



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Θερμοδυναμικές αρχές



Ιωάννης Ντότσικας

Αν. Καθηγητής

Τι θέλουμε να μάθουμε για το μέγεθος της σταθεράς k των αντιδράσεων;

-Ποιοι παράγοντες επιδρούν στην ταχύτητα της αντίδρασης;

-Πώς επιδρούν;

-Ποιες μαθηματικές σχέσεις σχετικά με την k μπορούν να εφαρμοστούν;



Θερμοδυναμικές αρχές

Θεωρία μεταβατικού σταδίου (transition stage theory)

Πρώτη προσέγγιση από τον Arrhenius με το **νόμο της ταχύτητας των αντιδράσεων** (reaction rate law)

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

Όμως:

- πρόκειται για εμπειρική σχέση που αγνοεί μηχανιστικές παραμέτρους, όπως αν η αντίδραση περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα ενδιάμεσα
- Οι παράγοντες A και E_a πρέπει να προσδιοριστούν πειραματικά

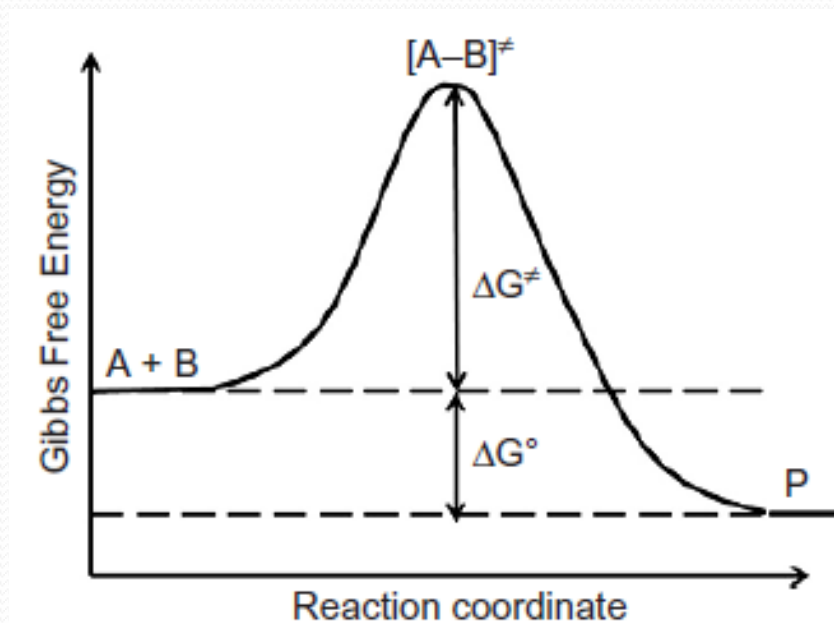


Ακολουθήσε η θεωρία του ενεργοποιημένου συμπλόκου του Eyring



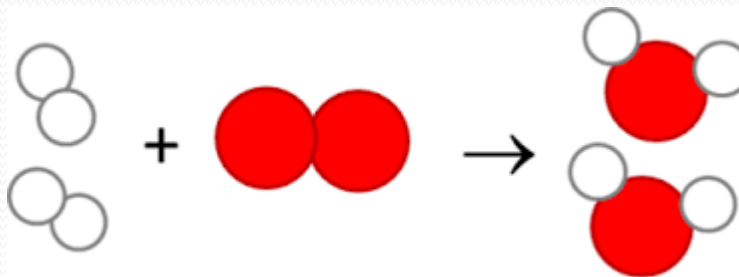
Στην πραγματικότητα η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω του ενεργοποιημένου συμπλόκου $[AB]$ ή $[AB]^\ddagger$

Δηλαδή ένα μεταβατικό στάδιο μεσολαβεί με την υψηλότερη ενέργεια



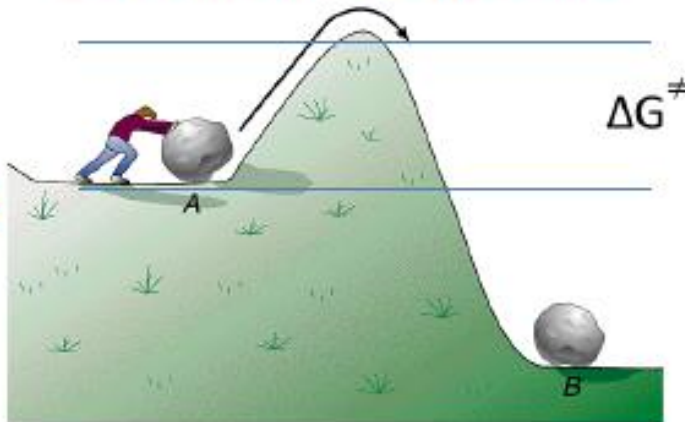
Βασικές παραδοχές της Θεωρίας Eyring

1. Η ταχύτητα της αντίδρασης μελετάται μέσω της αντίδρασης σχηματισμού και διάσπασης του ενεργοποιημένου συμπλόκου
2. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο AB βρίσκεται σε ισορροπία με τα αντιδρώντα
3. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο μπορεί να μετατραπεί στα προϊόντα της αντίδρασης



Ενεργοποιημένο σύμπλοκο

Αντιδρώντα



Ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης ή
ενέργεια Gibbs

Η επιπλέον διαφορά ενέργειας
μεταξύ αντιδρώντων
ενεργοποιημένου συμπλόκου ή
αλλιως διαφορά ενέργειας μεταξύ
ενεργοποιημένου συμπλόκου και
αντιδρώντων

Προϊόντα

Συνολικά η αντίδραση περιγράφεται ως

Σταθερά ισορροπίας
προς το μεταβατικό
στάδιο
Το σύμβολο *
υποδεικνύει μεταβατικό
στάδιο



$$K^* = \frac{[AB]}{[A][B]}$$

$$k' = \frac{kT}{h}$$

k = σταθερά Boltzmann
 h = σταθερά Planck
 T = απόλυτη θερμοκρασία

Μία συνολική αντιδρώντα προς προϊόντα



Και μία που λαμβάνει υπόψη της και τον σχηματισμό του ενδιάμεσου που είναι το ενεργοποιημένο σύμπλοκο



Αποκατάσταση ισορροπίας με σταθερά K^*
 k_{+1}^* ταχύτητα αντίδρασης
 k_{-1}^* αντίδρασης

Μη αντιστρεπτή μετατροπή στα προϊόντα της αντίδρασης

Ταχύτητα σχηματισμού του προϊόντος P $\frac{dP}{dt}$

$$k[A][B]$$

$$k'[AB^*]$$

Συνολικά: ταχύτητα σχηματισμού του προϊόντος P

$$\frac{dP}{dt} = k[A][B] = k'[AB^*]$$



$$\frac{dP}{dt} = k[A][B] = k'[AB^*]$$

Δμοριακή σταθερά διάσπασης του AB προς P

Δμοριακή σταθερά σχηματισμού του P από A και B

Μπορούμε να γράψουμε την σταθερά ισορροπίας του σχηματισμού του ενδιάμεσου

$$K_{eq} = \frac{[AB^*]}{[A][B]} \Rightarrow [AB^*] = K_{eq}[A][B]$$

και την θερμοδυναμική έκφραση της ελεύθερης ενέργειας ΔG^* για τον σχηματισμό του ενεργοποιημένου συμπλόκου

$$\Delta G^* = -RT \ln K_{eq}$$

Αλλά όπως είδαμε πριν

$$\frac{dP}{dt} = k[A][B] = k'[AB^*] \rightarrow \text{αντικαθιστώντας } [AB^*] \text{ από την έκφραση της ισορροπίας} \rightarrow k' K_{eq}[A][B]$$

$$k = k' K_{eq}$$

Άρα η σταθερά k σχηματισμού του τελικού προϊόντος P εξαρτάται από το ενεργοποιημένο σύμπλοκο 1. την σταθερά ισορροπίας του και 2. την ταχύτητα διάσπασης του

Στόχος : να υπολογίσουμε τις k' και K_{eq} ώστε να υπολογίσουμε την k

Υπολογίζουμε την K_{eq}

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K_{eq} \Rightarrow K_{eq} = e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Αλλά } \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K_{eq} \Rightarrow \ln K_{eq} = -\frac{\Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger}{RT} = \frac{T\Delta S^\ddagger - \Delta H^\ddagger}{RT} = \frac{T\Delta S^\ddagger}{RT} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT}$$

Αλλαγή προσήμου

ΔS εντροπία για τον σχηματισμό του ενεργοποιημένου συμπλόκου
 ΔH ενθαλπία για τον σχηματισμό του ενεργοποιημένου συμπλόκου

$$\ln K_{eq} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \Rightarrow K_{eq} = e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} = e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

Όπως έχουμε δει ήδη

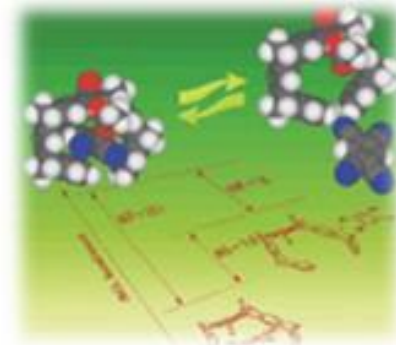
$$k = k' K_{eq}$$



$$k = k' e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

Ο Eyring υπολόγισε ότι η k' ισούται με $\frac{\kappa RT}{Nh}$ όπου

- R = παγκόσμια σταθερά των αερίων
- T = απόλυτη θερμοκρασία
- N = αριθμός Avogadro
- h = σταθερά του Plank
- κ = σταθερά μεταφοράς (συνήθως θεωρείται 1)



and finally...

Τελικά η προηγούμενη σχέση μετατρέπεται σε

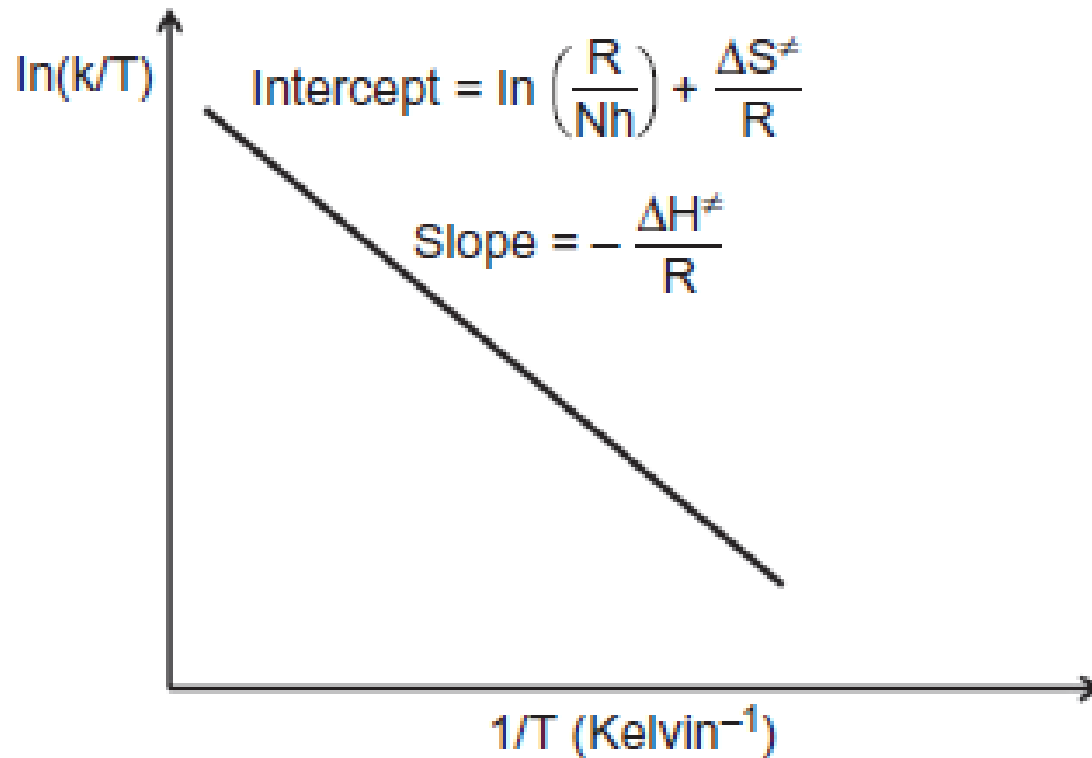
$$k = 200T e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

ή

$$\frac{k}{T} = \frac{R}{Nh} \cdot e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \cdot e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \left(\frac{R}{Nh} \right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T}$$

Με γραφική απεικόνιση:



Ελεύθερη ενέργεια Gibbs

$$G = H - TS$$



H = ενθαλπία – έχει κυρίως έννοια η μεταβολή της ενθαλπίας ΔH

$$H = E + PV$$

E \rightarrow η εσωτερική ενέργεια για να δημιουργηθεί το σύστημα

PV \rightarrow η ενέργεια που θα ξοδέψει το σύστημα προκειμένου να διασταλεί σε σχέση με το περιβάλλον του σε συγκεκριμένο όγκο και υπό συγκεκριμένη πίεση

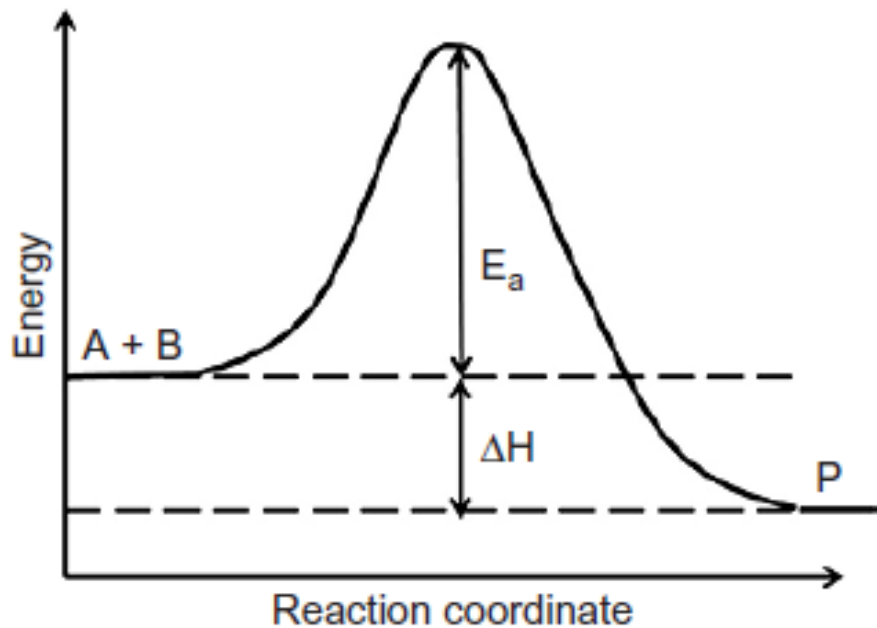
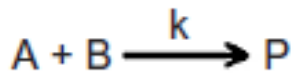
S = εντροπία – έχει κυρίως έννοια η μεταβολή της εντροπίας ΔS – η δυνατότητα της θερμικής ενέργειας ενός συστήματος να παράγει έργο ανά μονάδα θερμοκρασίας – συναρτάται με την αταξία ενός συστήματος – όσο υψηλότερη τόσο χαμηλότερη η δυνατότητα παραγωγής έργου

$$G = H - TS$$

Άρα η ελεύθερη ενέργεια Gibbs αποκαλύπτει τη δυνατότητα ενός συστήματος να παράξει έργο

Επίδραση της θερμοκρασίας – Εμπειρική εξίσωση του Arrhenius

- Σύμφωνα με τη **θεωρία των συγκρούσεων** (collision theory), τα μόρια πρέπει να συγκρούονται για να προκύψει μία χημική αντίδραση, αλλά μόνο ένα μέρος των συγκρουόμενων μορίων έχει **επαρκή ενέργεια και προσανατολισμό** για να προχωρήσει και να σχηματίσει προϊόντα.
- Η ελάχιστη ποσότητα ενέργειας που απαιτείται για να προχωρήσει μια αντίδραση ονομάζεται **ενέργεια ενεργοποίησης** (E_a).
- Η μέση κινητική ενέργεια των μορίων αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Όπως η θερμοκρασία αυξάνεται, ένα υψηλότερο κλάσμα μορίων θα έχει αρκετή ενέργεια για να ξεπεραστεί το εμπόδιο ενέργειας ενεργοποίησης. **Έτσι, η ταχύτητα της αντίδρασης (k) αυξάνεται και η αντίδραση προχωρά γρηγορότερα με αυξανόμενη θερμοκρασία.**



$$k = A \cdot e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

number of molecular collisions per second (pointing to k)
 number of molecular collisions per second with proper orientation (pointing to A)
 probability of successful collisions (pointing to $e^{\frac{-E_a}{RT}}$)

- Η εξίσωση του Arrhenius που συνδέει τη σταθερά της ταχύτητας με τη θερμοκρασία δίνεται από τη σχέση:

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}}$$



$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R \cdot T}$$

- Ισχύει ΜΟΝΟ μεταξύ 0-80 °C

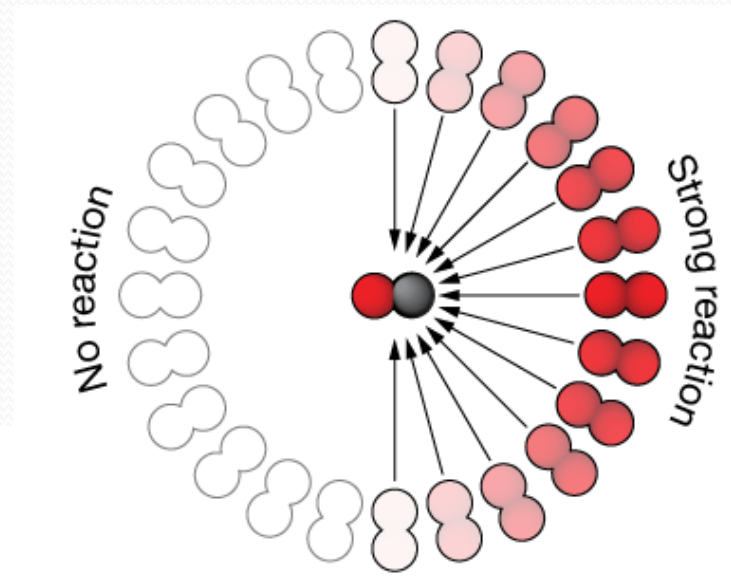
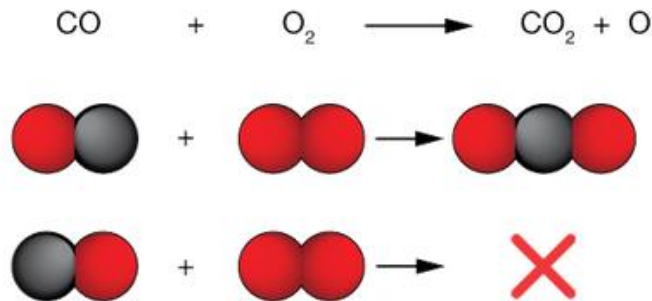
Χημική κινητική

Εξίσωση Arrhenius:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

Ενέργεια ενεργοποίησης
(πιθανότητα επαρκούς κινητικής
ενέργειας)

Προεκθετικός παράγοντας
(πιθανότητα σωστού
προσανατολισμού)



Θεωρία συγκρούσεων
(collision theory)

A = παράγοντας συχνότητας του Arrhenius – εξαρτάται από τις ενεργές (effective) μοριακές συγκρούσεις
σχετίζεται με το κλάσμα των μοριακών συγκρούσεων που διαθέτουν την σωστή ενέργεια και τον σωστό προσανατολισμό προκειμένου να οδηγήσουν σε αντίδραση
προσδιορίζεται πειραματικά

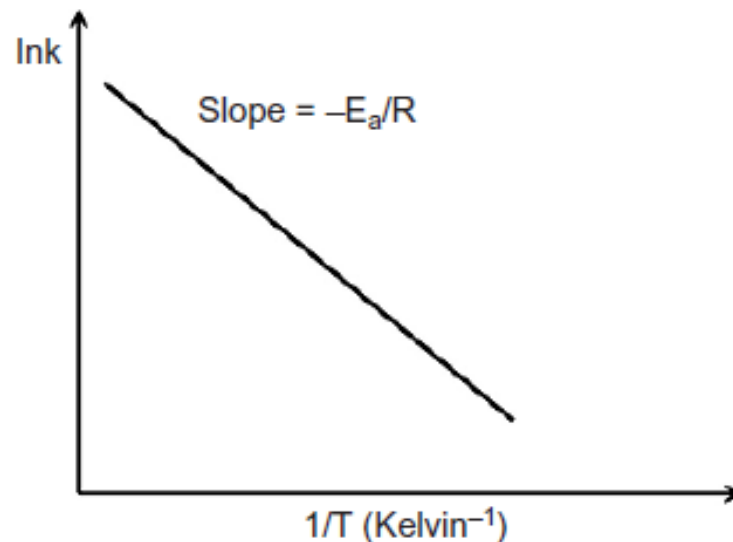
R = παγκόσμια σταθερά των αερίων

T = απόλυτη θερμοκρασία

E_a = ενέργεια ενεργοποίησης – το ενεργειακό φράγμα που πρέπει να ξεπεράσει μια αντίδραση προκειμένου να οδηγήσει σε προϊόντα

Υπολογισμός E_a από την κλίση (slope)

Εξίσωση πρώτης τάξης $y=ax+b$



Η τιμή της E_a είναι συχνά μεταξύ 50 και 100 kJ/mol (μεταξύ 12 και 24 kcal/mol) που δείχνει ότι η τιμή της k διπλασιάζεται -τριπλασιάζεται για κάθε αύξηση θερμοκρασίας 10 °C.

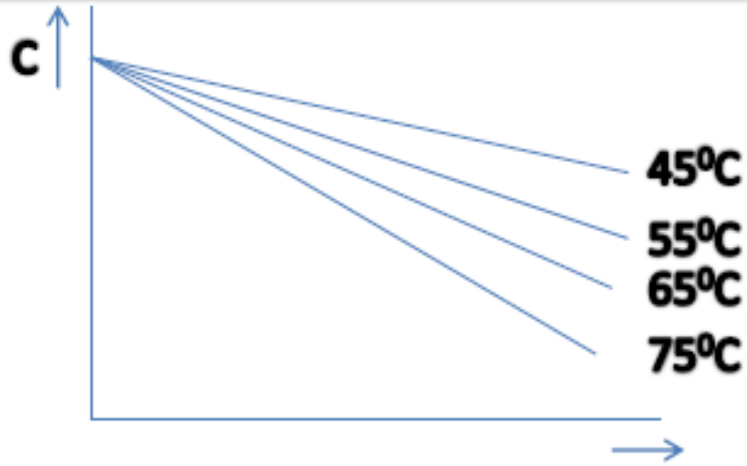
Για μια δεδομένη αντίδραση υπό δεδομένη κατάσταση αντίδρασης (δηλ., μέσο αντίδρασης, pH, κ.λπ.), μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ακόλουθες εξισώσεις για τον υπολογισμό τιμών k σε διαφορετικές θερμοκρασίες (διαιρώ κατά μέλη):

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = -\frac{E_a}{R} \left[\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right]$$
$$\ln \frac{k_2}{k_1} = -\frac{E_a(T_2 - T_1)}{RT_1T_2}$$

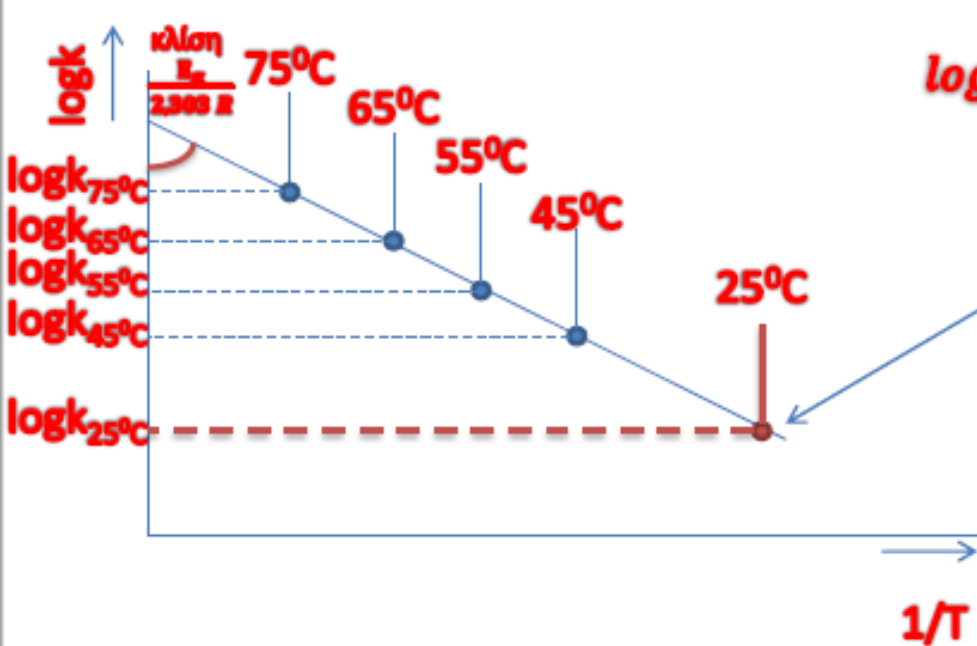
Έτσι, εάν η E_a είναι γνωστή και η σταθερά ταχύτητας (k_1) σε μια δεδομένη θερμοκρασία T_1 , τότε είναι δυνατόν να υπολογιστεί η k_2 στη θερμοκρασία T_2

Προσδιορισμός χρόνου ζωής (ημερομηνία λήξης)

1η μέθοδος Λογαριθμική μορφή της εξίσωσης Arrhenius



- Χρησιμοποιούνται τουλάχιστον τρεις θερμοκρασίες υψηλότερες από τη θερμοκρασία περιβάλλοντος
- Οι εξισώσεις σε κάθε θερμοκρασία μετασχηματίζονται σε γραμμικές π.χ. αν είναι α τάξης $C \propto t$, β τάξης $\log C \propto t$ κ.α.
- από την κλίση της ευθείας υπολογίζονται οι τιμές k για την κάθε θερμοκρασία π.χ. για αντιδράσεις α τάξης $\ln C = \ln C_0 - kt \rightarrow k = \frac{2.303}{t} (\log \frac{C_0}{C})$
- οι σταθερές π.χ k_{45} , k_{55} , k_{65} , k_{75} εκφράζονται ως $\log k$ και τοποθετούνται σε γραφική παράσταση $\log k$ vs $1/T$ (θυμηθείτε την εξίσωση $\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303 RT}$)



$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303 R T}$$

Μπορεί να υπολογιστεί η $\log k$ και η k σε οποιαδήποτε θερμοκρασία πχ 25°C

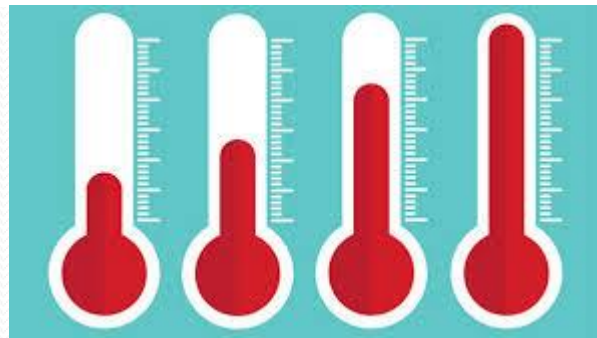
Αν υπολογιστεί η k υπολογίζεται και ο χρόνος ημιζωής $t_{1/2}$ και η ο χρόνος ζωής t_{90} ενός φαρμακευτικού προϊόντος

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \right)$$

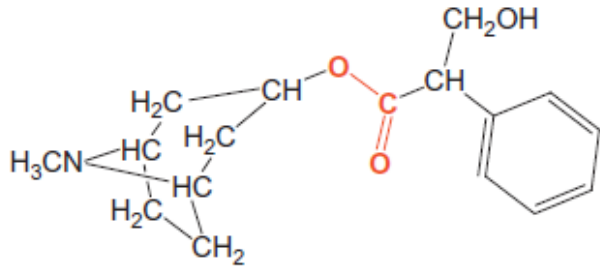
Για να εφαρμοστεί η εξίσωση πρέπει να υπολογιστεί η E_a

Υπολογίζεται αν ξέρουμε τις k_1 και k_2 στις T_1 και T_2 ή από την προηγούμενη προσέγγιση $\log k$ vs $1/T$

Από τη σχέση $\ln \frac{k_1}{k_2} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \right)$ μπορούμε στη συνέχεια να υπολογίσουμε την k σε οποιαδήποτε θερμοκρασία π.χ. θερμοκρασία περιβάλλοντος 25°C

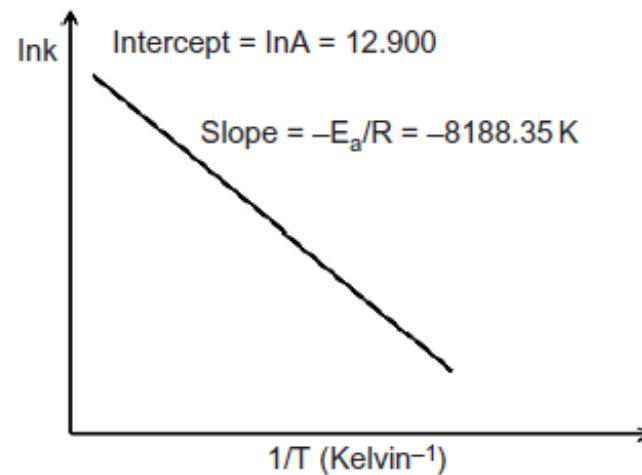


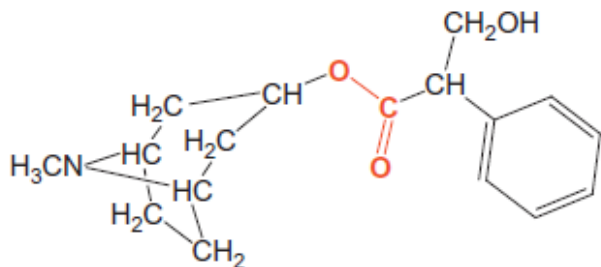
Η περίπτωση της **ατροπίνης** (υδρόλυση). Υπολογισμός E_a , $t_{1/2}$ και t_{90}



Temperature (°C)	k (min ⁻¹)
60	8.45 10 ⁻⁶
50	3.94 10 ⁻⁶
40	1.77 10 ⁻⁶

Temperature (°C)	Temperature (K)	1/T (K ⁻¹)	k (min ⁻¹)	lnk
60	333.15	3.002 10 ⁻³	8.45 10 ⁻⁶	-11.681
50	323.15	3,095 10 ⁻³	3.94 10 ⁻⁶	-12.444
40	313.15	3.193 10 ⁻³	1.77 10 ⁻⁶	-13.245





$$R = 8.3143 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1} = 1.9872 \text{ cal}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$E_a = \text{Slope} \times R \rightarrow$$

$$E_a = 68.08 \text{ kJ/mol} = 16.27 \text{ kcal/mol}$$

$$A = e^{\text{Intercept}} = 4.00 \cdot 10^5 \text{ min}^{-1}$$

Σύμφωνα με τον ορισμό, οι τιμές τόσο του A όσο και του E_a είναι ανεξάρτητες της θερμοκρασίας αλλά εξαρτώνται από τις συνθήκες αντίδρασης και μέσω των όπως το pH

25°C (298 K)

$$A = 4.00 \cdot 10^5 \text{ min}^{-1}$$

$$E_a = 68.08 \text{ kJ/mol}$$

EXPIRATION
DATE: - - - / - - - / - - -

$$k = 4.00 \cdot 10^5 \times e^{-\frac{68080}{8.3143 \cdot 298}} = 4.66 \cdot 10^{-7} \text{ min}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0.693}{4.66 \cdot 10^{-7}} = 1.487 \cdot 10^6 \text{ min} = 2.8 \text{ years}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{k_1} = \frac{0.105}{4.66 \cdot 10^{-7}} = 2.25 \cdot 10^5 \text{ min} = 156 \text{ days}$$

Τιμές Q_{10} και εκτίμηση του χρόνου ζωής

Οι παράγοντες Q_{10} εισήχθησαν για γρήγορη εκτίμηση του χρόνου ζωής όταν τα φάρμακα αποθηκεύονται σε διαφορετικές θερμοκρασίες αποθήκευσης (π.χ. θερμοκρασία δωματίου (25 °C), κρύο δωμάτιο (15 °C) και ψυγείο (5 °C))

Ο συντελεστής Q_{10} ορίζεται ως η σταθερή αύξηση του ρυθμού όταν η θερμοκρασία αυξάνεται κατά 10 K (ή 10 °C):

$$Q_{10} = \frac{k_{(T+10)}}{k_T}$$

$$Q_{10} = \frac{k_{(T+10)}}{k_T} = e^{-\frac{E_a}{R} \cdot \left(\frac{1}{T+10} - \frac{1}{T}\right)}$$

Η τιμή του Q_{10} είναι ανάλογη της E_a , που σημαίνει ότι το Q_{10} αυξάνεται με την αύξηση της E_a , αλλά είναι αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας, μειώνεται δηλαδή με την αύξηση της θερμοκρασίας όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

E_a (kJ/mol)	E_a (kcal/mol)	Q_{10}	
		20°C → 30°C	60°C → 70°C
50	12	2.0	1.7
85	20	3.1	2.4
100	24	3.9	2.9

Γενικά, οι τιμές της E_a κυμαίνονται από περίπου 50 έως 85 kJ/mol και τιμές πάνω από 100 kJ/mol είναι πολύ ασυνήθιστες στο φαρμακευτικό προϊόν. Έτσι, πηγαίνοντας από θερμοκρασία δωματίου σε θερμοκρασία ψυγείου, η τιμή μιας σταθεράς πρώτης τάξης θα μειωθεί και ο χρόνος ζωής θα αυξηθεί κατά ένα συντελεστή 2 έως 4 για κάθε μείωση 10 °C

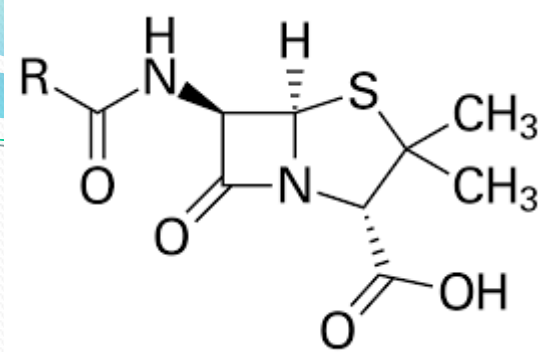
Επομένως ισχύει:

$$k_{T-10} = \frac{k_T}{Q_{10}}$$

$$t_{90_{T-10}} = t_{90_T} \cdot Q_{10}$$

$$t_{1/2_{T-10}} = t_{1/2_T} \cdot Q_{10}$$

Η περίπτωση της **πενικιλίνης**



Ένα μείγμα πενικιλίνης έχει χρόνο ζωής 10 ημέρες (days) όταν φυλάσσεται στο ψυγείο (5 °C). Κατά λάθος, το μείγμα αποθηκεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C) για τις πρώτες 24 ώρες πριν τοποθετηθεί σε ψυγείο. Πόσο μειώνεται η διάρκεια ζωής;

$$\text{Αν } Q_{10}=2 \quad t_{90T+20} = \frac{10 \text{ days}}{2 \cdot 2} = 2.5 \text{ days} \quad \text{στους } 25 \text{ }^\circ\text{C με } 1,5 \text{ days να απομένουν στους } 25 \text{ }^\circ\text{C}$$

1.5 days στους 25 °C αντιστοιχούν σε $t_{90T-20} = 1.5 \times 2 \times 2 = 6 \text{ days}$.

Συνολικά: $t_{90} = 1 + 6 = 7 \text{ days}$. Μειώθηκαν κατά 3 days.

Αν $Q_{10}=3$, μείωση κατά 8 ημέρες κτλ

Παράταση του χρόνου ζωής με αποθήκευση στο ψυγείο

Ένα υδατικό διάλυμα φαρμάκου παρασκευάστηκε σε φαρμακείο νοσοκομείου και η διάρκεια ζωής είναι γνωστό ότι είναι 7 ημέρες όταν το διάλυμα αποθηκεύεται σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C). Υπολογίστε τη διάρκεια ζωής κατά την αποθήκευση του διαλύματος στους 15 °C (κρύο δωμάτιο) και στους 8 °C (ψυγείο).

$$\text{Αν } Q_{10}=2$$

$$\text{ΣΤΟΥΣ } 15^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-10} = 7 \cdot 2 = 14 \text{ days. Σε } 5^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-20} = 7 \cdot 2 \cdot 2 = 28 \text{ days.}$$

$$\text{Αν } Q_{10}=3$$

$$\text{ΣΤΟΥΣ } 15^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-10} = 7 \cdot 3 = 21 \text{ day. Σε } 5^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-20} = 7 \cdot 3 \cdot 3 = 63 \text{ days.}$$

$$\text{Αν } Q_{10}=4$$

$$\text{ΣΤΟΥΣ } 15^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-10} = 7 \cdot 4 = 28 \text{ days. Σε } 5^{\circ}\text{C } t_{90\text{T}-20} = 7 \cdot 4 \cdot 4 = 112 \text{ days.}$$

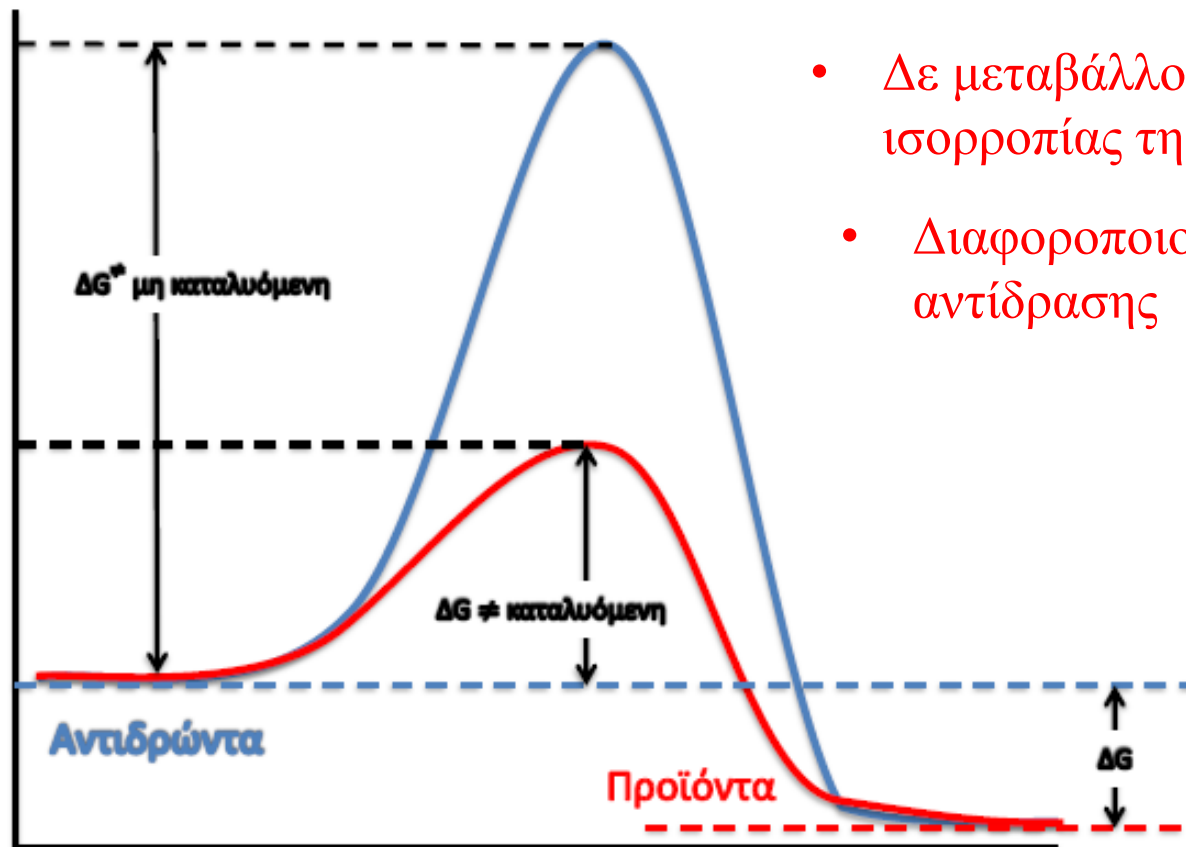
ΚΑΤΑΛΥΣΗ

Τι είναι καταλύτης?

Είναι πρόσθετες στις χημικές αντιδράσεις ουσίες που ενώ δεν υφίστανται οι ίδιες χημική μεταβολή αυξάνουν την ταχύτητα αντίδρασης

Πως δρουν?

Μειώνοντας την ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης



- Δε μεταβάλλουν τη θέση της ισορροπίας της αντίδρασης.
- Διαφοροποιούν το μηχανισμό της αντίδρασης

Κατάλυση και καταλύτες

Ομογενής κατάλυση

- Ο καταλύτες είναι μόρια – ιόντα σε ομογενές διάλυμα.
- Ειδική όξινη κατάλυση:
Ταχύτητα εξαρτάται από συγκέντρωση κατιόντων υδρογόνου κι όχι από συγκέντρωση άλλων οξέων Brønsted.
- Ειδική βασική κατάλυση:
Εξαρτάται από συγκέντρωση ιόντων υδροξυλίου.
- Γενική όξινη κατάλυση:
Ταχύτητα εξαρτάται από συγκέντρωση οποιουδήποτε οξέως (για παράδειγμα οξέως κατά Brønsted).
- Γενική βασική κατάλυση:
Ταχύτητα εξαρτάται από συγκέντρωση οποιουδήποτε μορίου μπορεί να δράσει ως δέκτης πρωτονίων (Brønsted).

Ετερογενής κατάλυση

- Οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια στερεών
- Έχει σχέση με φαινόμενα προσρόφησης αερίων – υγρών στην επιφάνεια του καταλύτη.