

# TOPNOST IN HITROST RAZTAPLJANJA

## TEST SPROŠČANJA: Natrijev diklofenakat

### 1. Uvod

#### Topnost in hitrost raztapljanja

**Topnost** (intrinzična) = maksimalna koncentracija topljenca, ki z danim volumnom topila daje nasičeno homogeno molekularno disperzijo. Koncentracija nasičene raztopine je torej merilo topnosti snovi.

Topnost je odvisna od:

- fiz-kem lastnosti topljenca
  - fiz-kem lastnosti topila
  - T, p (plini!)
- } polarnost, tvorba H-vezi, asociacija, solvatacija, acido-bazne lastnosti, kristalna struktura...

Izražanje topnosti:

- Stopnja topnosti: (topnost podamo znotraj določenih meja)

Stopnja topnosti	V topila za 1 g vzorca
ZELO LAHKO TOPNO	< 1 mL
LAHKO TOPNO	1 – 10 mL
TOPNO	10 – 30 mL
ZMerno TOPNO	30 – 100 mL
TEŽKO TOPNO	100 – 1000 mL
ZELO TEŽKO TOPNO	1000 – 10000 mL
PRAKTIČNO NETOPNO	> 10000 mL

- Absolutna topnost: (topnost natančno kvantificiramo)  
= točna koncentracija topljenca v topilu pri znanih zunanjih pogojih.  
[Molarnost, molalnost, volumski/masni odstotki, topnostni produkt]

Proces raztapljanja:

- Odstranitev molekule iz faze topljenca:  $+\Delta G$
- Tvorba prostora v topilu:  $+\Delta G$
- Namestitev molekule topljenca v prostor v topilu:  $-\Delta G$

**Hitrost raztapljanja** = hitrost prehoda substance iz trdnega v raztopljeno stanje (substanca na voljo za absorpcijo).

Odvisna je od:

- fiz-kem lastnosti topljenca
  - fiz-kem lastnosti topila
  - parametri sistema: pH, T, V, mehanski vplivi
- površina, topnost, difuzibilnost,  
 sposobnost omočenja

Hitrost raztapljanja opisuje *Noyes-Whitneyeva* enačba. Izpeljava te enačbe temelji na *1. Fickovem zakonu*:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot S \cdot \frac{dc}{dx}$$

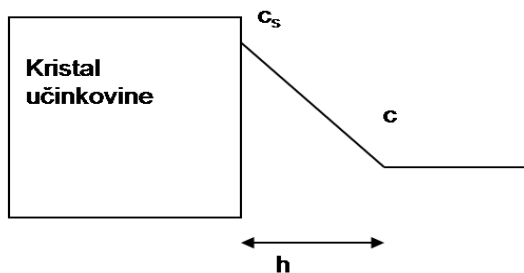
Prvi Fickov zakon pravi, da je hitrost raztapljanja trdnega delca ( $dm/dt$ ) proporcionalna difuzijskemu koeficientu ( $D$ ), površini raztapljajoče snovi ( $S$ ) in koncentracijskemu gradientu, ki se vzpostavi na določeni razdalji ( $dc/dx$ ). Z minusom označimo, da opazujemo raztapljanje trdne snovi.

(\*Difuzijski koeficient – količina substance, ki difundira skozi določeno površino v 1 s pod vplivom koncentracijskega gradienta.)

*Noyes-Whitneyeva* enačba:  $\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot S}{h \cdot V} \cdot (c_s - c)$

$c_s$  - absolutna topnost  
 $c$  - raztopljena učinkovina v času  $t$   
 $h$  - debelina difuzijske plasti  
 $k$  – mala/velika konstanta (enote!)

$$k = \frac{D}{h} \quad k = \frac{D \cdot S}{h \cdot V}$$



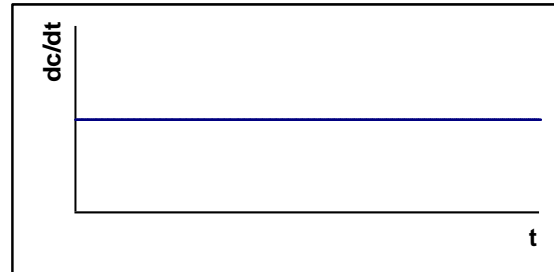
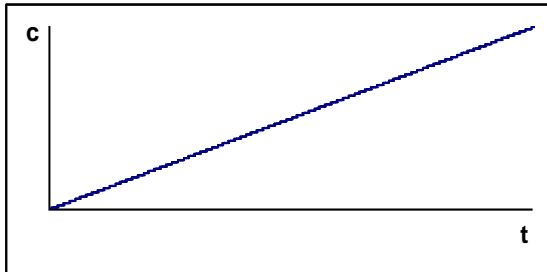
Pri raztapljanju se na površini delca pojavi nasičena koncentracija snovi  $c_s$ , ki se z oddaljevanjem od delca spreminja in na razdalji  $h$  pade na koncentracijo  $c$ . V tej plasti poteka difuzija raztopljene učinkovine zaradi difuzijskega gradienta.

Pri raztapljanju ločimo dve fazi. In sicer se v začetku raztopi zelo malo snovi (koncentracija raztopljene učinkovine je bistveno manjša kot je njena absolutna topnost), zato lahko  $c$  kar zanemarimo in izrazimo hitrost raztapljanja iz enačbe kot hitrost nultega reda (govorimo o nultem redu raztapljanja), kjer je hitrost raztapljanja neodvisna od koncentracije že raztopljene učinkovine. V nadaljevanju je koncentracija raztopljene snovi vse višja in je v enačbi ne moremo več zanemariti. Govorimo o prvem redu raztapljanja.

**0.red raztapljanja:**  $c \leq 0,1 \cdot c_s$

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot \frac{S \cdot c_s}{V} \longrightarrow c = \left( k \cdot \frac{S}{V} \cdot c_s \right) \cdot t$$

k – konstanta hitrosti raztapljanja

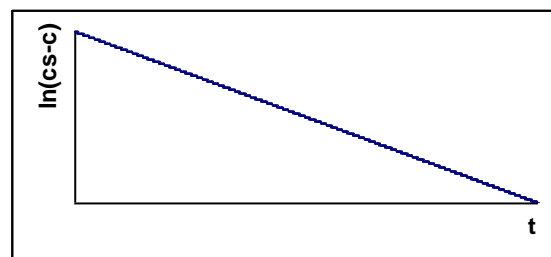
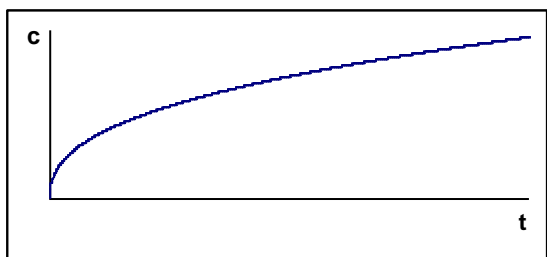


**1.red raztapljanja:**

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot \frac{S}{V} \cdot (c_s - c) \longrightarrow \ln(c_s - c) = -\left( \frac{k \cdot S}{V} \right) t + \ln c_s$$

k – konstanta hitrosti raztapljanja

\*Enačba za 1.red raztapljanja lahko opiše tudi 0.red (obratno to ne drži).



Pri izvedbi vaje upoštevamo dve predpostavki:

- površina substance se tekom procesa raztapljanja ne spreminja (S-konst.)
- volumen raztapljanja konstanten (V-konst.) – nadomeščamo odvzete vzorce ali zniževanje volumna upoštevamo v enačbi

## Test sproščanja: Natrijev diklofenakat

### *Metode za teste sproščanja (Farmakopejski predpisi)*

#### Aparature:

- Aparatura 1 = basket apparatus (košarica)
  - Aparatura 2 = paddle apparatus (veslo)
  - Aparatura 3 = reciprocating cylinder (recipročni cilindri)
  - Aparatura 4 = flow-trough cell (pretočna celica)
- Pogosto uporabljeni metodi za oblike s takojšnjim sproščanjem (enostavni, robustni, dobro standardizirani)

#### Mediji:

- Temperatura:  $37 \pm 0,5$  °C
- Voda, le če je sproščanje neodvisno od pH
- Pufer pH 1 – 8 (fiziološko pH območje); pH  $\pm 0,05$  enote [običajno 1,2 pH (želodec) – 6,8 pH (črevo)]
- Dodatek surfaktantov, za slabo topne učinkovine (organska topila niso zaželjena)
- Dodatek encimov
- Degaziranje medija (če prisotnost zračnih mehurčkov vpliva na sproščanje)
- Biorelevantni mediji
- Ponazarjanje stanja na tešče ali po obroku
- Hitrost mešanja: nastavitev  $\pm 5\%$  (aparaturi 1 in 2)  
Hitrost potopov (aparatura 3)  
Hitrost pretoka (aparatura 4)
- Volumen: 500, 900 in 1000 mL (aparaturi 1 in 2)  
(so običajno uporabljeni, zagotovitev *sink* pogojev)

\* *Sink* pogoj: volumen medija je vsaj trikrat večji od volumna, ki bi bil potreben, da se tvori nasičena raztopina substance

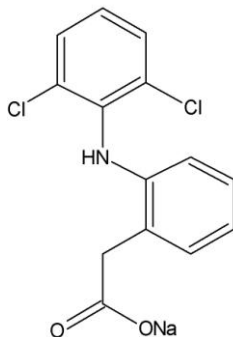
#### Postopki (za teste sproščanja se razlikujejo glede na mehanizem sproščanja učinkovine):

- Farmacevtke oblike (FO) s takojšnjim sproščanjem (*immediate release dosage forms*)
- FO s prirejenim sproščanjem (*modified release dosage forms*):
  1. FO s podaljšanim sproščanjem (*prolonged release dosage forms*)
  2. FO z zakasnelim sproščanjem / gastrorezistentne (*delayed release dosage forms / enteric coated*)
  3. FO s pulzirajočim sproščanjem (*pulsatile release dosage forms*)

Postopek za FO z zakasnelim sproščanjem:

- **METODA A** (metoda z dolivanjem)
  1. Kisla faza  
750 mL; 0,1 M HCl; 2h
  2. Pufer  
250 mL; \*0,2 M  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ ; 45 min  
(\*uravnava pH z 2 M HCl ali 2 M NaOH do pH 6,8)
- **METODA B** (metoda z zamenjavo medija)
  1. Kisla faza  
1000 mL; 0,1 M HCl; 2 h
  2. Pufer  
Odstranitev kislega medija  
1000 mL; \*0,2 M  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ ; 45 min ali po lastnem predpisu  
(\*uravnava pH z 2 M HCl ali 2 M NaOH do pH 6,8)

### *Natrijev diklofenakat*



Nesteroidni antirevmatik  
(analgetično, protivnetno in antipretično delovanje)

Šibka kislina, pKa  $4,0 \pm 0,2$  (25 °C, voda)

## 2. Metode

- Izbor farmacevtske oblike in postopka za test sproščanja
- Premeri tableto (za izračun površine)
- Odmeri medij in z njim napolni posodo aparature za sproščanje
- Vključi mešalo, termostat
- Vstavi FO, ko je medij segret
- Vzorčenje ob času 0 min, nato na 15 min
- Filtriranje vzorca
- Merjenje absorbance, po potrebi predhodno redčenje
  
- Nariši grafa  $c = f(t)$  in  $\ln(c_s - c) = f(t)$
- Iz grafa oceni oz izračunaj naklon za oba reda
- Izračunaj konsatnto hitrosti raztapljanja

## 3. Meritve in računi

Farmaceutvska oblika: \_\_\_\_\_

Postopek testa sproščanja: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Umeritvena premica:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

t (min)	A	R (redčenje)	C' (*umeritvena premica) [mg/ L]	C'x R	V <sub>vz</sub> (vzorec) [L]	V <sub>p</sub> (medija v posodi) [L]
0						
15						
30						
45						
60						
75						
90						
105						
120						

m <sub>vz</sub> (masa substance v vzorcu) [mg]	Σ m <sub>vz</sub> (masa substance v vseh vzorcih dočasa t) [mg]	m <sub>p</sub> (masa substance v posodi za raztapljanje) [mg]	C [mg/L]	C <sub>s</sub> -C	ln(C <sub>s</sub> -C)

$$m_{vz} = C' \times R \times V_{vz}$$

$$m_p = C' \times R \times V_p$$

$$\Sigma m_{vz} = m_{vz\ t=0} + m_{vz\ t=15} + m_{vz\ t=30} + \dots$$

$$C = (\Sigma m_{vz} + m_p) / V_p$$

Konstanta hitrosti raztapljanja:

0.red:

$$K = [\text{naklon}(0.\text{red}) \times V (1L)] / (S \times C_s)$$

1.red:

$$K = [ - \text{naklon}(1.\text{red}) \times V (1L)] / (S)$$

## **4. Rezultati**



## 5. Diskusija in zaključki