



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Κινητικές σχέσεις των αντιδράσεων



Ιωάννης Ντότσικας

Αν. Καθηγητής

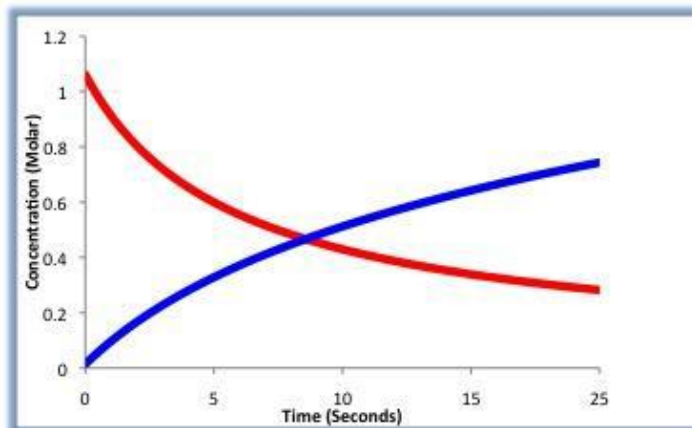
- Η ταχύτητα μίας αντίδρασης διάσπασης μπορεί να οριστεί ως ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης των αντιδρώντων ή προϊόντων:



Όπου τα a και b αντιπροσωπεύουν αριθμό μορίων, A και B τα αντιδραστήρια, και P το προϊόν.

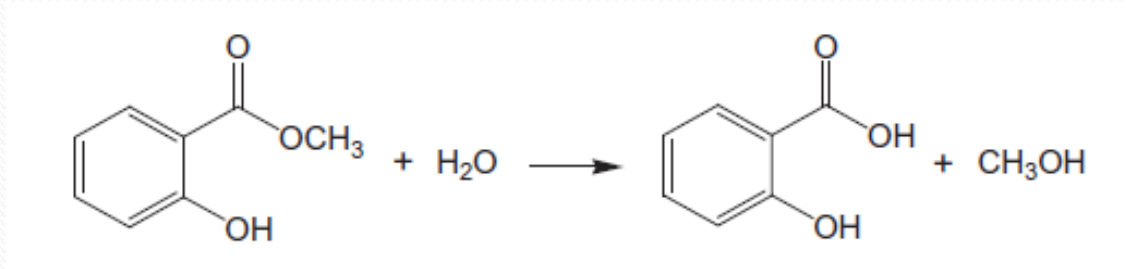
Ο ρυθμός εκφράζεται ως $-d[A]/dt$, $-d[B]/dt$ και $d[P]/dt$ (το αρνητικό πρόσημο δείχνει τη μείωση των συγκεντρώσεων)

Μονάδες: M/s , M/h , $mg/mL \cdot h$



Τάξη της αντίδρασης

Καλείται το άθροισμα των a και b (δηλαδή, ο αριθμός μορίων που συμμετέχουν στην αντίδραση)



Υδρόλυση σαλικυλικού μεθυλεστέρα:

➤ Η αντίδραση είναι 2ας τάξεως

Τάξη αντίδρασης

Το άθροισμα των στοιχειομετρικών συντελεστών των αντιδρώντων



Τάξη αντίδρασης $a+b$

Η ταχύτητα σχετίζεται με την τάξη της αντίδρασης και αν η τάξη είναι γνωστή μπορεί να προσδιοριστεί η σταθερά ταχύτητας k



$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k [A]^\alpha [B]^\beta$$

Η σταθερά K είναι:

- ι) ανεξάρτητη της συγκέντρωσης των αντιδρώντων*, αλλά
- ιι) εξαρτώμενη από τη θερμοκρασία

*ΓΙΑ ΚΛΕΙΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ Ο ΟΓΚΟΣ

Αντιδράσεις μηδενικής τάξης (zero order)

Μια αντίδραση μηδενικής τάξης είναι αυτή στην οποία η ταχύτητα είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του αντιδρώντος:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_0$$

Όπου k_0 η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης μηδενικής τάξης.

Παρόλο που οι «καθαρές» αντιδράσεις μηδενικής τάξης είναι μάλλον ασυνήθιστες, φαινόμενες (ή ψευδο) αντιδράσεις μηδενικής τάξης παρατηρούνται συχνά σε φαρμακευτικά προϊόντα, όπως εναιωρήματα φαρμάκων.

Υπό αυτές τις συνθήκες, η αποικοδόμηση του φαρμάκου ακολουθεί κινητική **πρώτης τάξης**, αλλά το στερεό φάρμακο που υπάρχει στο εναιώρημα διαλύεται και διατηρεί τη συγκέντρωση του διαλυμένου φαρμάκου ($[A]$) σταθερή

Αντιδράσεις μηδενικής τάξης (zero order)

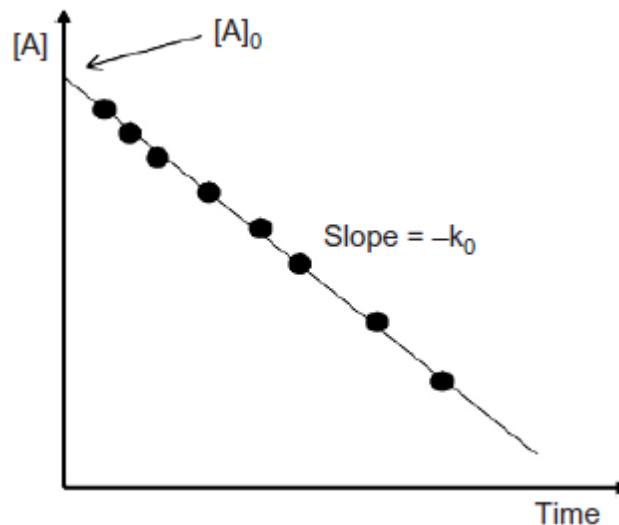
$$-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A] = k_0$$

Όπου k_1 η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης πρώτης τάξης.

Τελικά παίρνουμε:

$$[A] = [A]_0 - k_0 t$$

Όπου $[A]_0$ η συνολική συγκέντρωση τη χρονική στιγμή 0



Αντιδράσεις μηδενικής τάξης (zero order)

Ο χρόνος ημιζωής της αντίδρασης (χρόνος για τη μισή συγκέντρωση) και ο χρόνος ζωής του φαρμάκου (να παραμείνει το 90% της αρχικής) σε αντιδράσεις μηδενικής τάξης:

$$t_{1/2} = \frac{0.50[A]_0}{k_0}$$

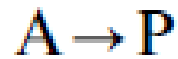
$$t_{90} = \frac{0.10[A]_0}{k_0}$$

Η k εκφράζεται σε $\frac{\text{mole}}{\text{L sec}}$



Αντιδράσεις πρώτης τάξης (first order)

Η ταχύτητα μιας αντίδρασης πρώτης τάξεως είναι ανάλογη της συγκέντρωσης **ενός** αντιδρώντος



$$-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[P]}{dt} = k_1[A]$$

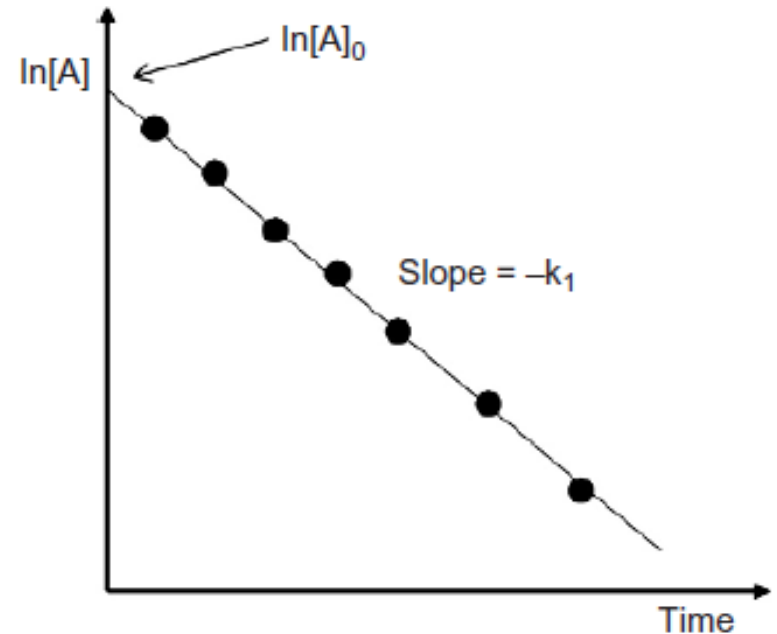
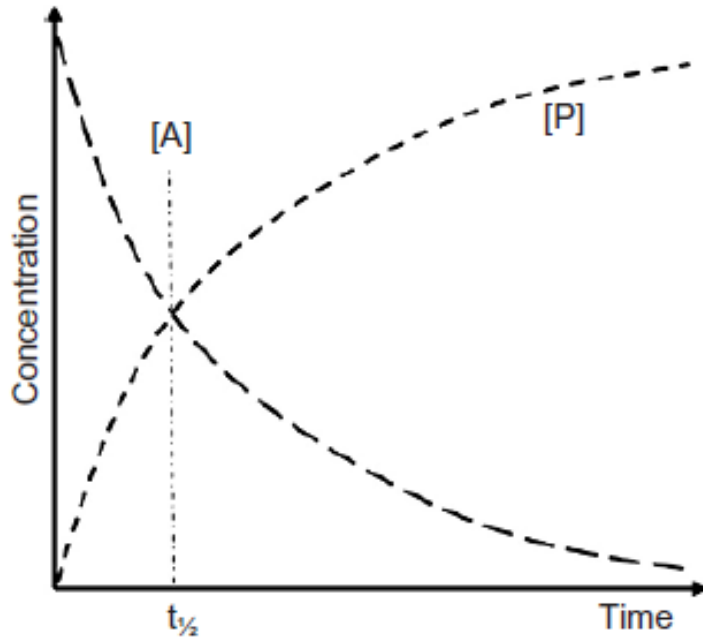
Όσο μειώνεται το αντιδρών, τόσο αυξάνεται το προϊόν

Αν μετασχηματίσουμε την εξίσωση και ολοκληρώσουμε έχουμε:

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$

$$\ln[A] = \ln[A]_0 - k_1 t$$

Αντιδράσεις πρώτης τάξης (first order)



Η συγκέντρωση της δραστικής συνεχώς μειώνεται, αρχικά με μεγάλη ταχύτητα, στη συνέχεια ελαττώνεται και τελικά βαίνει ασυμπτωματικά στον άξονα του χρόνου, μέχρι μηδενισμού σε άπειρο χρόνο

Αντιδράσεις πρώτης τάξης (first order)

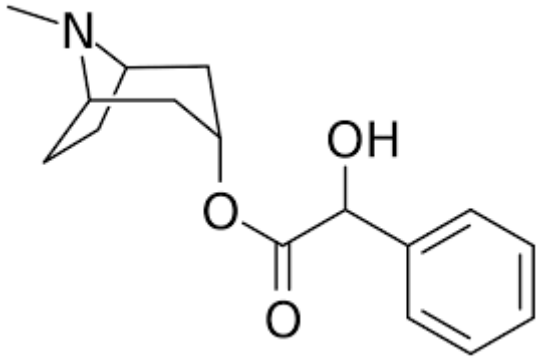
Ο χρόνος ημιζωής της αντίδρασης (χρόνος για τη μισή συγκέντρωση) και ο χρόνος ζωής του φαρμάκου (να παραμείνει το 90% της αρχικής) σε αντιδράσεις μηδενικής τάξης:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0.693}{k_1}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{k_1}$$

$$\text{με μονάδες } k = \frac{\text{moles L}^{-1}\text{sec}^{-1}}{\text{moles L}^{-1}} = \text{sec}^{-1}$$

Αντιδράσεις πρώτης τάξης (first order)



Οματροπίνη
(Υδρόλυση)

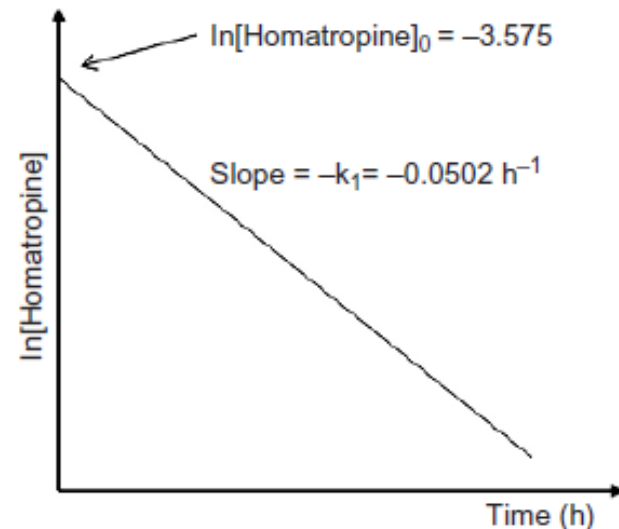
Time (h)	[Homatropine] (M)	ln[Homatropine]
1.4	0.026	-3.650
3.0	0.024	-3.730
6.0	0.021	-3.863
9.0	0.018	-4.017
12	0.015	-4.200
17	0.012	-4.423

$$A_0 = e^{-3,575} = 0,028 \text{ M}$$

$$k = 5,05 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0.693}{5.05 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}} = 13.7 \text{ h}$$

$$t_{90} = \frac{0.105}{k_1} = \frac{0.105}{5.05 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}} = 2.1 \text{ h}$$



Αντιδράσεις δεύτερης τάξης (second order)

Η ταχύτητα μιας αντίδρασης δεύτερης τάξεως είναι ανάλογη της συγκέντρωσης **δύο** αντιδρώντων



$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k_2[A][B]$$

Αν μετασχηματίσουμε την εξίσωση και ολοκληρώσουμε έχουμε:

$$\frac{1}{t([A]_0 - [B]_0)} \cdot \left[\ln \frac{[B]_0[A]}{[A]_0[B]} \right] = k_2$$

Αντιδράσεις δεύτερης τάξης (second order)

Αν $[A]=[B]$ τότε η σχέση απλοποιείται πολύ:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_2[A]^2$$

$$-\frac{d[A]}{[A]^2} = k_2 dt$$

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^2} = \int_0^t k_2 dt$$

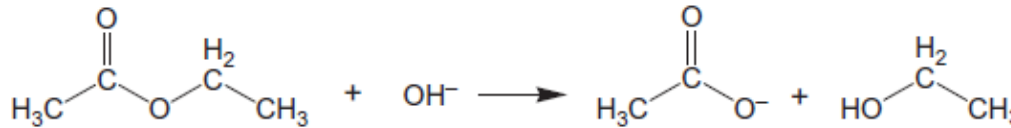
$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = k_2 t$$

$$t = \frac{1}{k_2} \left(\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} \right)$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{k_2[A]_0}$$

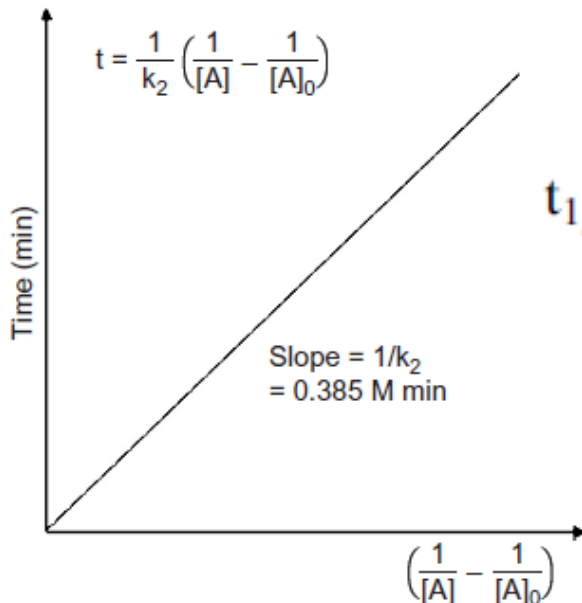
Αντιδράσεις δεύτερης τάξης (second order)

Υδρόλυση οξικού αιθυλεστέρα σε αλκαλικές συνθήκες (0,020 M και τα 2):



Time (min)	[ethyl acetate] (M)	$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0}$
0	0.020	—
20	0.011	40.91
40	0.007	92.86

$$\frac{1}{k_2} = 0.385 \text{ M min} \Rightarrow k_2 = 2.60 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$$

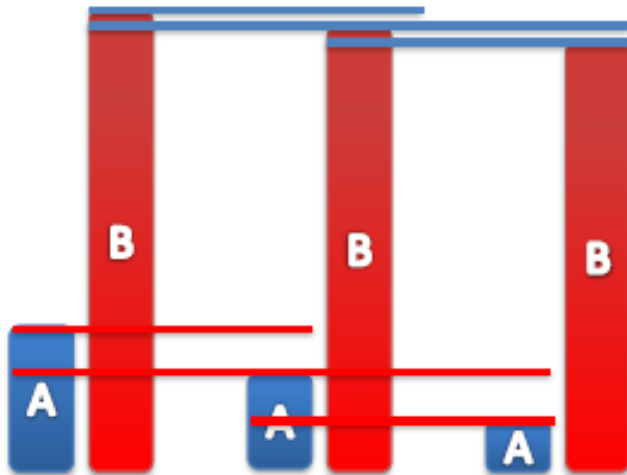


$$t_{1/2} = \frac{1}{k_2[A]_0} = \frac{1}{2.60 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1} \cdot 0.020 \text{ M}} = 19.2 \text{ min}$$

Συνήθως δεύτερης τάξης αντιδράσεις → προσεγγίζονται συχνά ως ψευδοπρώτης τάξης



Αν η συγκέντρωση του B παραμένει πρακτικά σταθερή...



Η συγκέντρωση του B μεταβάλλεται κατά 1%
Η συγκέντρωση του A μεταβάλλεται κατά 70%

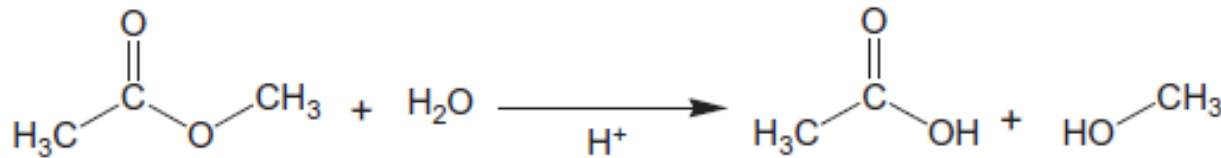
$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k [A][B] = \boxed{k[B][A]} = (k[B])[A] = k'[A]$$

↓
Ψευδοσταθερά k'

Η αντίδραση είναι με πολύ καλή προσέγγιση πρώτης τάξης

Αντιδράσεις τρίτης τάξης (third order)

Η όξινα καταλυόμενη υδρόλυση εστέρα είναι μία περίπτωση αντίδρασης τρίτης τάξης:



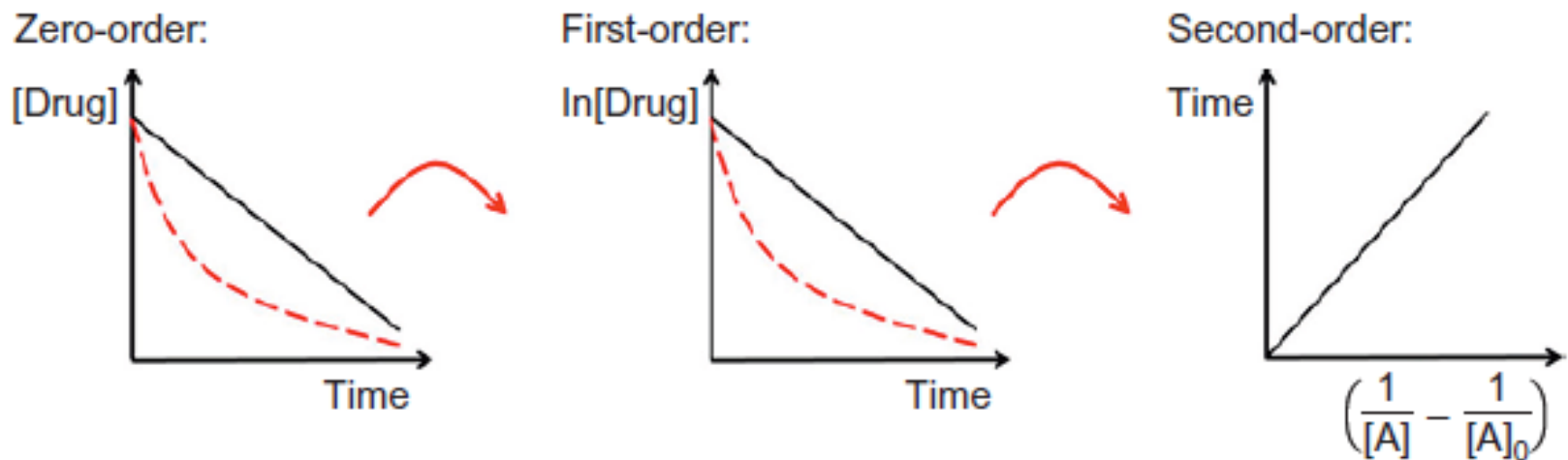
$$-\frac{d[\text{Ester}]}{dt} = k_3[\text{Ester}][\text{H}^+][\text{H}_2\text{O}]$$

Ωστόσο, επειδή η συγκέντρωση του νερού είναι πρακτικά σταθερή, το γινόμενο $k_3 * [\text{H}_2\text{O}]$ είναι επίσης σταθερό και ίσο με k_2 . Η k_2 είναι η φαινόμενη ή ψευδο-σταθερά 2^{ης} τάξης.

$$-\frac{d[\text{Ester}]}{dt} = k_3[\text{Ester}][\text{H}^+][\text{H}_2\text{O}] = k_2[\text{Ester}][\text{H}^+]$$

Πειραματικός προσδιορισμός της τάξης της αντίδρασης

Ο καλύτερος τρόπος για να προσδιοριστεί η τάξη της αντίδρασης είναι να απεικονιστούν τα δεδομένα κατά σειρά σύμφωνα με τις εξισώσεις της μηδενικής, πρώτης και δεύτερης τάξης.



Και ανάλογα με την προσαρμογή υπολογίζεται η τάξη της αντίδρασης

Πειραματικός προσδιορισμός της τάξης της αντίδρασης

Μηδενικής τάξης → η συγκέντρωση του δ.σ. είναι γραμμική συνάρτηση του χρόνου

$$C \propto t$$

Πρώτης τάξης → log συγκέντρωσης του δ.σ. είναι γραμμική συνάρτηση του χρόνου

$$\log C \propto t$$

Δεύτερης τάξης → το αντίστροφο της συγκέντρωσης του δ.σ. είναι γραμμική συνάρτηση του χρόνου

$$\frac{1}{C} \propto t$$

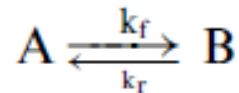
Τρίτης τάξης → το αντίστροφο τετράγωνο της συγκέντρωσης του δ.σ. είναι γραμμική συνάρτηση του χρόνου

$$\frac{1}{C^2} \propto t$$

C η συγκέντρωση του δ.σ.

Αντιδράσεις διπλής κατεύθυνσης

Η απλούστερη περίπτωση που η αντίδραση προχωρά με κινητική πρώτης τάξης και προς τις 2 κατευθύνσεις:



$$-\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = k_f[A] - k_r[B]$$

$$t = 0: \quad [A] = [A]_0 \neq 0 \quad \text{and} \quad [B] = [B]_0 = 0$$

$$t = t: \quad [A] = [A] \quad \text{and} \quad [B] = [A]_0 - [A]$$

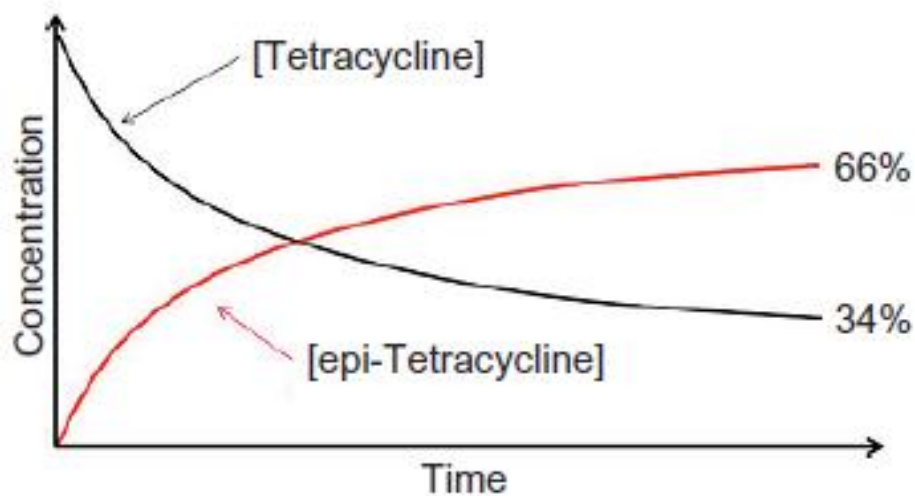
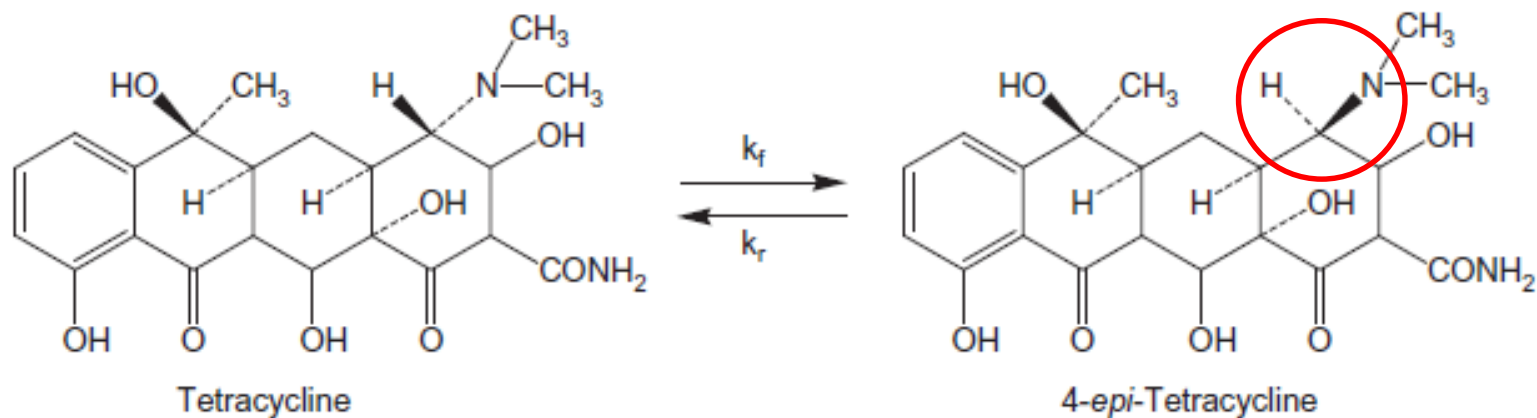
$$t = \rightarrow \infty: \quad [A] = [A]_{eq} \quad \text{and} \quad [B] = [B]_{eq}$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_f[A] - k_r[B] = k_f[A] - k_r([A]_0 - [A]) = (k_f + k_r)[A] - k_r[A]_0$$

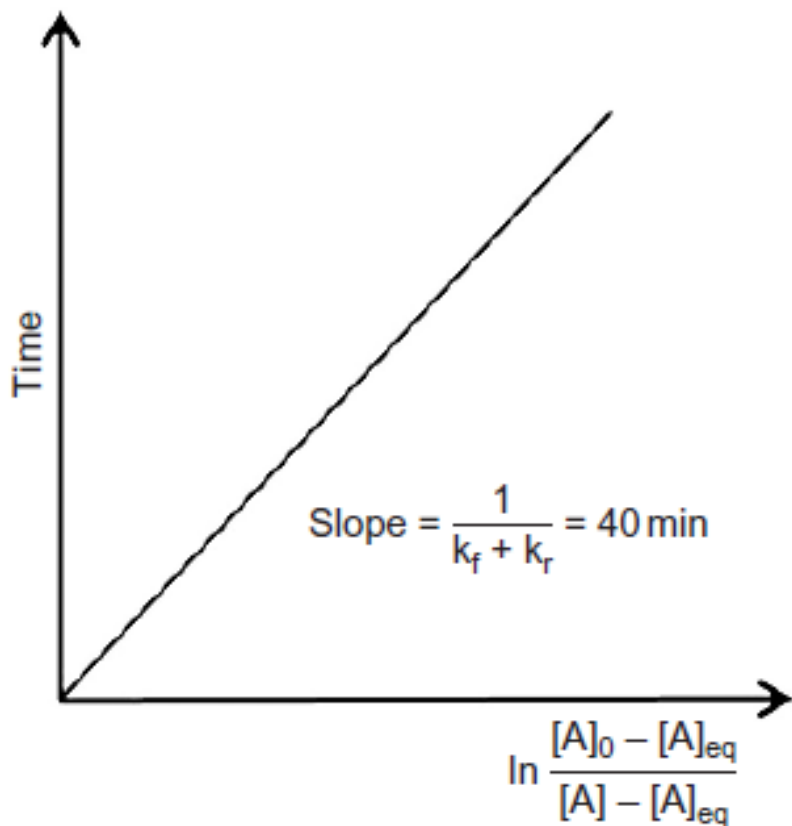
$$t = \frac{1}{(k_f + k_r)} \ln \frac{[A]_0 - [A]_{eq}}{[A] - [A]_{eq}}$$

Αντιδράσεις διπλής κατεύθυνσης

- Επιμερισμός τετρακυκλίνης σε αυξημένη θερμοκρασία



Αντιδράσεις διπλής κατεύθυνσης



$$k_f + k_r = 2.50 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

$$K = \frac{[\text{epi-Tet}]_{eq}}{[\text{Tet}]_{eq}} = \frac{66}{34} = 1.941 = \frac{k_f}{k_r}$$

$$k_f = 1.941 \times k_r$$

$$k_f + k_r = 2.50 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$



$$k_r = 8.50 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1} \text{ and } k_f = 1.65 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

Παράλληλες αντιδράσεις

Μερικές φορές οι αντιδράσεις προχωράνε προς 2 ή περισσότερες κατευθύνσεις:



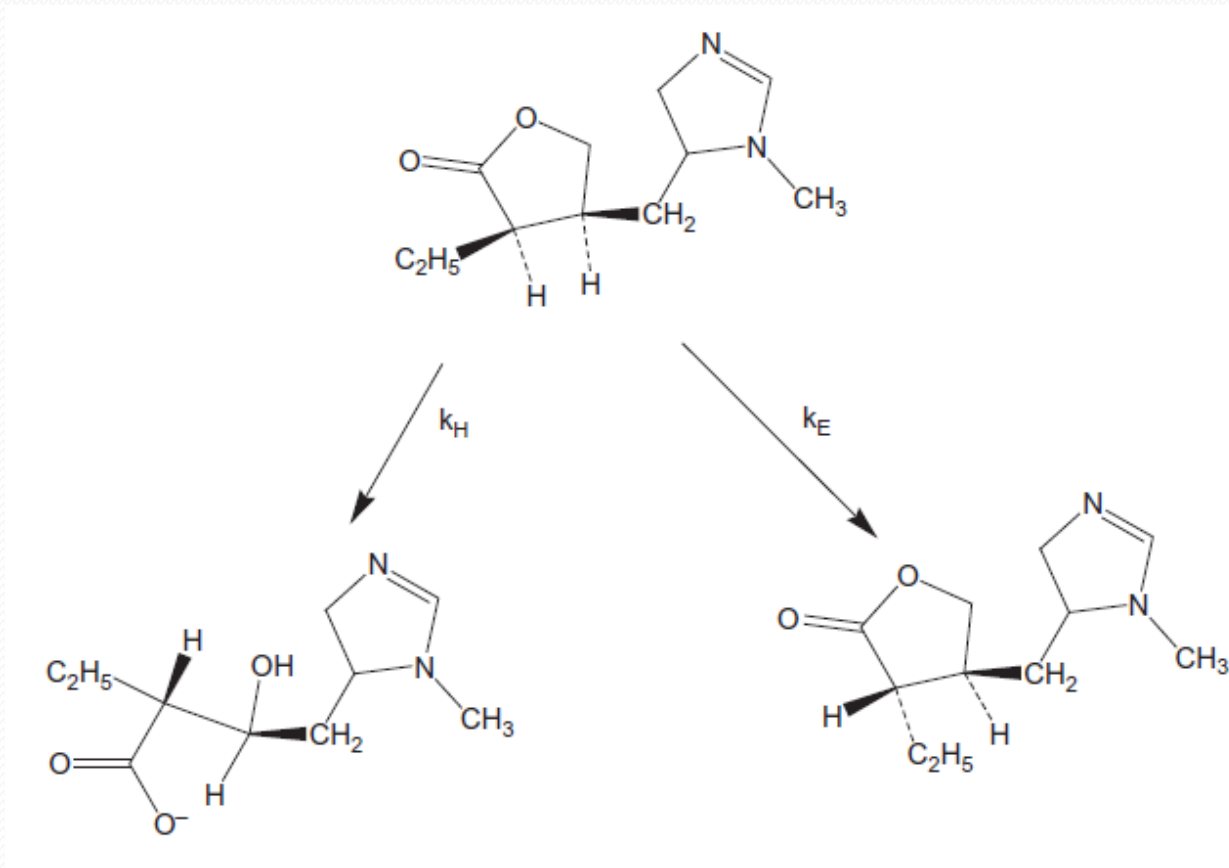
$$-\frac{d[X]}{dt} = \frac{d[A]}{dt} + \frac{d[B]}{dt} = k_A[X] + k_B[X] = (k_A + k_B)[X] = k_{\text{exp}}[X]$$

$$k_A = k_{\text{exp}} \frac{[A]}{[A] + [B]}$$

$$k_B = k_{\text{exp}} \frac{[B]}{[A] + [B]}$$

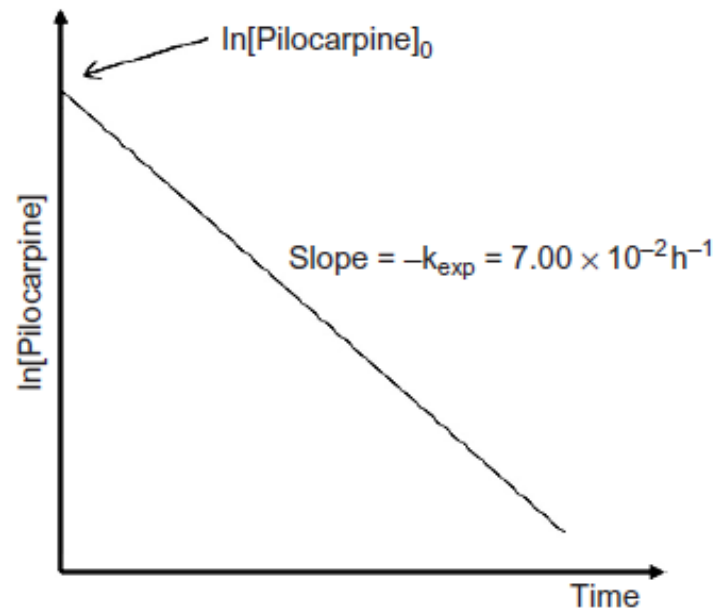
Παράλληλες αντιδράσεις

- Διάσπαση πιλοκαρπίνης (επιμερισμός και υδρόλυση)



Παράλληλες αντιδράσεις

Σε pH=10 και θερμοκρασία 25 °C



$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{Pilocarpine}]}{dt} &= k_A[\text{Pilocarpine}] + k_B[\text{Pilocarpine}] = k_{\text{exp}}[\text{Pilocarpine}] \\ &= 7.00 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}[\text{Pilocarpine}] \end{aligned}$$

Παράλληλες αντιδράσεις

Αν η σχέση οξέος : επιμερές βρέθηκε από μέθοδο HPLC 8 : 2

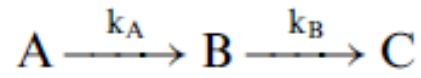
$$\frac{[\text{Pilocarpine acid}]}{[\text{Pilocarpine acid}] + [\text{epi-Pilocarpine}]} = 0.80$$

$$k_H = k_{\text{exp}} \cdot 0.80 = 7.00 \times 10^{-2} \cdot 0.80 = 5.6 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$k_E = k_{\text{exp}} \cdot 0.20 = 7.00 \times 10^{-2} \cdot 0.20 = 1.4 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

Συνεχόμενες αντιδράσεις

Η απλούστερη περίπτωση αποτελείται από 2 συνεχόμενες (σε σειρά) αντιδράσεις πρώτης τάξης



$$-\frac{d[A]}{dt} = k_A[A]$$



$$[A] = [A]_0 e^{-k_A t}$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_A[A] - k_B[B]$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_B[B]$$

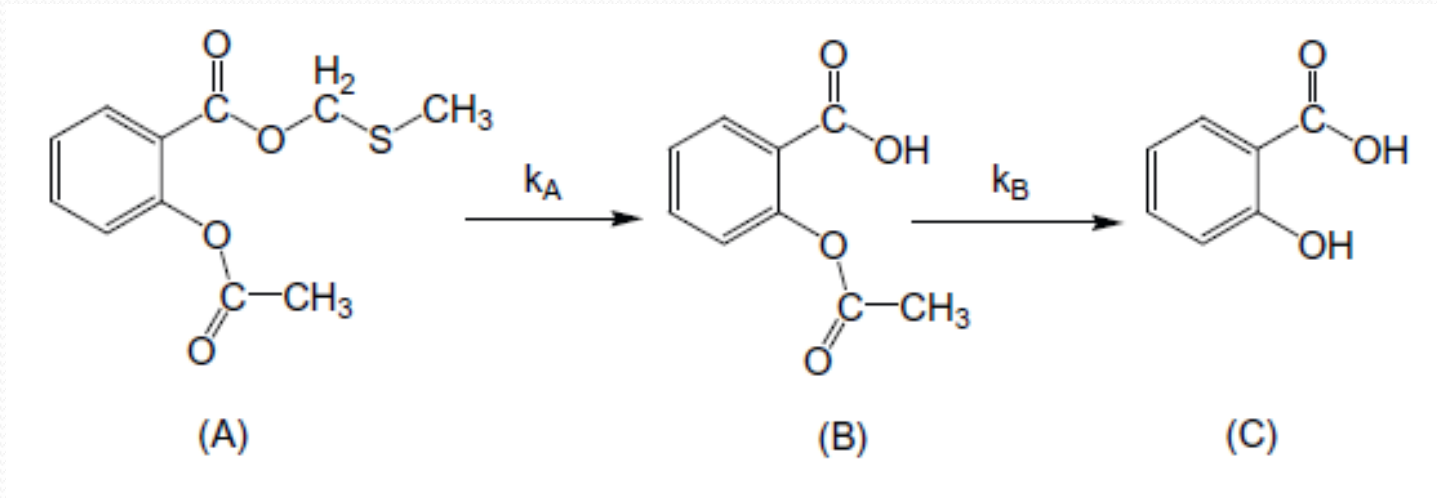
$$\frac{d[B]}{dt} = k_A[A]_0 e^{-k_A t} - k_B[B]$$

$$[B] = \frac{k_A[A]_0}{(k_B - k_A)} (e^{-k_A t} - e^{-k_B t})$$

$$[A]_0 = [A] + [B] + [C]$$

Συνεχόμενες αντιδράσεις

- Διάσπαση προφαρμάκου ασπιρίνης (2 συνεχόμενες υδρολύσεις)



Σε $\text{pH} = 8$ και θερμοκρασία $51\text{ }^\circ\text{C}$, το 94% του προφαρμάκου έχει υδρολυθεί

$$k_A = 6.10 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

$$k_B = 2.14 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{6.10 \times 10^{-2}} = 11.36 \text{ min} \approx 11 \text{ min}$$

Συνεχόμενες αντιδράσεις

- Διάσπαση προφαρμάκου ασπιρίνης (στα 11 min ισχύει:)

$$[A] = [A]_0 e^{-k_A t} = 100 \times e^{-6.10 \times 10^{-2} \times 11} = 100 \times 0.51 = 51\%$$

$$[B] = \frac{6.10 \times 10^{-2} \times 100}{(2.14 \times 10^{-3} - 6.10 \times 10^{-2})} (e^{-6.10 \times 10^{-2} \times 11} - e^{-2.14 \times 10^{-3} \times 11})$$
$$= -103.64 \times (0.5111 - 0.9767) = 48\%$$

$$[C] = [A]_0 - [A] - [B] = 100 - 51 - 48 = 1\%$$

$$t_{\max} = \frac{\ln(k_A/k_B)}{k_A - k_B} = \frac{\ln(6.10 \times 10^{-2}/2.14 \times 10^{-3})}{6.10 \times 10^{-2} - 2.14 \times 10^{-3}} = 56.7 \text{ min}$$

$$[B]_{\max} = [A]_0 \left(\frac{k_A}{k_B} \right)^{\frac{k_B}{k_A - k_B}} = 100 \left(\frac{6.10 \times 10^{-2}}{2.14 \times 10^{-3}} \right)^{\frac{2.14 \times 10^{-3}}{6.10 \times 10^{-2} - 2.14 \times 10^{-3}}}$$
$$= 100 \times 28.5^{0.0364} \approx 100\%$$

