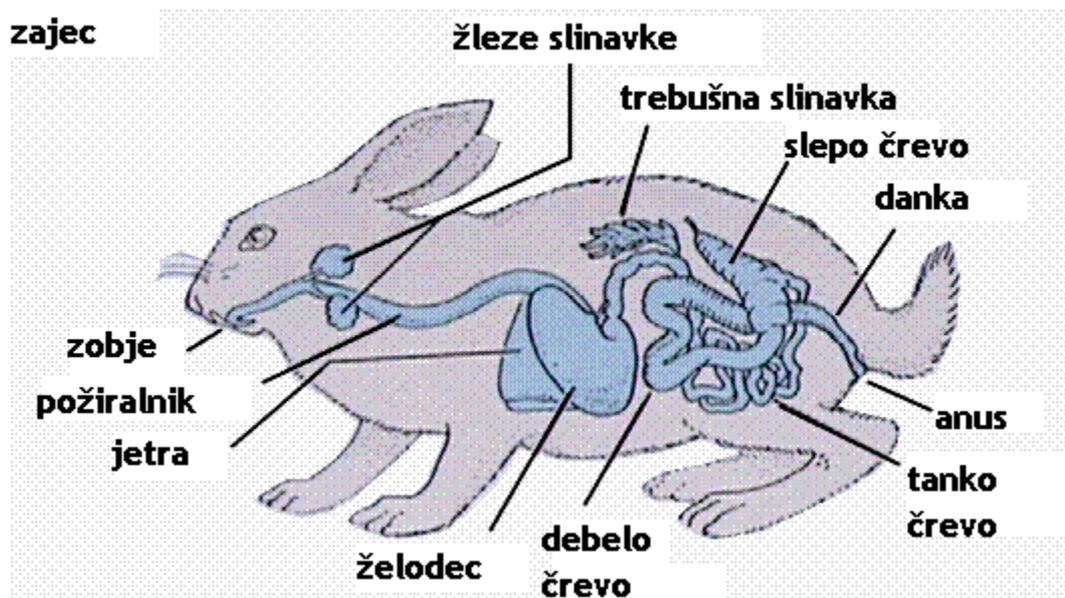
Človekovo **debelo črevo** je **vrečasto**, kar je značilnost rastlinojedov. Raztegljivo debelo črevo je v premeru večje od tankega črevesa in je relativno dolgo. Debelo črevo pri človeku služi za **vsrkavanje vode** in **elektrolitov**, pa tudi za nastanek in vsrkavanje nekaterih vitaminov. V debelem črevesu poteka tudi bakterijsko vrenje vlaknastih rastlinskih snovi. Ob tem nastaja in se porablja pomembna količina energije, glede na vsebnost vlaknin v prehrani. Obseg in pomen vrenja ter vsrkavanja produktov presnove v debelem črevesu so začeli raziskovati šele v zadnjem času.

Za konec lahko zapišemo, da ima človek prehrambeni trakt **rastlinojeda**. Človeška vrsta ne kaže mešanih značilnosti, kakršne lahko pričakujemo in najdemo pri anatomskih vsejedih, kot so medvedje in rakuni. Če torej primerjamo človeški prebavni trakt s prebavnim traktom mesojedov, rastlinojedov in vsejedov, pridemo do zaključka, da je človeški prebavni aparat ustvarjen za popolnoma rastlinsko hrano.



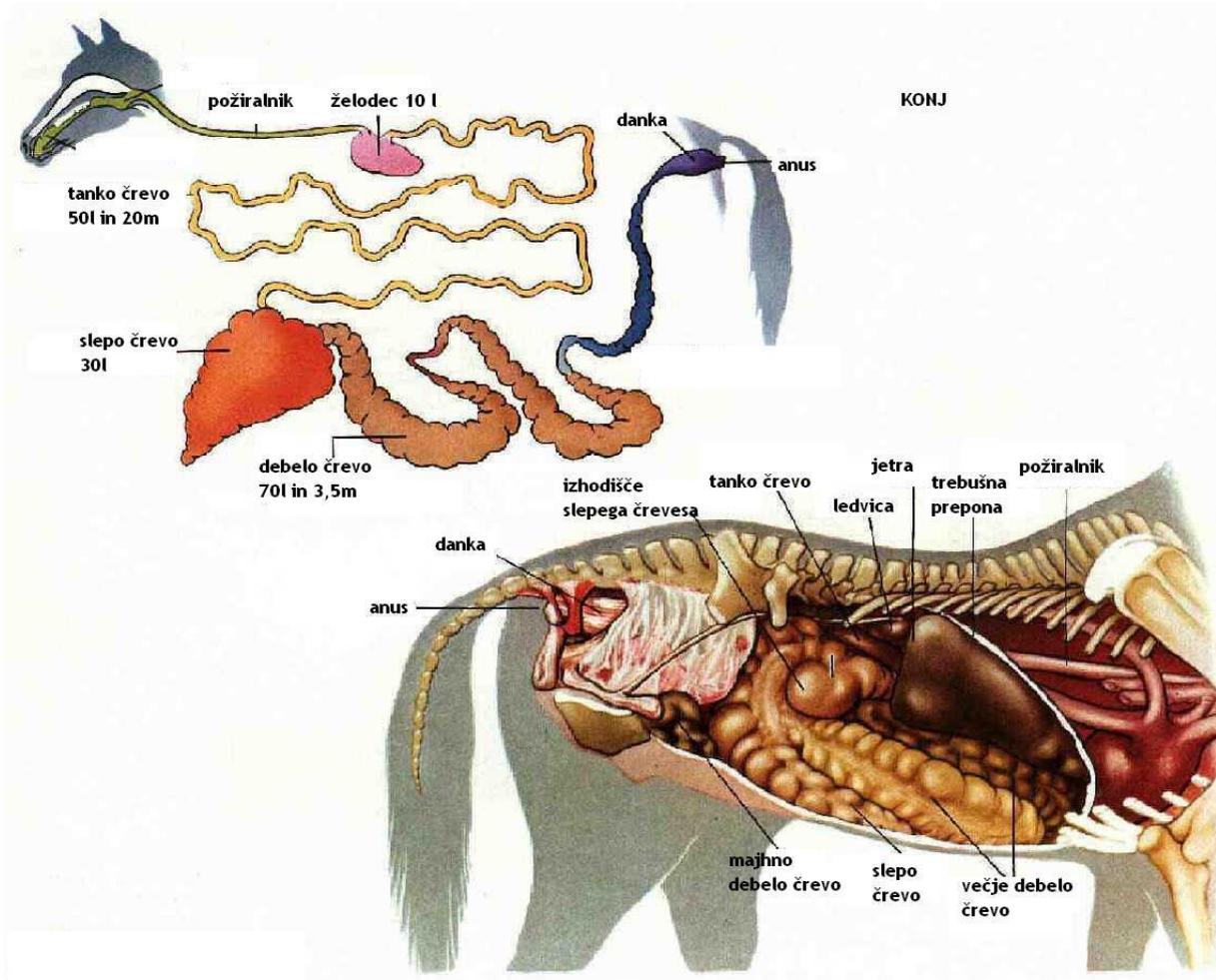
Slika 8: Prebavni trakt

koale



Prebavni trakt zajca

Slika 9:



Slika 10: Prebavni trakt konja

2.3 ZGRADBA IN DELOVANJE ŽELODCA

Grižljaji hrane, ki drsijo po požiralniku, se ustavijo v **želodcu**. Ta leži takoj **pod trebušno prepono**, torej zelo visoko v trebušni votlini in je delno zavarovan z rebro kletko. Prazen želodec ima prostornino **od 50 do 100 mL**, med prehranjevanjem pa se počasi napolni do vsebine **1 L**. Pri obilnih obrokih se želodec lahko raztegne celo do 2 L in več.

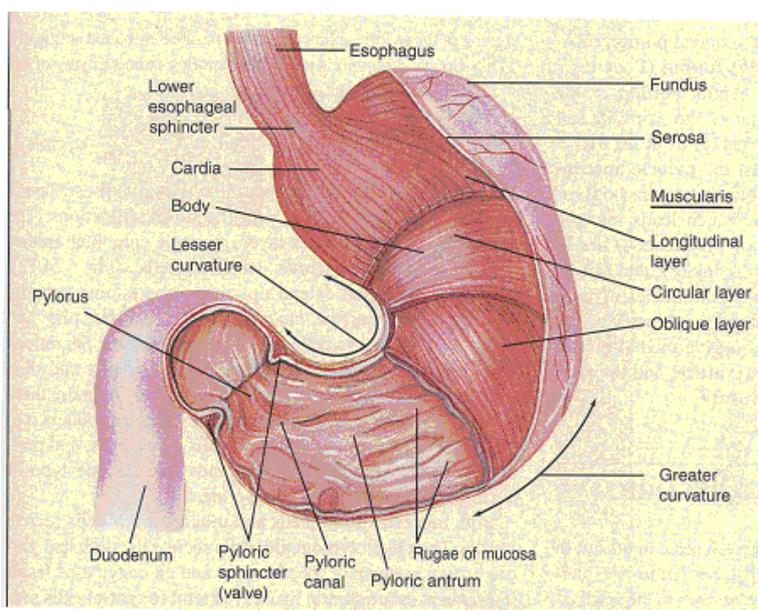
Makroskopsko so robovi želodca razdeljeni na dve krivini:

- **malo želodčno krivino** (*Lesser curvature*) - desni oziroma medialni rob želodca
- **veliko želodčno krivino** (*Greater curvature*) - levi oziroma lateralni in spodnji rob želodca



Poleg zapiralne mišice na prehodu **požiralnika** (*Esophagus*) v želodec – **kardije** (*cardia*) - ima na izhodu še drugo mišico zapiralno, imenovano **vratar** (*Pilorus*), ki ga obdaja močan sfinkter. Ta zapira prehod v naslednji odsek prebavne cevi, **dvanajstnik** (*Duodenum*). Višje od kardije leži **želodčni svod** (*fundus*), ki je običajno zapolnjen z zrakom. Največji odsek želodca predstavlja **telo** (*korpus*), med njim in vratarjem pa leži **pilorični antrum** (*Pyloric antrum*) (slika 12).

Steno želodca (slika 13) sestavljajo štiri plasti. Celotna notranjost je obložena s plastjo nagubane **želodčne sluznice** (*Tunica mucosa gastrica*). Tej sledi navzven **podsluznica** (*Submucosa*). To je plast rahlega tkiva, ki povezuje sluznico s tretjo, **mišično plastjo** (*Tunica muscularis gastrica*). Ta je zgrajena iz gladkega mišičja. Povsem zunaj je membrana, ki prekriva zunanjo površino želodca. Imenujemo jo **serozna mrena** (*Tunica serosa*) in je del potrebustnice, ki obdaja organe pod trebušno prepono.



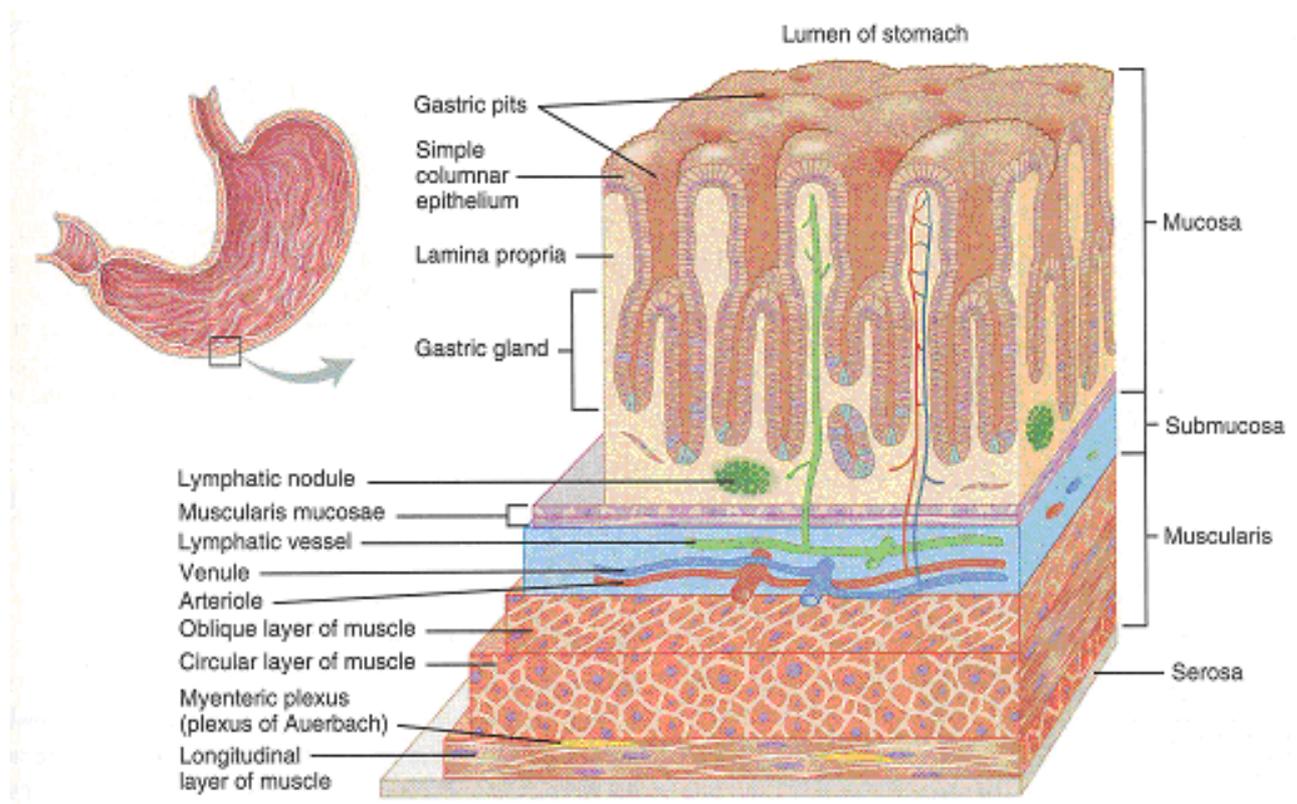
Slika 11: Zgradba želodca

Mišična plast je pravzaprav zgrajena iz več mišičnih podplast. V vsaki od podplast so mišice razporejene v različnih smereh, in sicer **krožno** (*Circular layer*), **prečno** (*Oblique layer*) ter **vzdolžno** (*Longitudinal layer*). Taka razporeditev mišic omogoča uspešno mešanje hrane v želodcu. Te mišične podplasti se namreč približno vsakih 20 sekund ritmično krčijo, s čimer mešajo hrano in želodčni sok. Tako se hrana dobro premeša in nastaja že prej omenjena **želodčna kaša**. Čas, ki je potreben, da nastane premešana želodčna kaša, je različno dolg, odvisen pa je od vrste zaužite hrane. Od vrste hrane pa je odvisno tudi praznjenje želodca.



Delno prebavljena želodčna kaša se zaradi krčenja želodca in sproščanja vratarja v rednih razmakih izbrizgava v dvanajstnik. Ta se namreč za hip odpre in spusti v dvanajstnik omejeno količino želodčne kaše.

Želodčni sok (slika 14) se cedi v notranjost želodca skozi skupne prostore, v katere se zlivajo posamezne žlezne celice. Ti prostori imajo skupna izvodila v notranjost želodca, imenujejo pa se **želodčne jamice** (*Gastric pits*).



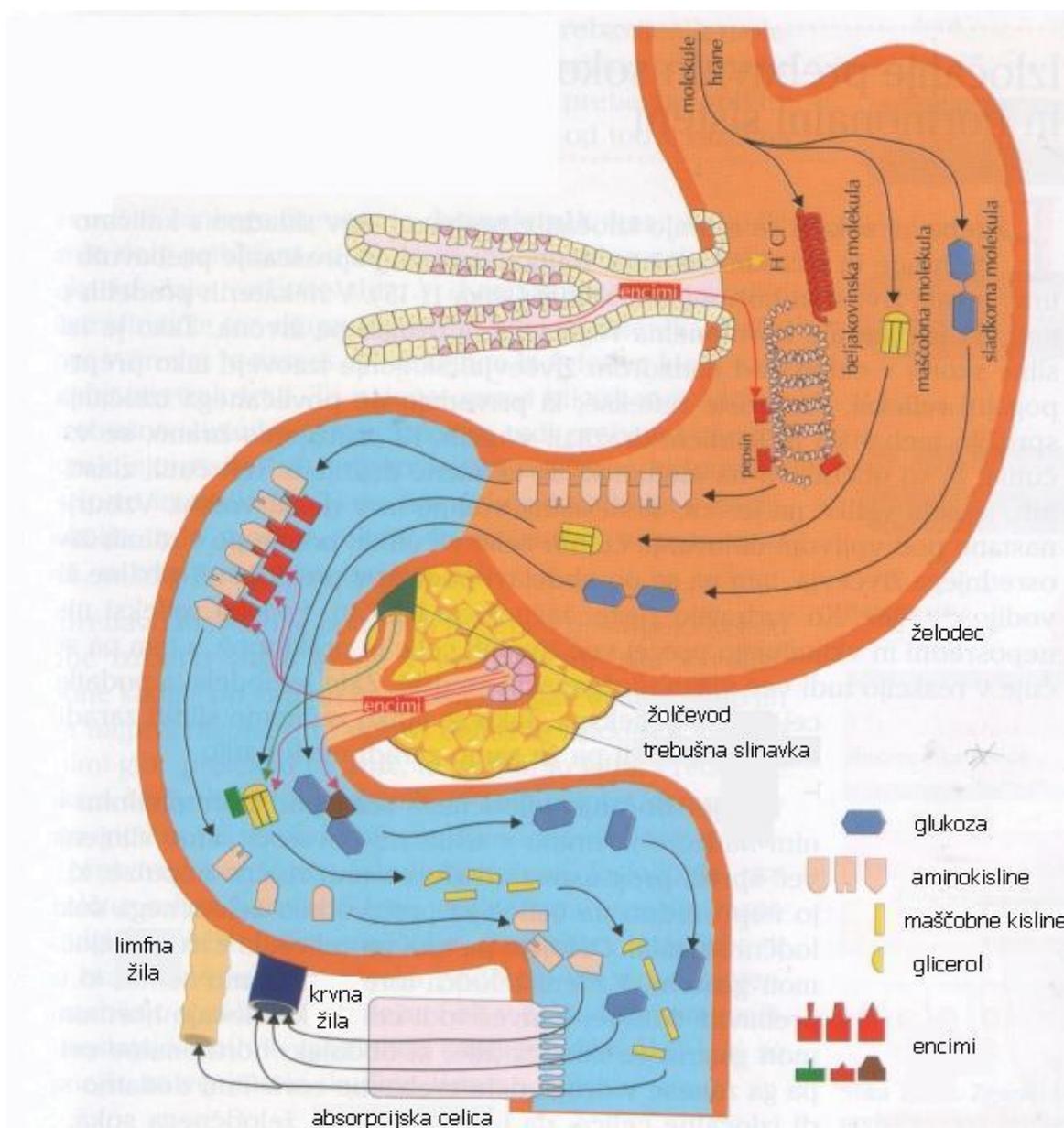
Slika 12: Zgradba stene želodca

Ker je izločanje želodčnega soka pod hormonalnim in živčnim nadzorom, hrana v ustih ne povzroči samo slinjenja, temveč sproži prek ustreznih živcev tudi živčne impulze, ki delujejo neposredno na celice za proizvodnjo želodčnega soka v želodčni sluznici. Delujejo pa tudi na celice, ki izločajo hormon **gastrin**. V steni želodca torej niso samo celice, ki izločajo prebavne sokove, temveč tudi celice, ki izločajo hormone. Hormon gastrin se izloči v žile, ki obdajajo hormonalne celice, kri pa ga zanese v druge dele prebavne cevi. Tam dodatno spodbudi izločevalne celice, da izločajo še več želodčnega soka. Še več gastrina pa se sprosti, ko pride



hrana v želodec. Gastrin povzroči tudi, da se začne mišičje v želodčni steni in v črevesju krčiti. Ko se količina solne kisline v želodcu poveča, se gastrin preneha sproščati.

Eden od encimov, ki se aktivira šele v kislem pH -ju, je **pepsinogen**, predstopnja prebavnega encima, ki razkrajajo beljakovine. Pepsinogen je takoj, ko se izloči v cevasta izvodila, neaktiven, aktivira pa se šele pozneje, ko pride v stik s solno kislino. Pri tem iz njega nastane **pepsin**. To je aktivni encim, ki razgrajuje peptidno vez in cepi beljakovine v manjše enote, peptide. Poleg teh encimov se sprošča tudi encim, ki razgrajuje maščobe, vendar pa se te skupaj z ogljikovimi hidrati začnejo polno razgrajevati šele v alkalnem okolju, ki ga ustvari tanko črevo.

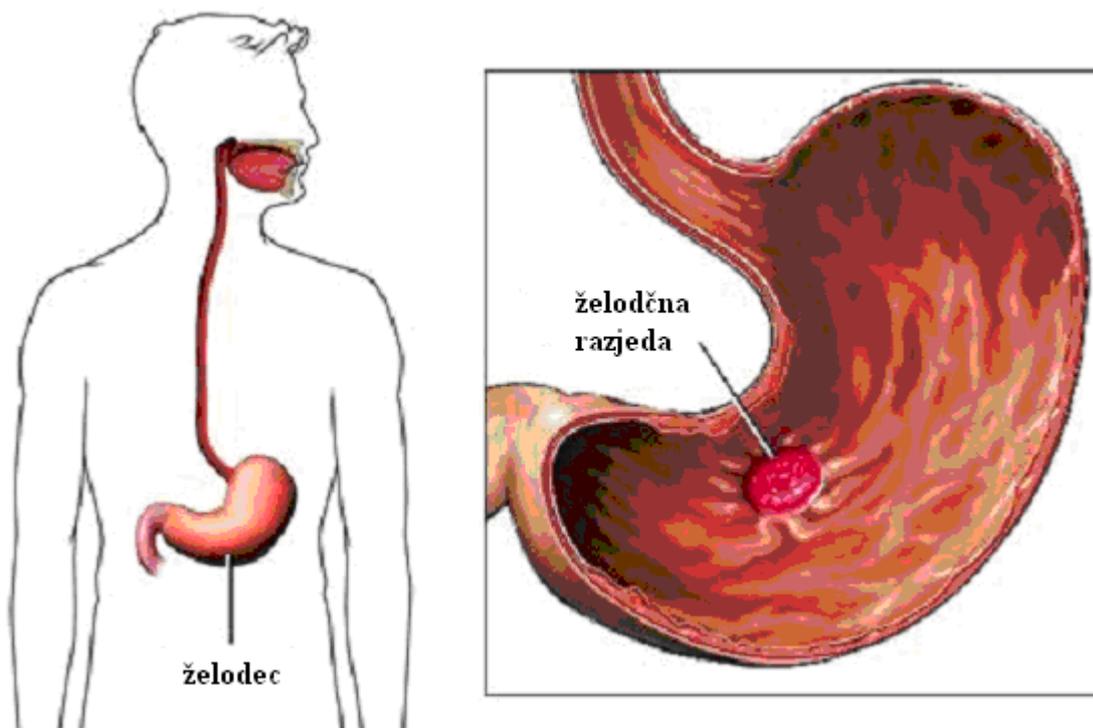


Slika 13: Shema presnove hrane v želodcu in zgornjem delu tankega črevesja



Včasih izločanje prebavnega soka ni uravnoteženo. Zato se kdaj izloča preveč, kdaj pa premalo solne kisline. Če se pretežno izloča preveč kisline, pogosto nastanejo **razjede (peptični ulkusi)** (slika 15), ki razžrejo sluznico požiralnika, želodca ali dvanajstnika. Natančen vzrok bolezni še ni docela raziskan, vendar pretežno nastanejo verjetno zaradi pomanjkanja sluzi. Znano je tudi, da lahko vnetje in razjede povzroči posebna bakterija (*Helicobacter pylori*), ki povzroča preveliko izločanje kisline v želodcu. Drugi dejavniki, ki pospešijo nastanek razjede, so **alkohol, kajenje tobaka in neprestani stres**. Razjede so redke v deželah, kjer se prehranjujejo z naravnimi živili. To pomeni, da je pri nastanku razjede v želodcu ali dvanajstniku pomembna tudi vrsta hrane in način njene priprave. Če se človek hrani neredno in uživa preveč predelana živila, tvega, da bo dobil razjedo.

Kadar kislina načne zaščitno plast sluzi, pride želodčni sok v stik s celicami sluznice in jih začne razkrajati. Na zgodnji stopnji razjede je sluznica poškodovana le deloma. Pri pravi razjedi se lahko prebavi celotna plast sluznice in mišičja, kar povzroča pekoče bolečine v trebuhu. Ponoči te bolečine bolnika celo prebudijo. Pri nas ima razjede vsak deseti človek.



Slika 14: Razjeda na želodcu



2.4 OPREDELITEV IN MERJENJE pH

2.4.1. Definicija kislin in baz

Kislina je po J. N. Brønstedu snov, ki odda vodikov ion ali proton (H^+) bazi, baza pa snov, ki sprejme vodikov ion ali proton od kisline.

Značilnosti kislinskih raztopin:

- Po okusu so **kisle** in v večjih koncentracijah poškodujejo tkivo.
- Indikator obarva kislino z barvo, ki je značilna za kislino (lakmus rdeče, metiloranž rdeče, fenolftalein brezbarvno)
- Vse vodne raztopine kislin **prevajajo električni tok**
- Značilnosti bazičnih raztopin:
- Na otip so **milnate** in nekatere lahko v večjih koncentracijah povzročijo **globoke opekline**
- Indikatorji obarvajo bazične raztopine z barvo, ki je značilna za bazične raztopine (**lakmus modro, metiloranž rumeno, fenolftalein vijolično**)
- Raztopine teh snovi **prevajajo električni tok**
- Vodikov ion nastane, če atom vodika odda elektron – v bistvu je torej vodikov ion (H^+) proton. Reakcija, pri kateri kislina odda proton bazi, imenujemo **protolitska reakcija** ali **protoliza**. Za protolitsko reakcijo lahko zapišemo **konstanto ravnotežja**:

$$K = \frac{[H_3O^+] \cdot [A^-]}{[HA] \cdot [H_2O]}$$

2.4.2. pH

Kisle, bazične in nevtralne spojine se razlikujejo predvsem po koncentracijah oksidnih in hidroksidnih ionov. V **kislinskih** raztopinah močno prevladujejo **oksidni ioni**, v **bazičnih** raztopinah **hidroksidni ioni**, v **nevtralnih** raztopinah pa je koncentracija oksidnih in hidroksidnih ionov **enaka** ($1 \cdot 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$). Produkt koncentracij oksidnih in hidroksidnih ionov v vodi ali vodni raztopini imenujemo **ionski produkt vode** K_{H_2O} in znaša pri 25°C



$1,0 \cdot 10^{-14}$, pri 100°C pa $55 \cdot 10^{-14}$. Za kvantitativni zapis kislosti ali bazičnosti raztopin je vpeljan pH .

$$pH = -\log[H_3O^+]$$

pH je negativni dekadični logaritem koncentracije oksonijevih ionov.

Kislost/bazičnost raztopine je torej odvisna od količine hidroksidnih in oksonijevih ionov v raztopini. Več kot je oksonijevih ionov oz. manj kot je hidroksidnih ionov, bolj kisla je raztopina, zato ima posledično tudi nižji pH (slika 16). Obratno velja za bazično raztopino.

pH čiste vode ali nevtralne raztopine je **7**, ker je koncentracija oksonijevih ionov v čisti vodi ali nevtralni raztopini $1 \cdot 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$. Njene molekule so amfoliti, torej lahko reagirajo bodisi kot kisline ali kot baze. Mnoge kisline in baze so v njej dobro topne, je pa tudi medij, v katerem poteka večina najpomembnejših reakcij. Med pH in pOH je zveza: **$pH + pOH = 14$** , vendar navadno kislost ali bazičnost raztopine **podajamo s pH** .

2.5 PUFRI

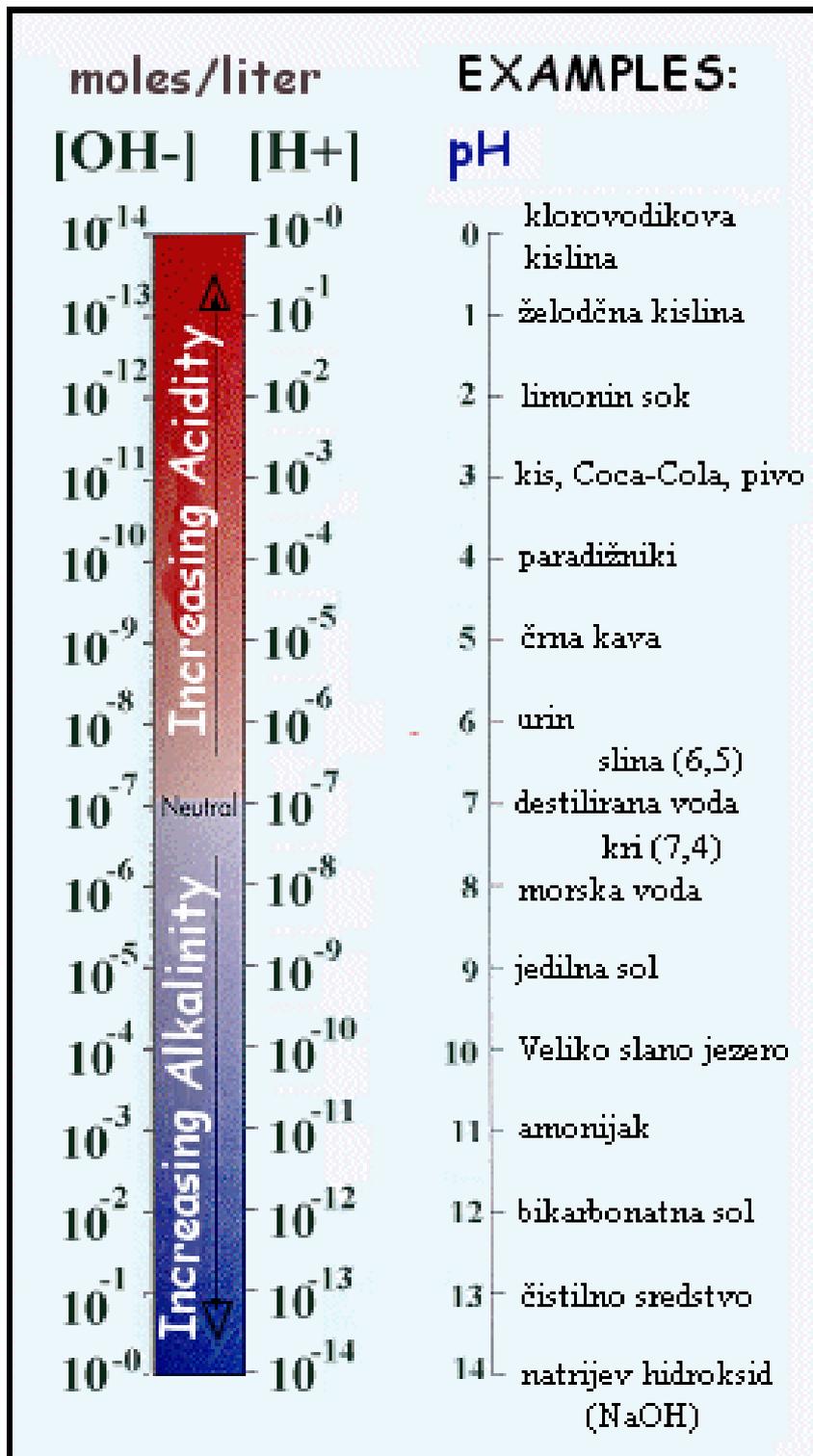
Pufri so raztopine, katerih pH se le **malo spremeni**, čeprav jim odamo znatno količino kislin ali baz. Uravnavajo pH oziroma ohranjujejo stalen pH . Razen pri eksperimentiranju v laboratoriju imajo puferske raztopine velik pomen zlasti v bioloških sistemih, (uravnavajo npr. pH krvi, želodčnega soka, mlečne kisline v mišicah, talne tekočine okoli rastlinskih korenin). S primerno izbiro kisline in konjugirane baze lahko pripravimo puferske zmesi z najrazličnejšimi začetnimi pH vrednostmi. Eden izmed splošno najbolj uporabnih pufrov je acetatni pufer, zmes očetne kisline (**CH_3COOH**) in natrijevega acetata (**NaCH_3COO**).

2.6 POTENCIOMETRIJA

Pri potenciometriji ugotavljamo koncentracijo analita na osnovi merjenja napetosti galvanskega člana, ki ga sestavljajo **indikatorska elektroda, vzorec in referenčna elektroda**. Merimo torej potencial, ki se na indikatorski ali delovni elektrodi ustvari zaradi prisotnosti **H_3O^+** ionov v raztopini in je odvisen od njihove količine. Ker pa potenciala ne moremo meriti absolutno, merimo razliko v potencialih med dvema točkama oziroma elektrodama.



Potencial člena je torej enak razliki potencialov med indikatorsko in referenčno elektrodo, zaradi katere se ustvari določena napetost, ki pa jo lahko merimo (v milivoltih – mV).



Območje *pH* za kisle raztopine je od 0 do 7.

pH za nevtralne raztopine je 7.

Območje *pH* za bazične raztopine je od 7 do 14.

Slika 15: *pH* nekaterih vsakdanjih raztopin



2.6.2. Referenčna elektroda

Referenčna elektroda mora imeti znan potencial, ki mora biti med merjenjem konstanten in neodvisen od sestave analita. Tako je sprememba razlike potencialov oz. sprememba velikost napetosti med obema elektrodama v celoti odvisna od sprememb potenciala na indikatorski elektrodi. Najpogosteje se kot referenčna elektroda uporabljata dva sistema:

- **Srebro-srebrokloridne elektrode** ($\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$) – te ne smemo uporabljati v medijih, ki tvorijo z Ag^+ in Cl^- ioni težko topne oborine (S^{2-} , I^- , Br^- , Ag^+ , Hg_2^{2+}) ali tvorijo z Ag^+ stabilne komplekse (NH_3 , CN^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$)
- **Živosrebrove referenčne elektrode** ($\text{Hg}/\text{HgCl}/\text{KCl}$) ali **kalomelska elektroda** – te so uporabne v temperaturnem območju med 0 in 60°C , ne smemo pa jih uporabljati v raztopinah, ki tvorijo težje topne spojine od Hg_2Cl_2 (S^{2-}), vsebujejologande, ki kompleksirajo Hg_2^{2+} ione (CN^-) ter katione, ki se s kloridom obarjajo (Ag^+ , Hg_2^{2+}).

2.6.3. Indikatorska elektroda

Indikatorska elektroda se mora hitro in ponovljivo odzvati na spremembo aktivnosti merjene komponente. Glede na naravo senzorja sta za potenciometrijo pomembni dve vrsti elektrod:

- **kovinske** elektrode
- **membranske** elektrode

Predstavile bomo samo merjenje s pomočjo membranske ali natančneje steklene elektrode, ker je to način, s katerim smo tudi same merile *pH* standarda, medija, samih pijač in vzorcev pri eksperimentalnem delu te naloge (slika 17).



Slika 16: *pH* meter z elektrodo

2.6.3.1. [Membranske elektrode](#)

Pri teh elektrodah se zaradi **neprepustnosti** membrane za določene delce ali **selektivne** izmenjave ionov ustvari **razlika potencialov** na obeh straneh membrane; pri tem običajno **ne gre** za redoks procese. Tako nastali **membranski potencial** je osnova za potenciometrično merjenje koncentracije.

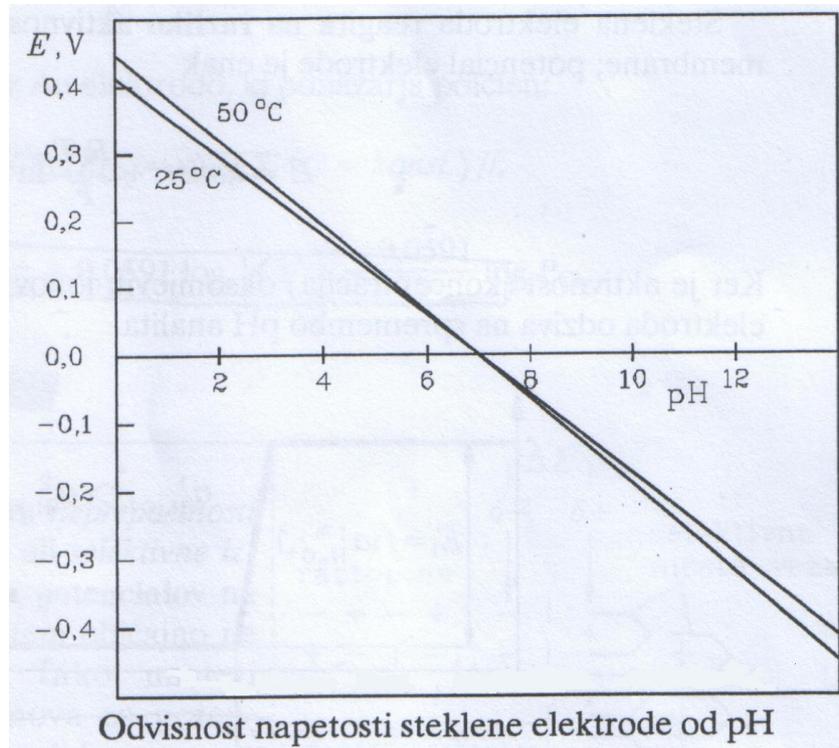
2.6.3.2. [Steklena elektroda](#)

Steklena elektroda je potenciometrični stekleni senzor H_3O^+ posebne sestave, ki se uporablja za merjenje *pH* raztopin; glede na sestavo stekla pa jo lahko uporabljamo tudi za merjenje alkalijskih ionov (Li^+ , Na^+ , K^+). **Senzor je tanka steklena membrana** (okrog 72 % SiO_2 , 22 % Na_2O in 0,6 % CaO), na kateri se ustvari potencialna razlika, ki nastane zaradi izmenjave oksonijevih ionov z natrijevimi ioni v hidratiziranem sloju membrane. Ker je aktivnost (koncentracija) oksonijevih ionov v notranjosti elektrode konstantna, se elektroda odziva na spremembo *pH* analita.

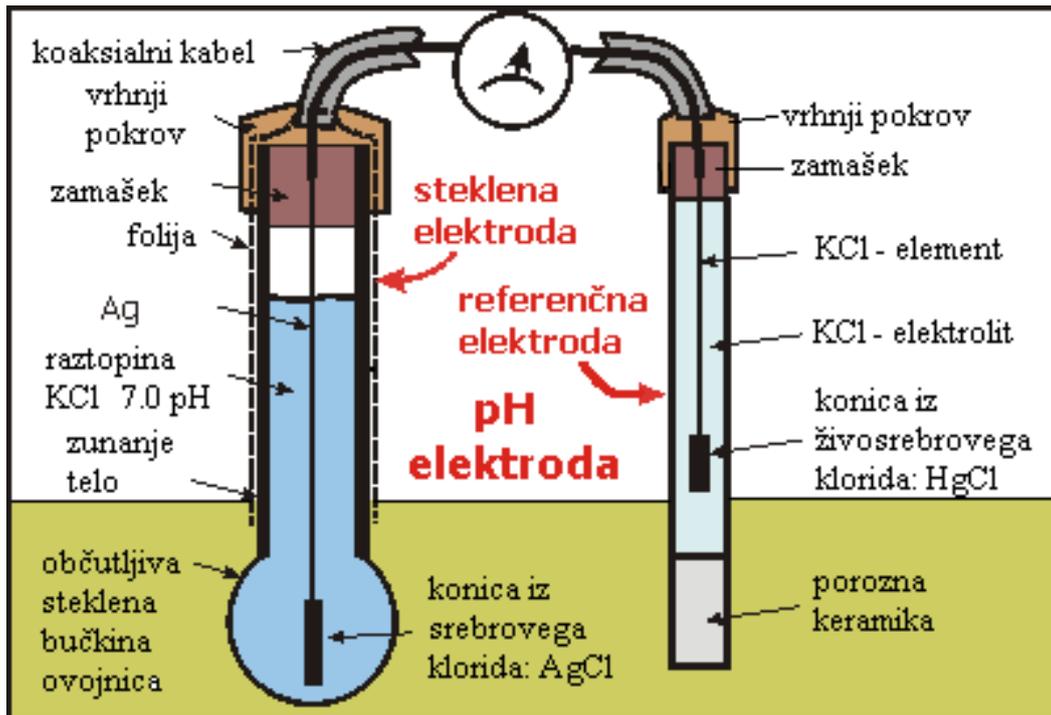


Sistem dveh elektrod (izbrane referenčne in steklene) moramo za pravilno merjenje pH umeriti. Za umerjanje ali **kalibracijo** elektrod uporabljamo pufre. Elektrodi potopimo v pufersko raztopino z znano pH vrednostjo (npr. pH 4) in tako izmerimo napetost med njima. Pri tej vrednosti napetosti je torej pH 4. Ko postopek ponovimo z raztopino druge pH vrednosti (npr. pH 6), zopet dobimo napetost, pri kateri je pH raztopine 6.

Zatem aparat med tema dvema točkama na grafu napetosti steklene elektrode v odvisnosti od pH potegne premico) in na ta način iz nje določi pH neznane raztopine, v katero naslednjič potopimo elektrodi, ki izmerita napetost med njima. Na naklon premice vpliva temperatura (slika 18). Elektrodi (indikatorska in referenčna) sta lahko ločeni (slika 19), pri kombiniranih steklenih elektrodah pa je referenčna elektroda vgrajena v notranjost steklene elektrode. S tako elektrodo smo pH raztopin merile tudi me.



Slika 17: Vpliv temperature na naklon kalibracijske krivulje elektrode



Slika 18: Sestavni deli steklene in referenčne elektrode

2.7 RAZTAPLJANJE

Metoda sproščanja oz. raztapljanja (dissolution test) se uporablja za določevanje **hitrosti** in **obsega** raztapljanja zdravilnih učinkovin iz trdnih farmacevtskih oblik (npr. tablet, kapsul, supozitorij) v izbranem mediju, ki mora čim boljše simulirati biološko okolje.

Farmacevtska industrija uporablja preskus raztapljanja kot nepogrešljivi podatek o **kakovosti** v skladu z DPP (dobra proizvodnja praksa) in predstavlja **preprost** in relativno poceni test za določevanje **fizikalne konsistence** farmacevtskih izdelkov.

Če se proizvodne serije farmacevtskega izdelka močno razlikujejo v hitrosti ali obsegu raztapljanja zdravilnih učinkovin, je to zadostno opozorilo, da določeni parametri v formulaciji ali proizvodnji niso ustrezni in sprejemljivi.

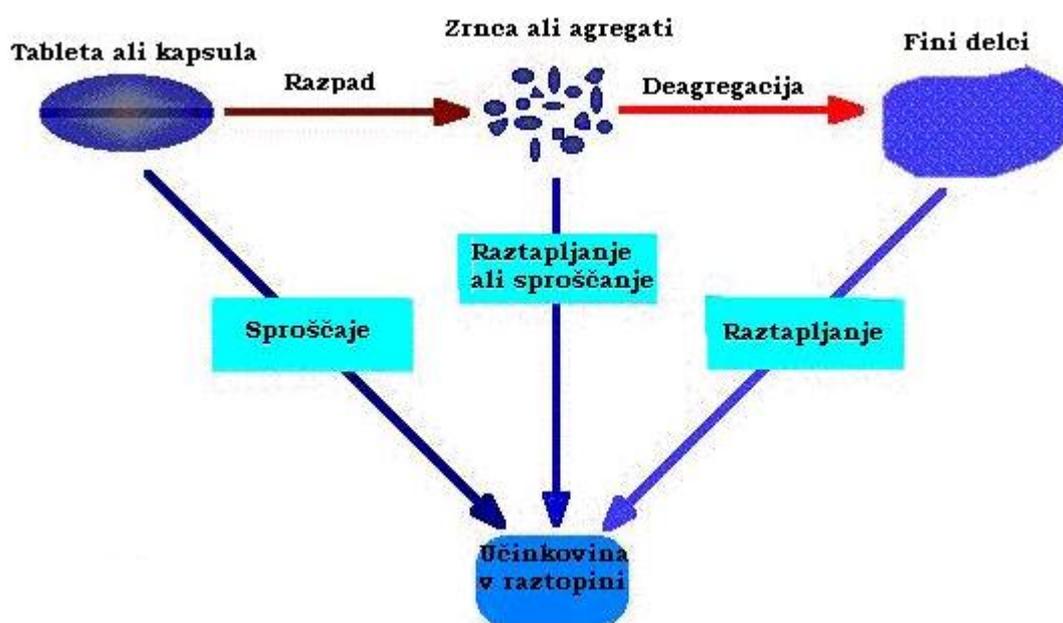
Rezultati preskusa raztapljanja so zelo uporabni in pomembni predvsem v zgodnjih fazah razvoja novega farmacevtskega izdelka, saj lahko tako postopoma optimiziramo lastnosti



zdravilnih učinkovin in farmacevtskih izdelkov. Osrednji cilj pri razvoju novega farmacevtskega izdelka je doseganje **optimalne biološke uporabnosti učinkovine**.

Proces raztapljanja zdravilne učinkovine iz trdnih farmacevtskih oblik poteka v več stopnjah .

Zdravilo se ne more absorbirati skozi črevesno steno v trdnem agregatnem stanju. Najprej se mora raztopiti v tekočini v samem prebavnem traktu. Tablete so previdno izdelane in zasnovane tako, da bodo med transportom ostale skupaj, ampak brž ko bodo prišle v stik z vodnim okoljem, se **razgradijo** (slika 20).



Slika 19: Proces raztapljanja zdravilne učinkovine iz trdnih farmacevtskih oblik

Na hitrost raztapljanja učinkovine iz farmacevtske oblike vplivajo naslednji fizikalno-kemijski dejavniki:

- **Fizikalno-kemijske lastnosti zdravilne učinkovine** (kristaliničnost, amorfnost, polimorfnost, velikost delcev,...)
- **Sestava farmacevtske oblike** (veziva, pomožne snovi,...)
- **Farmacevtska oblika** (postopek izdelave, fizikalno-kemijske interakcije,...)
- **Aparatura za raztapljanje** (vrsta aparature)
- **Parametri testa raztapljanja** (temperatura, *pH* medija, sestava medija,...)



Delež sproščanja lahko definiramo kot količino učinkovine, ki se v določeni časovni enoti sprosti iz farmacevtske oblike pod standardnimi pogoji (temperatura, sestava medija za sproščanje, izbrana aparatura, število obratov).

2.7.1. Aparature za sproščanje

Izbira aparature za sproščanje je **odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti farmacevtskih oblik**. Vsi deli aparature za sproščanje, ki lahko pridejo v stik s farmacevtsko obliko, ki jo preiskujemo ali medijem za sproščanje, morajo biti **kemično inertni**, ne smejo absorbirati učinkovine in tudi ne smejo z njo reagirati. Vsi kovinski deli aparature za sproščanje, ki lahko pridejo v stik s preiskovano farmacevtsko obliko ali medijem za sproščanje, morajo biti izdelani iz primerne **nerjavečega jekla** ali obloženi s primernim materialom, ki zagotavlja, da ti deli ne bodo reagirali s preiskovano farmacevtsko obliko ali medijem za sproščanje.

Noben del aparature za sproščanje, vključno s prostorom, v katerem se aparatura nahaja, ne sme biti podvržen znatnim premikom, tresljajem ali vibracijam, ki onemogočajo delovanje aparature za sproščanje.

Najpogosteje uporabljene aparature za sproščanje:

- Aparatura za sproščanje z uporabo **košaric** (Ph.Eur.) ali **aparatura 1 (USP)**
- Aparatura za sproščanje z uporabo **vreten** (Ph.Eur.) ali **aparatura 2 (USP)**
- **Aparatura 3 (USP)** ali **Biodiss**
- **Pretočna celica-»flow-through cell«** (Ph.Eur.) ali **aparatura 4 (USP)**

2.7.2. Aparaturi za sproščanje z uporabo košaric (basket) in vreten (paddle)

Aparaturi 1 in 2 (slika 21) sta sestavljeni iz:

- **cilindrične posode iz stekla** (borov silikat) ali drugega primerne prozornega materiala (slika 22) ,
- **motorja**, ki je povezan z mešalnim elementom, ki ga tvorita kovinska pogonska os in cilindrična košarica oz vreteno (slika 23)
- **vodne kopeli**.



Posoda je potopljena v ustrezno vodno kopel ali postavljena v ogrevalni plašč, ki omogoča, da je temperatura znotraj posode $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Posoda za sproščanje mora biti cilindrična s hemisferičnim dnom, višje 160 mm do 210 mm, z notranjim premerom 98 mm do 106 mm in nominalnim volumnom 1000 ml. **Pokrov posode** preprečuje izparevanje analiznega medija, vendar pa vsebuje odprtine za pogonsko os, termometer in za **odvzem analiznega vzorca**. Pogonska os ne sme odstopati za več kot ± 2 mm od vertikalne osi posode za sproščanje, rotirati mora gladko in brez signifikantnih nihanj. S pomočjo mehanizma za reguliranje hitrosti lahko izbiramo in vzdržujemo hitrost vrtenja mešalnega elementa v območju $\pm 4\%$ predpisane hitrosti. Razdalja med notranjim dnom posode za sproščanje in dnom košarice oz. spodnjim robom vretena mora biti ves čas analize nastavljena in vzdrževana na $25 \text{ mm} \pm 2$ mm.



Slika 20: Aparatura za sproščanje z vreteni



Slika 21: Posoda za raztapljanje



Slika 22: Košarice in vretena

2.7.3. [Pretočna celica \(flow-through cell\)](#)

Aparatura 4 (slika 24) je sestavljena iz:

- **Zbiralnika (rezervoarja) medija,**
- **Črpalke za črpanje medija,**
- **Pretočne celice in**
- **Vodne kopeli, ki zagotavlja ustrezno temperaturo.**

USP aparatura 4 nam omogoča **izbiro** oz. **spremembo pretoka** medija iz laminarnega v turbulentnega in obratno. Zaradi konstantnega pretoka svežega medija preko preiskovalne farmacevtske oblike, lahko aparaturo uporabimo za analizo raztapljanja težko topnih učinkovin, preprosta pa je tudi uporaba in menjava medijev z različnimi *pH*-ji med samim preizkusom raztapljanja (gradient *pH*).

Med pomanjkljivosti USP aparature 4 uvrščamo predvsem velik volumen medija in filtriranje (kapaciteta filtrov, mešanje filtrov in posledično nihanja pretokov,...). USP aparatura 4 ni tehnično tako robustna niti zanesljiva kot USP aparaturi 1 in 2.



Slika 23: Aparatura 4

2.7.4. [Medij za raztapljanje](#)

Za določevanje hitrosti raztapljanja učinkovin iz farmacevtskih oblik uporabljamo medije, predpisane v posameznih monografih različnih farmakopej, če pa učinkovina ni okarakterizirana v farmakopeji, s preizkušanjem izberemo ustrezen medij za raztapljanje.

Fiziološki mediji imajo prednost pri uporabi pred mediji, pripravljenimi iz vodnih/organskih topil oz. mediji, ki vsebujejo površinsko aktivne snovi (surfaktante).

Če je medij za raztapljanje puferna raztopina, nastavimo pH raztopine v območju $\pm 0,05$ enot pH glede na predpisani pH .

Temperatura medija mora biti ves čas analize $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Za določevanje odstotka sproščenih učinkovin iz farmacevtskih oblik najpogosteje uporabljamo naslednje medije:

- 0,1M HCl (pH 1.2)
- acetatni pufri (pH 4.1 do 5.5)
- fosfatni pufri (pH 6.8 do 7.6)



2.7.5. Biorelevantni mediji za simulacijo pogojev raztapljanja v želodcu

Da bi čim bolj ustrezno posnemali pogoje, ki jim je farmacevtska oblika v fazi raztapljanja podvržena v telesu (*in vivo*) uporabljamo, zlasti v fazi razvoja farmacevtske oblike, t.i. **biorelevantne medije**.

Za simulacijo pogojev v želodcu uporabljamo zlasti:

Pri pogojih na tešče (brez hrane):

- **umetni želodčni sok pH 1,2**
- **umetni želodčni sok pH 2,0**
- **mešanico umetnega želodčnega soka pH 2,0 in vode v razmerju 100 ml umetnega želodčnega soka in 240 ml vode ali pa 150 ml umetnega želodčnega soka in 200 ml vode**
- **0,1 M HCl**
- **0,01 M HCl**
- **0,001 M HCl**

Pri pogojih s hrano:

- **umetni želodčni sok pH 2,0 z dodatkom površinsko aktivne snovi (npr. Natrijev laurilsulfat)**
- **urea**
- **mleko**
- **prehrambeni napitki z UŽS (npr.: enemon)**



2.7.6. Izvedba testa

Ponavadi raztapljanje izvedemo na **šestih testnih enotah** določene farmacevtske oblike.

Izbran volumen medija previdno **dodamo** v posode za sproščanje in **segrejemo** na $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Nastavimo predpisano **hitrost mešalnega elementa**, vklopimo mešanje in v posodo za raztapljanje dodamo preiskovano farmacevtsko obliko. Najpogostejše hitrosti vrtenja mešalnega elementa so **50, 75 in 100 obratov/minuto**.

Po pretečenem času raztapljanja s pomočjo pipete ali brizge z ustreznim nastavkom za jemanje raztopine vzorca odvezamemo ustrezno količino raztopine vzorca iz vsake posode za raztapljanje iz območja med površino medija in zgornjim delom košarice ali lopatice (pri uporabi vreten), najmanj 1cm stran od posode (slika 25).

Kadar raztopine vzorca jemljemo od različnih časih (določevanje hitrosti raztapljanja učinkovin), moramo odvzete količine raztopin vzorca nadomestiti z enako količino svežega medija, segretega na $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Med analizo morajo biti posode za raztapljanje pokrite z ustreznimi **pokrovi**, kajti s tem je preprečeno **odparevanje** topila.

Poleg ročnega odvzema vzorca, poznamo tudi avtomatsko vzorčenje. Sistem za avtomatski odvzem vzorca moramo validirati in dokazati, da se rezultati ročnega in avtomatskega vzorčenja bistveno ne razlikujejo.



Slika 24: Vzorčevanje



3. EKSPERIMENTALNI DEL

Analize smo izvedli v Gimnaziji Brežice v sodelovanju s Krko d.d., Oddelkom za študij raztapljanja.

3.1 Materiali

3.1.2. Aparature:

- ❖ Aparat za sproščanje VanKel 7000
- ❖ Aparat za sproščanje VanKel 7025
- ❖ Spektrofotometer Agilent 8453 Dioda Array
- ❖ PHM 95-*pH*/Ion Meter; Radiometer
- ❖ *pH* meterH PHM220, MeterLab

3.1.3. Reagenti in ostali pripomočki:

- ❖ vsi uporabljeni reagenti, ki smo jih uporabili in so navedeni pri pripravi raztopin so bili p.a. kvalitete
- ❖ membranski filter (Millipore, tip AA 8 μm)
- ❖ štoparica
- ❖ termometer
- ❖ standardna steklena posoda (bučke, čaše, pipete, merilni valji)
- ❖ kanule za vzorčevanje z brizgo

3.1.4. Obdelava podatkov:

Izračune in grafe smo izdelali s pomočjo računalniške programske opreme Microsoft Excel.



3.1.5. Učinkovine

○ **PARACETAMOL**

Paracetamol je učinkovito zdravilo za lajšanje bolečin (analgetik) in zniževanje vročine (antipiretik), ki ga lahko uporabljamo tako pri odraslih kot otrocih, pa tudi pri starejših bolnikih s številnimi spremljajočimi kroničnimi boleznimi. **Če se ga pravilno jemlje, je tudi eno najbolj varnih zdravil.** Zaradi tega je njegova uporaba po svetu zelo razširjena. Nadomestil je uporabo acetilsalicilne kisline (aspirina) pri otrocih in v veliki meri tudi uporabo protibolečinskih in protivnetnih nesteroidnih zdravil (t. i. nesteroidnih antirevmatikov) pri starejših ljudeh. Paracetamol učinkovito lajša akutne in kronične bolečine. V večini držav je v prosti prodaji in tako dosegljiv brez recepta. Paracetamol je namenjen lajšanju bolečin pri glavobolu, zobobolu, bolečih menstruacijah, bolečinah v križu, pa tudi pri starejših ljudeh z bolečimi sklepi zaradi obrabe sklepnega hrustanca.

○ **CIPROFLOKSACIN, CIPROFLOKSACINIJEV KLORID**

Ciprofloksacin je sintetski antibiotik iz fluorokinolonske skupine, širokega spektra antimikrobnega delovanja. Zaradi njegove univerzalne varnosti in širokega spektra dejavnosti so ga najprej uporabljali kot zdravilo za rabo na zapletenih in **antibiotično odpornih okužbah**. Namenjen je uporabi pri dihalnih okužbah (pljučnice), urinalnih predelih okužbe, spolno prenosljivih boleznih in ostalih. Zdravilo je namenjeno **ustni in parentalni** rabi in ga dobimo samo v specializiranih prodajalnah (lekarnah) z receptom.

Glavna negativna posledica, ki jo vidimo, ko ga uporabljamo, je **gastrointestinalna razdraženost** skupaj z vsemi antibiotiki. Ciprofloksacin lahko vzamemo skupaj z obrokom ali na prazen želodec, **ne smemo pa ga jemati skupaj s kalcijem obogatenimi sokovi** (zmanjša se mu učinkovitost, saj se absorbira), medtem ko ga skupaj z obroki, ki vsebujejo kalcij, lahko vzamemo.

V tabletah je ciprofloksacin v obliki ciprofloksacinijevega klorida.



○ **NORFLOKSACIN**

Je sintetski fluorokinolonski antibiotik širokega spektra delovanja. Uporabljamo ga pri okužbah sečil, prostate, infekcije driske in gonoreje. Lahko tudi za preprečevanje okužb sečil, driske na potovanju in za preprečevanje okužb pri bolnikih z manjšo odpornostjo.

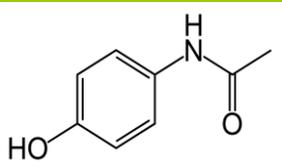
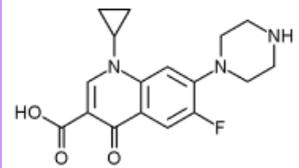
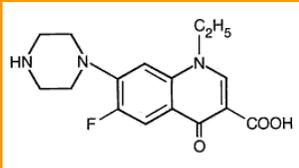
LASTNOSTI	PARACETAMOL	CIPROFLOKSACIN	NORFLOKSACIN
Opis	bel do skoraj bel kristaliničen prašek	bel do rahlo rumenkasto rjav prašek, higroskopen	bel do svetlo rumen, higroskopen, fotosenzitiven kristaliničen prašek
Molska masa	151.17 g/mol	331.346 g/mol	319.331 g/mol
Molekulska formula	$C_8H_9NO_2$	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$
Strukturna formula			
Topnost	v vodi 14 g/L pri 20°C:	v vodi 1.1 mg/L	v vodi 1.78E+005 mg/L
Biološka razpoložljivost	skoraj 100%	69 %	56.6%
Razpolovna doba	1–4 ure	4 ure	3-4 ure
Izločanje	preko ledvic	preko ledvic	preko ledvic
pKa	9,38	6.09	6.9
logP	0,91	1,335	1.176

Tabela 1: Primerjava lastnosti učinkovin



3.2 Priprava raztopin:

3.2.1. UŽS (umetni želodčni sok) pH 2,0:

V 1000 mL merilno bučko dodamo 950,0 mL vode, nato odpipetiramo 7,0 mL koncentrirane HCl, dodamo 2,0 g NaCl, mešamo, da se raztopi in dopolnimo z vodo do oznake volumna. Dobljeni raztopini naravnamo pH na $2,0 \pm 0,05$ z dodajanjem nasičene raztopine NaOH.

3.2.2. 0,01 M HCl pH 2,0:

V 1000 mL merilno bučko dodamo 500 mL vode, 86 mL koncentrirane HCl, premešamo in dopolnimo z vodo do oznake volumna. 100 mL tako pripravljene 1 M HCl nato dalje redčimo z vodo do 1000 mL, da dobimo 0,1 M HCl in nato nadaljujemo redčenje dobljene 0,1 M HCl z vodo na enak način (100 mL 0,1 M HCl/1000 mL) za 0,01 M HCl.

3.2.3. Medij:

215 mL UŽS pH 2,0 oz. 0,01 M HCl dodamo 285 mL vode oziroma 285 mL izbrane pijače – skupno 500 mL medija.

3.2.4. Raztopine standarda

- **PARACETAMOL**

Natančno natehtamo 55,5 mg standarda paracetamola (z upoštevanjem vsebnosti in vlage standarda), ga kvantitativno prenesemo v 100 mL merilno bučko, raztopimo v UŽS pH 2,0 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-1). V 100 mL merilno bučko odpipetiramo 2,0 mL RS-1 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-2). Koncentracija paracetamola: 0,011 mg/mL



- **CIPROFLOKSACINIJEV KLORID,**

Natančno natehtamo količino standarda ciprofloksacinijevega klorida, ki ustreza 14,0 mg ciprofloksacina (z upoštevanjem vsebnosti in vlage standarda), ga kvantitativno prenesemo v 100 mL merilno bučko, raztopimo v UŽS pH 2,0 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-1). V 100 mL merilno bučko odpipetiramo 3,0 mL RS-1 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-2). Koncentracija ciprofloksacina: 0,0042 mg/mL

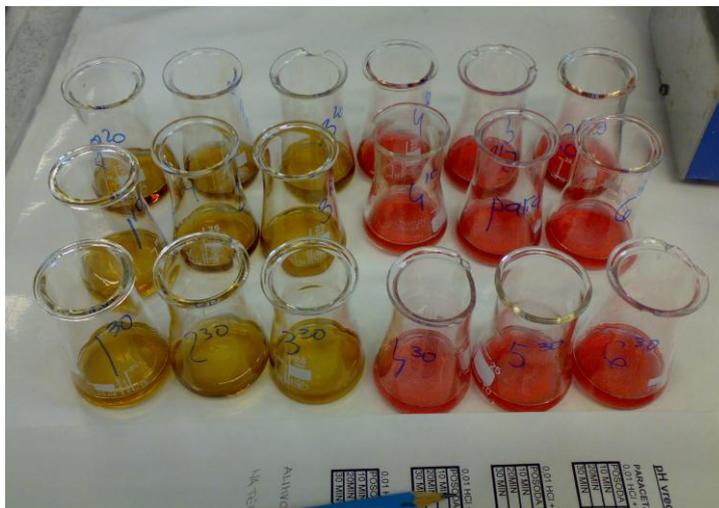
- **NORFLOKSACIN,**

Natančno natehtamo 25 mg standarda norfloksacina (z upoštevanjem vsebnosti in vlage standarda), ga kvantitativno prenesemo v 100 mL merilno bučko, raztopimo v UŽS pH 2,0 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-1). V 100 mL merilno bučko odpipetiramo 2,0 mL RS-1 in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RS-2). Koncentracija norfloksacina: 0,005 mg/mL

Pri poskusih, kjer smo pri pripravi medija namesto UŽS uporabili 0,01 M HCl, smo raztopine standardov po opisanih postopkih pripravili in redčili z 0,01 M HCl.

3.2.5. Raztopine vzorcev:

- **PARACETAMOL:** v 200 mL merilno bučko odpipetiramo 2,0 mL bistrega filtrata vzorca in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RV-2). (slika 26)



Slika 25: Bistri filtrati vzorcev



- **CIPROFLOKSACIN:** v 250 mL merilno bučko odpipetiramo 1,0 mL bistrega filtrata vzorca in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RV-2).
- **NORFLOKSACIN:** v 200 mL merilno bučko odpipetiramo 1,0 mL bistrega filtrata vzorca in dopolnimo z UŽS pH 2,0 do oznake volumna (RV-2).

Pri poskusih, kjer smo pri pripravi medija namesto UŽS uporabili 0,01 M HCl, smo raztopine vzorcev po opisanih postopkih redčili z 0,01 M HCl.

3.3 Merjenje:

Količino raztopljene učinkovine smo določili **spektrofotometrično**.

- **PARACETAMOL:** Raztopinam vzorca (RV-2) in raztopini standarda (RS-2) izmerimo absorbanco v 1 cm kvarčni kiveti pri absorpcijskem maksimumu pri valovni dolžini okrog 243 nm proti UŽS pH 2,0 kot slepi raztopini v prvi opravljeni analizi. V drugi analizi se je razlikovala le valovna dolžina – ta je bila 244 nm proti 0,01 M HCl kot slepi raztopini.
- **CIPROFLOKSACIN:** Raztopinam vzorca (RV-2) in raztopini standarda (RS-2) izmerimo absorbanco v 1 cm kvarčni kiveti pri absorpcijskem maksimumu pri valovni dolžini okrog 277 nm proti UŽS pH 2,0 kot slepi raztopini v prvi opravljeni analizi. V drugi analizi se je razlikovala le valovna dolžina – ta je bila 272 nm proti 0,01 M HCl kot slepi raztopini.
- **NORFLOKSACIN:** Raztopinam vzorca (RV-2) in raztopini standarda (RS-2) izmerimo absorbanco v 1 cm kvarčni kiveti pri absorpcijskem maksimumu pri valovni dolžini okrog 277 nm proti UŽS pH 2,0 kot slepi raztopini v prvi analizi, medtem, ko smo pri drugi analizi imele valovno dolžino okoli 272 nm proti 0,01 M HCl kot slepi raztopini.



3.4 Pogoji raztapljanja:

- aparatura: aparatura 2 oz. vretena
- hitrost mešanja: 50 obratov/minuto
- volumen medija: 500 mL
- vzorčevanje: 10. minuta, 20. minuta, 30. minuta

3.5 Postopek:

V posode za raztapljanje, napolnjene z 500 mL medija, segretega na $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, spustimo v ustreznih časovnih intervalih po eno tableto, vklopimo vrtenje in pričnemo meriti čas. Po 10 , 20 in 30 minutah raztapljanja odvezamo 10 mL raztopine vzorca iz vsake posode za raztapljanje in jo filtriramo skozi 0,8 μm membranski filter (RV-1). Prve 3 ml filtrata zavržemo. Medija ne vračamo.

Bistri raztopini vzorca:

- izmerimo pH
- jo nato pred meritvijo absorbance ustrezno razredčimo z UŽS pH 2,0 (prva analiza) oziroma 0,01 M HCl (druga analiza), kot je navedeno pri pripravi raztopine vzorca.

3.6 Izračuni:

3.2.1. Izračun deleža sproščene učinkovine:

- **Po 10 minutah:**

$$\gamma_{\text{vz10min}} = \frac{A_{\text{vz}} \cdot Z_{\text{st}} \cdot f_{\text{Rst}}}{A_{\text{st}} \cdot f_{\text{RVz}}} \quad (1)$$

$$\% \text{ raztapljanja} = \frac{\gamma_{\text{vz10min}} \cdot 500 \text{ mL}}{D} \cdot 100 \quad (2)$$



$\gamma_{vz10min}$ = koncentracija vzorca v mg/mL po 10 minutah

Z_{st} = natehta standarda v mg

f_{Rst} = faktor redčitev raztopine standarda (tabela 2)

A_{st} = absorbanca standarda

A_{vz} = absorbanca vzorca

f_{Rvz} = faktor redčitev raztopine vzorca (tabela 2)

500 = volumen medija (mL)

D = deklarirana količina učinkovine v 1 tableti v mg

100 = izračun %

- **Po 20 minutah:**

$$\gamma_{vz20min} = \frac{A_{vz} \cdot Z_{st} \cdot f_{Rst}}{A_{st} \cdot f_{Rvz}} \quad (3)$$

$$\% \text{ raztapljanja} = \frac{\gamma_{vz20min} \cdot (500-10) \text{ mL} + (10 \times \gamma_{vz10min})}{D} \cdot 100 \quad (4)$$

$\gamma_{vz20min}$ = koncentracija vzorca v mg/mL po 20 minutah

(500 – 10) = volumen medija (mL)

- **Po 30 minutah:**

$$\gamma_{vz30min} = \frac{A_{vz} \cdot Z_{st} \cdot f_{Rst}}{A_{st} \cdot f_{Rvz}} \quad (5)$$

$$\% \text{ raztapljanja} = \frac{\gamma_{vz30min} \cdot (500-20) \text{ mL} + (10 \times (\gamma_{vz10min} + \gamma_{vz20min}))}{D} \cdot 100 \quad (6)$$

$\gamma_{vz30min}$ = koncentracija vzorca v mg/mL po 30 minutah

(500 – 20) = volumen medija (mL)

Tabela 2: Faktor redčitve raztopine standarda in vzorca za učinkovine

Učinkovina	f_{Rst}	f_{Rvz}
Paracetamol	2 mL/(100 mL · 100 mL)	2 mL/200 mL
Ciprofloksacin	3 mL/(100 mL · 100 mL)	1 mL/250 mL
Norfloksacin	2 mL/(100 mL · 100 mL)	1 mL/200 mL



3.2.2. Relativni standardni odklon (RSD):

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (7)$$

$$\text{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (8)$$

s = standardni odklon
x = posamezne vrednosti

\bar{x} = povprečna vrednost
n = število meritev



4. REZULTATI Z RAZPRAVO

Poskuse smo izvedli v dveh medijih, in sicer UŽS pH 2,0 in 0,01 M HCl, s katerimi pogosto simuliramo pogoje v želodcu na tešče, ki smo jima dodali vodo, s katero ponavadi zaužijemo zdravilo, v ostalih poskusih pa smo vodo zamenjali z enako količino Coca-Cole proizvajalca The Coca-Cola Company, sokom Fruc proizvajalca Fructal in domačim vinom (Cviček). Poleg omenjenih analiz pa smo izvedli še raztapljanje v sami vodi. Na ta način smo želeli ugotoviti, kako bi se učinkovina raztapljala v primeru, če bi imeli v želodcu namesto kisline vodo. Zaradi prisotnosti CO_2 v Coca-Coli smo steklenice pred izvedbo poskusa pustili odprte 24 ur. Skupni volumen medija smo zaradi lažje izvedbe analize, predvsem vzorčevanja in zagotavljanja ustreznega mešanja med analizo, iz 350 mL (150 mL UŽS ali 0,01 M HCl in 200 mL vode oz. pijače) zvišali na 500 mL, pri čemer pa smo razmerje med UŽS ali 0,01 M HCl in vodo oz. pijačo ohranili enako.

Pri vsakem poskusu smo spremljali spremembo pH medija in določili % raztapljanja učinkovine. Analize smo izvedli na treh tabletah, razen ko smo kot medij uporabili samo vodo.

Meritev pH samih pijač je pokazala (tabela 3), da je bila voda iz pipe, ki smo jo uporabili za naše analize skoraj nevtralna, ostale tri pijače pa so bile močno kisle. Najmanj sok, sledita pa mu domače vino in Coca-Cola, ki ima najnižji pH .

Tabela 3: pH izbranih pijač

Pijača	pH
voda iz pipe	7,69
vino	3,12
sok (FRUC)	3,25
Coca-Cola	2,45

Po dodatku UŽS pH 2,0 (tabela 4) oz. 0,01 M HCl (tabela 5) se je pH pričakovano znižal. To so tudi začetne vrednosti pH medijev, v katerih so potekale analize.

Pri medijih, kjer smo uporabili UŽS, so bili vsi močno kisli. Po jakosti si sledijo: najšibkejši – UŽS + sok, UŽS + voda iz pipe, UŽS + vino in UŽS + Coca-Cola, vendar pa lahko zaključimo, da po začetnem pH medija rahlo izstopa samo medij s Coca-Colo.



Tabela 4: Začetni *pH* medijev z UŽS *pH* 2,0

Medij + pijača	<i>pH</i>
UŽS <i>pH</i> 2,0 + voda iz pipe	2,82
UŽS <i>pH</i> 2,0 + vino	2,81
UŽS <i>pH</i> 2,0 + sok (FRUC)	2,86
UŽS <i>pH</i> 2,0 + Coca-Cola	2,13

Z 0,01 M HCl si po jakosti sledijo: najšibkejši – 0,01 M HCl + sok, 0,01 M HCl + vino, 0,01 M HCl + voda iz pipe in 0,01 M HCl + Coca-Cola, vendar tudi tu rahlo odstopa le *pH* medija s Coca-Colo.

Tabela 5: Začetni *pH* medijev z 0,01 M HCl

Medij + pijača	<i>pH</i>
0,01 M HCl + voda iz pipe	2,80
0,01 M HCl + vino	2,84
0,01 M HCl + sok (FRUC)	2,87
0,01 M HCl + Coca-Cola	2,26

4.1. Paracetamol

4.1.1. Primerjava *pH* profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo

Rezultati raztapljanja paracetamola v medijih UŽS + voda, UŽS + (sok, vino in Coca-Cola) in vodi so prikazani v tabelah od 6 do 10 in na grafu 1.

Tabela 6: Raztapljanje paracetamola v mediju UŽS + voda

% razt.	1	2	3	pov. PARA – voda + UŽS	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	66	67	64	65	3
20	82	76	76	78	5
30	87	80	83	83	4

Tabela 7: Raztapljanje paracetamola v mediju UŽS + Coca-Cola

% razt	1	2	3	pov. PARA Coca-Cola + UŽS	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	87	86	86	86	1
20	92	94	95	94	2
30	93	97	99	96	3



Tabela 8: Raztapljanje paracetamola v mediju UŽS + sok

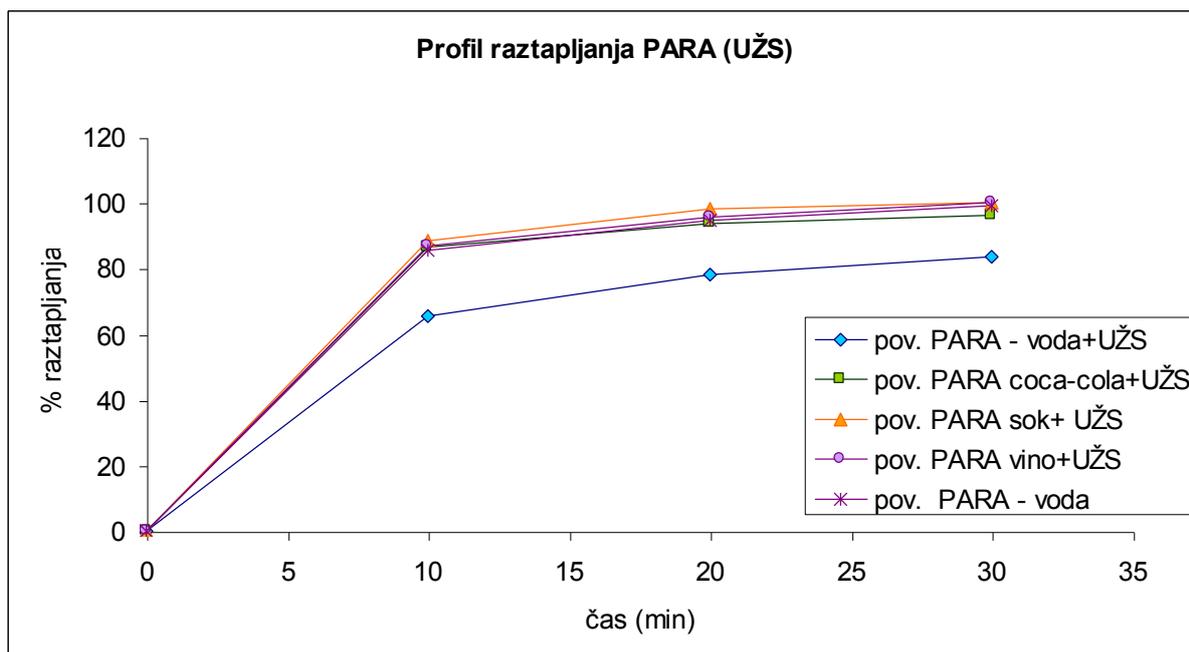
% razt	1	2	3	pov. PARA sok + UŽS	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	87	86	92	88	4
20	99	96	100	98	2
30	101	99	101	100	1

Tabela 9: Raztapljanje paracetamola v mediju UŽS + vino

% razt.	1	2	3	pov. PARA vino + UŽS	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	79	97	85	87	11
20	91	101	95	96	5
30	96	103	101	100	4

Tabela 10: Raztapljanje paracetamola v mediju voda

% razt.	1	2	pov. PARA - voda
0	0	0	0
10	87	84	86
20	97	93	95
30	99	99	99



Graf 1: Profili raztapljanja paracetamola v medijih in paracetamola v vodi

Na podlagi dobljenih rezultatov prikazanih na grafu 1 lahko ugotovimo, da se profili raztapljanja paracetamola v UŽS + Coca-Cola/sok/vino in v sami vodi med seboj ne razlikujejo, medtem ko v je UŽS + voda % raztapljanja v po 10-ih in 20-ih minutah približno za kar 20 % nižji in znaša 65 % za razliko od količine raztopljenega paracetamola pri ostalih medijih, ki pa znaša okoli 86 %. Po 30-ih minutah je še vedno prisotna 15 %-na



razlika, % raztapljanja v UŽS + voda je nižje z vrednostjo 83 %. V ostalih medijih se je po tem času raztopilo 100 % učinkovine.

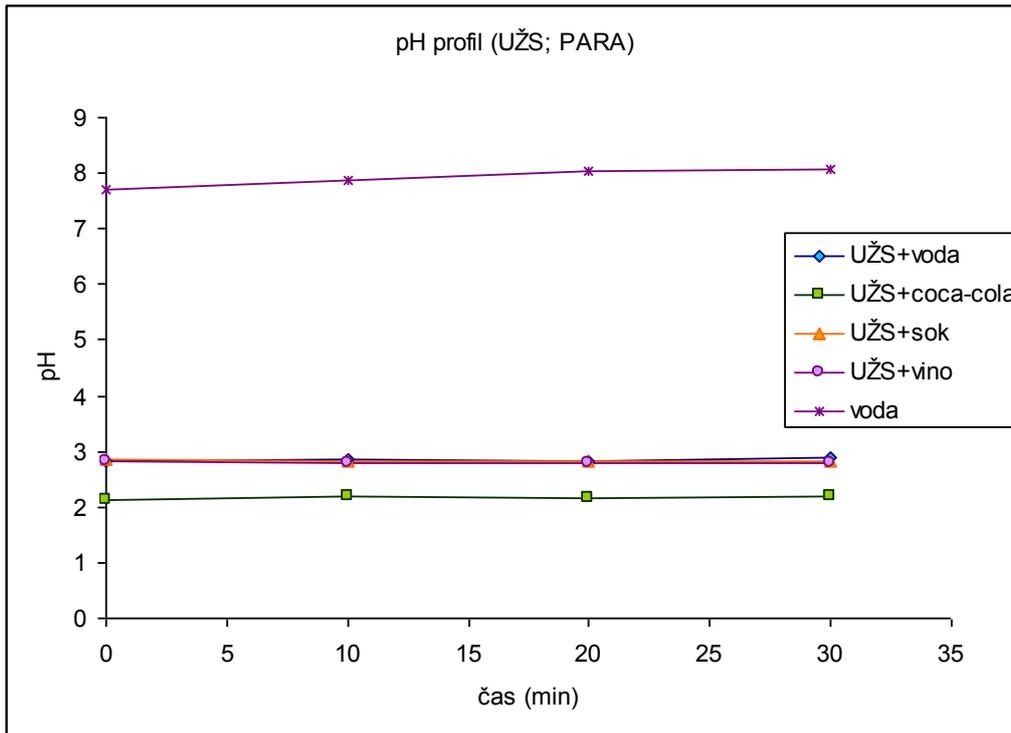
Sklepamo lahko da v primeru, ko smo za simulacijo želodčnega soka uporabili UŽS, Coca-Cola, sok in vino vplivajo na spremembo v raztapljanju paracetamola, predvsem na obseg raztapljanja, saj se paracetamol v mediju UŽS + voda raztaplja bistveno slabše. Profil raztapljanja paracetamola pa bi bil primerljiv profilom UŽS + Coca-Cola, sok in vino, če bi bila v želodcu namesto želodčnega soka voda, saj se paracetamol v mediju UŽS + voda raztaplja bistveno slabše.

Razpršenost rezultatov (RSD) je znotraj pričakovanih vrednosti za raztapljanje tablet.

V tabeli 11 pa so zbrani rezultati meritve *pH* profila vzorcev. Podane so samo povprečne vrednosti. Rezultati so prikazani tudi grafično (graf 2).

Tabela 11: Primerjava *pH* vrednosti v medijih UŽS + pijača

vzorci	UŽS+voda	UŽS+coca-cola	UŽS+sok	UŽS+vino	voda
0	2,825	2,135	2,861	2,812	7,690
10	2,852	2,194	2,817	2,794	7,880
20	2,835	2,172	2,835	2,797	8,035
30	2,879	2,194	2,831	2,786	8,065



Graf 2: *pH* profil paracetamola v UŽS + pijača v primerjavi s paracetamolom v vodi

pH je najbolj kisel v mediju UŽS + Coca-Cola (približno 2), ki je vseskozi razmeroma konstanten. Temu sledijo mediji UŽS + sok/voda/vino, katerih *pH* profil je bolj ali manj enak in vseskozi znaša okoli 2,8. Raztopljen paracetamol ni vplival na spremembo *pH* medija. Pri raztapljanju v vodi kot mediju pa se je *pH* počasi zviševal od 7,7 do 8,1.

Sklep: Coca-Cola izmed vseh pijač najmanj vpliva na *pH* v želodcu, saj je *pH* UŽS pred analizo 2,0 in pride do zelo majhnega odstopanja, medtem ko se *pH* pri zaužitju ostalih pijač (soka, vode, vina) dvigne, odstopanje pa je približno 0,8. Prav tako lahko ugotovimo, da kljub 100 % raztapljanju (500 mg v 500 mL medija) paracetamol ni vplival na spremembo *pH* medija razen v primeru, ko smo kot medij uporabili vodo.

4.1.2. [Primerjava *pH* profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + \(sok, vino, Coca-Cola\) in s samo vodo:](#)

Rezultati raztapljanja paracetamola v medijih 0,01 M HCl+ voda, 0,01 M + (sok, vino in Coca-Cola) so prikazani v tabelah od 12 do 15 in na grafu 3, kjer je dodan še profil raztapljanja paracetamola v vodi..



Tabela 12: Profili raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCL + voda

% razt.	1	2	3	pov. PARA – voda + 0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	87	92	89	89	3
20	96	97	99	97	2
30	97	99	99	98	1

Tabela 13: Profili raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCL + Coca-Cola

% razt.	1	2	3	pov.PARA Coca-Cola + 0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	86	88	94	89	5
20	96	97	101	98	3
30	100	102	98	100	2

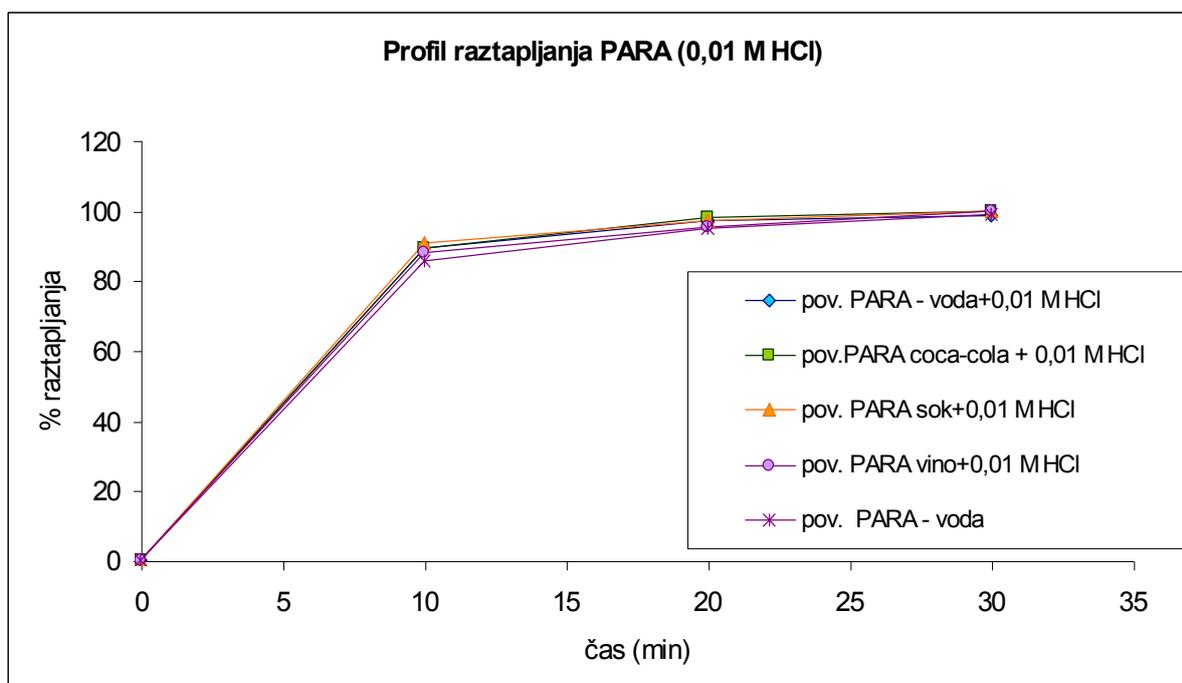


Tabela 14: Profili raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCL + sok

% razt.	1	2	3	pov. PARA sok+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	97	84	91	91	7
20	100	93	97	97	4
30	101	98	102	100	2

Tabela 15: Profili raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCL + vino

% razt.	1	2	3	pov. PARA vino+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	79	97	85	87	11
20	91	101	95	96	5
30	96	103	101	100	4



Graf 3: Profil raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCl + pijača in paracetamola v vodi

Tudi tu se profili raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCl + Coca-Cola/sok/vino in v sami vodi med seboj ne razlikujejo dosti in so primerljivi z profilom raztapljanja paracetamola v mediju 0,01 M HCl + voda. Po desetih minutah se najnižji (voda) in najvišji (0,01 M HCl + sok) % raztapljanja med seboj razlikujeta za 5 %, raztopljene je povprečno okoli 88 % učinkovine, nato pa se razlika začne zmanjševati. Po dvajsetih minutah je raztopljene 95 % učinkovine, 100 % sprostitvev tako dosežejo posamezni mediji hkrati po tridesetih minutah.



Tudi pri tej analizi je razpršenost rezultatov (RSD) znotraj pričakovanih vrednosti za raztapljanje tablet.

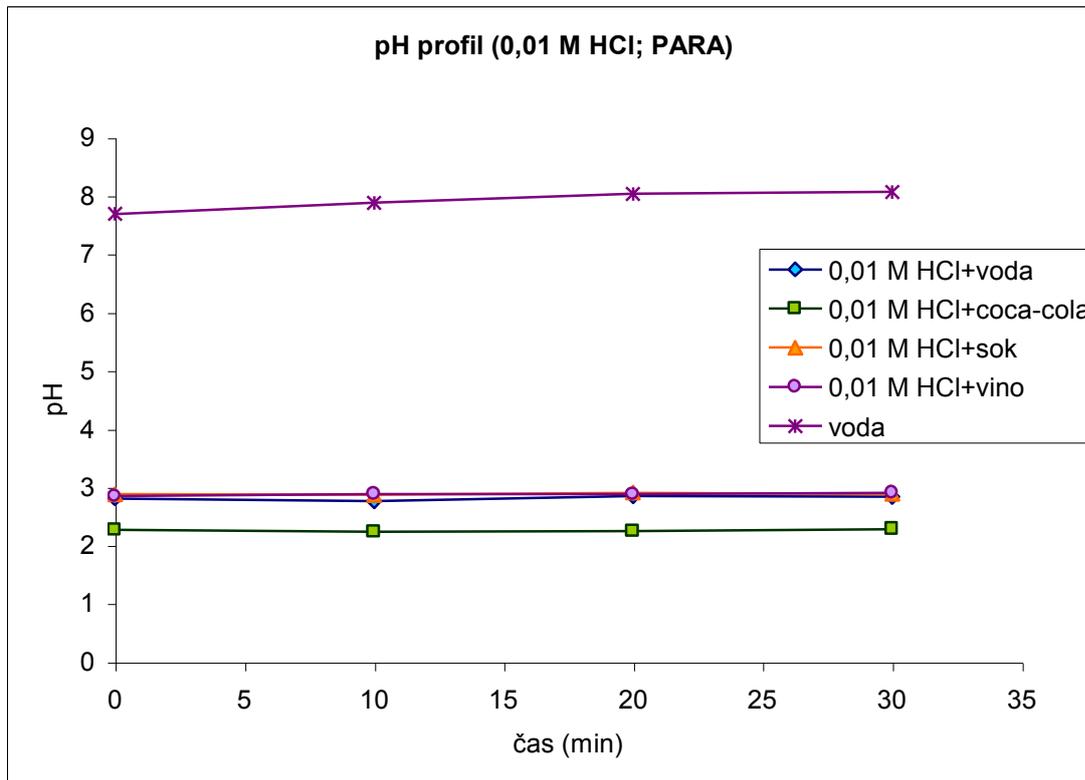
Ko za medij uporabimo 0,01 M HCl, vrsta pijače na sproščeno količino učinkovine (paracetamola) pravzaprav ne vpliva.

Tabela 16: Primerjava pH vrednosti v medijih 0,01 M HCl + pijača

pH (vode) = 7,690				
vzorci	0,01 M HCl+voda	0,01 M HCl+coca-cola	0,01 M HCl+sok	0,01 M HCl+vino
0	2,8	2,26	2,87	2,84
10	2,75	2,23	2,86	2,88
20	2,84	2,24	2,9	2,87
30	2,83	2,28	2,88	2,9

pH (tabela 16) je tudi tu najbolj kisel v mediju 0,01 M HCl skupaj s Coca-Colo (konstanten z vrednostjo približno 2,2-2,3). Temu sledijo mediji 0,01 M HCl + sok/voda/vino, katerih pH profil je bolj ali manj enak in vseskozi znaša okoli 2,8.

Graf (graf 4) se zelo malo razlikuje od prejšnjega. Coca-Cola izmed vseh pijač najmanj vpliva na pH , saj je pH UŽS pred analizo 2,0 in pride do zelo majhnega odstopanja, medtem ko se pH pri zaužitju ostalih pijač (soka, vode, vina) dvigne, odstopanje pa je približno 0,8. Prav tako lahko ugotovimo, da tudi v primeru, ko smo za simulacijo želodčnega soka uporabili 0,01 M HCl, raztopljen paracetamol ni vplival na spremembo pH medija.



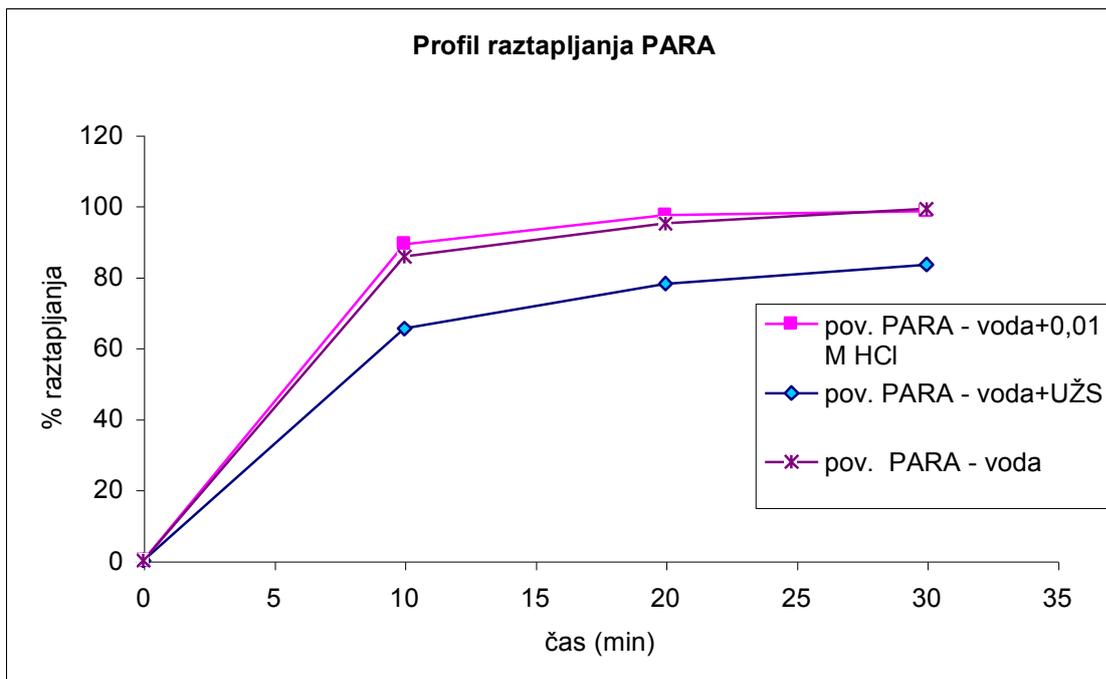
Graf 4: *pH* profil paracetamola v 0,01 M HCl + pijača v primerjavi s paracetamolom v vodi

4.1.3. Primerjava profila raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače

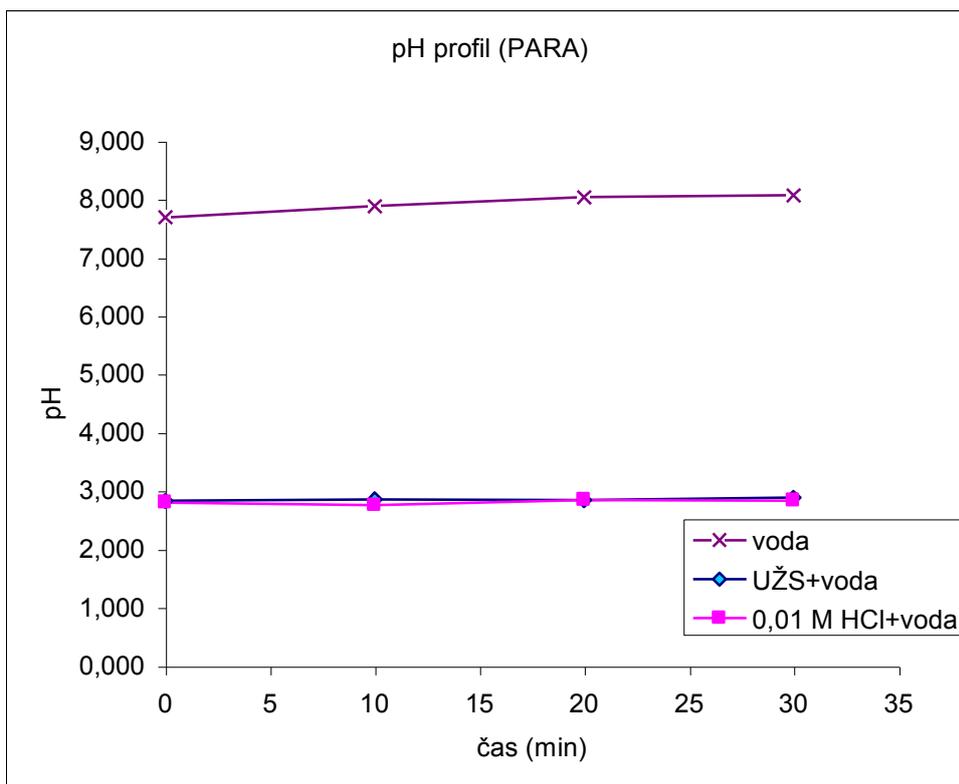
Poleg vpliva pijače na *pH* profil in raztapljanje učinkovine smo želeli ugotoviti tudi, ali vrsta medija, s katerim simuliramo želodčni sok (UŽS in 0,01 M HCl), vpliva na dobljen rezultat. Tako smo med seboj primerjali profile raztapljanja pri poskusih, kjer smo uporabili isto pijačo, medij za simuliranje pogojev v želodcu pa je bil drugačen. V primeru, ko smo kot pijačo uporabili vodo, pa smo med seboj primerjali tudi *pH* profil.

V primeru, ko smo UŽS ali 0,01 M HCl dodali vodo, lahko ugotovimo (graf 5), da se je paracetamol najboljše raztapljal v 0,01 M HCl + voda in podobno tudi v sami vodi. Najslabše pa se je raztapljal v UŽS + voda. Po desetih minutah je prišlo do razlike kar 24 % med najvišjo in najnižjo vrednostjo, po dvajsetih minutah za 19 % in po tridesetih za 16 %.

Izbira medija, s katerim simuliramo želodčni sok, močno vpliva na dobljene rezultate raztapljanja paracetamola. Paracetamol bi se torej hitreje raztapljal, če bi imeli v želodcu 0,01 M HCl ali vodo, kot pa če bi imeli UŽS.



Graf 5: Profil raztapljanja paracetamola v UŽS + voda, 0,01 M HCl + voda in vodi



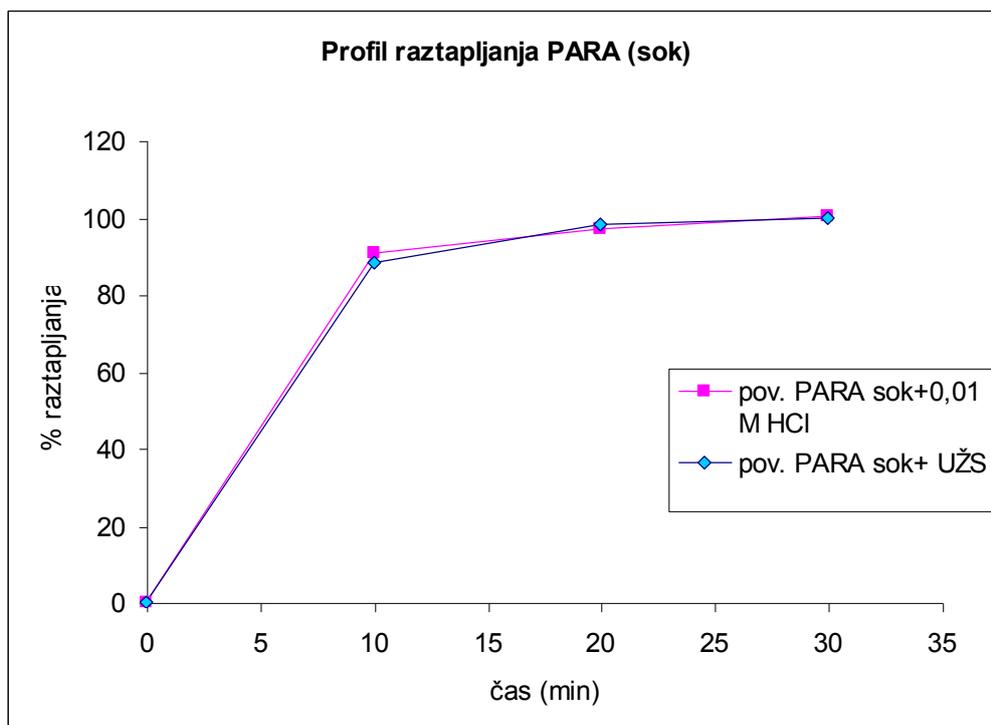
Graf 6: pH profil raztapljanja paracetamola v UŽS, 0,01 M HCL in vodi



pH profil (graf 6) je podoben pri UŽS + voda in pri 0,01 M HCl + voda. V obeh primerih ima razmeroma konstantno vrednost (okoli 2,8) vseh trideset minut za razliko od *pH* profila v sami vodi, ki počasi narašča od 7,7 do 8,1.

Ne v primeru uporabe UŽS ne 0,01 M HCl se *pH* medija med raztapljanjem paracetamola ne spremeni. Bi pa raztapljanje paracetamola vplivalo na *pH* želodca, če bi imeli v njem namesto kisline vodo.

Profila raztapljanja paracetamola (graf 7) v 0,01 M HCl + sok in UŽS + sok se ne razlikujeta veliko. Po prvih desetih minutah se v 0,01 M HCl + sok raztopi za okoli 3 % več učinkovine kot v UŽS + sok, vendar sta nato vrednosti do konca analize (po dvajsetih in tridesetih minutah) enaki. Po 30 minutah se v obeh medijih raztopi 100 % učinkovine.



Graf 7: Profil raztapljanja paracetamola v UŽS + sok in 0,01 M HCl + sok

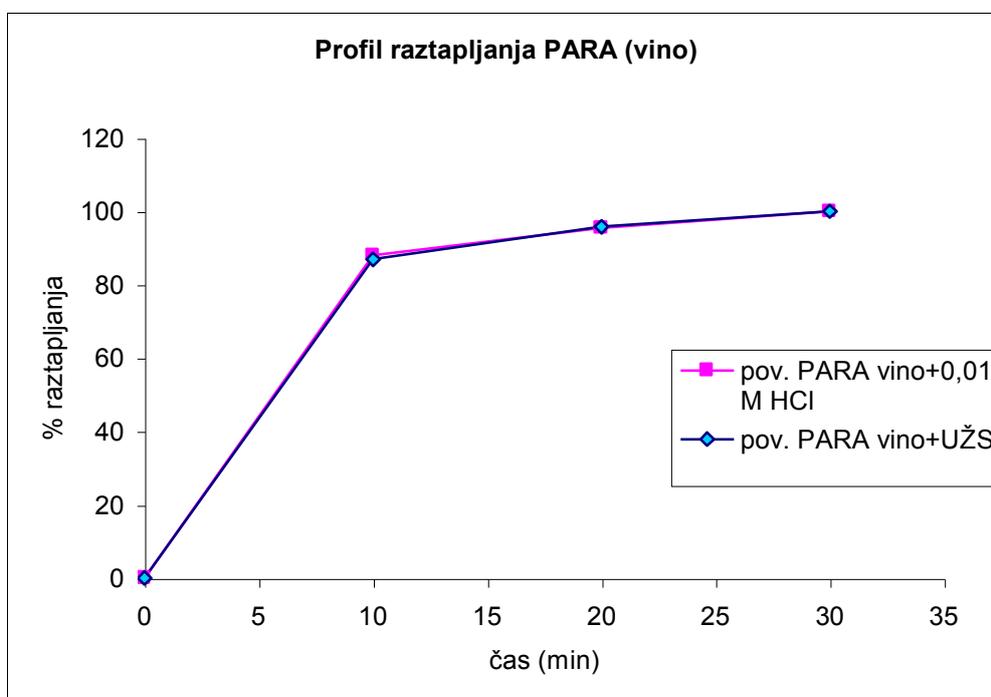
Profila raztapljanja paracetamola (graf 8) v 0,01 M HCl +vino in UŽS + vino sta pravzaprav skoraj identična. Po prvih desetih minutah se v obeh medijih raztopi 86 % učinkovine, po dvajsetih minutah 96 % in po 30 minutah 100 % učinkovine.

Pri profilih raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCl + Coca-Cola in UŽS + Coca-Cola (graf 9) pa lahko vidimo, da pride do razhajanj. Učinkovina se bolje in hitreje topi v 0,01

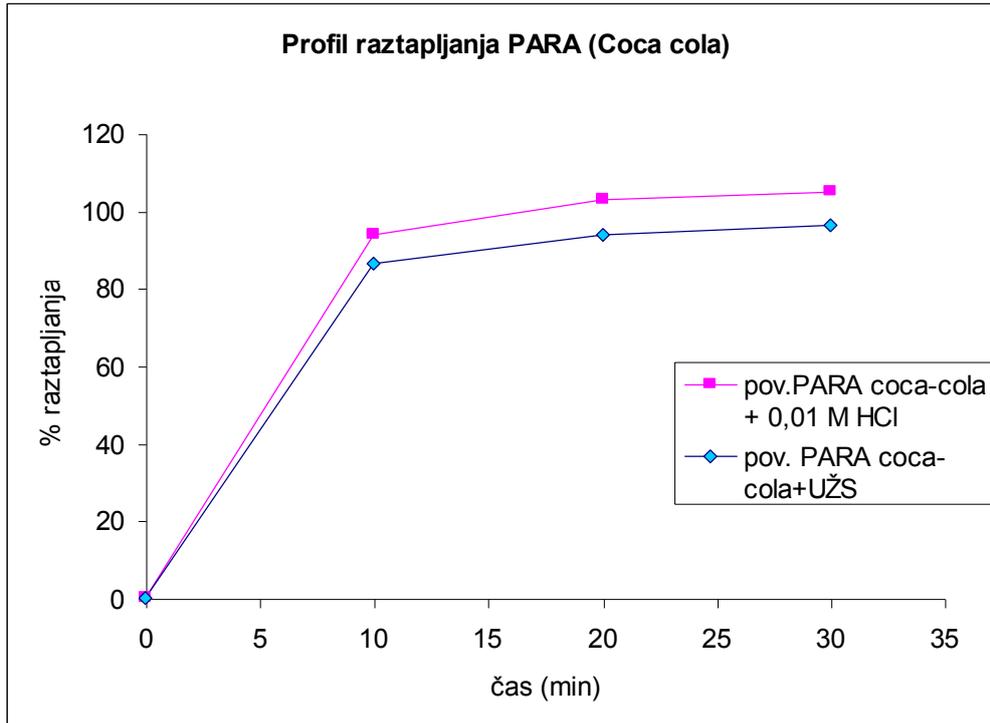


M HCl +Coca-Cola. Po desetih minutah znaša % sproščanja v 0,01 M HCl +Coca-Cola 94 %, v UŽS + Coca-Cola pa 86 % (razlika 8 %), po dvajsetih minutah se ta razlika poveča na 9 % (v 0,01 M HCl + Coca-Cola se je raztopilo 103 % učinkovine), ki se ohrani do časa trideset minut, ko % raztapljanja paracetamola v 0,01 M HCl + Coca-Cola naraste na 105 %, v UŽS + Coca-Cola pa na 96 %. Tu uporaba različnih medijev odigra večjo vlogo. Sprostilo bi se več učinkovine, če bi imeli v želodcu 0,01 M HCl kot pa , če bi imeli UŽS in bi skupaj s tableto zaužili tudi Coca-Colo.

Izbira medija, s katerim simuliramo želodčni sok, ne vpliva na dobljene rezultate raztapljanja paracetamola v mediju z dodanim sokom in vinom, medtem ko v primeru dodatka Coca-Cole lahko ugotovimo vpliv izbranega medija na dobljen rezultat .



Graf 8: Profil raztapljanja paracetamola v UŽS + vino in 0,01 M HCl + vino



Graf 9: Profil raztapljanja paracetamola v UŽS + Coca-Coli in 0,01 M HCl + Coca-Coli

4.2 CIPROFLOKSACIN

4.2.1. Primerjava *pH* profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:

V tabelah od 17 do 21 in na grafu 10. so prikazani rezultati raztapljanja ciprofloksacina v medijih UŽS + voda, UŽS + (sok, vino in Coco-Cola) in vodi.

Tabela 17: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju UŽS + voda

% razt.	1	2	3	pov. CPX -UŽS+ voda	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	77	92	96	88	12
20	91	93	97	94	3
30	94	96	96	95	1



Tabela 18: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju UŽS + sok

% razt.	1	2	3	pov. CPX UŽS+sok	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	99	99	98	99	1
20	99	105	105	103	3
30	104	104	98	102	4

Tabela 19: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju UŽS + Coca-Cola

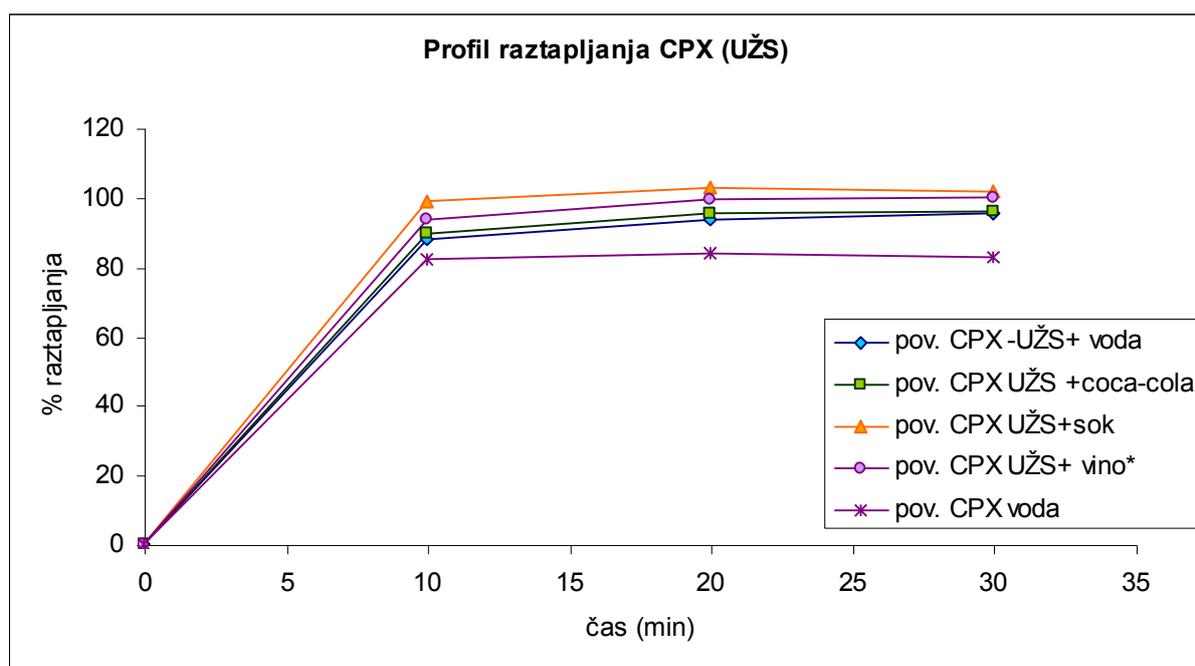
% razt.	1	2	3	pov. CPX UŽS+coca-cola	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	90	89	90	90	0
20	96	95	95	95	1
30	97	96	95	96	1

Tabela 20: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju UŽS + vino

% razt.	1	2	3	pov. CPX UŽS+ vino	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	91	95	93	93	2
20	97	102	99	99	2
30	99	100	101	100	1

Tabela 21: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju voda

% razt.	1	2	pov. CPX voda
0	0	0	0
10	85	79	82
20	83	84	84
30	84	82	83



Graf 10: Profili raztapljanja ciprofloksacina v medijih z UŽS in vodo



Profila raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + Coca-Cole in UŽS + vode sta v vseh časovnih točkah popolnoma primerljiva. % raztapljanja v končni točki (30 minut) pa nakazuje, da je topnost CPX v obeh omenjenih medijih slabša, kot pri mediju z UŽS + vinom in mediju z UŽS + sokom, kjer se vsa učinkovina raztopi že po 20 minutah (UŽS + vino: 99%, UŽS + sok: 103 %). Profil raztapljanja CPX v vodi nam pove, da se CPX, ko smo vodo uporabili za simulacijo želodčnega soka, v 30 min raztapljanja bistveno ne spremeni ter se giblje okoli 80 %, kar pomeni, da je topnost CPX v vodi slabša kot v ostalih medijih.

Ugotovimo lahko, da v primeru ko smo za simulacijo želodčnega soka uporabili UŽS, Coca-Cola ne vpliva na spremembo raztapljanja CPX, medtem ko sok in vino vplivata, tako da zvišata obseg raztapljanja, vendar ne v veliki meri.

Rezultati meritve *pH* profila vzorcev pri raztapljanju ciprofloksacina v medijih z UŽS so zbrani v tabeli 22. Podane so samo povprečne vrednosti. Rezultati so prikazani tudi grafično (graf 11).

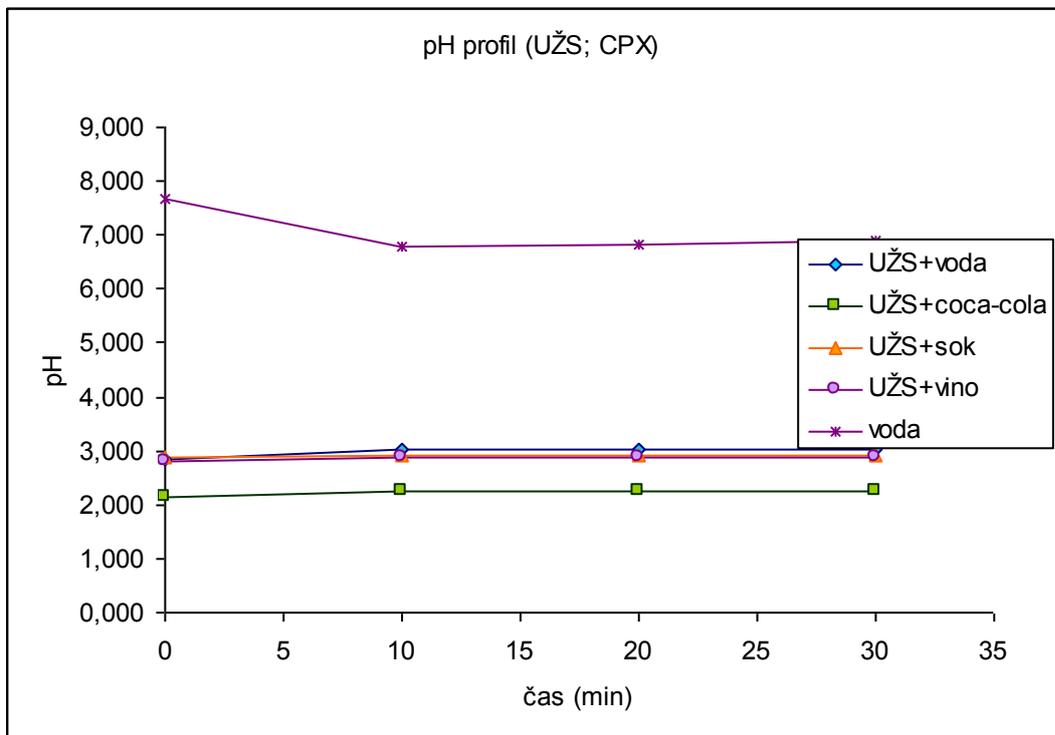
Tabela 22: Primerjava *pH* vrednosti v medijih UŽS + pijača

vzorci	UŽS+voda	UŽS+coca-cola	UŽS+sok	UŽS+vino	voda
0	2,825	2,135	2,861	2,812	7,690
10	3,010	2,247	2,911	2,888	6,770
20	3,013	2,237	2,909	2,883	6,820
30	3,017	2,236	2,907	2,886	6,890

pH profil posamičnih medijev v UŽS se pri vinu in soku ne razlikujeta, medtem ko je v UŽS + vodi *pH* malce višji, izstopa pa medij UŽS + Coca-Cola, kar pomeni, da Coca-Cola tudi v kombinaciji z UŽS ustvarja najbolj kisel in najbolj agresiven medij. Prav tako lahko ugotovimo, da je *pH* medija pri UŽS + vino in UŽS + sok konstanten in se zaradi raztapljanja CPX ne spreminja. V primeru UŽS + voda in UŽS + Coca-cola pa se *pH* medija s časom kot posledica raztapljanja ciprofloksacina viša, in sicer pri Coca-Coli za 0,1 enote in pri vodi za 0,2 enoti, kar je več, kot je dovoljeno za puferski medij, v katerem izvajamo analize raztapljanja. **Zanimiv je *pH* profil v primeru, ko smo analizo izvajali v vodi kot simulaciji želodčnega soka. Z raztapljanjem učinkovine iz farmacevtske oblike se *pH* zniža za 1 enoto v 10 min do 6,8, nato pa se do konca analize poveča na 6,9. Glede na to da se % raztopljenega ciprofloksacina po 10 minuti ne spreminja več,**



je rahel dvig pH lahko posledica vzpostavljanja ravnotežja v raztopini ali pa raztapljanje drugih pomožnih snovi v tabletah.



Graf 11: pH Profil raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + pijača in vodi

4.2.2. Primerjava pH profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + (sok, vino, Coca-Cola) in s samo vodo:

Rezultati raztapljanja ciprofloksacina v medijih 0,01 M HCl + voda, 0,01 M + (sok, vino in Coca-Cola) so prikazani v tabelah od 23 do 26 in na grafu 12, kjer je dodan še profil raztapljanja ciprofloksacina v vodi..

Tabela 23: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju 0,01 M HCl + voda

% razt.	1	2	3	pov. CPX - voda+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	99	98	97	98	1
20	88	90	93	90	3
30	94	85	97	92	7



Tabela 24: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju 0,01 M HCl + sok

% razt.	1	2	3	pov. CPX sok+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	93	92	93	92	1
20	92	99	98	96	4
30	84	97	95	92	8

Tabela 25: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju 0,01 M HCl + Coca-Cola

% razt.	1	2	3	pov. CPX coca-cola+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	87	85	90	87	2
20	91	94	95	93	2
30	93	94	96	94	1

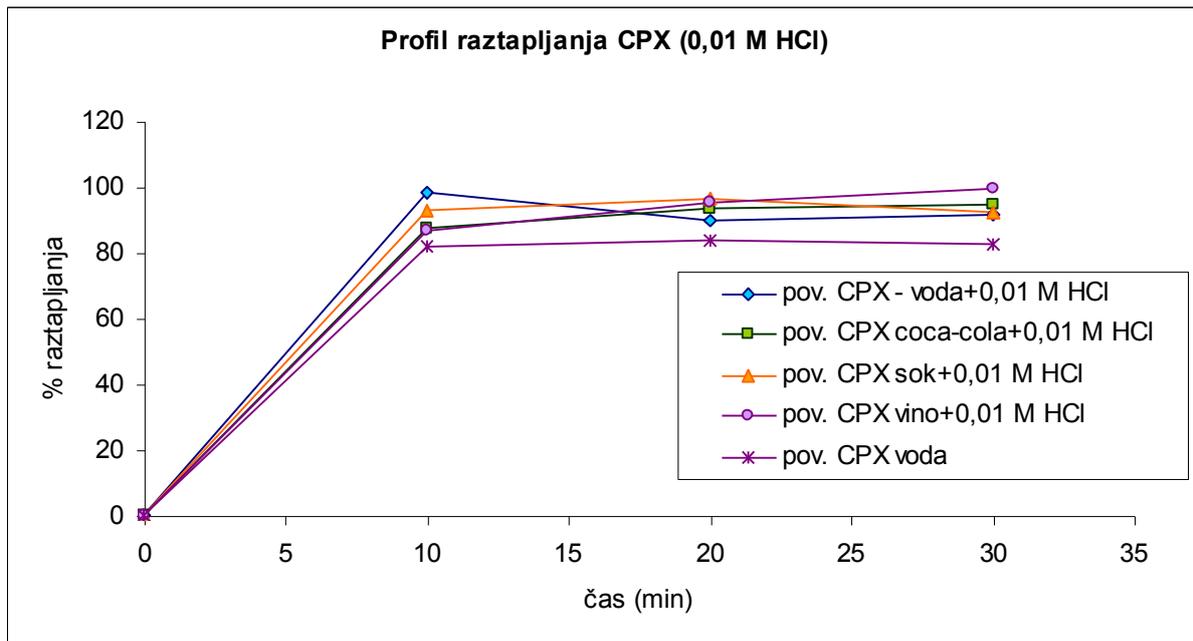
Tabela 26: Raztapljanje ciprofloksacina v mediju 0,01 M HCl + vino

% razt.	1	2	3	pov. CPX vino+0,01 M HCl	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	87	87	85	86	1
20	92	95	99	95	4
30	100	98	101	100	2

Profil raztapljanja ciprofloksacina v 0,01 M HCl + Coca-Cola in 0,01 M HCl + vino se po 15 min ne razlikujeta, proti koncu 30 min in s tem proti koncu naših opazovanj pa doseže profil v 0,01 M HCl + vinu najvišji odstotek raztapljanja ciprofloksacina (v nadaljevanju CPX) med vsemi izbranimi mediji. Raztapljanje CPX je najhitrejše v 0,01 M HCl + voda. V zelo kratkem času, že kar po 10 min doseže CPX v vodi + 0,01 M HCl skoraj točko popolnega raztapljanja, sledi 0,01 M + sok, kjer CPX maksimum raztapljanja doseže pri 20 min.

Torej lahko sklepamo, da se CXP najhitreje raztaplja v mediju z 0,01 M HCl in vodo, saj doseže skoraj 100% raztapljanje (v ostalih medijih okoli 90%), medtem ko je v 0,01 M HCl + vinu potreben 2x daljši čas za popolno raztapljanje. V ostalih dveh medijih ne dosežemo 100 % raztapljanja.

V primeru ko smo za simulacijo želodčnega soka uporabili 0,01 M HCl, smo ugotovili, da je vpliv pijač v primerjavi z vodo na raztapljanje ciprofloksacina največji v začetni fazi raztapljanja (10 minuta), medtem ko je vpliv na obseg raztapljanja bolj izrazit pri soku in coca-coli, vendar ne v veliki meri. Prav tako pa lahko ugotovimo, da je tudi v primeru uporabe 0,01 M HCl za pripravo medijev topnost CPX v sami vodi slabša kot v ostalih medijih.



Graf 12: Profil raztapljanja ciprofloksacina v 0,01 M HCl + pijača in cipfoksacina v vodi

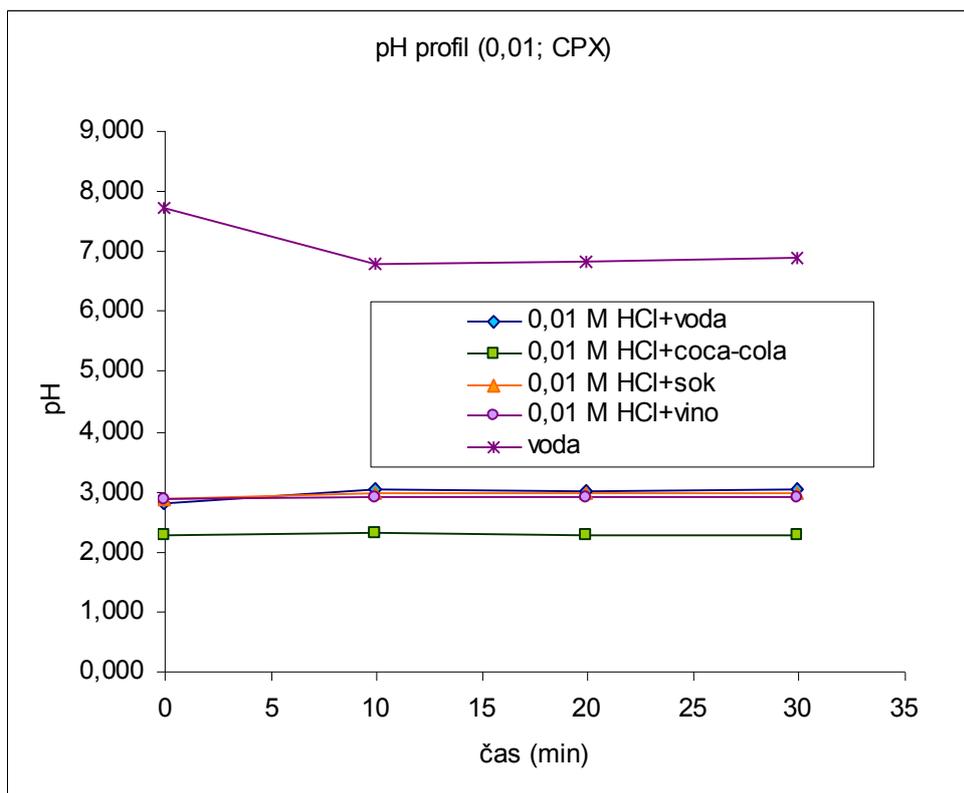
Začetni pH (tabela 27) posamičnih medijev z 0,01 M HCl se pri vodi, soku in vinu skoraj ne razlikuje, saj se pH giblje okoli 2,90, medtem ko pri 0,01 M HCl + Coca-Coli izmerimo pH 2,27, kar pomeni, da je ta medij najbolj kisel od ostalih merjenih.

Tabela 27: Primerjava pH vrednosti v medijih UŽS + pijača

pH (voda) = 7,690

vzorci	0,01 M HCl+voda	0,01 M HCl+coca-cola	0,01 M HCl+sok	0,01 M HCl+vino
0	2,800	2,260	2,870	2,840
10	3,010	2,283	2,953	2,903
20	2,997	2,270	2,960	2,897
30	3,007	2,270	2,950	2,893

Na podlagi izmerjenih pH vrednosti vzorcev lahko ugotovimo, da raztapljanje ciprofloksacina vpliva na dvig pH medija zlasti pri mediju 0,01 M HCl + voda (za 0,2 enoti) in 0,01 M HCl + sok (približno 0,1 enota), medtem ko je pH medija z Coca-Colo in vinom ves čas analize konstanten (graf 13).

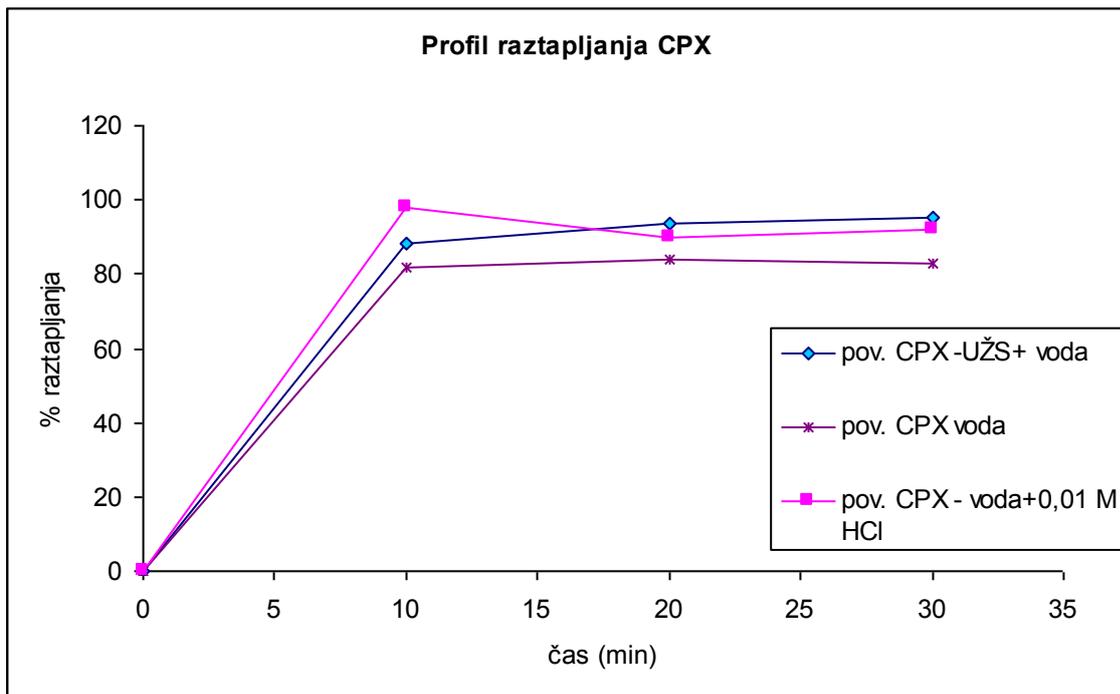


Graf 13: pH profil ciprofloksacina v 0,01 M HCl + pijača in ciprofloksacina v vodi

4.2.3. Primerjava profila raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače

Primerjava profilov raztapljanja (graf 14) CPX v UŽS + voda, samo vodi in 0,01 M HCl + voda pove, da se učinkovina v 0,01 M HCl + voda in vodi hitro raztaplja (plato raztapljanja doseže že v 10 min), medtem ko v UŽS + voda doseže svoj maksimum šele proti koncu svoje analize (30 min). Glede na končni % raztapljanja pa lahko ugotovimo, da je topnost CPX omejena v vseh treh medijih, najbolj v vodi. Profil raztapljanja v mediju 0,01 M HCl + voda kaže na možnost, da je sistem nestabilen, med tem ko pri uporabi UŽS tega ne opazimo.

Ugotovimo lahko, da izbira medija, s katerim simuliramo želodčni sok, lahko vpliva na rezultat in da bi bil v primeru, če bi imeli v želodcu namesto kisline vodo, CPX manj učinkovit.

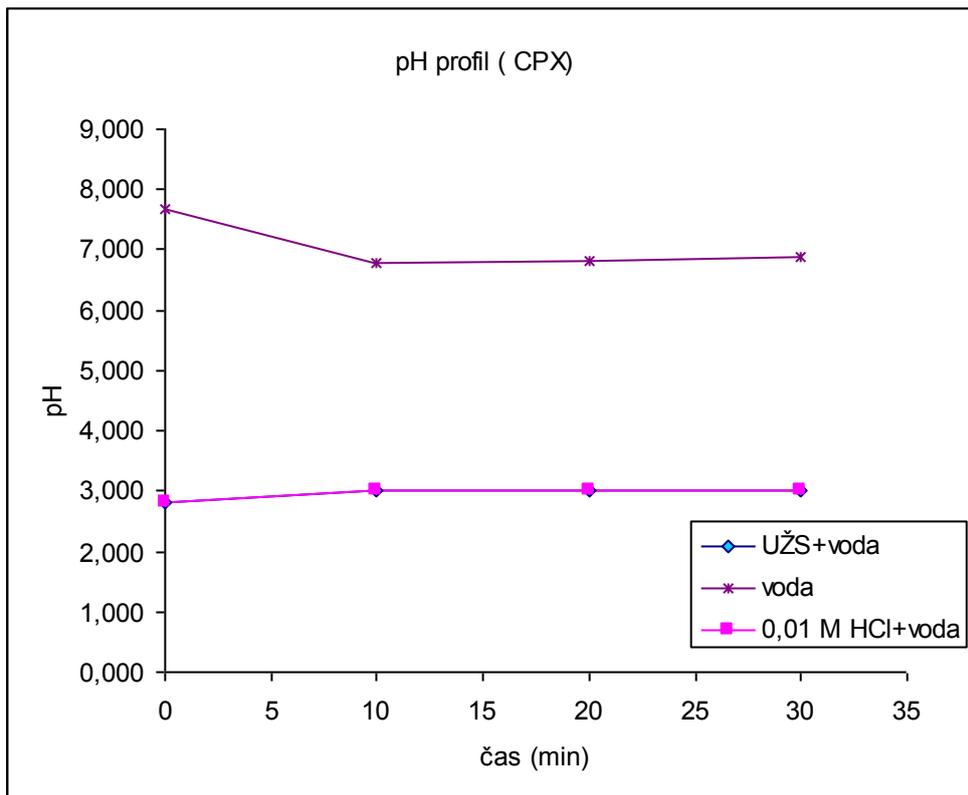


Graf 14: Profil raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + voda, 0,01 M HCl + voda in vodi

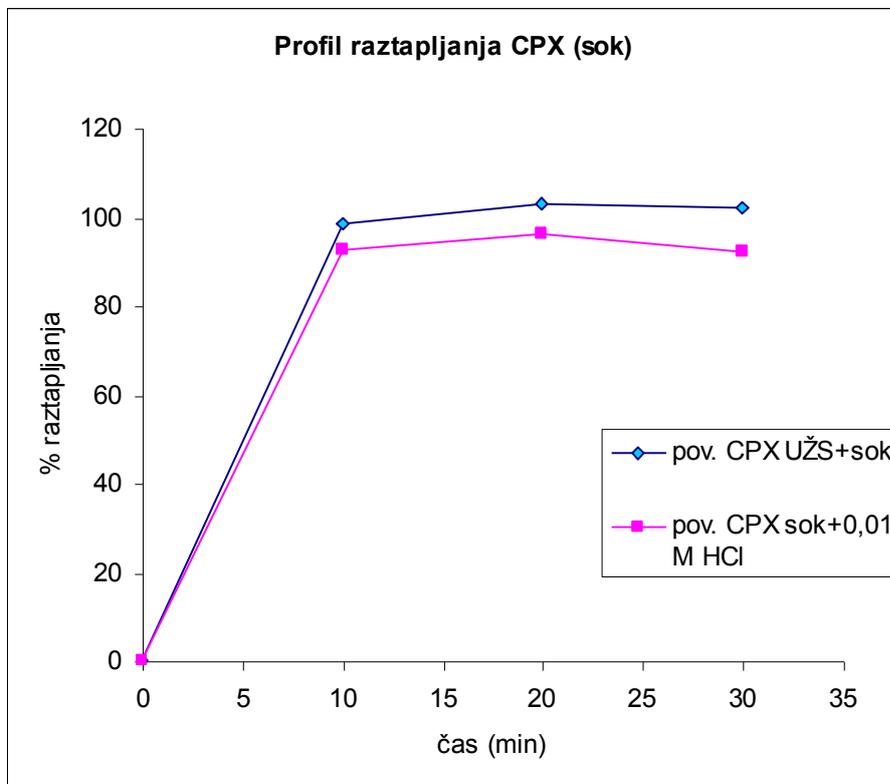
Primerjalni *pH* profil CPX med 0,01 M + vodo in UŽS + voda je popolnoma enak (graf 15) in se v obeh medijih med trajanjem analize dvigne za 0,2 enoti, kar lahko pri analizah raztapljanja označimo za značilen vpliv na *pH* medija. Če pa bila v želodcu samo voda, bi bil *pH* v želodcu po raztapljanju CPX 6,8 in bi tako prehajal že v nevtravno območje.

Profil raztapljanja CPX v UŽS + sok in 0,01 M + sok (graf 16) je po prvih 5 min približno enak, nato pa se začne učinkovina v mediju UŽS + sok hitreje raztapljati in po 30 min (koncu analize) se raztopi 102%, v 0,01 M HCl pa 20% manj.

Iz tega lahko sklepamo, da je učinkovina v mediju UŽS + sok bolj topna kot v drugem mediju in s tem, da z izbiro medija, s katerim simuliramo želodčni sok, lahko značilno vplivamo na dobljen rezultat raztapljanja v primeru, ko medij vsebuje sok.



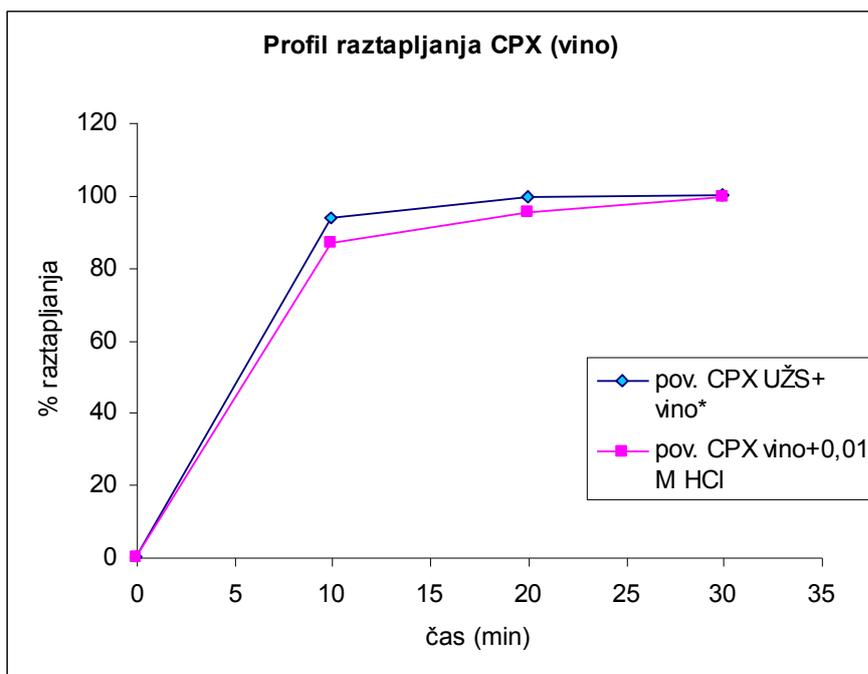
Graf 15: pH profil ciprofloksacina v UŽS + voda, 0,01 M HCl + voda in vodi



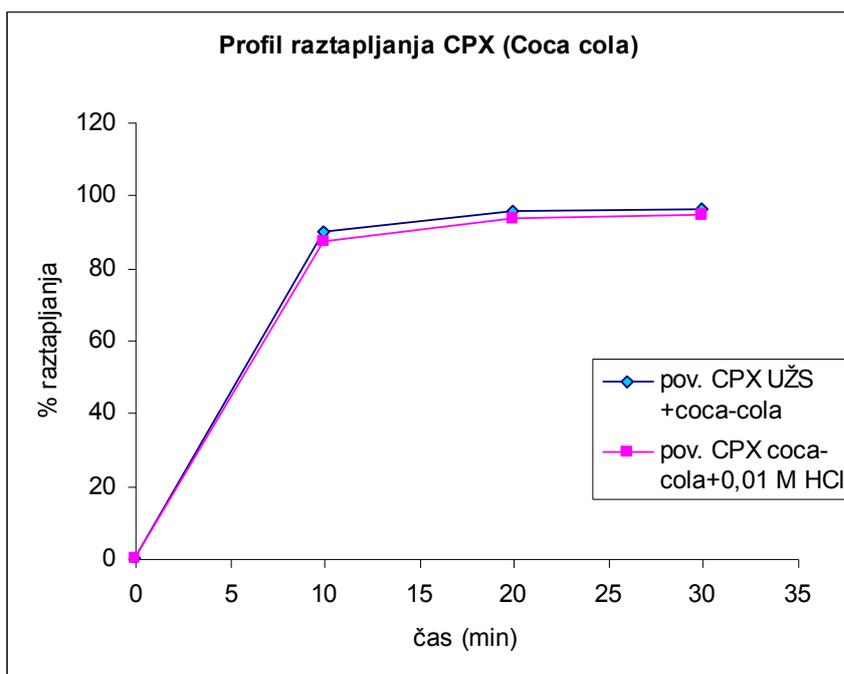
Graf 16: Profil raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + sok in 0,01 M HCl + sok



Profil raztapljanja CPX, kjer smo za prvi medij uporabili UŽS + vino, za drugi pa 0,01 M HCl + vino (graf 17), se med seboj na koncu analize ne razlikujeta, saj dosežeta oba medija enak procent raztapljanja, to je 100%. Res pa je, da je hitrost raztapljanja v UŽS + vinu večja, torej z izbiro medija s katerim simuliramo želodčni sok v primeru, ko medij vsebuje vino, vplivamo na hitrost raztapljanja, ne vplivamo pa na obseg raztapljanja.



Graf 17: Profil raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + vino in 0,01 M HCl + vino



Graf 18: Profil raztapljanja ciprofloksacina v UŽS + Coca-Cola in 0,01 M HCl + Coca-Cola



Profila raztapljanja CPX v UŽS + Coca-Cola in 0,01 M HCl + Coca-Coli (graf 18) sta zelo primerljiva, razlike v raztapljanju CPX so znotraj pričakovanih pri analizah raztapljanja. Tako lahko ugotovimo, da z izbiro medija, s katerim simuliramo želodčni sok v primeru, ko medij vsebuje Coca-Colo, ne vplivamo ne na hitrost raztapljanja ne na obseg raztapljanja, torej ne vplivamo na dobljen rezultat analize.

4.3 NORFLOKSACIN

4.3.1. Primerjava pH profila in % raztapljanja v UŽS + voda z UŽS + (sok, vino, Coca-Cola) in s sabo vodo:

V tabelah od 28 do 32 in na grafu 19 so prikazani rezultati raztapljanja norfloksacina (NFX) v medijih UŽS + voda, UŽS + (sok, vino in Coca-Cola) in vodi.

Tabela 28: Raztapljanje norfloksacina v mediju UŽS + voda

% razt.	1	2	3	pov. NFX -UŽS+ voda	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	51	45	55	50	11
20	71	69	73	71	3
30	78	81	81	80	2

Tabela 29: Raztapljanje norfloksacina v mediju UŽS + Coca-Cola

% razt.	1	2	3	pov. NFX UŽS+ coca-cola	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	55	59	49	54	9
20	90	96	86	91	5
30	93	99	93	95	3

Tabela 30: Raztapljanje norfloksacina v mediju UŽS + sok

% razt.	1	2	3	pov. NFX UŽS+ sok	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	41	60	58	53	20
20	86	97	92	92	6
30	101	103	105	103	2

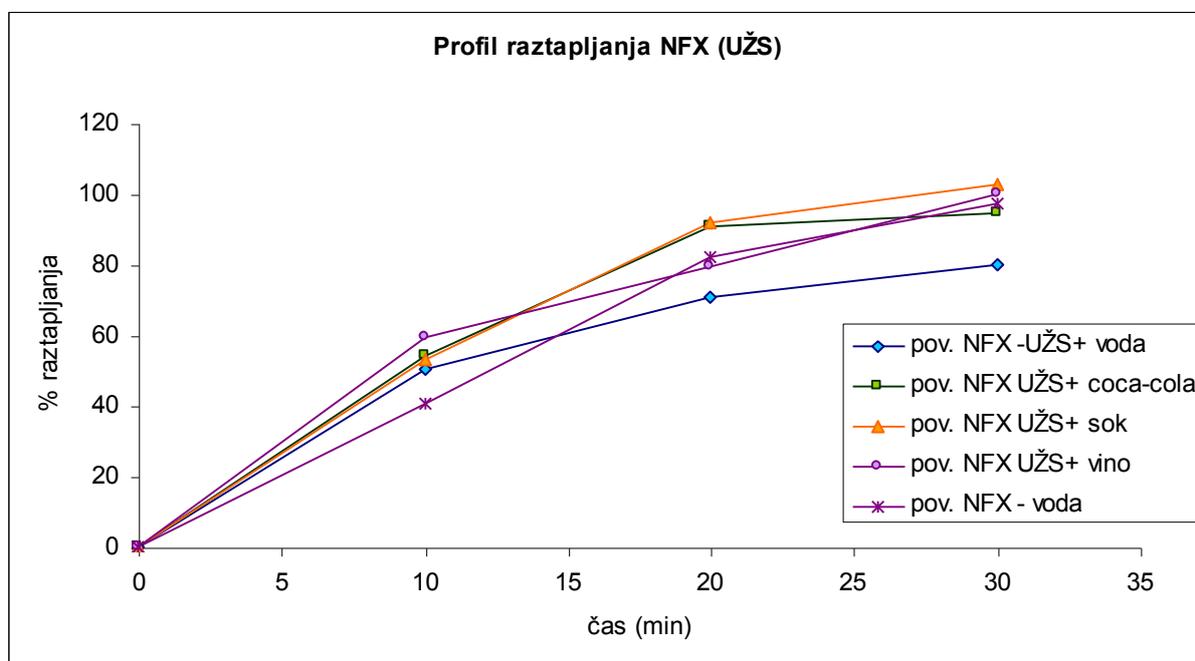


Tabela 31: Raztapljanje norfloksacina v mediju UŽS + vino

% razt.	1	2	3	pov. NFX UŽS+ vino	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	59	59	59	59	1
20	90	76	74	80	11
30	96	100	104	100	4

Tabela 32: Raztapljanje norfloksacina v mediju voda

% razt.	1	2	pov. NFX - voda
0	0	0	0
10	46	36	41
20	81	83	82
30	97	97	97



Graf 19: Profili raztapljanja norfloksacina v UŽS + pijaca in norfloksacina v vodi

Iz grafa 19 je razvidno, da se nakloni krivulj profilov raztapljanja NFX v UŽS + sok, UŽS + Coca-Cola in v sami vodi ne razlikujejo. Vse tri krivulje nakazujejo hitro naraščanje % raztapljanja vse do dvajsete minute, nato se profila (hitrost raztapljanja) v UŽS + sok in sami vodi upočasnita, v UŽS + Coca-Cola pa se skoraj ne spreminja več. Procenti raztapljanja pri UŽS+sok in UŽS + Coca-Cola so nekoliko višji od same vode. NFX v UŽS + vino se najhitreje raztaplja v prvih desetih minutah, kot vidimo je graf tudi najvišje, je pa naklon krivulje (hitrost raztapljanja) precej drugačna kot pri medijih UŽS + sok, UŽS + Coca-cola in voda. Podoben naklon krivulje kot v mediju z vinom dobimo tudi pri profilu raztapljanja NFX



v UŽS + voda, je pa raztapljanje tu v odstotkih najnižje. Končni % raztapljanja znaša 80 %, kar je kar 15 do 20 % nižje kot pri ostalih medijih.

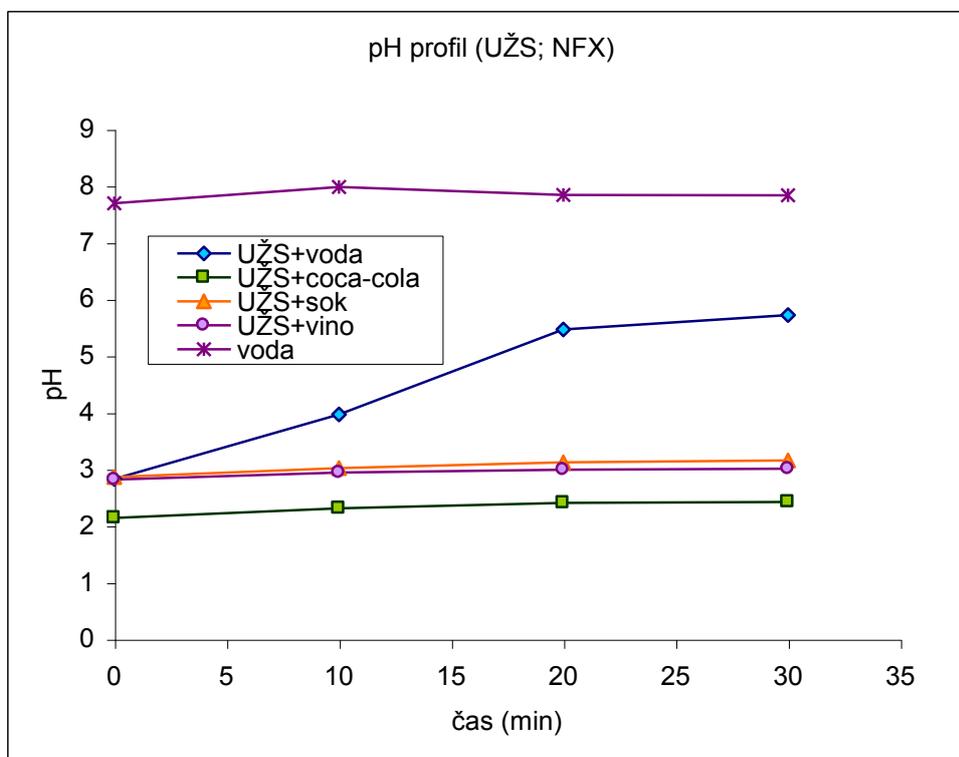
Na podlagi dobljenih rezultatov lahko zaključimo, da pri medijih, ki smo jih pripravili z UŽS, vse tri pijače (sok, Coca-Cola, vino) značilno vplivajo na hitrost in obseg raztapljanja NFX v primerjavi z UŽS+voda.

Tabela 33: Primerjava pH vrednosti v medijih UŽS + pijača

vzorci	UŽS+voda	UŽS+coca-cola	UŽS+sok	UŽS+vino	voda
0	2,825	2,135	2,861	2,812	7,690
10	3,963	2,308	3,015	2,936	7,980
20	5,463	2,405	3,119	2,986	7,840
30	5,716	2,42	3,154	3,005	7,830

Primerjavo profilov pH pri raztapljanju NFX v izbranih medijih prikazuje graf 20. Pri vseh izbranih medijih lahko opazimo (tabela 33) dvig pH med trajanjem analize zaradi raztapljanja norfloksacina za več kot 0,2. Najmanj se je pH spremenil v mediju UŽS+vino, največ pa v UŽS+voda, kjer se je pH spremenil od 2,8 do 5,7.

Tako lahko ugotovimo, da se pogoji raztapljanja (pH medija) pri mediju UŽS + voda med analizo spreminjajo in so zato precej različni od pogojev raztapljanja v drugih izbranih medijih.



Graf 20: pH profil norfloksacina v mediju UŽS + pijača v primerjavi z norfloksacinom v vodi



4.3.2. Primerjava *pH* profila in % raztapljanja v 0,01 M HCl + voda z 0,01 M HCl + (sok, vino in Coca-Cola) in s samo vodo:

Rezultati raztapljanja norfloksacina v medijih 0,01 M HCl + voda, 0,01 M + (sok, vino in Coca-Cola) so prikazani v tabelah od 34 do 37.

Tabela 34: Raztapljanje norfloksacina v mediju 0,01 M HCl + voda

% razt.	1	2	3	pov. NFX -0,01 M HCl+ voda	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	46	55	44	48	13
20	69	74	69	71	4
30	79	82	79	80	2

Tabela 35: Raztapljanje norfloksacina v mediju 0,01 M HCl + Coca-Cola

% razt.	1	2	3	pov. NFX -0,01 M HCl+ Coca Cola	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	46	55	48	49	9
20	77	88	84	83	7
30	94	96	95	95	1

Tabela 36: Raztapljanje norfloksacina v mediju 0,01 M HCl + sok

% razt.	1	2	3	pov. NFX -0,01 M HCl+ sok	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	45	53	55	51	10
20	84	93	95	91	6
30	97	101	102	100	3

Tabela 37: Raztapljanje norfloksacina v mediju 0,01 M HCl + vino

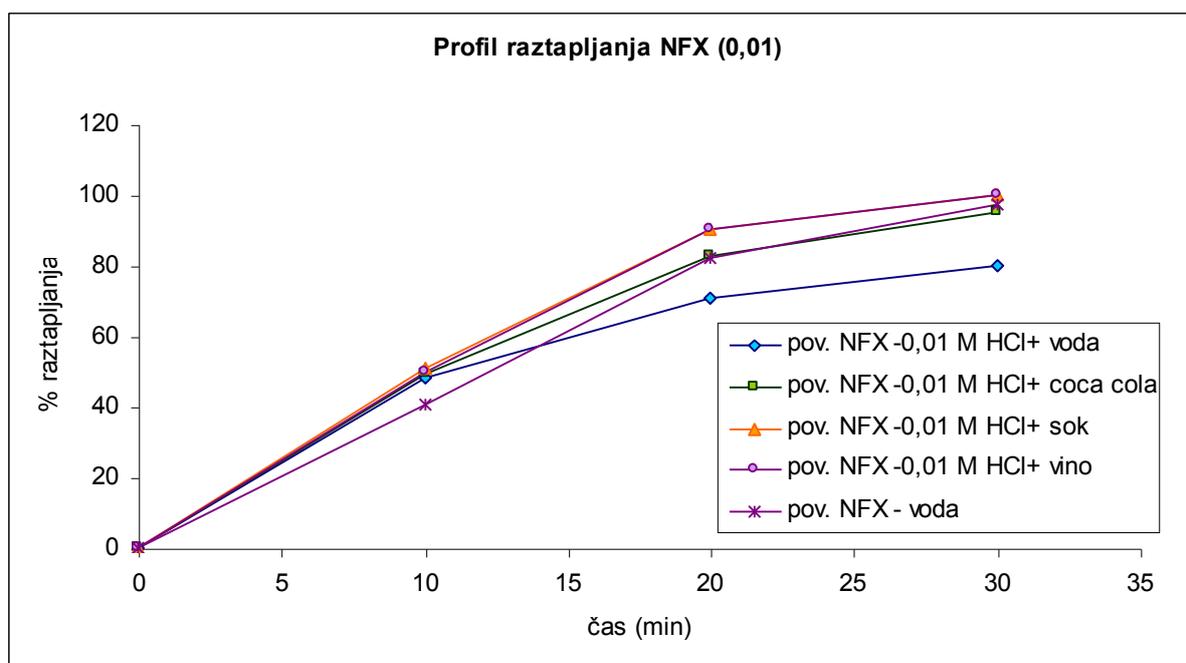
% razt.	1	2	3	pov. NFX -0,01 M HCl+ vino	RSD (%)
0	0	0	0	0	0
10	55	51	42	50	14
20	95	93	83	90	7
30	98	100	101	100	1

Graf 21 prikazuje rezultate raztapljanja za NFX v 0,01 M HCl z izbranimi pijačami. Dodan je še profil raztapljanja norfloksacina v vodi. Vidimo, da so krivulje vseh grafov usklajene po desetih minutah, kar pomeni, da se NFX pri vseh raztaplja enako hitro razen pri sami vodi. Krivulji grafa profila raztapljanja NFX-a v 0,01 M HCl + voda in 0,01 M HCl + Coca-Cola se po desetih minutah odcepita od grafov 0,01 M HCl + vino in 0,01 M HCl + sok, ki se



popolnoma prekrivata in imata tudi največji odstotek raztapljanja. Krivulja profila 0,01 M HCl + Coca-Cola se nekako uskladi po dvajsetih minutah z samo vodo.

Tako lahko ugotovimo, podobno kot v primeru medijev z UŽS, da tudi pri medijih, ki smo jih pripravili z 0,01 M HCl, vse tri pijače (sok, Coca-Cola, vino) značilno vplivajo predvsem na obseg raztapljanja NFX v primerjavi z UŽS+voda.



Graf 21: Profil raztapljanja norfloksacina v 0,01 M HCl + pijača in norfloksacina v vodi

Primerjavo profilov pH pri raztapljanju NFX-a v izbranih medijih z 0,01 M HCl prikazuje graf 22, rezultati pa so zbrani v tabeli 38. Pokazano je, da se pH v 0,01 M HCl + Coca-Cola, 0,01 M HCl + sok, 0,01 M HCl + vino in same vode med raztapljanjem ne spreminja veliko, vendar pa znaša razlika med začetnim in končnim pH medija od 0,3 do 0,4 enote pH za izbrane pijače. Izjema pa je profil 0,01 M HCl + voda, kjer se pH dvigne za 3,1 enote.

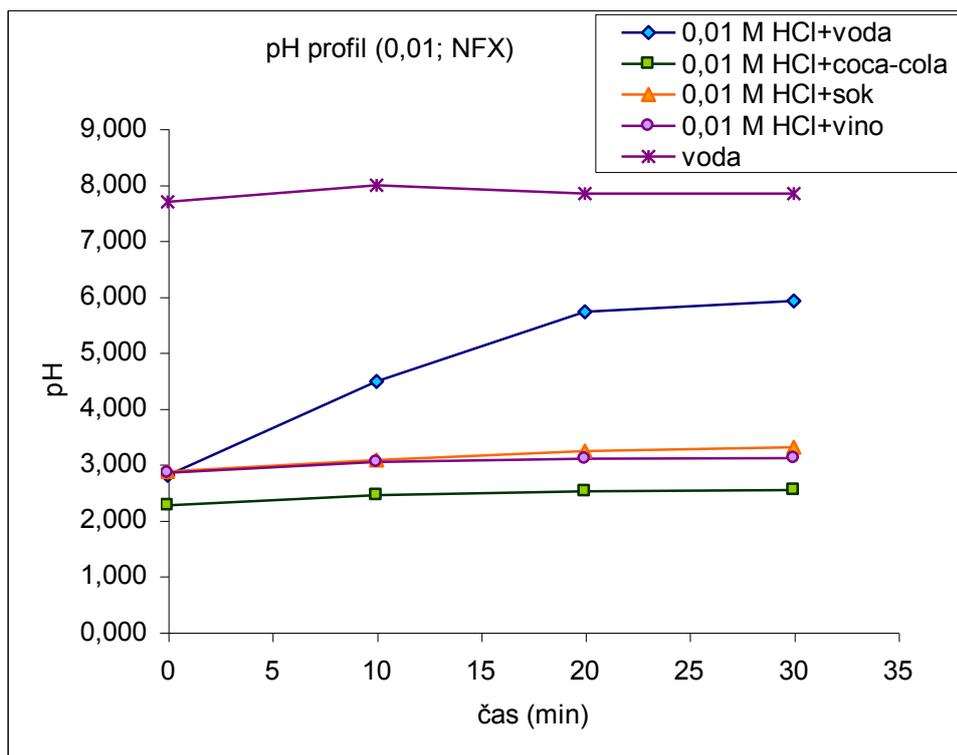
Raztapljanje norfloksacina najbolj vpliva na pH v premeru, ko je poleg 0,01 M HCl v mediju prisotna tudi voda. V ostalih medijih z 0,01 M HCl pa raztapljanje norfloksacina povzroči manjšo spremembo pH medija, vendar pa več, kot je pričakovano za puferske raztopine, v katerih izvajamo analize raztapljanja.



Tabela 38: Primerjava *pH* vrednosti v medijih UŽS + pijača

pH (voda) = 7,690

vzorci	0,01 M HCl+voda	0,01 M HCl+coca-cola	0,01 M HCl+sok	0,01 M HCl+vino
0	2,800	2,260	2,870	2,840
10	4,477	2,440	3,069	3,042
20	5,726	2,509	3,229	3,093
30	5,915	2,540	3,303	3,107



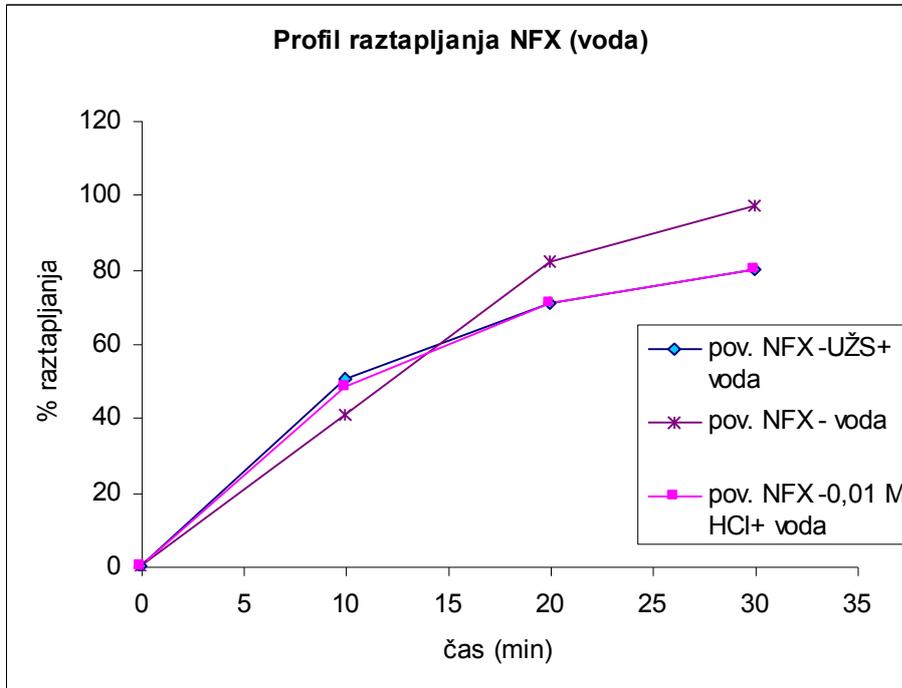
Graf 22: *pH* profil norfloksacina v 0,01 M HCl + pijača v primerjavi z norfloksacinom v vodi

4.3.3. Primerjava profil raztapljanja v primeru uporabe UŽS + pijače in 0,01 M HCl + pijače

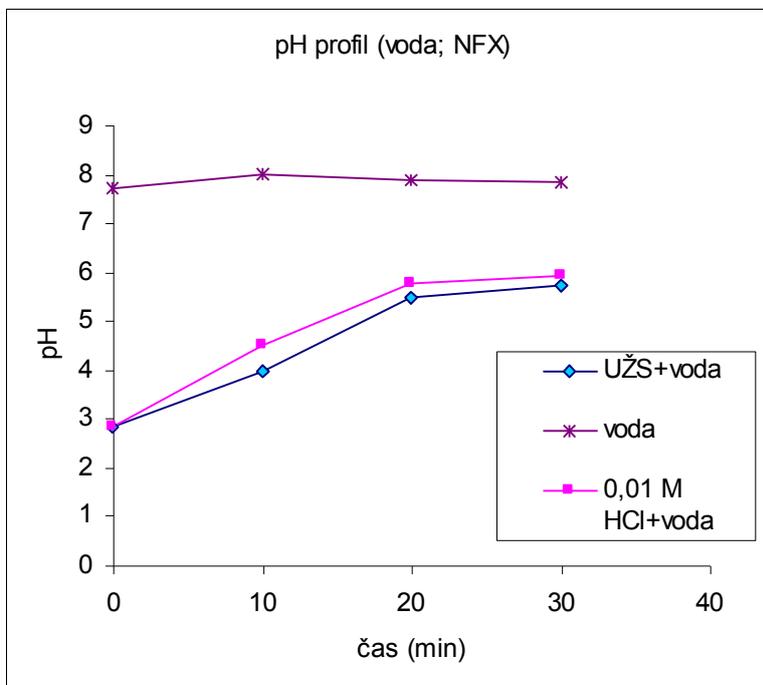
Pri raztapljanju NFX-a v UŽS + voda, 0,01 M HCl + voda in v sami vodi lahko iz rezultatov razberemo (graf 23), da se učinkovina pri prvih dveh raztaplja skoraj enako hitro, kar nam kaže tudi krivulji, ki se skoraj prekrivata. Tretja krivulja, krivulja same vode pa kaže na to, da bi se po tridesetih minutah iz tablete raztopilo največ norfloksacina, če bi želodec namesto kisline vseboval samo vodo. Opazimo tudi, da je topnost učinkovine v UŽS + voda in 0,01 M HCl + voda omejena.



Norkloksacin bi se najbolj idealno raztapljal, če bi imeli v želodcu samo vodo. Izbira medija, s katerim simuliramo želodčni sok (UŽS ali 0,01 M HCl), pa ne vpliva na dobljen rezultat raztapljanja norfloksacina.



Graf 23: Profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + vino, 0,01 M HCl + vino in vodi



Graf 24: Profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + voda, 0,01 M HCl + voda in vodi

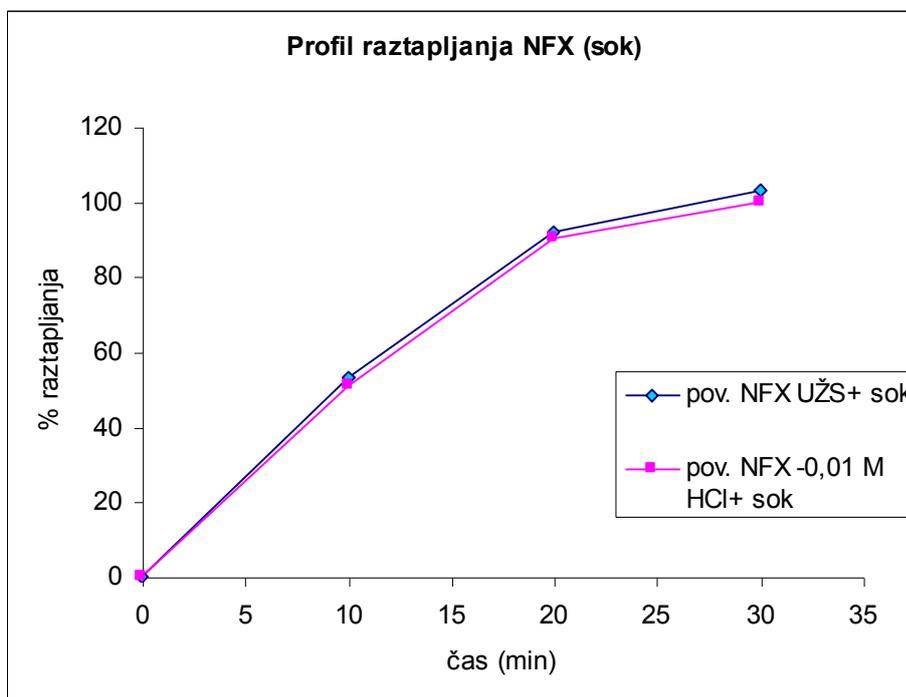


pH vode pri raztapljanju je višji kot pH pri UŽS+voda in 0,01 M HCl+voda in ostaja približno nespremenjen (graf 24). Največji pH ima po deseti minuti, najnižji pa po trideseti minuti. pH pri UŽS+voda je v tem primeru najmanjši in se podobno kot tudi pH 0,01 M HCl+voda med raztapljanje učinkovine poveča.

Raztapljanje norfloksacina bistveno vpliva na pH medija, vendar v približno enaki meri tako v mediju z UŽS, kot tudi mediju z 0,01 M HCl. Najmanj pa bi raztapljanje norfloksacina vplivalo na pH , če bi imeli v želodcu samo vodo.

Krivulji na grafu 25, ki prikazuje raztapljanje NFX v medijih z sokom, se skoraj prekrivata, kar pomeni, da je raztapljanje skoraj enako hitro v enakem obsegu. Za odtenek je se hitreje raztaplja učinkovina v UŽS + sok. Iz grafa pa se vidi tudi, da se v obeh primerih NFX raztaplja zelo hitro (naklon krivulje), predvsem do dvajsete minute. Do tridesete minute pa se raztopi 100% učinkovine iz tablete.

Izbira medija, s katerim simuliramo pogoje v želodcu, ne vpliva na rezultat raztapljanja NFX, ko je v mediju prisoten sok.



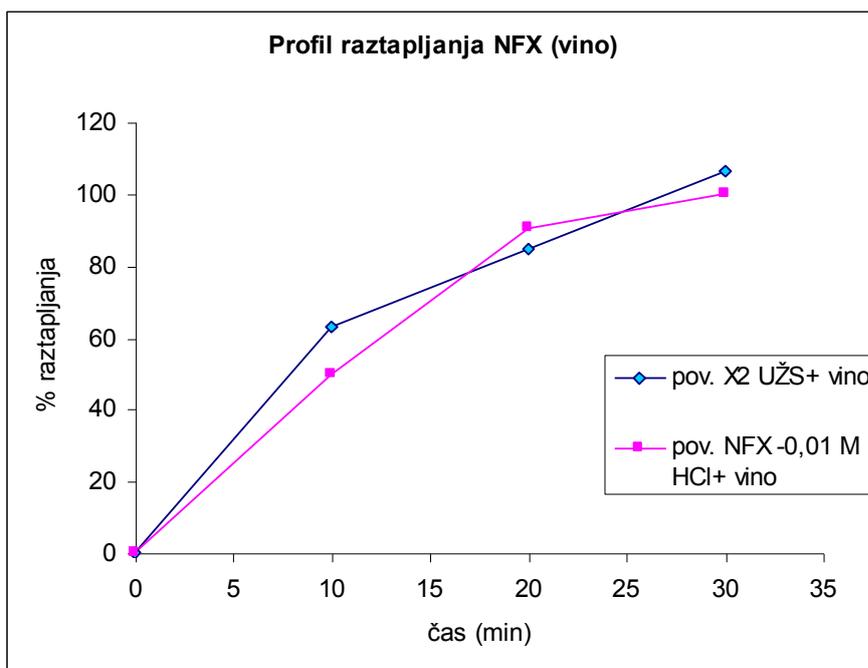
Graf 25: Profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + sok in 0,01 M HCl + sok

NFX se v UŽS + vino na začetku do desete minute raztaplja zelo hitro in se ga tudi raztopi večji del kot NFX-a v 0,01 M HCl + vino (graf 26), ki pa se enakomerno, zmerno hitro raztaplja vse do dvajsete minute, kjer pa je tudi lepo vidno, da je točka krivulje slednjega

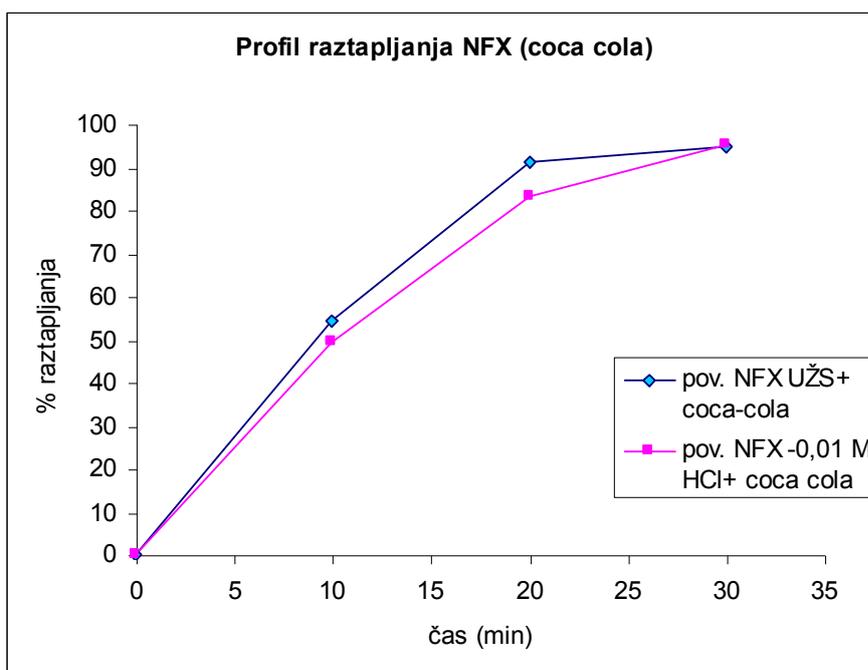


tokrat višje. To pa pomeni, da po dvajsetih minutah prevladujejo procenti raztopljenega NFX-a v 0,01 M HCl + vino. Vendar pa se do tridesete minute točki zopet zamenjata, kar pa pomeni, da se je učinkovina v UŽS+vino bolj raztopila.

Glede na dobljene rezultate lahko ugotovimo, da izbira medija, s katerim simuliramo želodčni sok, vpliva tako na hitrost (naklon krivulje) kot tudi obseg (končna vrednost raztapljanja) raztapljanja.



Graf 26: Profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + vino, 0,01 M HCl + vino



Graf 27: Profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + Coca-Cola, 0,01 M HCl + Coca-Cola



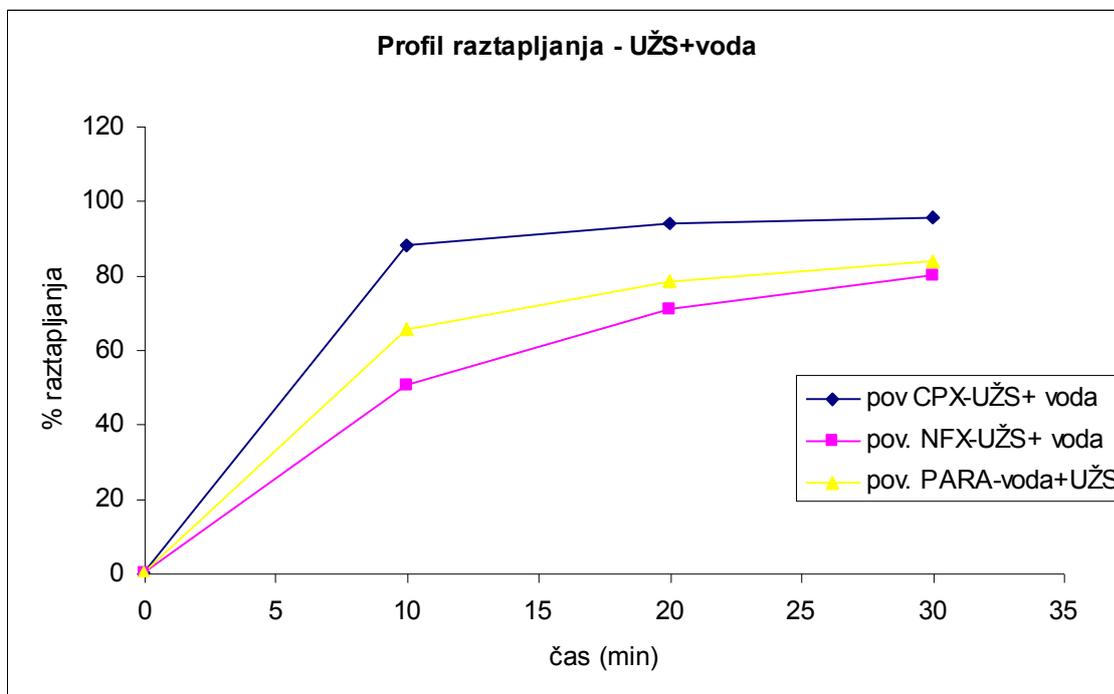
Krivulji na grafu 27 lepo kažeta, da se NFX hitreje raztaplja v UŽS + Coca-Cola. Opazimo pa tudi lahko, da je raztapljanje v prvih dvajsetih minutah v omenjenem mediju višje in da se učinkovina po tridesetih minutah v obeh medijih skoraj popolnoma raztopi.

Sklep: V primeru ko smo mediju dodali Coca-Colo, lahko ugotovimo, da izbira medija za simulacijo želodčnega soka vpliva na rezultat v prvih točkah profila, medtem ko na končni rezultat raztapljanja ne vpliva.

4.4 PRIMERJAVA PROFILOV VSEH TREH UČINKOVIN V POSAMEZNEM MEDIJU

Čeprav je bil osnovni namen naloge ugotoviti vpliv izbranih pijač na profil raztapljanja učinkovin iz tablet ter primerjava profilov pH medijev med analizami, pa smo želeli ugotoviti tudi, v kolikšni meri se profili vseh treh učinkovin razlikujejo oz. so si podobni v posameznem mediju.

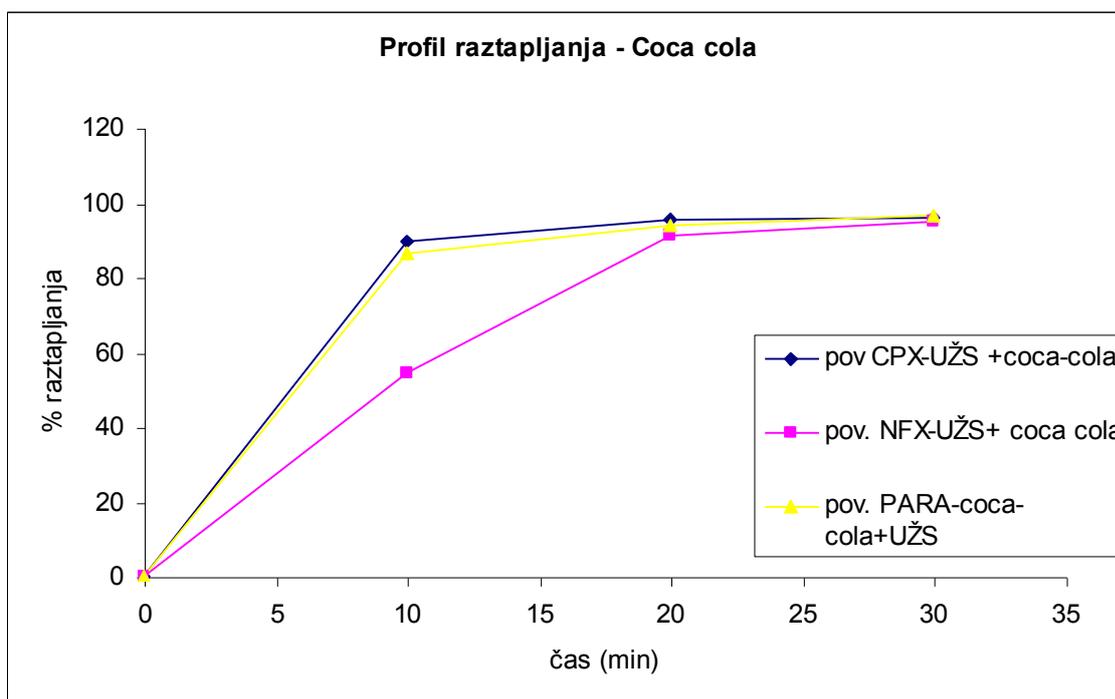
Dobljeni rezultati primerjave profilov raztapljanja so prikazani na grafih od 28 do 37:



Graf 28: Profil raztapljanja učinkovin v UŽS + vodi



Na podlagi profilov raztapljanja, kjer smo za simulacijo uporabili UŽS + vodo (graf 28), lahko ugotovimo, da se CPX v UŽS + vodi najhitreje raztaplja in na koncu analize doseže 95% raztapljanje, medtem ko NFX in PARA po 30 min dosežeta samo okoli 83% raztapljanje, kar nakazuje, da je topnost CPX med vsemi tremi učinkovinami največja. Prav tako lahko ugotovimo, da je profil raztapljanja PARA na začetku hitrejši kot profil NFX. Glede na dobljene rezultate lahko sklepamo, da začne CIPRO v tem mediju najhitreje učinkovati.



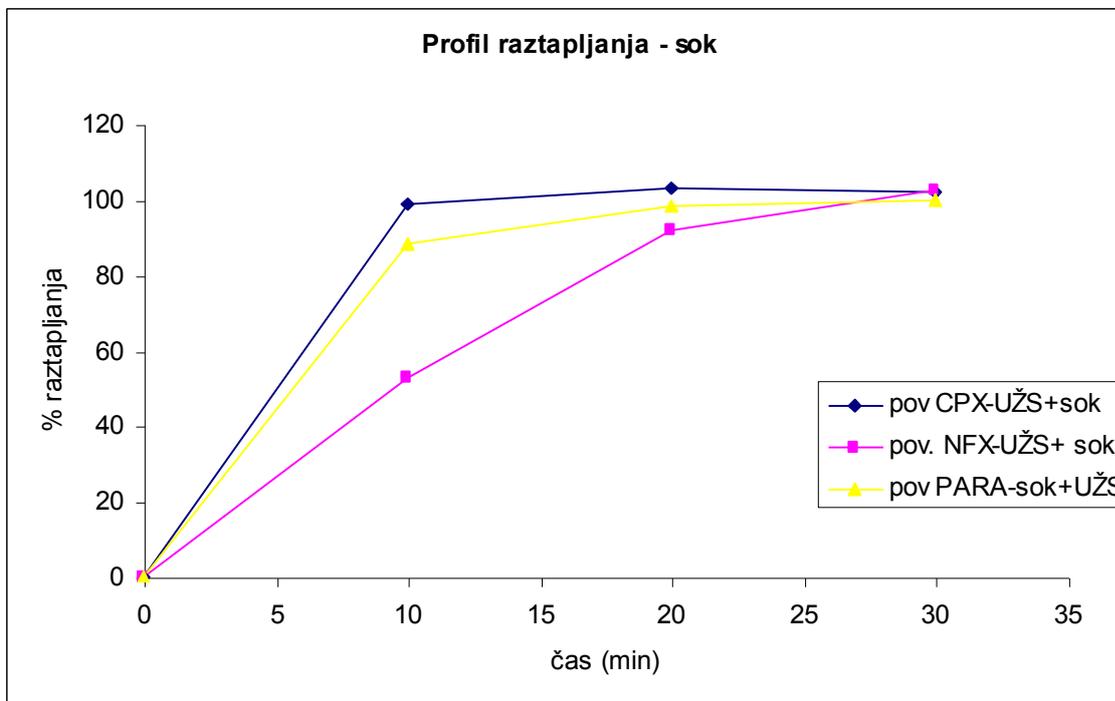
Graf 29: Profil raztapljanja učinkovin v UŽS + Coca-Cola

Profil raztapljanja vseh treh učinkovin v UŽS + Coca-Cola (graf 29) nam pokaže, da sta CIPRO in PARA enako topna v Coca-Coli in je njuna hitrost raztapljanja enaka, medtem ko se norfloksacin počasneje raztaplja, saj se pri 10 min raztopi za 30% manj kot ostali dve učinkovini. Kljub temu imajo na koncu analize vse tri učinkovine enak odstotek raztapljanja, to je 96%. Razlog, zakaj je profil raztapljanja norfloksacina v UŽS + Coca-Cola počasnejši od ostalih dveh farmacevtskih oblik, je v načinu razpada tablete v posodi za sproščanje. Tablete norfloksacina so razpadle kasneje in na večje delce kot tablete ciprofloksacina in paracetamola.

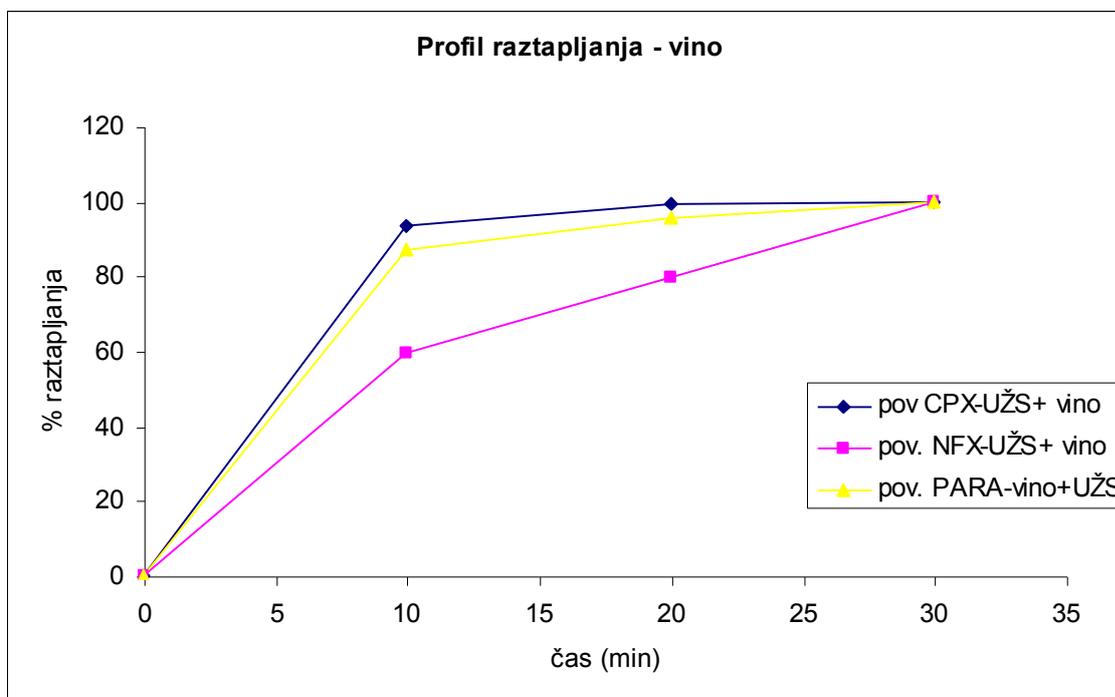
Profil raztapljanja vseh treh učinkovin v UŽS + soku (graf 30) nam pokaže, da se CIPRO najhitreje raztaplja, saj že pri 10 min doseže skoraj 100% raztapljanja, medtem ko se PARA



giblje okoli 90%, hitrost raztapljanja norfloksacina pa je najpočasnejša, kar nam pove, da se pri 10 min raztopi približno polovica. Na koncu analize pa se vse tri učinkovine popolno raztopijo.



Graf 30: Profil raztapljanja učinkovin v UŽS + sok



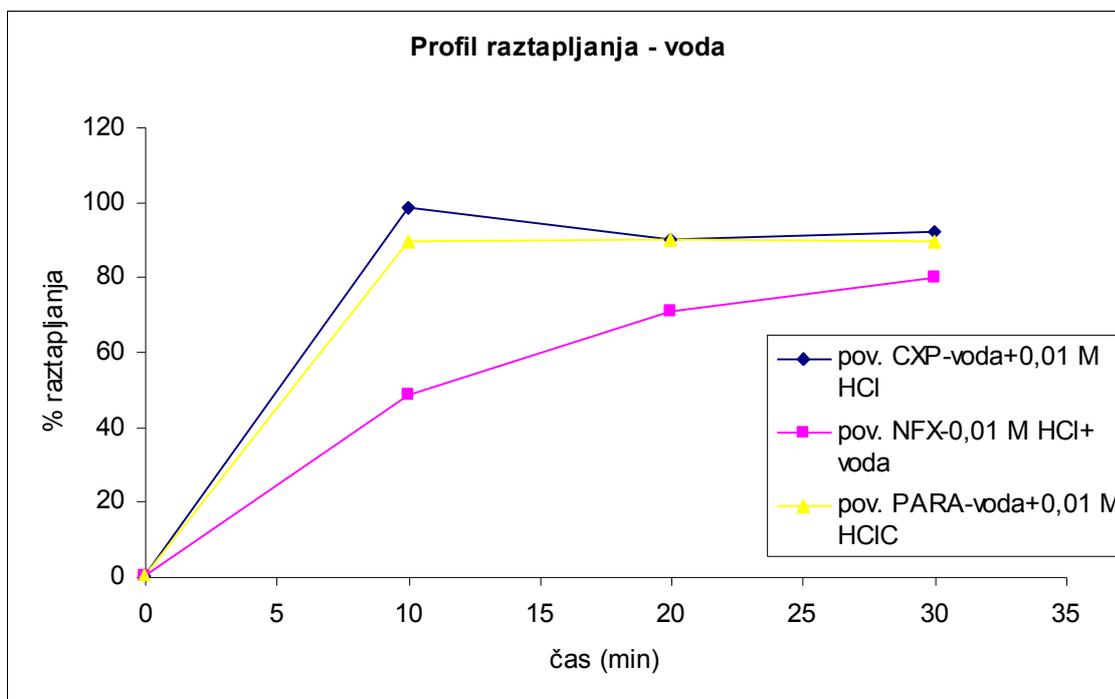
Graf 31: Profil raztapljanja učinkovin v UŽS + vino



Profil raztapljanja vseh treh učinkovin v UŽS + vinu (graf 31) nam pokaže, da se CIPRO in PARA hitreje raztapljata v primerjavi z NFX, katerega raztapljanje je počasnejše, saj se pri 10 min raztopi le 60% NFX, ostali dve učinkovini pa približno 90%. Vendar se pri 30 min procent raztapljanja vseh treh učinkovin izenači, kot smo to že ugotovili pri soku in Coca-Coli in na koncu analize pri vseh treh znaša 100%.

Zanimivo pa je, da se profil raztapljanja NFX v mediju s Coca-Colo izenači že po 20 minutah, v mediju s sokom znaša razlika med profili v 20 minuti približno 10 %, v mediju z vinom pa je ta razlika največja in znaša 20 %.

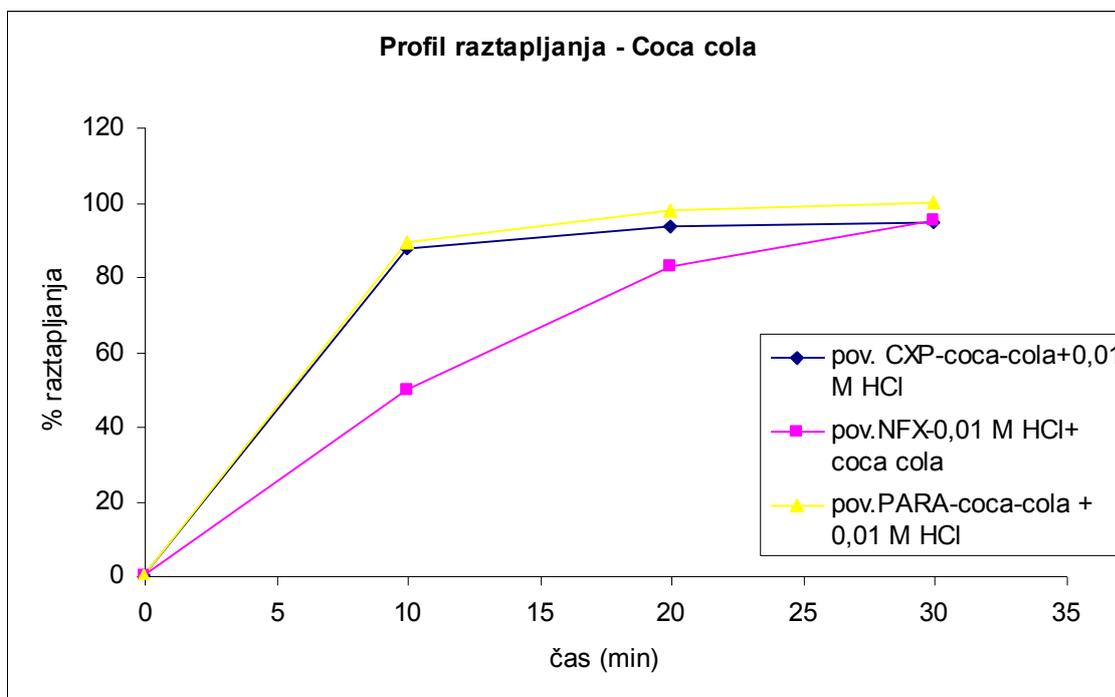
Profil raztapljanja vseh treh učinkovin, kjer smo za simulacijo uporabili 0,01 M HCl + voda (graf 32), nam pokaže, da je CPX tisti, ki se najhitreje raztaplja, saj pri 10 min dosežemo že kar 98% raztapljanja, medtem ko je pri PARA ta odstotek za 10% nižji. Najpočasneje se, podobno kot v ostalih medijih, raztaplja NFX, saj se po 10 min raztopi za približno 50%. Tudi na koncu analize se ne raztopi popolnoma, maksimum doseže pri 80%, kar lahko pomeni, da je topnost te učinkovine v primerjavi z ostalima dvema v tem mediju omejena oz. da potrebuje NFX za popolno raztapljanje daljši čas. Profil hkrati nakazuje možnost, da bo NFX v telesu deloval kasneje.



Graf 32: Profil raztapljanja učinkovin v 0,01 M HCl + voda



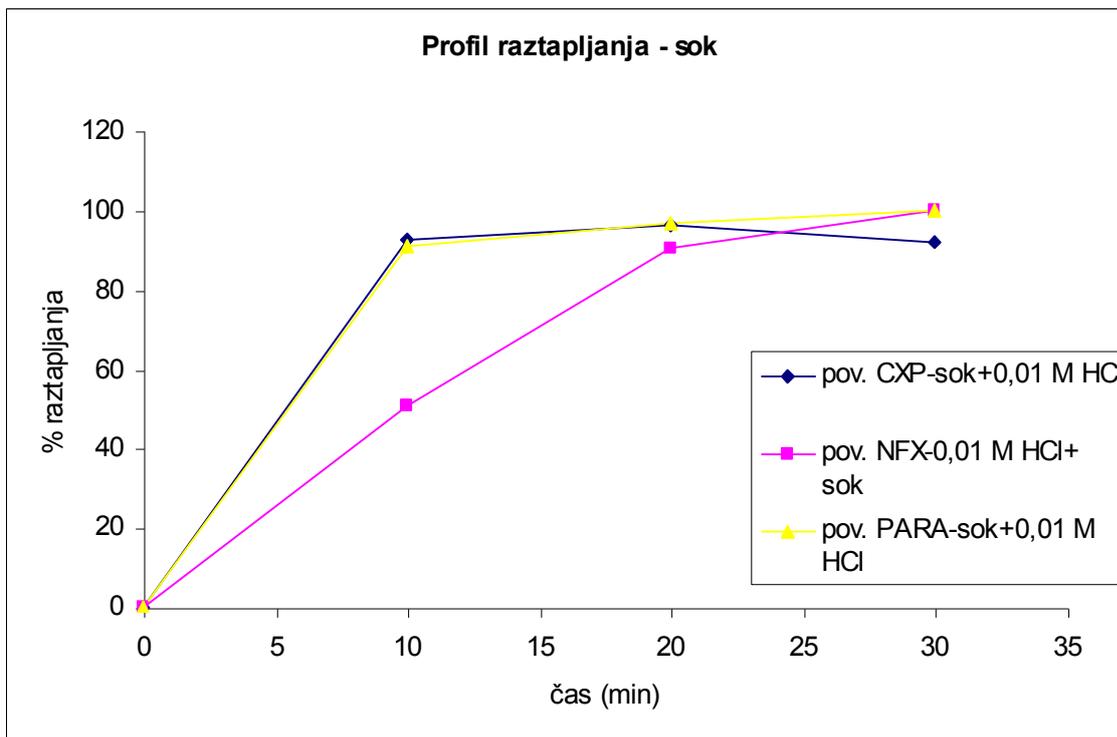
Glede na profil raztapljanja CXP, NFX in PARA v 0,01 M HCl + Coca-Coli (graf 33) ugotovimo, da je hitrost CXP in PARA enaka, saj se po 10 min raztopi približno 90%, medtem ko je raztapljanje NFX 40% počasnejše in šele pri 30 min (koncu analize) NFX dohiti CXP in dosežeta 95% raztapljanja, PARA se pa raztopi v celoti - 100%.



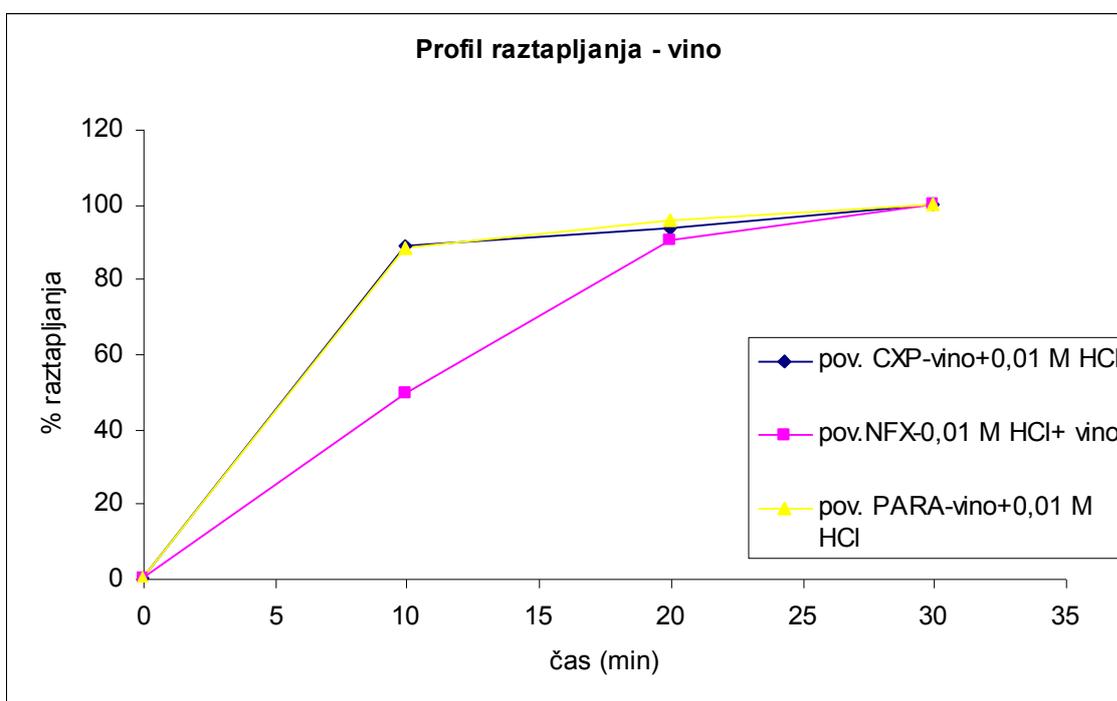
Graf 33: Profil raztapljanja učinkovin v 0,01 M HCl + Coca-Cola

S profila raztapljanja, kjer smo za medij uporabili 0,01 M HCl + sok (graf 34) lahko razberemo, da je imata CIPRO in PARA primerljiv profil, saj se pri 10 min raztopita že za 90%, medtem ko se NFX raztaplja 0,4 x počasneje, vendar imata PARA in NFX pri koncu analize 100% delež raztapljanja, CIPRO pa malo manj. Ugotovimo lahko torej, da CIPRO in PARA v telesu začneta hitro delovati, NFX pa se sprošča počasneje.

Na podlagi primerjave profila raztapljanja, kjer smo za medij uporabili 0,01 M HCl + vino (graf 35), lahko sklepamo, da je hitrost raztapljanja PARA in CXP enaka, saj imata tako pri 10 min kot tudi pri 20 in 30 min enak % raztapljanja, medtem ko je hitrost raztapljanja NFX tudi v tem mediju slabša, a na koncu analize, pri 30 min je delež vseh treh učinkovin enak - to je 100%.



Graf 34: Profil raztapljanja učinkovin v 0,01 M HCl + sok



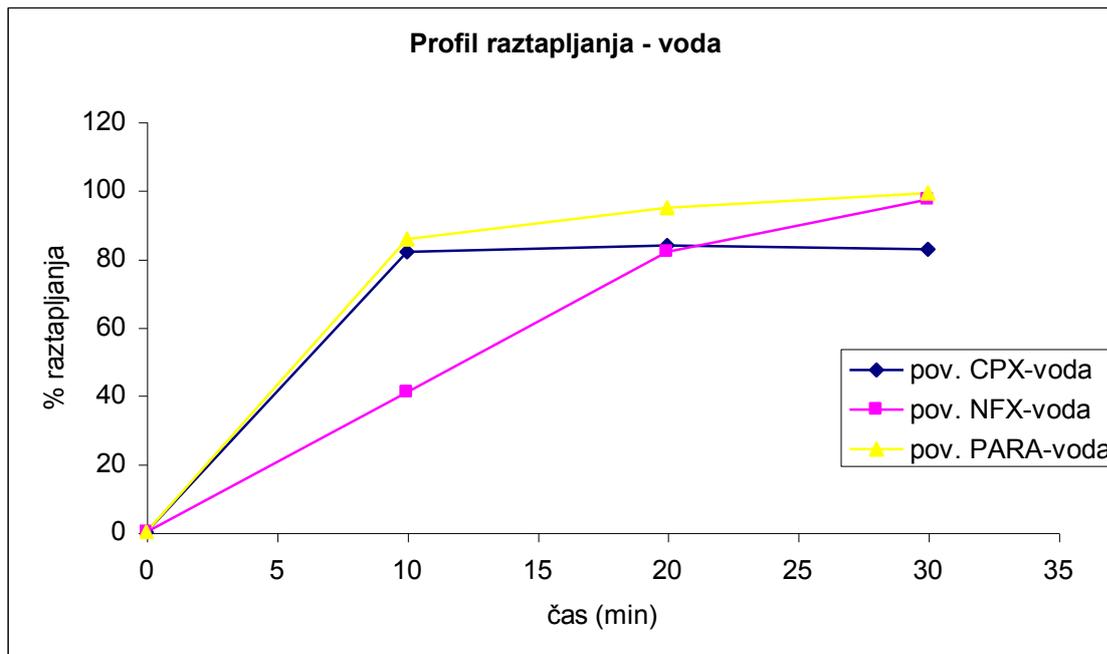
Graf 35: Profil raztapljanja učinkovin v 0,01 M HCl + vino

Primerjalni profili raztapljanja CPX, NFX in PARA, kjer smo kot medij raztapljanja uporabili vodo, so prikazani na grafu 36. Ugotovimo, da sta se paracetamol in ciprofloksacin najhitreje raztapljala, saj že po 10 min dosežeta povprečno 85% raztapljanja, medtem ko se v tem času



NFX tudi v vodi raztopi za skoraj polovico manj. Na koncu analize sta deleža raztapljanja NFX in paracetamola enaka – skoraj 100%, medtem ko ima CPX nižji procent raztapljanja.

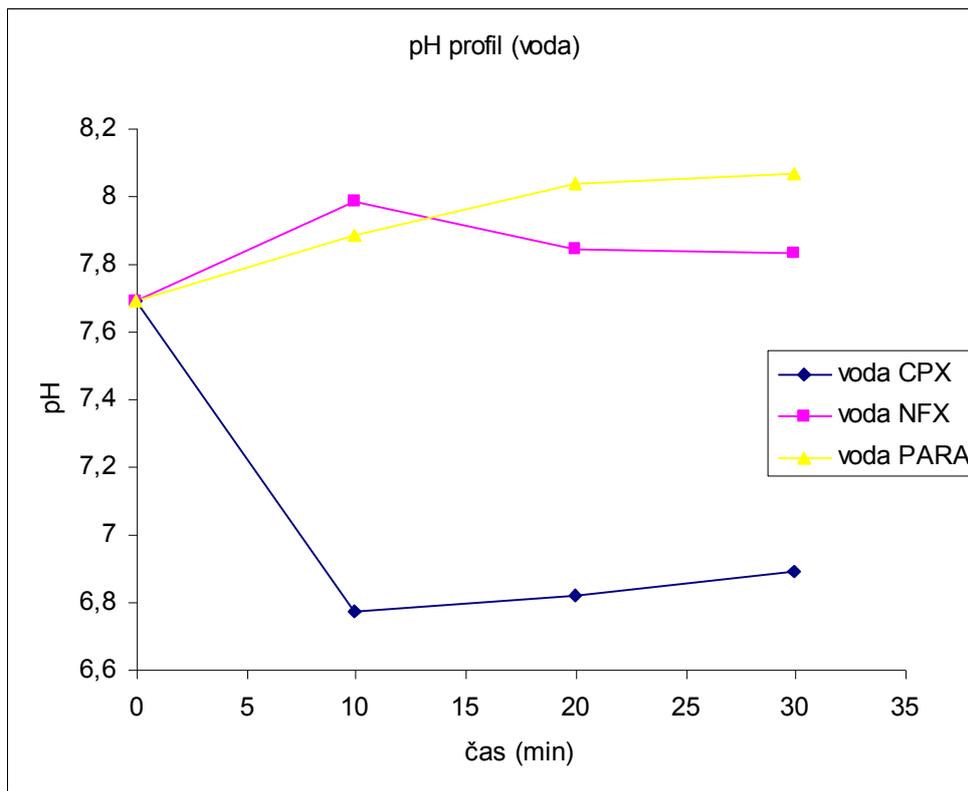
V tem primeru lahko torej ugotovimo, da bi se v želodcu, če bi imeli samo vodo, popolnoma raztopila NFX in PARA, medtem ko raztapljanje CPX ne bi bilo popolno, vendar pa bi to končno vrednost raztapljanja dosegel zelo hitro.



Graf 36: Profil raztapljanja učinkovin v vodi

Na koncu pa smo želeli primerjati še *pH* profil vseh treh formulacij v primeru, ko smo za medij uporabili samo vodo.

Glede na *pH* profil vseh treh učinkovin v vodi (graf 37) lahko ugotovimo, da se sam *pH* NFX in PARA v vodi bistveno ne spreminja ter se giblje okoli 7,8 +- 0,2, torej v rahlo bazičnem okolju, kar pa ne velja za CPX, ki se takoj, ko učinkovino dodamo v vodo, zniža za skoraj 2 enoti in tako preide v kislo območje, nato pa se njen *pH* počasi povečuje, tako da se po koncu analize od ostalih dveh razlikuje za približno 1 enoto.



Graf 37: pH profil učinkovin v vodi

SKLEP:

Iz profilov raztapljanja, na katerih so prikazane tri različne učinkovine v različnih medijih in z različnimi simulacijami želodčnega soka, lahko razberemo, da se v vseh medijih razen v UŽS + voda, paracetamol in ciprofloksacin zelo podobno raztapljata, raztapljanje je hitro in popolno. Zato lahko sklepamo, da začneta na organizem hitro učinkovati, medtem ko je hitrost raztapljanja NFX počasnejša in učinkovina potrebuje več časa, da doseže 100% raztapljanje.



5. ZAKLJUČEK

Preskus raztapljanja je v farmacevtski industriji zelo pogosto uporabljena metoda za ugotavljanje učinkovitosti zdravil. Z njo spremljamo sproščanja učinkovine iz farmacevtske oblike pri različnih pogojih. Hkrati nam omogoča spremljanje sprememb pH medija, s katerim simuliramo pogoje v želodcu med samim raztapljanjem učinkovin.

Glede na rezultate analiz raztapljanja prve izbrane učinkovine – paracetamola, lahko sklepamo, da v primeru, ko smo za simulacijo želodčnega soka uporabili UŽS, Coca-Cola, sok in vino vplivajo na spremembo v raztapljanju paracetamola, predvsem na obseg raztapljanja, saj se paracetamol v mediju UŽS + voda raztaplja bistveno slabše. Profil raztapljanja paracetamola pa bi bil primerljiv profilom UŽS + Coca-Cola, sok in vino, če bi bila v želodcu namesto želodčnega soka voda. Coca-Cola izmed vseh pijač najmanj vpliva na pH v želodcu, medtem ko se pH pri zaužitju ostalih pijač (soka, vode, vina) dvigne. PARA ni vplival na spremembo pH medija razen v primeru, ko smo kot medij uporabili vodo. Ko za simulacijo želodčnega soka uporabimo 0,01 M HCl, vrsta pijače na sproščeno količino učinkovine (PARA) ne vpliva, pH pa se obnaša kot pri mediju UŽS.

Na podlagi profilov raztapljanja ciprofloksacina lahko ugotovimo, da ob simulaciji želodčnega soka z UŽS, Coca-Cola ne vpliva na spremembo raztapljanja CPX, medtem ko sok in vino vplivata z dvigom obsega raztapljanja, vendar ne v veliki meri. pH profil je zanimiv predvsem pri mediju voda, saj se vrednosti najprej nižajo, nato pa počasi nekoliko zvišajo. Glede na to, da se CPX po 10 minuti ne sprošča več, je rahel dvig pH lahko posledica vzpostavljanja ravnotežja v raztopini ali pa raztapljanje drugih pomožnih snovi v tabletah. V drugih medijih CPX ne povzroči velikega odklona. Pri mediju 0,01 M HCl smo ugotovile, da je vpliv na obseg raztapljanja bolj izrazit pri soku in coca-coli, vendar prav tako ne v veliki meri. Topnost CPX v sami vodi je slabša kot v ostalih medijih. Raztapljanje CPX vpliva na dvig pH 0,01 M HCl z vodo in sokom, pH medija s Coca-Colo in vinom pa je ves čas analize konstanten.

Analize raztapljanja norfloksacina pa so pokazale, da v mediju UŽS vse tri pijače (sok, Coca-Cola, vino) vplivajo na hitrost in obseg raztapljanja NFX v primerjavi z UŽS+voda. pH profil: Coca-Cola, vino in sok dokaj močno vplivajo na pH med analizo v primerjavi z vodo, pa tudi



pH profil s samo vodo je precej drugačen. Tudi pri medijih, ki smo jih pripravile z 0,01 M HCl vse tri pijače (sok, Coca-Cola, vino) vplivajo na raztapljanje, predvsem na njegov obseg v primerjavi z UŽS + voda. Raztapljanje norfloksacina najbolj vpliva na *pH* v primeru, ko je poleg 0,01 M HCl v mediju prisotna tudi voda. V ostalih medijih z 0,01 M HCl pa raztapljanje norfloksacina povzroči manjšo spremembo *pH* medija, vendar več, kot je pričakovano za puferske raztopine, v katerih izvajamo analize raztapljanja.

Iz profilov raztapljanja, na katerih so prikazane vse tri izbrane učinkovine v različnih medijih in z različnimi simulacijami želodčnega soka lahko razberemo, da se v vseh medijih razen v UŽS + voda PARA in CPX zelo podobno raztapljata, raztapljanje pa je hitro in popolno. Zato lahko sklepamo, da začeta na organizem hitro učinkovati, medtem ko je hitrost raztapljanja NFX počasnejša in učinkovina potrebuje več časa, da doseže vrednost 100% sprostitve.

Po naših izkušnjah pri eksperimentalnem delu (slika 27) bi želele za konec podati še nekaj predlogov glede metod za nadaljnje raziskovanje na tem področju. Predlagamo:

- ❖ Prilagoditev naprav oz. posod za raztapljanje za izvajanje analiz s prostornino medija 350 mL, s čimer bi se bolj približali realnim pogojem v telesu,
- ❖ Uporabo selektivnejših kromatografskih metod za določevanje % raztapljanja učinkovine (npr. HPLC). UV metoda je namreč manj selektivna, saj ne zazna morebitnih razgradnih produktov, ki bi lahko nastale med analizo raztapljanja zaradi prisotnosti izbranih pijač.

Preučevanje sproščanja zdravilne učinkovine v interakciji s pijačami, hrano in drugimi snovmi, ki jih zaužijemo, je pomembno, ker lahko z njimi bistveno vplivamo na učinkovitost zdravil. Pomembno je namreč, kakšni pogoji se ustvarijo z zaužitjem teh snovi, saj lahko vplivajo na poškodbe GI trakta ali pa vsaj na učinkovanje samega zdravila na naše telo po absorpciji v črevesu.



6. LITERATURA

- Bukovec, N. in Brenčič, J. 2004. Kemija za gimnazije 1. učbenik. Ljubljana: DZS. Str. 116, 117, 118, 119, 122, 124, 126, 128, 129.
- CSIRO. 1996-2007. The Acidity of Norfloxacin. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.publish.csiro.au/paper/CH9900301.htm>>.
- Dissolution Testing of Immediate-release products and Its Application to Forecasting In Vivo performance in Oral drug Absorption. 2000. Prediction and Assessment. Marcel Dekker. New York.
- Dressman., B., Jennifer. Oral Drug Absorption. Predictions and Assessment. Gastric Retention. New York. Str.1-7.
- DrugBank. Nov 2006. Norfloxacin, (APRD00469). [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00469.txt>>.
- European Pharmacopoeia. 2002.
- Farmakologija.com. 2004-2006. Fluorokinoloni. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <http://www.farmakologija.com/materia/j_fq.htm>.
- FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. 1981. Dissolution Methodology. 43, 334. - 343. 2. Dostopno na spletnem naslovu: <www.fip.org/www2/uploads/database_file.php>.
- Gibaldi, M. 1977. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia. Fig 4-3, p 47.
- Horiba. 2007. The Story of pH. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <http://www.jp.horiba.com/story_e/ph/ph04_01.htm> .
- HowStuffWorks, Inc. 1998-2007. Ciprofloxacin (Systemic). [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://health.howstuffworks.com/>>.
- INIST-CNRS. 2006. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=14834859>>.
- IPCS. 2001. PARACETAMOL. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1330.htm>>.
- Lazarini, F. 1999. Splošna in anorganska kemija. Ljubljana: DZS. str.125,126, 129.
- Lazarini, Franc, in Brenčič, Jurij. 1984. Pufri. Splošna in anorganska kemija. Ljubljana: DZS. Str. 223.
- Modern Biology Inc. 2002. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <www.modernbio.com/phmeter.htm>.
- Muedra, V.1972. Anatomija živali. Ljubljana: Mladinska knjiga. str. 82-85.
- Partner of CrossRef, COUNTER, AGORA, HINARI and OARE. British Journal of Clinical Pharmacology. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.1365-2125.2000.00118.x/full/?cookieSet=1>>.
- Pihlar, B. 1998. Skripta za analizo kemijo. Ljubljana: FKKT. str.169,171, 172, 173, 174, 175, 176.
- Pliva zdravlje d.o.o.. 2001-2007. POČETNA STRANICA. Cipromed injekcije. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.plivazdravlje.hr/>>.
- Prev. Kač, M. 2004. Leksikon – kemija. Tržič: Učila International. str. 347.



- Progen Scientific Ltd. 2007. All rights reserved. [Citirano Januar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <www.progensci.co.uk/.../JenwayBenchTopPhMeters>.
- Quadrant HealthCom Inc. 2000-2007. Parsippany, NJ, USA. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.emedmag.com/html/pre/fea/features/011501.asp>>.
- RIVM. National institute for Public Health and the Environment. 21. December 2005. Human, stomach. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <www.rivm.nl/interspeciesinfo/intra/human/stomach/>.
- ROO »Mir Nauki i Kul'tury«. 2000-2006. Norfloksacin v pediatricheskoi praktike. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://nature.web.ru>>.
- Slovenski kemijski portal Kemija.org. 2007. Pot zdravil v telesu. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.kemija.org/>>.
- Slovensko farmacevtsko društvo. 2005-2007. Biološko učinkovitost zdravil. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.sfd.si>>.
- Stušek, P. 2006. Biologija človeka. Ljubljana: DZS. 189-211.
- The Atlas of Anatomy. 1999. Diagram provided by Know Your Body. Published by Ulysses Press. [Citirano Marec 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.purityhemp.com/diagram.htm>>.
- The Drugs.com. 2007. Drug database is powered by Micromedex™, Facts & Comparisons™ and Multum™. FLUOROQUINOLONES (Systemic). Dostopno na spletnem naslovu: <http://www.drugs.com/cons/Cipro_I_V_.html>.
- The fluoroquinolones syndrome. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.fqresearch.org/>>.
- The University of Toronto. 2006. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://209.85.129.104/search?q=cache:v0w7CJwXgAsJ:https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/8889+ciprofloxacin+solubility&hl=sl&ct=clnk&cd=6>>.
- Varian, Inc. 2007. [Citirano Marec, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <<http://www.varianinc.com/>>.
- Wikipedia. The free encyclopedia. Glass electrode. [Citirano Februar, 2007]. Dostopno na spletnem naslovu: <http://en.wikipedia.org/wiki/Glass_electrode>.
- <www.sotax.com>.
- <www.cecilinstruments.com>.