

فیزیکال فارماسی



کمیته علمی داروسازی مهر ۹۲

دکتر جبرائیل موفق

نویسندگان:

زهره اشکب

عاطفه تاج محمدی

ستاره صنعتی

تایپ:

امیر محمد ناجیک

سینا فاطمی

تنظیم و ویرایش:

مهدیه خورسندی

کینتیک پایداری داروها

چرا باید به پدیده پایداری داروها توجه کنیم؟

- ۱- **سلامتی مردم:** اگر بخشی از ماده موثره در شکل دارویی در اثر عواملی مثل نور، رطوبت، فلزات... تخریب شده باشد، فراهمی زیستی لازم تامین نمی شود، اثر بالینی مناسب را نمی بینیم.
- ۲- **توکسیکولوژی:** دارو در اثر ماندن ممکن است مواد جانبی ای تولید کند که سمی هستند و برای بیمار پیامدهای خطرناکی دارند. مثلاً تتراسایکلین که بعد از گذشتن تاریخ مصرف بسیار خطرناک است.
- ۳- **از نظر قانونی و اخلاقی:** خطاهایی که فروشنده دارو انجام می دهد مثلاً تعویض تاریخ تولید
- ۴- **جنبه اقتصادی:** اگر برای یک شرکت دارویی که کلی هزینه کرده و محصولی به بازار داده، گزارش شود که محصولش فاسد است هیچ سودی نمی کند و از نظر حقوقی هم بد نام می شود.

پس نتیجه می گیریم ما باید به پایداری ماده موثره در شکل دارویی توجه کنیم، سرعت تخریب را در نظر بگیریم و از روی آن تاریخ انقضای دارو را تعیین کنیم. در کینتیک پایداری سرعت واکنش های شیمیایی تجزیه و تخریب یک ماده موثره را محاسبه می کنیم.

اساس کینتیک شیمیایی، قانون تاثیر جرم است. اگر a مولکول از ماده A با b مولکول از ماده B ترکیب بشوند:



برای محاسبه ی سرعت واکنش از رابطه زیر استفاده می کنیم :

$$\text{سرعت واکنش} = K (CA^a \times CB^b)$$

اگر توان ها را با هم جمع کنیم درجه واکنش بدست می آید : $a+b$

حالات مختلف در ارتباط با سرعت واکنش:

- ☑ بر حسب غلظت A و B: می تواند درجه ۲ - ۳ و بالاتر باشد. در درجه ۲ $a=b=1$ می باشد.
- ☑ بر حسب غلظت A یا B: یا غلظت A موثر است و یا B (یکی = ۰ است) که این واکنش درجه ۱ می باشد.
- ☑ عدم وابستگی به غلظت: A و B = ۰ است. این واکنش درجه صفر است و به غلظت وابسته نیست. تنها به عوامل محیطی وابستگی دارد.

در داروسازی معمولاً با واکنش های درجه صفر یا یک سروکار داریم. یعنی یا سرعت واکنش به غلظت ماده موثره بستگی ندارد (فقط به عواملی مثل نور و... بستگی دارد) و یا به غلظت هر دو ماده یا یکی از مواد بستگی دارد.

معادله سرعت:

اگر $n=0$ ← واکنش درجه صفر

اگر $n=1$ ← واکنش درجه ۱

اگر $n=2$ ← واکنش درجه ۲

}

$$-\frac{dc}{dt} = kC^n$$

✓ این معادله مشتق غلظت به زمان است که اگر از این معادله انتگرال بگیریم معادله ی غلظت به دست می آید .

انواع واکنش های شیمیایی یا تخریب ماده دارویی :

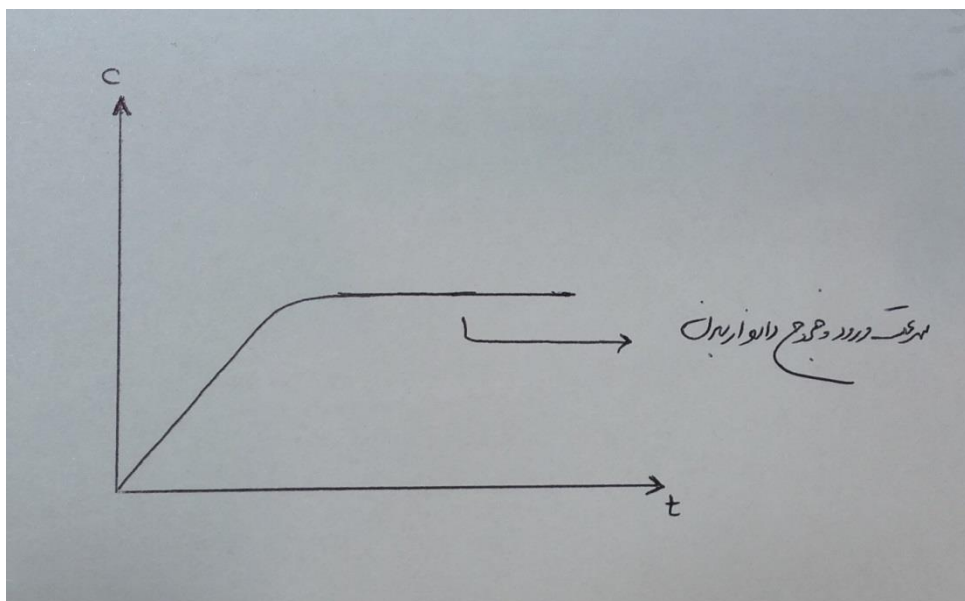
۱- واکنش های ساده : درجه صفر و یک و دو و سه

۲- واکنش های مرکب (پیچیده) : موازی — متوالی (سری) — برگشت پذیر

✓ نکته : سوسپانسیون ها تخریبشان از واکنش درجه صفر و محلول ها از درجه یک تبعیت می کند.

واکنش های درجه صفر:

در این واکنش ها سرعت واکنش مستقل از غلظت اجزای شرکت کننده در واکنش است (سرعت از ابتدا تا انتها ثابت است یا به عبارتی سرعت ورود دارو به بدن با سرعت خروج، باهم برابر است). پس اگر می خواهیم یک غلظت معین را تا مدت طولانی در بدن بوجود بیاوریم باید از واکنش های درجه صفر استفاده کنیم. بدین منظور از قرص های آهسته رهش استفاده می کنیم . این قرص ها حاوی یک روکش هستند که نسبت به آب نفوذپذیر است و با لیزر ، سوراخی روی روکش ایجاد می کنند بنابراین دارو با سرعت ثابتی تخلیه می شود و با سرعت ثابتی هم در بدن جذب می شود و غلظت پلاسمایی را برای مدتی ثابت نگه می دارند. (معمولا برای ۱۲ ساعت)



برای داروهایی که ضریب درمانی (پنجره درمانی) باریک دارند و یا برای بیمارانی که به دوز یا غلظت مشخصی از دارو نیاز دارند ، باید از این قرص های آهسته رهش استفاده شود. انسولین لانتوس تا ۲۴ ساعت ، غلظت ثابتی را در خون ایجاد می کند و نمونه ای از داروهای آهسته رهش است.

در واکنش درجه ۱ سرعت تخریب وابسته به یک عامل است مثلاً در مثال زیر وابسته به مقدار باقی مانده (مقدار در هر لحظه) است و از نظر عملی بعد از ۱۰ نیمه عمر مقدارش به صفر می رسد (۹۹.۹٪ از ماده تجزیه می شود) ولی از نظر ریاضی (تئوری) تا بی نهایت ادامه دارد و به صفر نمی رسد (در ابتدای واکنش که مقدار زیاد است سرعت هم زیاد است)

$$T_{\frac{1}{2}}^1 \quad T_{\frac{1}{2}}^1 \quad T_{\frac{1}{2}}^1 \quad T_{\frac{1}{2}}^1 \quad T_{\frac{1}{2}}^1$$

$$100 \rightarrow 50 \rightarrow 25 \rightarrow 12.5 \rightarrow 6.25 \rightarrow 3.125$$

برخلاف بالا در واکنش درجه صفر نیمه عمر به سرعت تجزیه دارو که ثابت است بستگی دارد:

$$T_{\frac{1}{2}}^1 \quad T_{\frac{1}{2}}^1$$

$$100 \rightarrow 50 \rightarrow 0$$

اگر سرعت تجزیه: 50 mg/min :

$$n=0 \quad C^0 = 1$$

معادله واکنش درجه صفر:

$$\frac{dC}{dt} = -kC^n \rightarrow \frac{dC}{dt} = -k_0 \rightarrow dC = -k_0 dt$$

برای به دست آوردن سرعت واکنش باید K_0 را به دست آوریم (شیب خط = $-k$). در معادله ی فوق $\frac{dC}{dt}$ سرعت واکنش را نشان می دهد. k ثابت سرعت است. 0 که در واقع اندیس k می باشد؛ درجه ی واکنش است. واحد سرعت نیز غلظت بر زمان می باشد. یعنی: $\frac{mg}{lit \cdot min}$

همانگونه که گفته شد برای بدست آوردن معادله غلظت باید از معادله سرعت انتگرال بگیریم که در واکنش درجه صفر معادل:

$$\frac{dC}{dt} = -k_0 \quad dC = -k_0 \times dt$$

$$\int_0^{Ct} C = -k \int_{t_0}^t t$$

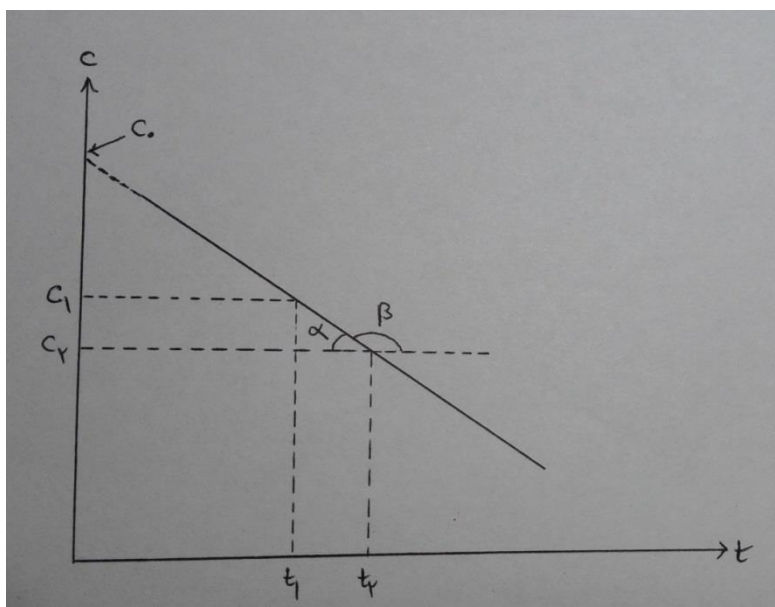
$$Ct - C_0 = -kt$$

شیب خط = K

نحوه محاسبه شیب خط (K):

شیب خط $tg \alpha$ زاویه ای است که نمودار با جهت مثبت محور افقی می سازد که در این نمودار $tg \beta$ می باشد.

مرحله ۱: با توجه به روابط مثلثاتی:



$$\operatorname{tg} \beta = \operatorname{tg} (\pi - \alpha) \rightarrow \operatorname{tg} \beta = - \operatorname{tg} \alpha$$

مرحله ۲: یافتن تانژانت آلفا ($\operatorname{tg} \alpha$):

برای محاسبه $\operatorname{tg} \alpha$ همانند نمودار فوق ابتدا دو نقطه روی خط (۲ نقطه متفاوت با نقاط داده شده در مسایل) انتخاب کرده و نقاط بر محور افقی و عمودی عمود می‌کنیم و C_1 و C_2 و t_1 و t_2 را مشخص می‌کنیم، شیب خط نهایتاً برابر خواهد بود با:

$$k = \text{شیب} = \frac{C_2 - C_1}{t_2 - t_1}$$

محاسبه نیمه عمر به وسیله نمودار:

بر روی محور غلظت، ۵۰٪ اولیه را (C_0 50%) مشخص می‌کنیم. سپس آن را بر نمودار عمود کرده و نقطه حاصل را بر محور زمان عمود کرده. زمان حاصل نیمه عمر است.

محاسبه نیمه عمر به وسیله معادله خط:

$$C_t - C_0 = -k_0 t$$

$$C_t = C_0 - k_0 t$$

$$\frac{C_0}{2} = C_0 - k t_{1/2} \quad \rightarrow \quad t_{1/2} = \frac{\frac{C_0}{2}}{k_0} \quad \rightarrow \quad t_{1/2} = \frac{C_0}{2k_0}$$

عمر مفید (shelf life):

زمانی است که ۹۰ درصد یک ماده ی موثره باقی بماند یا زمانی که طول می کشد تا مقدار اولیه ۱۰ درصد کاهش یابد. یا به عبارتی

۱۰۰ میلی گرم داروی اولیه تبدیل به ۹۰ میلی گرم شود (در ۹۰٪ t_{90})

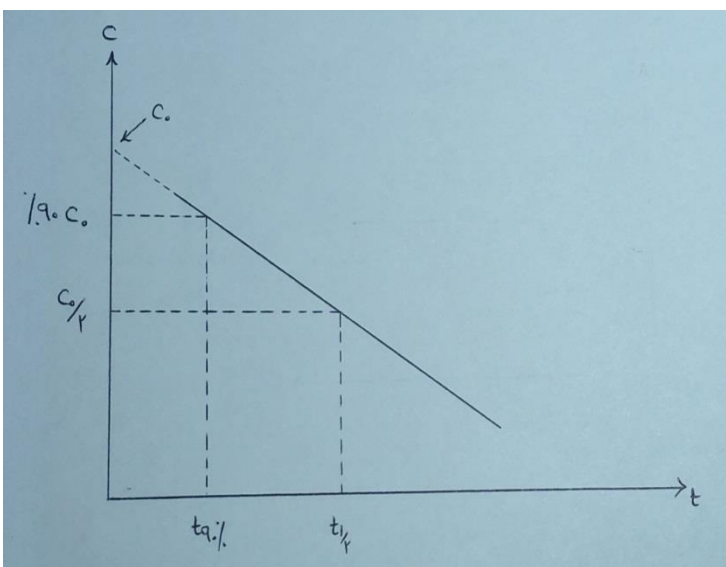
محاسبه عمر مفید از طریق نمودار:

بر روی محور غلظت، ۹۰٪ اولیه را (C_0 90%) مشخص می‌کنیم. سپس آن را بر نمودار عمود کرده و نقطه حاصل را بر محور زمان عمود کرده. زمان حاصل عمر قفسه ای است.

محاسبه عمر مفید از طریق معادله خط:

$$C_t - C_0 = -k_0 t$$

$$C_t = C_0 - K_0 t$$



$$0.9 C_0 = C_0 - K_0 90\% \rightarrow t_{90\%} = \frac{0.1 C_0}{K_0}$$

برای ساخت سوسپانسیون (درجه صفر) نیاز به k سوسپانسیون داریم. k سوسپانسیون را باید خودمان محاسبه کرده و سپس با k کتب مرجع مقایسه نماییم. برای محاسبه k در یک دمای خاص، ماده ساخته شده را انکوبه می کنیم و نمودار غلظت زمان را رسم می کنیم. طبق توضیحات پیشین k حاصل شیب نمودار می باشد.

عملاً تاریخ انقضا داروها باید برحسب محلی از کشور که نگه داری می شود برحسب دما و رطوبت محل اعلام گردد (چون این فاکتور ها در تجزیه دارو موثر هستند) اما به دلیل اینکه این امکان وجود ندارد مشکل را با قید کردن یک دمای معین برای نگه داری حل می کنند و دارو باید در آن دما نگه داری شود.

آزادسازی دارو های انفوزیون وریدی و قرص های آهسته رهش از کینتیک درجه صفر طبیعت می کنند.

مسائل

سوال) یک سوسپانسیون دارویی با غلظت 125 g/ml تهیه شده است. ماده موثره این سوسپانسیون با واکنش درجه صفر و ثابت سرعت 0.5 mg/ml.h تخریب می شود، غلظت داروی دست نخورده پس از ۳ روز چقدر است؟

سوال ۲) برای تعیین کینتیک تجزیه یک آنتی بیوتیک در زمان های مختلف از محلول اولیه آن نمونه برداری شده و مقدار داده های تعیین شده به شرح زیر است :

زمان (min)	غلظت (mg/ml)
2	42
4	34
6	26
8	18
10	10
12	2

نوع تجزیه دارو را مشخص کنید.

ثابت سرعت تجزیه، نیمه عمر، عمر مفید، و غلظت اولیه در محلول را تعیین کنید.