

TRANSPORTFOLYAMATOK IN VITRO VIZSGÁLATA. II. ÁTVITELI SEBESSÉGI ÁLLANDÓK MEGHATÁROZÁSA HÁROMFÁZISÚ FOLYADÉKHÍD MODELLBEN

*Ferencz L. *, Kincses Ajtay Mária**, Dudutz Gyöngyi*, Ilie Adriana*

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

*Gyógyszeripar Tanszék **Toxicológia Tanszék

A gyógyszerkutatásban alkalmazott módszerek sajátos jellege, a viszonylag kevés elvégezhető kísérlet, amelyek gyakran véletlen hibákkal terhelték, valamint a szerkezet-hatás korrelációk fontossága, az adatok igényes matematikai-informatikai feldolgozását követi meg.

Ezért a fizikai modelleket matematikai modellekkel szükséges kiegészíteni, melyek a vizsgált jelenséget többé-kevésbé átfogó összefüggésekkel reprodukálják és lehetővé teszik optimális következtetések levonását rövid időn belül, kevés anyagi ráfordítással.

Ilyen értelemben a transzportfolyamatok in vitro vizsgálatára alkalmazott háromfázisú folyadékhíd modell átviteli sebességi állandóinak

számítása, illetve a szállítási sebesség és a megoszlatási együtthatók közötti matematikai összefüggések felállítása elsődleges fontosságú lehet a gyógyszercek szervezeten belüli transzportfolyamatainak megértésében.

Módszer

A dolgozat első részében taglalt körülmények között a *transzportfolyamatok* irreverzibilisnek tekinthetők és a jelenséget két egymás után következő elsőrendű folyamattal írhatjuk le:



A vizsgált anyag koncentrációváltozására a három fázisban a következő differenciálegyenletek érvényesek [1]:

$$V_A \cdot \frac{dA}{dt} = -V_A \cdot k_1 \cdot A \quad (1).$$

$$V_B \cdot \frac{dB}{dt} = +V_A \cdot k_1 \cdot A - V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (2).$$

$$V_C \cdot \frac{dC}{dt} = +V_B \cdot k_2 \cdot B \quad (3).$$

ahol V_A, V_B, V_C a három fázis térfogatát, A, B, C a koncentrációt az illető fázisban, k_1 és k_2 pedig a (direkt) transzportfolyamatok átviteli sebességi állandóit jelöli.

Az (1) egyenlet egy egyszerű, elsőrendű folyamat sebességi egyenlete, amely integrálva a következő alakú lesz:

$$A = A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} \quad (4).$$

Ezzel a (2). egyenlet a következő összefüggésbe megy át:

$$\frac{dB}{dt} = \frac{V_A}{V_B} \cdot k_1 \cdot A_0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} - k_2 \cdot B \quad (5).$$

Tudva azt, hogy a B fázisban a koncentráció maximális értéket vesz fel a

$$t_{\max} = \frac{1}{k_2 - k_1} \cdot \ln \frac{k_2}{k_1} \quad (6).$$

pontban. [2], a (4). és a (6). egyenletből a k_1 és a k_2 értékei kiszámíthatók, elkerülve ezáltal a (2). és (3). összefüggések *bonyolult integrált alakjainak* használatát

A k_1 átviteli állandó közvetlenül adódik, ha az A koncentráció és az idő között *exponenciális függvénykapcsolatot* számítunk a legkisebb négyzetek módszerével [3]. A preexponenciális tag ez esetben az A fázis kezdeti koncentrációját jelöli

A B fázisban (membránban) mért koncentrációt a kísérlet kezdetétől eltelt idővel (t) korrelálva, egy parabola egyenletéhez jutunk,

$$B = a + b \cdot t + c \cdot t^2 \quad (7).$$

amelynek a $t_{\max}$ pontban *szélsőértéke (maximuma)* van. A $t_{\max}$ a fenti egyenlet deriváltjából könnyen kiszámítható.

A k_1 és a $t_{\max}$ értékeket a (6). egyenletbe helyettesítve, egy

$$\ln(a' \cdot k_2) + b' \cdot k_2 + c' = 0 \quad (8).$$

alakú *transzcendens egyenletet* kapunk, amely numerikusan megoldható és két valós gyöke van. k_2 és $-k_1$.

Eredmények és értékelésük

A számítások eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. $\alpha = 0,05$ -ös konfidenciaszintre a regressziós egyenletek korrelációs együtthatóinak értéke minden esetben 0,92-nél jobb volt.

1. táblázat

Származék	Membrán	Hőmérséklet	$k_1 \cdot 10^3$	$t_{\max}$	$k_2 \cdot 10^3$
		°C	min ⁻¹	min	min ⁻¹
Szalícilsav	benzol	20	4,40	92,3	21,66
Szalícilsav	benzol	37	5,45	68,5	30,64
Szalícilsav	n-hexán	20	2,01	92,9	31,65
Szalícilsav	n-hexán	37	1,99	86,5	35,18
Szalícilsav	n-heptán	37	1,95	60,5	58,11
Szalícilsav	1-oktanol	37	22,00	85,2	5,30
Szalícilsav	ciklohexán	37	2,43	202,0	8,79
Szalicilamid	benzol	37	5,37	115,1	13,17
Acetil-szalícilsav	benzol	37	5,40	115,8	12,95

A továbbiakban matematikai összefüggést keresünk a k_1 átviteli állandó és a membrán π hidrofób állandója között, szalicilsav esetében, a Hansch - féle modell analógiájára [4]. A legkisebb négyzetek módszerével (számítógép segítségével) számolt összefüggés benzolra, n-hexánra, n-heptánra és ciklohexánra a következő alakú:

$$k_1 (\pi^{-1}) = 0,016 + 0,284 \cdot \pi - 0,068 \cdot \pi^2 \quad (9).$$

$$R = 0,951 \\ n = 4$$

$$R^2 = 0,904 \\ \alpha = 0,05$$

ahol R a többszörös korrelációs állandó, R^2 pedig a meghatározási állandó [3].

Ez utóbbi számszerű értékéből arra következtethetünk, hogy az említett oldószerek esetében a hidrofób kölcsönhatásoknak a membránon való áthaladásban fontos szerepük van, míg a szterikus és elektronos effektusok sulyaránya a (limitív) $A \rightarrow B$ átvitel esetében csupán 9,6%.

Ha a fenti egyenlet számításánál az oktanol adatait is figyelembe vesszük, a korreláció sokkal rosszabb lesz:

$$k_1 (\pi^{-1}) = -0,404 + 0,973 \cdot \pi - 0,207 \cdot \pi^2 \quad (10).$$

$$R = 0,516 \\ n = 5$$

$$R^2 = 0,266 \\ \alpha = 0,05$$

Vagyis az oktanol esetében az induktív kölcsönhatások fontos szerephez jutnak (a hidrofób kölcsönhatások részaránya ez esetben csupán 26,6%) és a szalicilsavval létrejövő hidrogénhidak nagy energiája az $A \rightarrow B$ átmenetet erősen felgyorsítja.

Következtetések

A tanulmányozott átviteli folyamatok esetében az $A \rightarrow B$ átmenet lassúbb, mint a $B \rightarrow C$ átmenet. Kivételt az oktanol képez, amelyre a k_2 abszolút értékben kisebb, mint a k_1 . Ez a szalicilsav és az oktanol között létrejövő hidrogénkötések nagy energiájával magyarázható.

A hőmérséklet növekedésével a transzportfolyamat felgyorsul, de n-hexán esetén a sebességnövekedés kicsi.

A kidolgozott matematikai eljárás megkönnyíti az átviteli állandók számítását háromfázisú folyadék-hid modellre, abban az esetben, ha az inverz folyamatok sebessége a transzport kezdeti szakaszában elhanyagolható.

1. *Rácz I., Marton Sylvia*: Orális alkalmazású gyógyszerek tervezésének biofarmáciai alapjai, SOTE-egyetemi tankönyv. Budapest, 1991, 69-70;
2. *Schwetlich K.*: Reakciómechanizmusok kinetikai vizsgálata. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1978, 64-67;
3. *Glück A.*: Metode matematice în industria chimică. Editura Technică, București, 1971, 124-133;
4. *Simitt I., Schwartz I.*: Structură chimică. Activitate biologică. Editura Dacia, Cluj, 1974, 118-125, 141-142.

**IN VITRO STUDY OF TRANSPORT PROCESSES
II. CALCULATION OF TRANSFER COEFFICIENTS IN TRIPHASIC
"LIQUID-BRIDGE" MODEL**

L. Ferencz, Mária Kincses Ajtay, Gyöngyi Dudutz, Adriana Ilie

Transfer coefficients of some salicylic acid derivatives have been determined using a self-conception mathematics method in case of Swintosky-model and different organic solvents as lipid barrier. Linear free energy relations (HANSCH-type) between transfer-speed and hydrophobic constants of solvents were obtained.

A szerkesztőségbe érkezett: 1995. november 1.-én.

