

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΣΚΗΣΗ 5

Μελέτη της επίδρασης συνδιαλύτη στην διαλυτότητα βιοδραστικής ένωσης

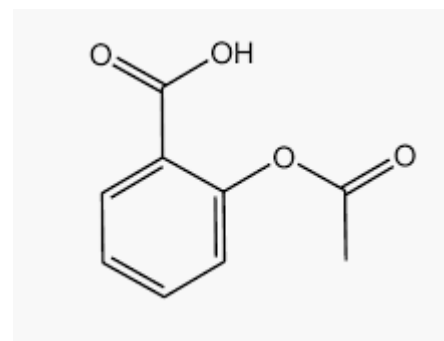
Βιοδραστική ένωση : Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ (ASA)

Συνδιαλύτης : Αιθυλική Αλκοόλη (αιθανόλη)

Βιοδραστικές ενώσεις :

α) μικρή ή ελάχιστη διαλυτότητα στο νερό

β) αυξημένη διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες



Διαλυτότητα της Ketoprofen
σε διάφορους διαλύτες

Διαλύτης	Διαλυτότητα / M
Νερό	0.0004
Μεθανόλη (MeOH)	0.834
Αιθανόλη (EtOH)	0.967
1-Προπανόλη (1-PrOH)	0.972
2-Προπανόλη (2-PrOH)	1.361
1-Βουτανόλη (1-BuOH)	0.847
2-Βουτανόλη (2-BuOH)	1.344
PEG400	0.955
Προπυλενογλυκόλη (PgOH)	0.184
1-Οκτανόλη (1-Octanol)	0.641

Συνδιαλυτότητα : αύξηση της διαλυτότητας μιας δυσδιάλυτης στο νερό βιοδραστικής ένωσης παρουσία ενός λιγότερου πολικού διαλύτη – σε ορισμένες περιπτώσεις η διαλυτότητα στο μίγμα είναι μεγαλύτερη από την διαλυτότητα σε κάθε διαλύτη ξεχωριστά (συνεργιστική δράση)

Συνδιαλύτες : οργανικοί διαλύτες, αναμίξιμοι με το νερό, σε μικρή αναλογία αυξάνουν σημαντικά την διαλυτότητα μιας δυσδιάλυτης στο νερό βιοδραστικής ένωσης

Διαλυτότητα της Ketoprofen
σε μίγματα νερού και PEG400

Διαλύτης	Διαλυτότητα / M
Νερό	0.0004
PEG400	0.955
PEG400/Νερό (25:75)	0.004
PEG400/Νερό (50:50)	0.061
PEG400/Νερό (75:25)	0.855

Μηχανισμός αύξησης της διαλυτότητας :

A) για ιονιζόμενες βιοδραστικές ενώσεις

Προσθήκη λιγότερου πολικού διαλύτη → μείωση διηλεκτρικής σταθεράς → μείωση διαλυτότητας ιονισμένης μορφής + αύξηση διαλυτότητας αδιάστατης μορφής (μεγαλύτερη συνεισφορά)

B) για μη-ιονιζόμενες βιοδραστικές ενώσεις

Προσθήκη λιγότερου πολικού διαλύτη → μείωση διηλεκτρικής σταθεράς → αύξηση διαλυτότητας αδιάστατης μορφής

Κατάλληλη για μη-ιονιζόμενες βιοδραστικές ενώσεις

Βασικές προϋποθέσεις για την χρήση ενός οργανικού διαλύτη σε φαρμακευτικό σκεύασμα:

α) η διαλυτότητα της βιοδραστικής ένωσης στον οργανικό διαλύτη να είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την διαλυτότητας της στο νερό,

β) η ποσότητα του οργανικού διαλύτη που χρειάζεται για την αύξηση της διαλυτότητας της βιοδραστικής ένωσης να είναι σχετικά μικρή (< 10%) προκειμένου να μην επηρεασθούν σημαντικά οι οργανοληπτικές ιδιότητες του σκευάσματος (οσμή, γεύση, ιξώδες),

γ) να μην είναι τοξικός,

γ) να είναι βιοδιασπώμενος και όταν μεταβολίζεται να μην δημιουργεί τοξικούς μεταβολίτες,

ε) να είναι αναμίξιμος με το νερό, εάν είναι δυνατόν σε κάθε αναλογία και

ζ) να έχει χαμηλό κόστος.

Συνηθέστεροι οργανικοί διαλύτες ως συνδιαλύτες σε υγρά φαρμακευτικά σκευάσματα :

- Αιθυλική αλκοόλη (ελιξήρια),
- Προπανόλη-1 & προπανόλη-2,
- Γλυκερίνη,
- Προπυλική γλυκόλη,
- Πολυβινυλοπυρολιδόνη και
- Polyoxyethylene glycols (PEGs)

Εξίσωση Yalkowsky – Robino (λογαριθμικό-γραμμικό πρότυπο)

$$\log S_m = f \times \log S_c + (1 - f) \times \log S_w$$

f είναι το κλάσμα όγκου του συνδιαλύτη σε μίγμα του με το νερό απουσία της δυσδιάλυτης στο νερό ένωσης (τιμές : 0 έως 1),

S_{mix} : διαλυτότητα της ένωσης στο μίγμα συνδιαλύτη/νερού

S_c : διαλυτότητα της ένωσης στο καθαρό συνδιαλύτη

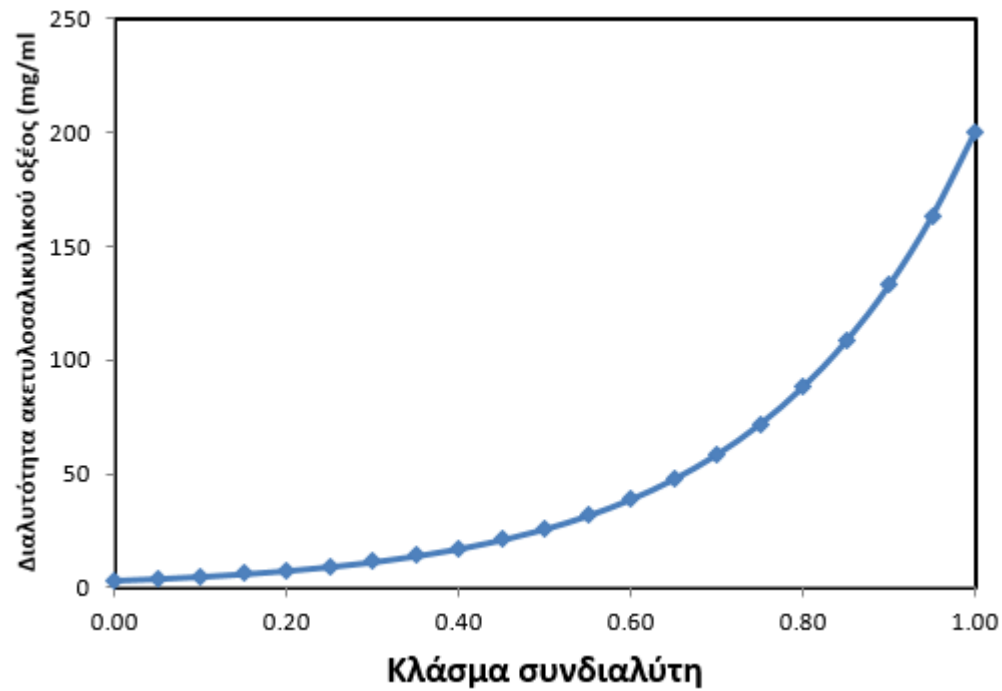
S_w : διαλυτότητα της ένωσης στο νερό

Διαλυτότητα Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

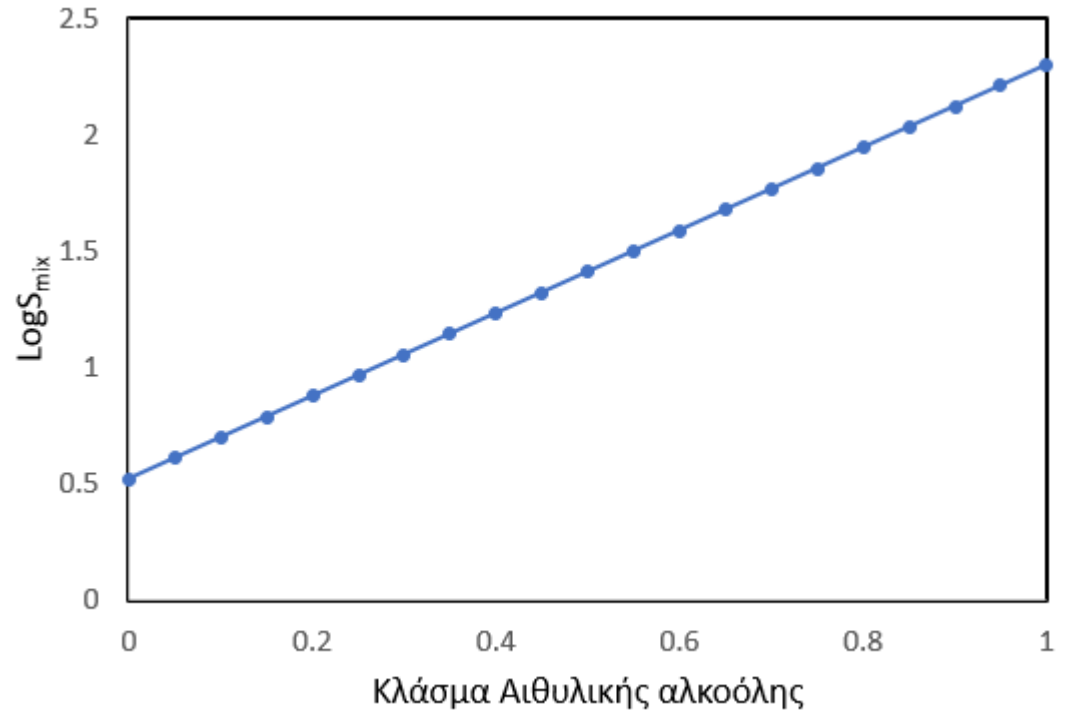
A) στο νερό : 1 g διαλύεται σε 300 ml (3.33 mg/ml)

B) στην αιθανόλη : 1 g διαλύεται σε 5 ml (200 mg/ml)

Γραφική απεικόνιση του λογαριθμικού-γραμμικού προτύπου για το σύστημα
ακετυλοσαλικυλικού οξέος – αιθανόλης - νερού

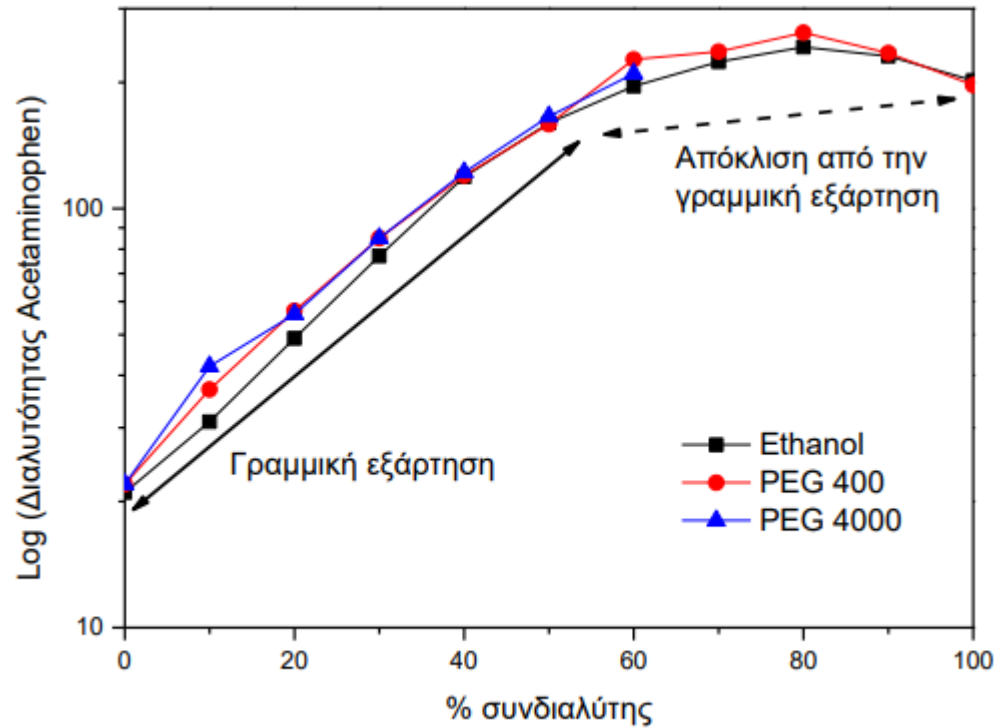


Διαλυτότητα έναντι κλάσματος συνδιαλύτη



Λογάριθμος Διαλυτότητας έναντι κλάσματος συνδιαλύτη

Μεταβολή της διαλυτότητας της Acetaminophen έναντι της % περιεκτικότητας σε Αιθανόλη, PEG400 & PEG4000



Αποκλίσεις από τον γραμμικό νόμο:

Αλληλεπιδράσεις:

- συνδιαλύτη – νερού
- βιοδραστική ένωση
- βιοδραστική ένωση - συνδιαλύτη - νερό

Γραμμική συμπεριφορά : έως 60% συγκέντρωση του συνδιαλύτη (κλάσμα 0.6)

Πειραματικό Μέρος (1)

A. Παρασκευή μητρικού διαλύματος Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε Αιθανόλη

- Ζύγιση 8.0 g Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ,
- Μεταφορά σε κωνική φιάλη των 250 ml με εσμύρισμα
- Προσθήκη 50 ml Αιθανόλης 95%
- Ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

B. Παρασκευή σειράς διαλυμάτων Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε Αιθανόλη

	Δ1	Δ2	Δ3	Δ4	Δ5
Μητρικό διάλυμα / ml	10	8	6	5	4
Αιθυλική Αλκοόλη 95% / ml	0	2	4	5	6

Πειραματικό Μέρος (2)

- Με την βοήθεια προχοϊδας όγκου 50 ml προσθέτουμε αποσταγμένο νερό στο διάλυμα Δ1 υπό συνεχή ανάδευση έως ότου σχηματισθεί λευκό ίζημα στο διάλυμα (θολώνει το διάλυμα).
- Σημειώνουμε τον όγκο του νερού (σε ml) που χρειάσθηκε για να γίνει το διάλυμα κορεσμένο στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- Επαναλαμβάνουμε την παραπάνω πορεία και για τα διαλύματα Δ2, Δ3, Δ4 και Δ5.

Επεξεργασία πειραματικών δεδομένων

Πειραματικά δεδομένα

A) συγκέντρωση του μητρικού διαλύματος ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αιθανόλη

8 g ASA / 50 ml (η περιεκτικότητα σε αιθανόλη είναι ίση με 95%)

B) συγκέντρωση διαλυμάτων ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αιθανόλη ($\Delta 1 \dots \Delta 5$)

Γ) όγκος νερού που προστέθηκε σε κάθε ένα από τα διαλύματα $\Delta 1 \dots \Delta 5$

Υπολογισμός περιεκτικότητας σε αιθανόλη σε κάθε ένα από τα διαλύματα $\Delta 1 \dots \Delta 5$ μετά την προσθήκη του αποσταγμένου νερού με βάση

A) την περιεκτικότητα σε αιθανόλη και νερό στην ποσότητα του μητρικού διαλύματος που χρησιμοποιείτε για την παρασκευή κάθε διαλύματος

B) την ποσότητα της αιθανόλης 95% που χρησιμοποιείτε για την παρασκευή κάθε διαλύματος

Γ) τον όγκο του νερού προστίθετε μέχρι τον σχηματισμό ιζήματος

Προσδιορίζετε την προβλεπόμενη σύμφωνα με το λογαριθμικό-γραμμικό πρότυπο διαλυτότητα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στις αντίστοιχες συγκεντρώσεις αιθυλικής αλκοόλης στα τελικά διαλύματα Δ1 ... Δ5 μετά την προσθήκη ορισμένου όγκου αποσταγμένου νερού

Κατασκευάσετε γραφική παράσταση σύμφωνα με το λογαριθμικό-γραμμικό πρότυπο που θα περιλαμβάνει την θεωρητική πρόβλεψη για την διαλυτότητα της ένωσης και την αντίστοιχη διαλυτότητα που προσδιορίσατε πειραματικά

Να χρησιμοποιηθεί κοινή έκφραση της διαλυτότητας, συνίσταται σε mg/ml

Να εντοπίσετε τυχόν σημαντικές αποκλίσεις των πειραματικών τιμών από τις αντίστοιχες θεωρητικές τιμές (για την ίδια περιεκτικότητα των διαλυμάτων σε αιθανόλη) και να τις αιτιολογήσετε.

Να κάνετε γραμμική προσαρμογή στις πειραματικές τιμές της διαλυτότητας.