

REAKCIJE II. REDA



Enostaven primer ([A₀] = [B₀])

$$-\frac{dA}{dt} = kA^2 \Rightarrow -\frac{dA}{A^2} = kdt \Rightarrow kt = \frac{1}{A_t} - \frac{1}{A_0}$$

Koncentracija produktov = x

$$\frac{dx}{dt} = k(A_0 - x)^2 \quad a = A_0$$

$$\int_0^x \frac{dx}{(A_0 - x)^2} = k \int_0^t dt \Rightarrow \frac{1}{a - x} - \frac{1}{a} = kt$$

če $[A_0] \neq [B_0]$

$$-\frac{dA}{dt} = k \cdot A \cdot B \quad \text{in} \quad -\frac{dB}{dt} = k \cdot A \cdot B$$

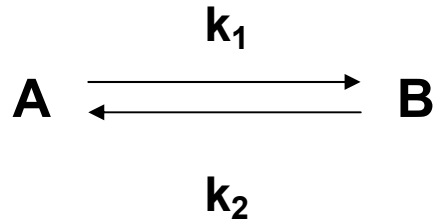
$$\frac{dx}{dt} = k(A_0 - x)(B_0 - x)$$

$$\frac{dx}{(A_0 - x)(B_0 - x)} = k dt \quad \rightarrow \text{rešitev; integracija:}$$

$$\frac{1}{A_0 - B_0} \cdot \ln \frac{B_0(A_0 - x)}{A_0(B_0 - x)} = kt$$

KOMPLEKSNE REAKCIJE

1. Povratne ali reverzibilne (blizu ravnotežja)



$$dA/dt = -k_1A + k_2B$$

$$dA/dt = -k_1A_t + k_2(A_0 - A_t)$$

$$dA/dt = k_2A_0 - (k_1 + k_2)A_t \rightarrow \text{V RAVNOTEŽJU:}$$

$$dA/dt = 0$$

$$A_t = A_R \Rightarrow A_R = \frac{k_2}{k_1 + k_2} \cdot A_0$$

$$\frac{dA}{dt} = -(k_1 + k_2) \left\{ A_t - \frac{k_2}{k_1 + k_2} \cdot A_0 \right\}$$

$$\frac{dA}{dt} = -(k_1 + k_2)(A_t - A_{\text{ravn.}})$$

$$-\int_{A_0}^{A_t} \frac{dA}{A_t - A_{\text{ravn.}}} = (k_1 + k_2) \int_0^t dt$$

$$\ln \frac{A_0 - A_{\text{ravn.}}}{A_t - A_{\text{ravn.}}} = (k_1 + k_2)t$$

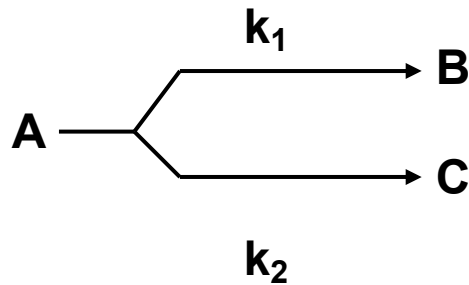
$\underbrace{\hspace{10em}}_{B_{\text{ravn.}} - B_t}$

$$\frac{B_{\text{ravn.}}}{A_{\text{ravn.}}} = \frac{k_1}{k_2} \quad (k_1 A_{\text{ravn.}} = k_2 B_{\text{ravn.}})$$

$$\left. \begin{array}{l} A_0 - B_{\text{ravn.}} = A_{\text{ravn.}} \\ A_t + B_t = A_0 \end{array} \right\} \begin{array}{l} A_0 - A_{\text{ravn.}} - A_0 + A_t \\ \downarrow \qquad \qquad \downarrow \\ B_{\text{ravn.}} \quad - \quad B_t \end{array}$$

$$(k_1 + k_2)t = \ln \frac{B_{\text{ravn.}}}{B_{\text{ravn.}} - B_t}$$

2. Kompetitivne ali vzporedne reakcije



$$dB/dt = k_1(A_0 - x)$$

$$dC/dt = k_2(A_0 - x)$$

$$dx/dt = k_1(A_0 - x) + k_2(A_0 - x)$$

$$\ln \frac{A_0}{A_0 - x} = (k_1 + k_2)t \Rightarrow (A_0 - x) = A_0 \cdot e^{-(k_1 + k_2)t}$$

$$dB/dt = k_1 A_0 \cdot e^{-(k_1 + k_2)t}$$

$$dC/dt = k_2 A_0 \cdot e^{-(k_1 + k_2)t}$$

$$u = -(k_1 + k_2)t$$

$$dB = k_1 A_0 \cdot e^u \cdot dt \quad \longrightarrow \quad du = -(k_1 + k_2)dt$$

$$\int_0^{B_t} dB = -\frac{k_1}{k_1 + k_2} \cdot A_0 \cdot \int_0^t e^u du$$

$$\mathbf{B}_t = \frac{\mathbf{k}_1 \mathbf{A}_0}{\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2} \left(1 - e^{-(\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2)t} \right)$$

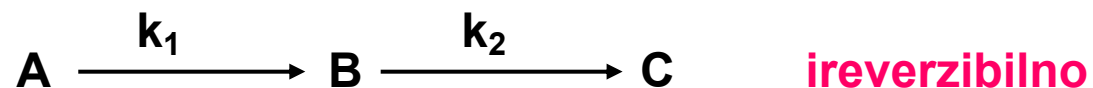
$$\mathbf{B}_t / \mathbf{C}_t = \mathbf{k}_1 / \mathbf{k}_2 = \mathbf{B}_\infty / \mathbf{C}_\infty \quad \mathbf{B}_\infty = \frac{\mathbf{k}_1 \mathbf{A}_0}{\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2}$$

$$\mathbf{B}_t = \mathbf{B}_\infty - \mathbf{B}_\infty \cdot e^{-(\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2)t}$$

$$\mathbf{B}_\infty - \mathbf{B}_t = \mathbf{B}_\infty \cdot e^{-(\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2)t} \Rightarrow \mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2 = \frac{1}{t} \ln \frac{\mathbf{B}_\infty}{\mathbf{B}_\infty - \mathbf{B}_t}$$

$$\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2 = \frac{1}{t} \ln \frac{\mathbf{C}_\infty}{\mathbf{C}_\infty - \mathbf{C}_t}$$

3. Konsekutivne ali zaporedne (veržne) reakcije



produkt enega procesa = reaktant drugega

hitrost celokupnega procesa določa najpočasnejša reakcija

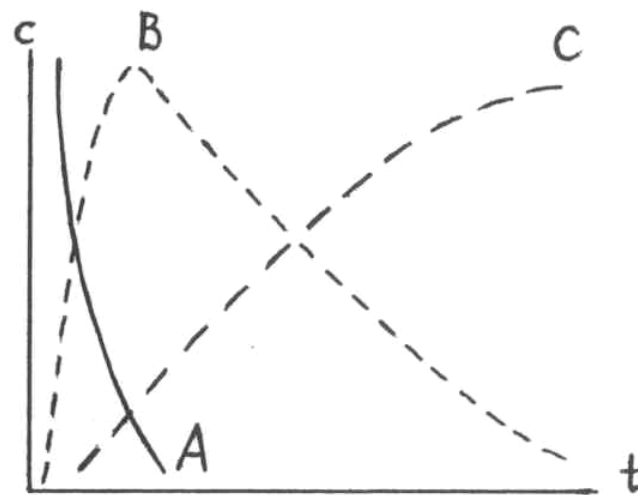
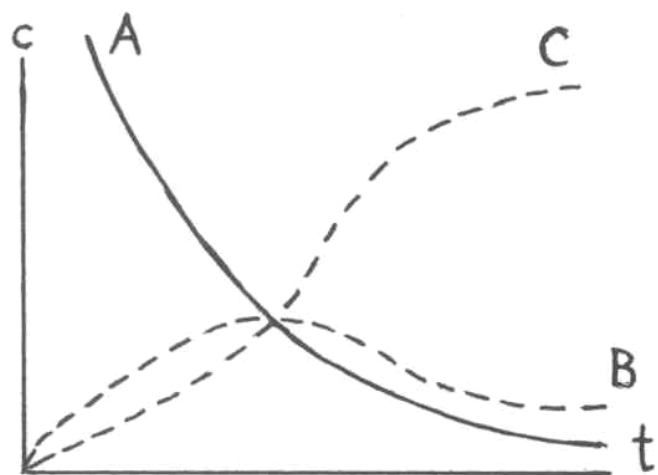
$$-dA/dt = k_1 A_t \Rightarrow A_t = A_0 \cdot e^{-k_1 t}$$

$$dC/dt = k_2 B_t \quad dB/dt = k_1 A_t - k_2 B_t$$

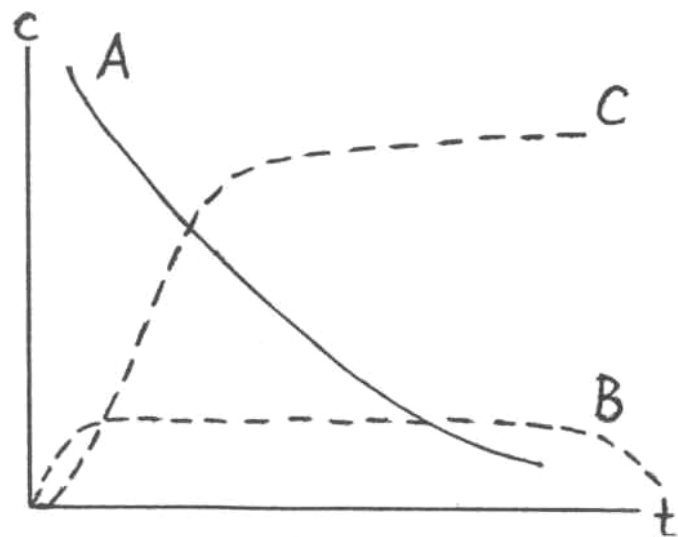
$$B_t = \frac{k_1 A_0}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Ker velja: $A_0 = A_t + B_t + C_t \rightarrow C_t = A_0 - A_t - B_t$

$$C_t = A_0 \left[1 + \frac{1}{k_2 - k_1} (k_1 \cdot e^{-k_2 t} - k_2 \cdot e^{-k_1 t}) \right]$$



$k_1 \gg k_2$



$k_2 \gg k_1$

Laplace-ove transformacije

Od časa (t) odvisno enačbo pretvorimo v "s" domeno z Laplace-ovim integralom $L f(t)$, ki je definiran:

$$L f(t) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt$$

Npr.: $dX/dt = -kX \rightarrow$ Laplace transformacija

$$sX - X_0 = -kX \rightarrow X = x_0/(s + k) \rightarrow \text{rešitev: } \underline{\underline{X = X_0 \cdot e^{-kt}}}$$

.) $dB/dt = k_1A - k_2B \rightarrow$ Laplace transformacija

$sB = k_1A - k_2B$ za A vstavimo gornjo transformacijo

$$sB = \frac{k_1 A_0}{s + k_1} - k_2 B \Rightarrow B = \frac{k_1 A_0}{(s + k_1)(s + k_2)}$$

Enačbo rešimo z uporabo tabele z Laplace-ovimi transformacijami:

$$B = \frac{k_1 A_0}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$

Zakaj določamo hitrost raztapljanja?

- regularni postopek za kontrolo kvalitete v GMP (good manufacturing practice)
- korelacija z biološko uporabnostjo
- indikator fizikalne konzistence produkta
- v zgodnjih stopnjah razvoja pripravka → možna optimizacija učinkovine oziroma formulacije

Test dezintegracije

Priljubljen predvsem v preteklosti, danes se opušča, primernejši je test (hitrosti) raztapljanja.

Ta test ne daje dobre korelacije z biološko uporabnostjo.

Test raztapljanja vključuje tudi čas razpadnosti → zato je ob določanju hitrosti raztapljanja test dezintegracije nepomemben.

Tipični časi razpadnosti:

- navadne tablete: $t_R \approx 30$ min
- tablete prevlečene z gastrorezistentno ovojnico: $t_R \approx 60$ min (retard formulacije)

Določevanje hitrosti raztapljanja

Poleg topnosti še hitrost raztapljanja – ta bolj pomembna.

Farmakopeje podajajo stopnjo topnosti:

Slabo topen, zmerno topen, dobro topen ... *Ph. Jug. IV*

***Woodova naprava* – intrinzična hitrost raztapljanja**

površina = konst.

Postopek po USP (ameriška farmakopeja):

1 – termostatirana vodna kopel

2 – posoda iz stekla oziroma drugega prozornega materiala, ki ima v pokrovu ustrezne odprtine (v tej posodi se izvaja poskus raztapljanja)

3 – električni motor, ki lahko z različno hitrostjo vrti mešalo oz. kletko (košarico)

4 – mešalo ali kletka iz nerjavečega železa

Ad 1) Vodna kopel: temp. $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ natančno, največkrat je 37°C .

Ad 2) Valjasta oblika, $V > 1000 \text{ mL}$ (16 cm visoka in 10 cm široka – definirane mere in oblike → enake razmere v vseh laboratorijih). Pokrov – tesni (ni izhlapevanja), 4 odprtine:

odprtina v sredi – mešalo, stranske odprtine – termometer, ena za odvzemanje vzorca in ena za vračanje čistega topila, $V = \text{konst.}$

DISSOLUTION TEST (TEST SPROŠČANJA, RAZTAPLJANJA)

APARAT 1 (po USP) – basket method

- steklena posoda s pokrovom (namesto stekla je lahko tudi kak drug inerten, prozoren material), cilindrične oblike z okroglim dnom (160 – 175 mm visoka, notranji premer 98 – 106 mm; $V \approx 1000$ mL)
- motor
- kovinsko držalo
- cilindrična košarica (jeklena) z določenimi dimenzijami

APARAT 2 (po USP) – paddle method

Enako kot aparat 1, namesto košarice se rabi mešalo, ki je v osi (centru) posode ($\Delta x < 2$ mm) in 25 ± 2 mm od (notranjega) dna posode.

Ad 3) Hitrost vrtenja 25 – 150 obr./min.

Držalo oziroma mešalo mora biti točno v sredini, ne sme biti v ekscentru; ne sme odstopati (nihati) v kroženju.

Ad 4) Košarica kot tudi mešalo definirane mere in oblike

Dovoljena odstopanja – minimalna!

Razlike v detajlih med farmakopejami – npr. med USP in BP!

Položaj košarice – po USP je $2,5 \pm 0,2$ cm od dna, po BP pa $2,0 \pm 0,2$ cm idr.

Vzorčenje: na sredini med vrhom košarice in površino tekočine v posodi – 1 cm od stene posode! Odvzeto tekočino (vzorci) nadomeščamo s čistim topilom tako, da ostane volumen raztopine nespremenjen.

IZRAČUN:

$$M_F(t) = \sum_{i=0}^{i=n-1} V_D \cdot c_i$$

M_F – količina raztopljene uč. v zbiralcu vzorcev v določenem času (t) v mg

V_D – volumen posameznega vzorca, c_i – konc. uč. v vzorcu i v času t (mg/cm^3)

$$(M_G t) = V_S \cdot c_N + M_F$$

M_G – celokupna količina učinkovine, raztopljene tekom poskusa

M_F – količina raztopljene učinkovine v zbiralcu vzorcev

V_S – volumen posode, kjer se izvaja poskus

c_N – konc. uč. v zadnjem odvzetem vzorcu (v času t) = konc. uč. v posodi

$$k_{\text{razt.}} = \frac{1}{t_2 - t_1} \cdot \ln \frac{M_{G\infty} - M_G(t_1)}{M_{G\infty} - M_G(t_2)}$$

Figure 2: Basket Apparatus (dimensions in mm)

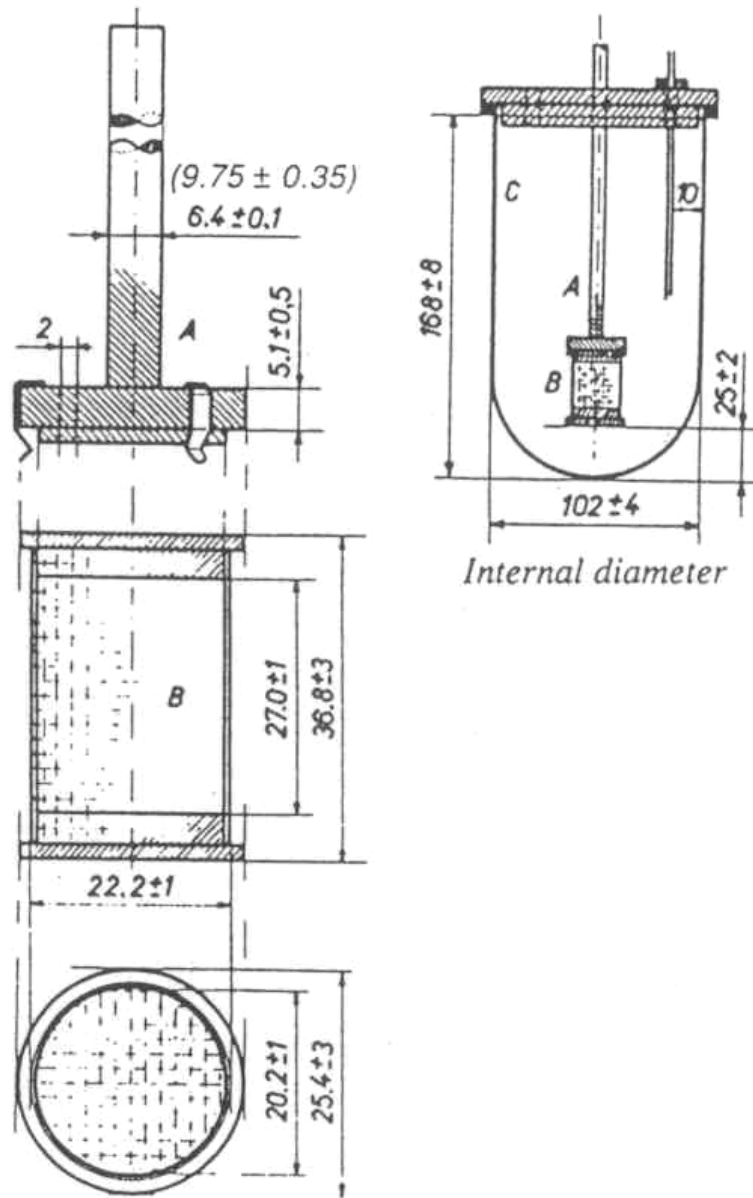


Figure 3: Paddle Apparatus (dimensions in mm)

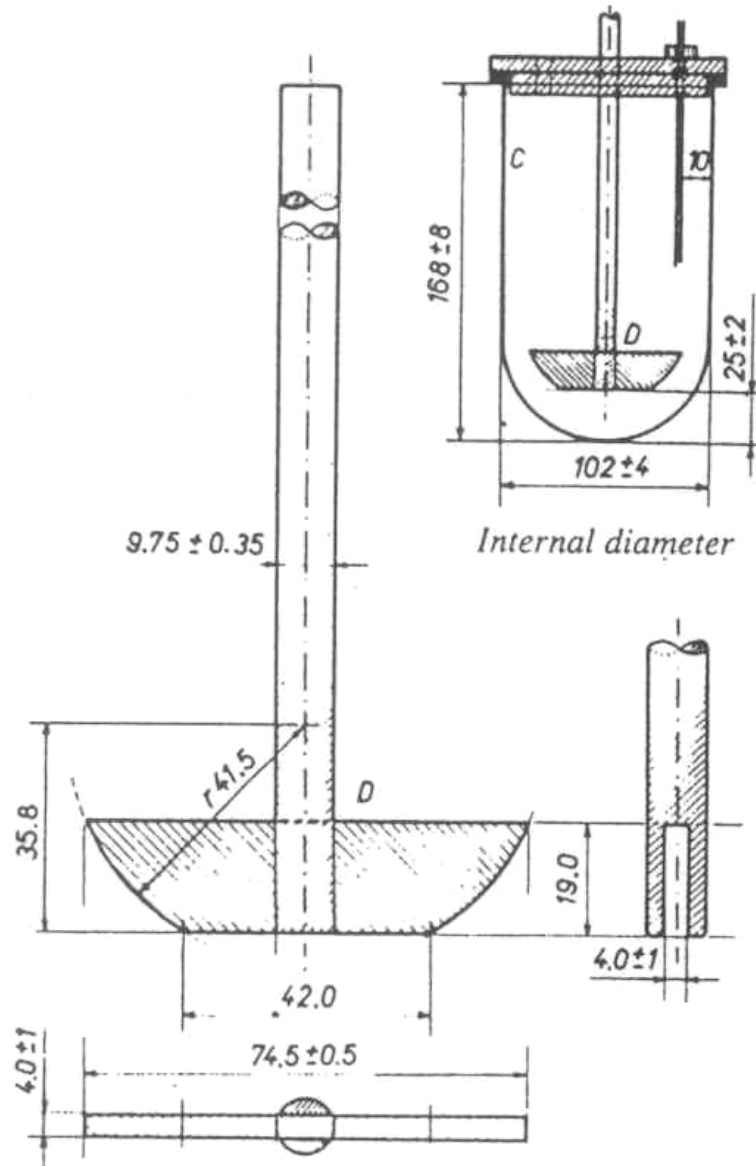


Figure 4: Flow-through Apparatus

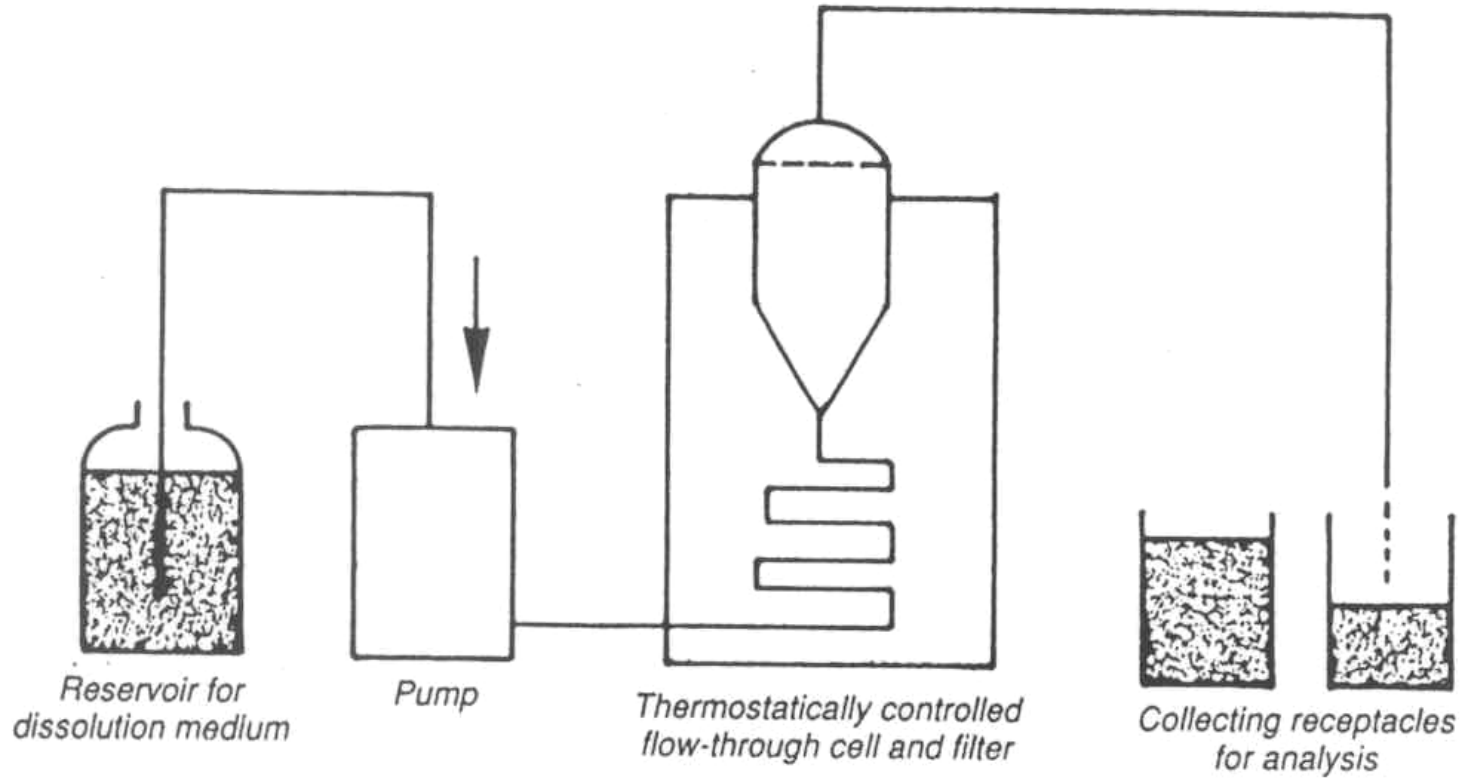
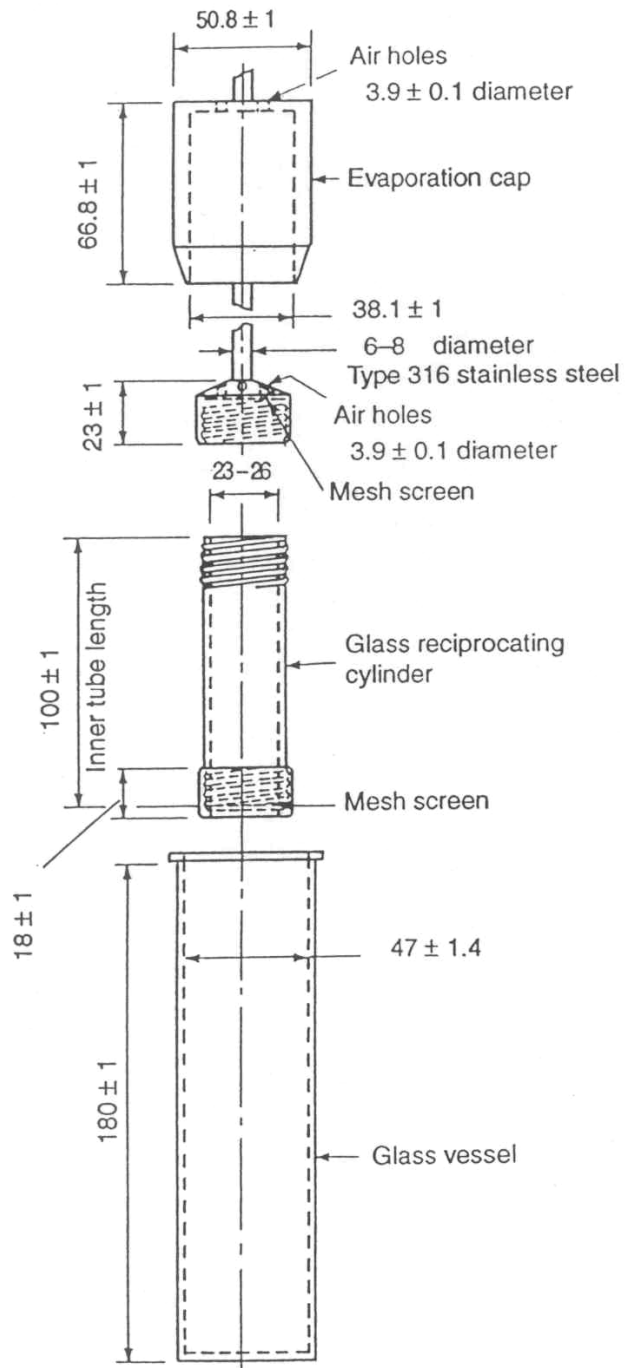


Figure 5:
Apparatus 3 (all measurements
are expressed in mm unless
noted otherwise)



Kot medij oziroma topilo se uporablja:

- aqua purificata

- pufri oziroma različne raztopine: predvsem umetni želodčni sok (0.1 M HCl + ioni)

Half – change metoda

Princip – ponazarjanje GIT – z vidika pH

V = 1000 mL, RPM = 100 (obraci/min), T = 37°C

Predvsem za pripravke z zadržanim sproščanjem.

Umetni želodčni sok, pH = 1.2

Po 1h se odvzame 500 mL vzorca, ki se nadomesti z umetnim črevesnim sokom (pH = 6.5). To se ponovi vsako uro, do 8 ur (trajanje poskusa). Možni so tudi drugi “umetni sokovi” – drugačni pH-ji; npr. želodčni sok: pH = 1.3, umetni črevesni sok: pH = 7.3.

Half – change metoda:

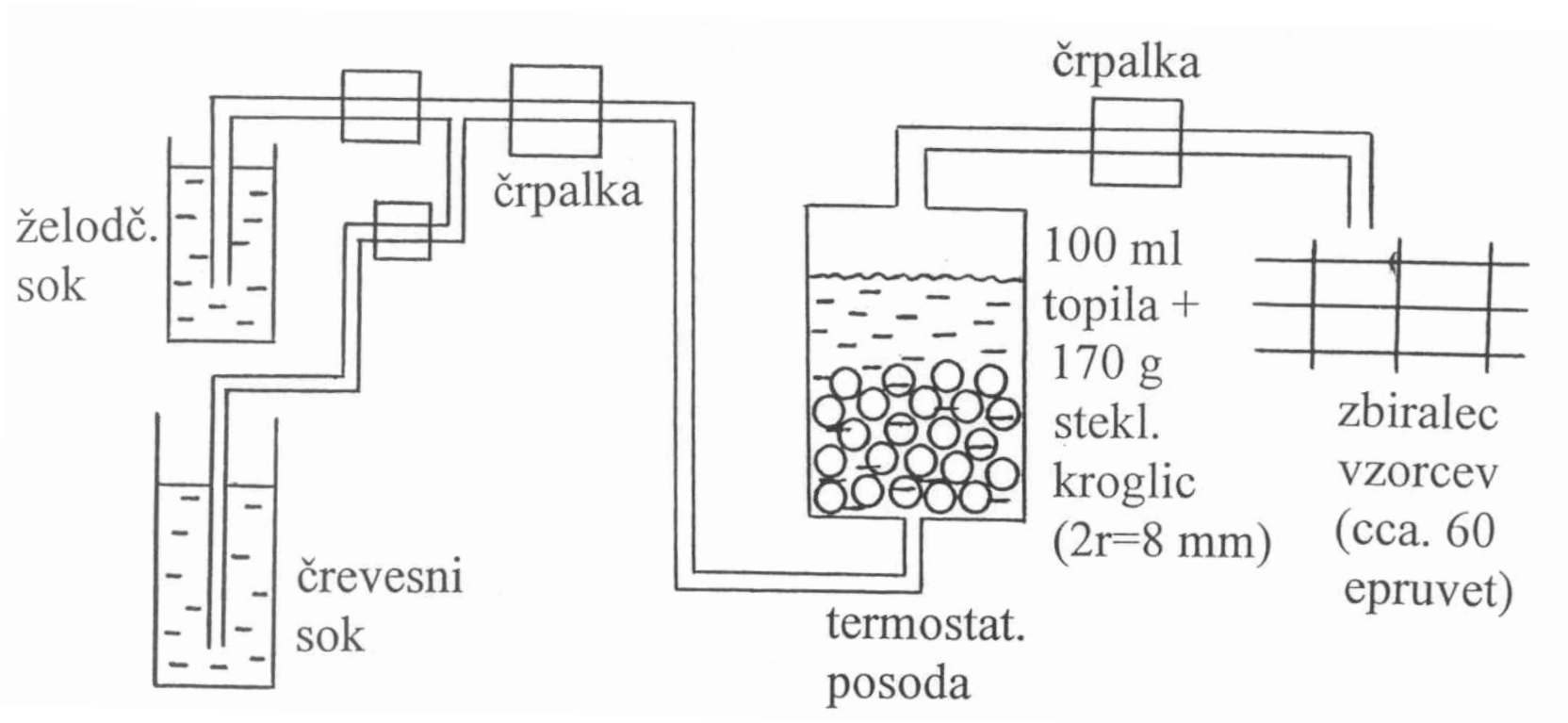
trajanje poskusa	razmerje um. želod. sok / um. črev.sok	pH
0 – 1 h	100/0	1,3
1 – 2 h	50/50	2,4
2 – 3 h	25/75	6,2
3 – 4 h	12,5/87,5	6,8
4 – 5 h	6,25/93,75	7,1
5 – 6 h	~ 3/97	7,2
6 – 7 h	~ 1/99	7,3
7 – 8 h	~ 0/100	7,3

Postopek s Sartoriusovo napravo

a) posoda, v kateri se (pri določeni T) raztaplja učinkovina

b) zbiralec vzorcev

T = 37°C, ponazarja GIT – pH, peristaltika (steklene kroglice); spreminjanje pH ni nujno.



Modifizierter Freigabetest nach USP für Nitrendipin-Tabletten

A. KRISTL, S. PRIMOŽIČ, PETRA STROJAN und F. KOZJEK

stante der Auflösung k (h^{-1}) wurde nach Gl. (1) berechnet:

$$\ln (dM [\%]/dt) = \ln (dM [\%]/dt_0) - k \cdot t \quad (1)$$

Die Dissolutionseffizienz DE % folgt aus Gl. (2):

$$DE = \int_0^T \frac{M [\%] \cdot dt}{D \cdot T} \quad (2)$$

wobei D der Gehalt an 1 in den Tabletten ist und T das Zeitintervall des Versuchs.

Die mittlere Freisetzungzeit (mean dissolution time) MDT wurde wie folgt berechnet:

$$MDT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot (dM [\%]/dt) \cdot dt}{\int_0^{\infty} (dM [\%]/dt) \cdot dt} \quad (3)$$

Tabelle 1: Berechnete Parameter k, MDT und DE für Bayotensin und P-4 Tabletten

Tabletten	k [h ⁻¹]	MDT [h]	DE [%]
Bayotensin *	0,50	4,45	22
P-4 *	0,58	3,68	26
P-4 (10% Ethanol)	3,79	0,29	47
P-4 (15% Ethanol)	0,41	0,85	80
P-4 (20% Ethanol)	2,38	0,36	94
P-4 (25% Ethanol)	1,46	0,38	98

* „Half-Change“-Methode

Tabelle 2: Berechnete Parameter k, MDT und DE für Tabletten P-3, P-6, P-8 und P-9

Parameter	„Half-Change“-Methode				15% Ethanol als Lösungsmittel			
	P-3	P-6	P-8	P-9	P-3	P-6	P-8	P-9
k [h ⁻¹]	0,72	0,11	0,47	0,25	0,55	1,25	2,64	2,49
MDT [h]	3,39	8,94	4,26	6,02	1,19	1,02	0,18	0,19
DE [%]	27	27	42	40	64	67	98	98

Tabelle 3: Wirkstofffreigabe % aus P-4 mittels wäßriger Lösungen verschiedener Lösungsvermittler

t [min]	„Half- Change“- Methode	PVP		Na-lauryl sulfat		Tween 20		Tween 40		Tween 80	
		1 g/l	4 g/l	1 g/l	4 g/l	1 g/l	4 g/l	1 g/l	4 g/l	1 g/l	4 g/l
10		21,0	23,0	30,0	70,0	41,3	72,0	43,9	57,0	43,4	61,2
30		23,3	40,1	30,5	94,7	47,2	85,8	51,5	81,5	46,5	74,0
60	11,5	22,9	39,0	36,5	101,0	56,5	88,9	55,3	85,2	49,6	79,6
120	16,9	21,0	39,7	37,3	100,3	49,1	95,8	60,3	86,5	56,6	82,7

Figure 6: Wirkstofffreigabe aus Bayotensin (1) und P-4 Tabletten (2) nach der "Half-Change" – Methode (8h) und aus P-4 Tabletten unter Verwendung von Ethanollösungen: 10% (3), 15% (4), 20% (5), 25% (6).

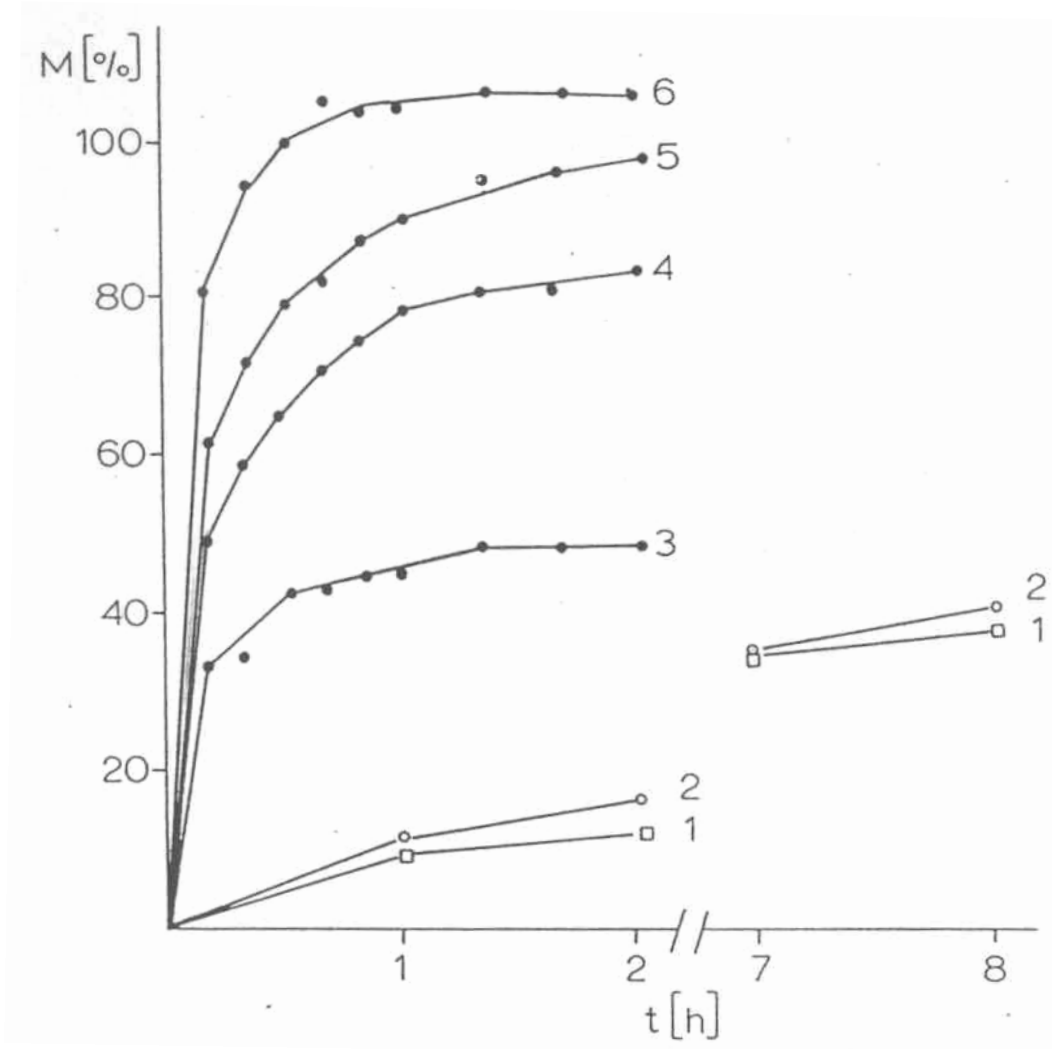


Figure 7: Wirkstofffreigabe aus Tabletten P-3, P-6, P-8 und P-9 nach der "Half-Change" – Methode (8h) und bei Verwendung von 15% Ethanol als Dissolutionlösung (2h).

