

Zakovitosti hitrosti reakcije in konstante hitrosti (Rate laws)

Merjena hitrost reakcije je odvisna od koncentracije reaktantov na neko potenco.

$$v = k [A] [B]$$

k – konstanta hitrosti reakcije (neodvisna od koncentracije) (odvisna od T)

Eksperimentalno določena enačba (take oblike) = RATE LAW (zakovitost hitrosti reakcije)

v – izražena kot funkcija koncentracije vseh reaktantov in produktov

Red reakcije:

Glede na posamezno komponento = št., ki predstavlja potenco, s katero neka spojina “nastopa” (reagira) v enačbi za “RATE LAW”. V enačbi $v = k [A] [B]$ je red reakcije glede na A oziroma B prvega reda.

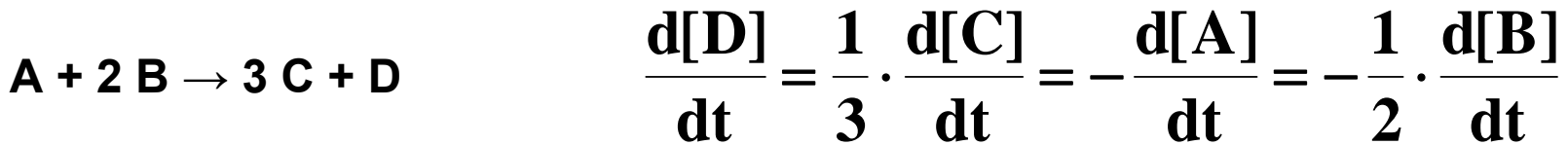
Celotna reakcija je okarakterizirana s celokupnim redom reakcije – to je vsota vseh redov komponent (posameznih), ki v reakciji nastopajo.

V gornji enačbi je red reakcije glede na A oziroma B prvega reda, v celoti pa je reakcija 2. reda (vsota reda v reakciji posameznih komponent (v tem primeru je 2)).

$$v = k [A]^{1/2}[B] \quad \text{red reakcije je } 3/2$$

Red reakcije – določen eksperimentalno, v splošnem ni odvisen od enačbe reakcije.

Definicija hitrosti reakcije (splošno):



Nastajanje produktov – pozitivno
reaktanti – negativno

Hitrost reakcije:

$$v = \frac{1}{\gamma_j} \cdot \frac{d[J]}{dt} \quad \gamma_j = \text{stehiometrični koeficient spojine J}$$

REAKCIJE 1. REDA

Glede na porabo reaktanta A:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \qquad \int_{[A]_0}^{[A]_t} \frac{d[A]}{[A]} = -\int_0^t k dt$$

$$\ln[A]_t/[A]_0 = -kt$$

PSEVDO RED REAKCIJE

$$v = k [A] [B] \qquad 2. \text{ red}$$

če $[B] = [B]_0$ (v prebitku) \rightarrow

$$v = k'[A] \qquad k' = k [B]_0$$

psevdo prvi red

FLUKS

Količina (mase, energije ...), ki prehaja preko dejanske (ali namišljene) površine (enote površine) na enoto časa.

$$\mathbf{J} = -\mathbf{D} \frac{dc}{dx} \quad (\text{Fickov 1. zakon})$$

$$\mathbf{D} [\text{m}^2\text{s}^{-1}]$$

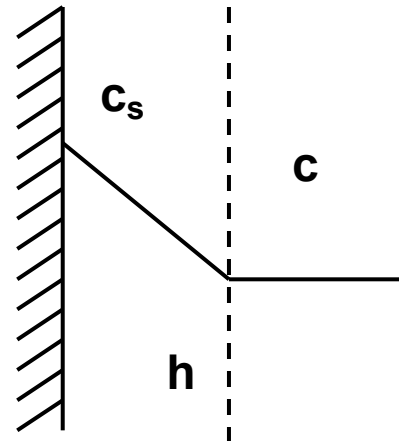
$\mathbf{J} > 0$ (smer naraščanja x) negativni

$dc/dx < 0$ predznak

$$\mathbf{J} = \frac{dm}{Sdt} = - \frac{dc}{dx}$$

$$\frac{\delta c}{\delta x} = \frac{c_t - c_s}{h}$$

(ker je dc/dx linearen)



$$1/S \left(\frac{dm}{dt} \right) = -D(c_t - c_s)/h = k(c_s - c)$$

$$dm/dt = k S (c_s - c) \rightarrow \frac{\delta c}{c_s - c} = -d \ln(c_s - c) = \frac{kS}{V} dt$$

$$k = D/h \quad [\text{cm/s}]$$

—
konst.

Integriranje:

$$-\ln(c_s - c) = \frac{kS}{V} t + \text{integr. konst.}$$

Pri $t = 0, c = 0$:

$$-\ln(c_s - 0) = 0 + \text{integr. konst.} \rightarrow$$

$$\text{integr. konst.} = -\ln c_s \rightarrow$$

$$\ln(c_s - c) = \ln c_s - \frac{kS}{V} t$$

HITROST RAZTAPLJANJA

Pomembna dezintegracija pripravka in deagregacija granul. Čas penetracije topila v pripravek, čas razpada pripravka (granul).

Raztapljanje – omejitveni faktor (rate controlling step) pri bioabsorpciji učinkovin s slabo topnostjo.

Noyes – Whitney (1897)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D_s}{h}(c_s - c) \quad \text{oziroma} \quad \frac{dc}{dt} = \frac{D_s}{Vh}(c_s - c) \quad \ln \frac{c_s}{c_s - c} = kt$$

če je $c \ll c_s \rightarrow dM/dt = DSc_s/h$

(c manjši od 0,1 – 0,15 c_s)

V gornjih enačbah sta h in $S = \text{konst.}$, kar pa dejansko ni vedno res.

INTRINSIC DISSOLUTION RATE (IDR)

$$\frac{dc}{dt} = K(c_s - c) \quad \text{Nernst (1904) oz. Noyes-Whitney (1897) enačba}$$

$$K = \frac{S}{V} \cdot \frac{D}{h} \quad \begin{array}{l} S - \text{površina, } V - \text{volumen topila, } D - \text{difuzijski koeficient,} \\ h - \text{debelina difuzijskega sloja} \end{array}$$

$$c_s \gg c: \quad \frac{dc}{dt} = K \cdot c_s \quad (\text{“sink” pogoji})$$

$$K = \frac{S}{V} K_1$$

$$\text{IDR} = K_1 c_s \quad [\text{mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}]$$

“celokupno raztapljanje” (total dissolution) – mg/min

odvisno od: dezintegracije, deagregacije, ostalih formulacijskih aspektov
(efektov)

IDR – površina je konst.!

Raztapljanje praškov – Hixon-Crowell kubno korenska enačba

- prašek, enako veliki delci (sfere)

$$P = 4\pi r^2$$

$$dV = 4\pi r^2 dr$$

$$\text{Za } N \text{ delcev: } dV = 4N\pi r^2 dr$$

$$\text{Površina za } N \text{ delcev: } S = 4N\pi r^2$$

glede na Noyes-Whitneyevo enačbo ($c_s \gg c$):

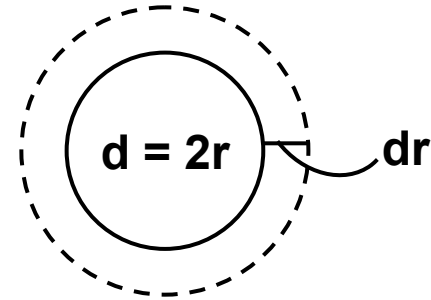
$$-dM = kSc_s dt \quad (k = D/h)$$

$$dM = \rho dV \rightarrow -\rho dV = kSc_s dt$$

Če v gornjo enačbo vstavimo ustrezne enačbe za volumen oz. površino:

$$-\rho 4N\pi r^2 dr = 4N\pi r^2 k c_s dt$$

$$-\rho dr = k c_s dt$$



$$-\rho \int_{r_0}^r \mathbf{dr} = \mathbf{kc}_s \int_0^t \mathbf{dt} \quad \mathbf{r} = \mathbf{r}_0 - \frac{\mathbf{kc}_s t}{\rho}$$

Če r zamenjamo z izrazom za maso:

$$M = N\rho\Pi \cdot d^3/6$$

$$M^{1/3} = [N\rho\Pi/6]^{1/3} d$$

Če namesto r oziroma r_0 pišemo gornji izraz:

$$\underline{\underline{M_0^{1/3} - M^{1/3} = Kt}}$$

$$\left(d = (6M/N\rho\Pi)^{1/3} \Rightarrow r = \frac{1}{2} (6M/N\rho\Pi)^{1/3} \right) \rightarrow$$

$$K = \left[N\rho \frac{\Pi}{6} \right]^{1/3} \cdot \frac{2\mathbf{kc}_s}{\rho} = \frac{M_0^{1/3}}{d_0} \cdot \frac{2\mathbf{kc}_s}{\rho}$$

Sproščanje učinkovine iz polimernega matriksa

Fickov 1. zakon:
$$J = \frac{dM}{Sdt} = \frac{dQ}{dt} = \frac{Dc_s}{h} \quad (c_s \gg c)$$

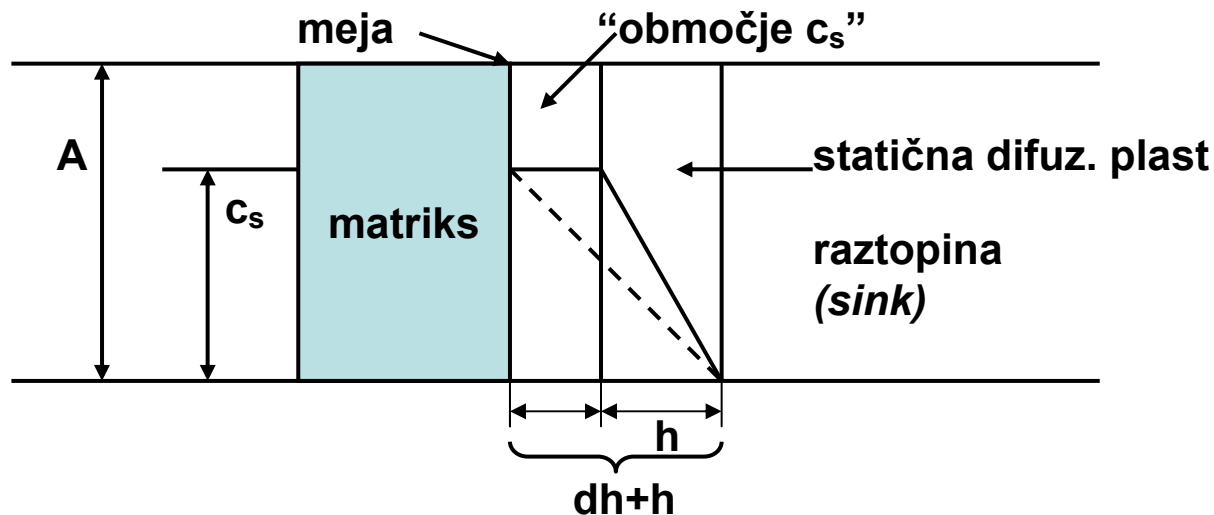
$$dQ = dM/S$$

$$dQ = Adh - 1/2 c_s dh$$

A – celokupna koncentracija (količina/volumen) – raztopljena in neraztopljena v matriksu

c_s – topnost oz. nasičena raztopina v matriksu

Ko učinkovina prehaja iz homogenega matriksa, se meja (med učinkovino in raztopino) premakne v levo za dh .



$$\left(A - \frac{1}{2} \cdot c_s \right) dh = \frac{Dc_s}{h} dt = dQ \quad \frac{2A - c_s}{2c_s} \cdot \int h dh = \int dt$$

$$t = \frac{2A - c_s}{4Dc_s} \cdot h^2 + \text{konst.} \quad h = \left(\frac{4Dc_s t}{2A - c_s} \right)^{1/2}$$

Integriranje enačbe $dQ = Adh - 1/2 (c_s dh)$ in kombinacija z izrazom za h :

$$Q = \left(\frac{Dc_s t}{2A - c_s} \right)^{1/2} \cdot (2A - c_s) \Rightarrow$$

Higuchijeva enačba:

$$Q = [D(2A - c_s)c_s t]^{1/2}$$

Trenutno hitrost sproščanja učinkovine ob času t dobimo z diferenciranjem gornje enačbe (po t). Ker je ponavadi $A \gg c_s$, lahko pišemo:

$$Q = (2ADc_s t)^{1/2}$$

Q – količina učinkovine na enoto površine(matriksa)

Sproščanje iz granularnega matriksa: poroznost in “zavitost” kapilar

Pri sproščanju iz granularnega matriksa poteka simultano:

- penetracija okoliške tekočine
- raztapljanje učinkovine
- pronicanje učinkovine skozi kanale ali pore

Z upoštevanjem poroznosti in dolžine kanalov dobimo drugo obliko Higuchijeve enačbe:

$$Q = \left[\frac{D\varepsilon}{\tau} (2A - \varepsilon c_s) c_s t \right]^{1/2}$$

ε – poroznost, τ – vijuge zavitost kapilarnega sistema

ε = celokupna poroznost; = ε_0 (začetna poroznost, preden učinkovina pronica iz matriksa) + poroznost po raztapljanju (ekstrakciji) učinkovine

Če se raztopi A g učinkovine (se ekstrahira iz matriksa), potem je celukupna ε :

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + A (1/\rho)$$

Pri dobro stisnjeni tableti je npr. ε_0 zelo majhna, zato:

$$\varepsilon \approx A / \rho$$

τ (zavitost) – upošteva povečanje dolžine poti, ki jo mora učinkovina prepotovati (zaradi cepljenja in zavijanja por). τ zniža količino učinkovine, sproščene na časovno enoto.

Ravni kanali – $\tau = 1$

Kanali preko sferičnega delca enotne oblike pa imajo $\tau \sim 2, 3$.