

STABILNOST ZDRAVIL: **PRIMERI IZPITNIH NALOG**

- Ravnotežna konstanta reverzibilne reakcije $A \rightleftharpoons B$ je enaka 3,0. Izračunaj ravnotežni koncentraciji spojin A in B, če sta začetni koncentracij:
 - $a_0 = 0,02 \text{ mol/L}$ in $b_0 = 0,00 \text{ mol/L}$;
R: $a_\infty = 0,005 \text{ mol/L}$; $b_\infty = 0,015 \text{ mol/L}$
 - $a_0 = 0,04 \text{ mol/L}$ in $b_0 = 0,02 \text{ mol/L}$;
R: $a_\infty = 0,015 \text{ mol/L}$; $b_\infty = 0,045 \text{ mol/L}$
- Hitrostna konstanta hidrolize klindamicina ($M = 425$) je v vodi pri 75°C $2,5 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$. Izračunaj (a) začetno hitrost razpada učinkovine izraženo v $\text{mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$ v raztopini, ki vsebuje 520 mg učinkovine v 100 mL ter (b) čas 10% razpada.
R: a) $1,83 \cdot 10^{-7}$; b) 117 h
- Encim izocitrat liaza, ki jo izloča *Escherichia coli* katalizira razpad l-izocitrata na glioksilat in sukcinat. Pri spremljanju te reakcije so bili dobjeni naslednji rezultati:

$C_{\text{izocitrat}}$ ($\mu\text{mol/L}$):	18	24	30	40	100
Hitrost ($\mu\text{mol/Lmin}$):	4,08	4,64	5,10	5,62	6,90

Izračunaj Michaelis-Menten-ovo konstanto (brez uporabe računalniške linearne regresije!) ter maksimalno hitrost.
R: $K_m = 18,0 \mu\text{mol/L}$; $v_{\text{max}} = 8,1 \mu\text{mol/Lmin}$

4. V encimski reakciji je $v_{\max} = 4,6 \mu\text{mol/Lmin}$ in $K_m = 2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$. Kolikšna je hitrostna konstanta te reakcije, če je $K_m \gg [S]$?

R: $2,3 \text{ min}^{-1}$

5. Pri pospešenem testu stabilnosti smo dobili naslednje rezultate:

T [°C]:	45	55	70
k [d ⁻¹]:	0,00108	0,00173	0,00327

Na osnovi rezultatov pri nižjih dveh temperaturah izračunaj čas 10% razpada pri 8 °C. Ali lahko za pospešeno testiranje uporabimo tudi temperature do 70 °C in zakaj?

R: 744 d; da

6. Razpad učinkovine spremljamo neizotermično 100h po Rogers-ovi metodi. Po obdelavi eksperimentalnih podatkov ugotovimo, da poteka razpad po kinetiki 1. reda ter izračunamo enačbo premice: $\log(f) = -2,38 + 1,49 \log(1+t)$. Temperatura pričetka študije je 50 °C, konstanta temperaturnega programa pa $9 \cdot 10^{-5} \text{ K}^{-1}$. Izračunaj temperaturo zaključka pospešenega testa ter aktivacijsko energijo razpada učinkovine.

R: $T = 100 \text{ °C}$; $E_a = 45,3 \text{ kJ/mol}$

7. Učinkovina v tableti razpada po kinetiki nultega reda v skladu z enačbo odvisnosti vsebnosti (mg) od časa (mesece): $c = 149,35 - 0,24.t$, ki je bila določena na osnovi analiziranja po dveh (vzorcev) tablet v časih 0, 3, 6 in 9 mesecev. Deklarirana vsebnost učinkovine v tableti je 150 mg. Ali lahko na osnovi intervala zaupanja srednjih vrednosti v skladu z ICH smernicami potrdimo predpostavko o dvoletnem roku uporabnosti ($t_{90\%}$)? Zakaj? Skiciraj situacijo! ($\alpha = 0,05$; $t_{0,05;6} = 1,943$; $S_{YX}^2 = 2,481$)

R: da; 91,5%

8. V 35 cm visoki steklenici hranimo emulzijo O/V. Specifična gostota olja je $0,9 \text{ g/cm}^3$, vode pa $1,05 \text{ g/cm}^3$. Kapljice olja so velike $5 \mu\text{m}$, viskoznost zunanje faze je $0,05 \text{ Pa.s}$. Kako hitro bo nastopil popoln razpad emulzije (maksimalen čas za flotacijo oljnih kapljic)?

R: 99 d

9. 500 mg tablete shranjujemo v plastičnih posodah pri zunanjem tlaku vodnih par 1480 Pa . Po 5 mesecih je tlak vodnih par v posodi 265 Pa , povprečna količina vode vezana na eno tableto pa $2,0 \text{ mg}$. Kakšno količino vezane vode lahko pričakujemo po 12 mesecih shranjevanja in ali bodo tablete po tem roku še ustrezne, če je specifikacijska zahteva o vsebnosti vode $\leq 1,0\%$?

R: $m = 4,22 \text{ mg}$; da (0,8%)

10. Razpad učinkovine poteka po kinetiki prvega reda v dveh zaporednih



stopnjah: $A \rightarrow B \rightarrow C$. Pri študiji pospešenega razpada smo dobili naslednje rezultate:

<u>čas (h)</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>
A (mmol/l)	8,0	5,9	4,6	-
<u>B (mmol/l)</u>	<u>0,0</u>	<u>1,6</u>	<u>1,3</u>	<u>0,7</u>

Oceni vrednosti konstant k_1 in k_2 ter razloži uporabljene aproksimacije.

R: $k_1=0,046 \text{ h}^{-1}$; $k_2=0,171 \text{ h}^{-1}$

PREHOD VLAGE V PLASTIČNE POSODE

■ *Kinetika prvega reda:*

$$\ln (p_{\infty} - p) = \ln p_{\infty} - F.t$$

- p_{∞} parcialni tlak vodnih par zunaj posode
- p parcialni tlak vodnih par v posodi
- F konstanta hitrosti prehoda vodnih par (odvisna od karakteristik posode in temperature)

■ *Vezava vode na trdno snov:*

$$p = Q \cdot x$$

- x količina vezane vode na trdno snov [mg H₂O/mg snovi]
- Q konstanta absorpcijske izoterme (*Peppas*) [Pa/mg]