

Κεφάλαιο 1

Στερεά

Επισκόπηση

Στο κεφάλαιο αυτό:

θα εξετάσουμε τους διάφορους τύπους της θεμελιώδους κυψελίδας από την οποία αποτελούνται οι κρύσταλλοι και το πώς το κρυσταλλικό πλέγμα μπορεί να περιγραφεί χρησιμοποιώντας το σύστημα των δεικτών Miller
θα δούμε πώς η εξωτερική εμφάνιση των κρυστάλλων μπορεί να περιγραφεί με βάση τη φυσική τους κατάσταση και θα εξετάσουμε τους διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσική κατάσταση του κρυστάλλου
θα πραγματευτούμε τον σχηματισμό πολύμορφων και ένυδρων κρυστάλλων μερικών φαρμάκων και θα εξετάσουμε τις φαρμακευτικές συνέπειες
θα εξετάσουμε τη διαδικασία της διαβροχής των στερεών και τη σημασία της γωνίας επαφής στην περιγραφή της διαβρεξιμότητας
θα εξετάσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό διάλυσης των φαρμάκων και το πώς η διαλυτότητα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί με τη δημιουργία ευθηκτικών μειγμάτων.

Κρυσταλλική δομή και εξωτερική εμφάνιση

Όλοι οι κρύσταλλοι αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες που αποκαλούνται *θεμελιώδεις κυψελίδες*.

Όλες οι θεμελιώδεις κυψελίδες σε έναν συγκεκριμένο κρύσταλλο έχουν το ίδιο μέγεθος και περιέχουν τον ίδιο αριθμό μορίων ή ιόντων διαταγμένων με τον ίδιο τρόπο.

Υπάρχουν επτά πιθανές θεμελιώδεις κυψελίδες (Σχήμα 1.1): κυβική, εξαγωνική, τριγωνική (ή ρομβοεδρική), τετραγωνική, ορθορομβική, μονοκλινής και τρικλινής. Κάποιες από αυτές μπορεί να είναι και βασικοκεντρωμένες [end-centred] (μονοκλινής και ορθορομβική), ενδοκεντρωμένες [body-centred] (κυβική, τετραγωνική και ορθορομβική) ή εδροκεντρωμένες [face-centred] (κυβική και ορθορομβική), δημιουργώντας συνολικά ένα σύνολο 14 πιθανών θεμελιωδών κυψελίδων, οι οποίες καλούνται *πλέγματα Bravais* (Σχήμα 1.2).

Τα διάφορα επίπεδα ενός κρυστάλλου μπορούν να περιγραφούν χρησιμοποιώντας το σύστημα των *δεικτών Miller* (Σχήμα 1.3). Οι γενικοί κανόνες για την εφαρμογή του συστήματος αυτού είναι οι εξής:

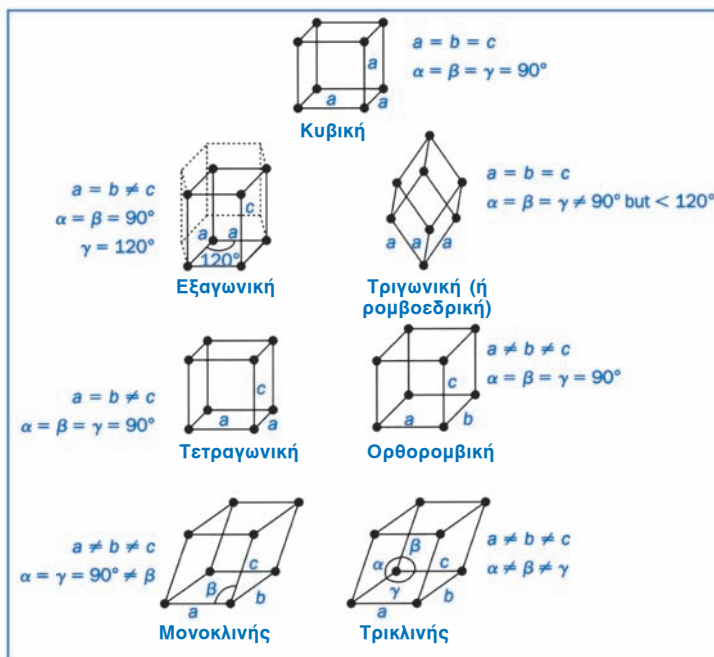
- Προσδιορίζονται τα σημεία τομής του επιπέδου στους άξονες a , b και c σε μονάδες μήκους της θεμελιώδους κυψελίδας.

Βασικά σημεία

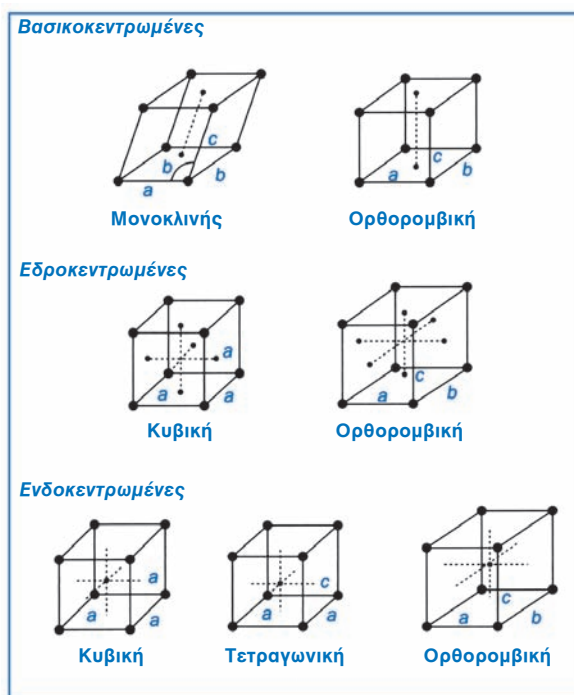
Το κρυσταλλικό πλέγμα αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες που ονομάζονται θεμελιώδεις κυψελίδες, από τις οποίες υπάρχουν μόνο 14 πιθανοί τύποι.

Τα διάφορα επίπεδα του κρυσταλλικού πλέγματος μπορούν να περιγραφούν χρησιμοποιώντας το σύστημα δεικτών Miller.

Η κρυσταλλική κατάσταση εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης και επηρεάζει τις ιδιότητες του σκευάσματος του κρυστάλλου.

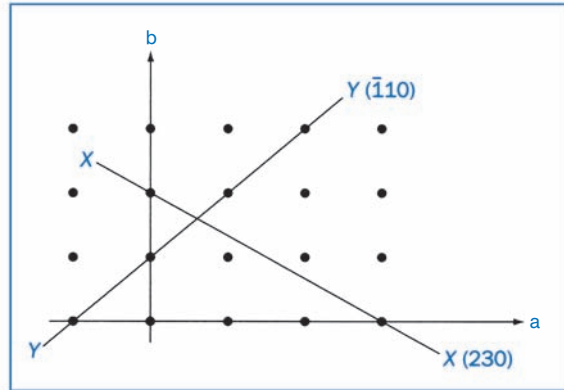


Σχήμα 1.1 Οι επτά πιθανές θεμελιώδεις κυψελίδες.



Σχήμα 1.2 Παραλλαγές της θεμελιώδους κυψελίδας.

Σχήμα 1.3 Οι δείκτες Miller για δύο επίπεδα σε δισδιάστατο πλέγμα.



- Λαμβάνονται τα αντίστροφα των σημείων τομής.
- Απαλείφονται οι παρανομαστές πολλαπλασιάζοντας με το ελάχιστο κοινό πολλαπλάσιο.
- Οι αριθμοί διαιρούνται με τον μέγιστο κοινό διαιρέτη.
- Οι αρνητικοί αριθμοί γράφονται με μία παύλα πάνω από τον αριθμό.
- Το αποτέλεσμα εκφράζεται με μορφή τριψήφιου αριθμού, π.χ. 101.

Η εξωτερική εμφάνιση ενός κρυστάλλου περιγράφεται από το συνολικό του σχήμα ή τη *φυσική κατάσταση* του, για παράδειγμα βελονοειδής, πρισματική ή πινακοειδής. Η φυσική κατάσταση του κρυστάλλου επηρεάζει:

την ικανότητα έγχυσης ενός εναιωρήματος που περιέχει ένα φάρμακο σε κρυσταλλική μορφή – οι πινακοειδείς κρύσταλλοι εγχύονται ευκολότερα μέσω λεπτής βελόνας από τους βελονοειδείς κρυστάλλους

τις ιδιότητες ροής του φαρμάκου σε στερεά μορφή – κρύσταλλοι ίσων διαστάσεων έχουν καλύτερες ιδιότητες ροής και χαρακτηριστικά συμπίεσης απ' ό,τι οι βελονοειδείς κρύσταλλοι, καθιστώντας τους πιο κατάλληλους για δισκιοποίηση.

Η φυσική κατάσταση του κρυστάλλου εξαρτάται από τις συνθήκες κρυστάλλωσης, όπως ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε, η θερμοκρασία και η συγκέντρωση και η παρουσία προσμείξεων. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες που υπάρχουν στο διαλυτικό μέσο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του κρυστάλλου μπορούν να μεταβάλουν την κρυσταλλική δομή με προσρόφηση τους στις επιφάνειες ανάπτυξης του κρυστάλλου.

Πολυμορφισμός

Όταν υπάρχει πολυμορφισμός τα μόρια διατάσσονται με διαφορετική οργάνωση στον κρύσταλλο. Μπορεί

Παρατηρήσεις

Σημειώστε ότι:

Όσο μικρότερος είναι ο αριθμός στον δείκτη Miller για τον συγκεκριμένο άξονα τόσο πιο παράλληλο είναι το επίπεδο στον άξονα αυτό.

Η τιμή μηδέν δείχνει ότι το επίπεδο είναι παράλληλο προς τον άξονα αυτό.

Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης Miller τόσο πιο κάθετο είναι το επίπεδο στον άξονα αυτό.

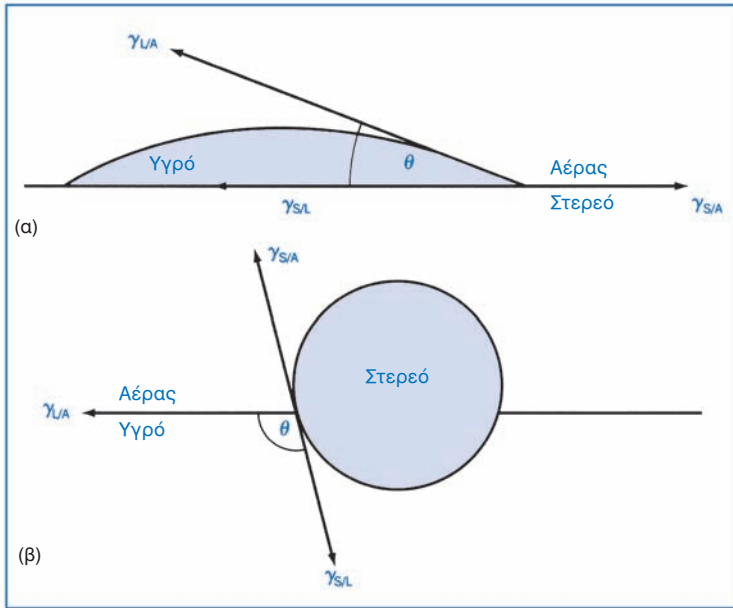
Παρατήρηση

Η φυσική κατάσταση συμβάλλει στη συνολική περιγραφή του σχήματος του κρυστάλλου γενικά, έτσι για παράδειγμα οι βελονοειδείς κρύσταλλοι μπορεί να έχουν μεγάλο αριθμό επιφανειών ή να είναι πολύ απλοί.

Βασικά σημεία

Οι κρύσταλλοι μερικών φαρμάκων μπορούν να βρίσκονται σε περισσότερες από μία πολυμορφικές μορφές ή ως διαφορετικές επιδιαλυτωμένες μορφές.

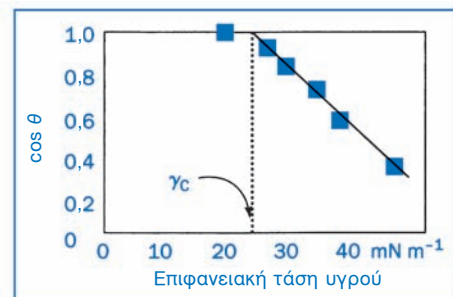
Τα πολύμορφα και οι επιδιαλυτωμένες μορφές του ίδιου φαρμάκου έχουν διαφορετικές ιδιότητες και μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα κατά τη μορφοποίηση, την ανάλυση και την απορρόφηση.



Σχήμα 1.4 Ισορροπία μεταξύ των δυνάμεων που επιδρούν (α) σε μία σταγόνα πάνω σε μια στερεά επιφάνεια και (β) σε ένα μερικώς βυθισμένο στερεό.

κή τάση που τοποθετούνται σε μια επίπεδη, χωρίς πόρους επιφάνεια του επιλεγμένου στερεού. Η προέκταση του γραφήματος της γωνίας θ έναντι της επιφανειακής τάσης (διάγραμμα Zisman) μέχρι την τιμή $\cos \theta = 1$ (δηλαδή στο $\theta = 0$) (Σχήμα 1.5) δίνει την τιμή του γ_c . Μόνο τα υγρά ή τα διαλύματα που έχουν επιφανειακή τάση μικρότερη από γ_c διαβρέχουν την επιφάνεια, συνεπώς στερεά όπως στερεοί υδατάνθρακες και κηροί που έχουν μικρή κρίσιμη επιφανειακή τάση διαβρέχονται μόνο από διαλύματα με μικρή επιφανειακή τάση. Περισσότερο πολικά στερεά όπως το νάιλον και η κυτταρίνη έχουν μεγαλύτερες τιμές γ_c και επομένως διαβρέχονται ευκολότερα. Το ανθρώπινο δέρμα έχει γ_c 22–30 mN m^{-1} και γι' αυτό στα πλύματα (lotions) για εφαρμογή στο δέρμα προστίθενται συνήθως επιφανειοδραστικές ουσίες ώστε να εξασφαλίζεται κατάλληλη διαβροχή.

Σχήμα 1.5 Προσδιορισμός της κρίσιμης επιφανειακής τάσης διαβροχής γ_c από το διάγραμμα των συνημιτόνων της γωνίας επαφής έναντι της επιφανειακής τάσης.



Η διαβροχή μιας κόνωσης όταν αρχικά εμβαπτίζεται σε ένα υγρό αναφέρεται ως *διαβροχή εμβάπτισης* (μόλις βυθιστεί, η διαδικασία διαβροχής εξάπλωσης καθίσταται σημαντική).

Η αποτελεσματικότητα της διαβροχής εμβάπτισης μπορεί να συσχετιστεί με τη γωνία επαφής που το στερεό σχηματίζει με τη διεπιφάνεια υγρού-αέρα (Σχήμα 1.4β).

Γωνίες επαφής μεγαλύτερες από 90° δείχνουν προβλήματα διαβροχής, για παράδειγμα όταν οι ενώσεις είναι μορφοποιημένες ως εναιωρήματα.

Παραδείγματα πολύ υδρόφοβων (μη διαβρέξιμων) ενώσεων είναι το στεατικό μαγνήσιο και αργίλιο, το σαλικυλικό οξύ, η φαινυλοβουταζόνη και η παλμιτική χλωραμφενικόλη.

Η συνήθης μέθοδος για τη βελτίωση της διαβρεξιμότητας είναι η ενσωμάτωση επιφανειοδραστικών ουσιών στην τελική φαρμακοτεχνική μορφή. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες δεν μειώνουν μόνο το $\gamma_{L/A}$ αλλά προσροφώνται και στην επιφάνεια της κόνωσης, μειώνοντας έτσι το $\gamma_{S/L}$. Και τα δύο αυτά αποτελέσματα μειώνουν τη γωνία επαφής και βελτιώνουν την ευκολία διασποράς της κόνωσης.

Διάλυση των φαρμάκων

Ο ρυθμός διάλυσης των στερεών περιγράφεται από την εξίσωση *Noyes-Whitney*:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{DA}{\delta}(c_s - c)$$

όπου dw/dt είναι ο ρυθμός αύξησης της ποσότητας του υλικού στο διάλυμα που διαλύεται από το στερεό, c_s είναι η διαλυτότητα κορεσμού του φαρμάκου στο διάλυμα στη στιβάδα διάχυσης και c είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στον κύριο όγκο του διαλύματος, A είναι η επιφάνεια των επιδιαλυτωμένων σωματιδίων που εκτίθεται στον διαλύτη, δ είναι το πάχος της στιβάδας διάχυσης και D είναι ο συντελεστής διάχυσης της διαλυμένης ουσίας. Στο Σχήμα 1.6 παρουσιάζεται σχηματικά η διάλυση από ένα στερεό σωματίδιο στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η εξίσωση *Noyes-Whitney* προβλέπει:

ελάττωση του ρυθμού διάλυσης λόγω της αύξησης του D όταν το ιξώδες του μέσου αυξάνεται

αύξηση του ρυθμού διάλυσης εάν το μέγεθος του σωματιδίου ελαττωθεί με λεπτό διαμερισμό λόγω της αύξησης του A

αύξηση του ρυθμού διάλυσης με ανάδευση στο έντερο ή σε φιάλη λόγω ελάττωσης του δ

αύξηση του ρυθμού διάλυσης όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου ελαττώνεται με πρόσληψη υγρού και με απομάκρυνση του φαρμάκου με κατανομή ή απορρόφηση

μεταβολή του ρυθμού διάλυσης όταν μεταβάλλεται το c_s με μεταβολή του pH (εάν το φάρμακο είναι ασθενής ηλεκτρολύτης).

Εξάχνωση και λυοφιλοποίηση

Η διαδικασία κατά την οποία τα στερεά μεταβαίνουν άμεσα από τη στερεά φάση στην αέρια φάση αναφέρεται ως *εξάχνωση*.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Ποια θεμελιώδης κυψελίδα χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους;

$$\begin{cases} a \neq b \neq c \\ \alpha = \gamma = 90^\circ \\ \beta \neq 90^\circ \end{cases}$$

- α. τρικλινής
- β. μονοκλινής
- γ. ορθορομβική
- δ. τετραγωνική
- ε. εξαγωνική

2. Από τον παρακάτω κατάλογο επιλέξτε τις προτάσεις που μπορεί να είναι σωστές σε σχέση με την ορθορομβική θεμελιώδη κυψελίδα:

- α. Οι γωνίες $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
- β. Οι γωνίες $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
- γ. Οι γωνίες $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$
- δ. Τα μήκη $a \neq b \neq c$
- ε. Τα μήκη $a = b \neq c$

3. Οι δείκτες Miller ενός επιπέδου που τέμνει του άξονες a , b και c στο $a = 3$, $b = 2$ και $c = \infty$ είναι

- α. 320
- β. 460
- γ. 230
- δ. $\bar{2}30$
- ε. $\bar{3}20$

4. Από τον παρακάτω κατάλογο επιλέξτε τις προτάσεις που μπορεί να είναι σωστές σχετικά με μια ψευδοπολυμορφικά επιδιευλωμένη ένωση:

- α. Ο διαλύτης είναι ισχυρά συνδεδεμένος.
- β. Η αποδιαλύτωση δεν καταστρέφει το κρυσταλλικό πλέγμα.
- γ. Η αποδιαλύτωση έχει ως αποτέλεσμα την κατάρρευση και την ανακρυστάλλωση σε διαφορετική μορφή.
- δ. Ο διαλύτης απομακρύνεται εύκολα.
- ε. Ο διαλύτης παίζει βασικό ρόλο στη συγκράτηση του κρυστάλλου.

5. Από τον παρακάτω κατάλογο επιλέξτε τις προτάσεις που μπορεί να είναι σωστές σχετικά με τη διαβροχή μιας επίπεδης στερεάς επιφάνειας από ένα υγρό:

- α. Η διαβροχή αναφέρεται στη διαβροχή εξάπλωσης.
- β. Πλήρης, αυθόρμητη διαβροχή της επιφάνειας συμβαίνει όταν η γωνία επαφής είναι μεγαλύτερη από 90° .
- γ. Η συνθήκη για αυθόρμητη διαβροχή είναι η γωνία επαφής να είναι μηδέν.
- δ. Η εξάπλωση πραγματοποιείται ταχύτερα όταν η επιφανειακή τάση του υγρού είναι μεγάλη.
- ε. Η εξάπλωση συμβαίνει όταν ο συντελεστής εξάπλωσης είναι αρνητικός.

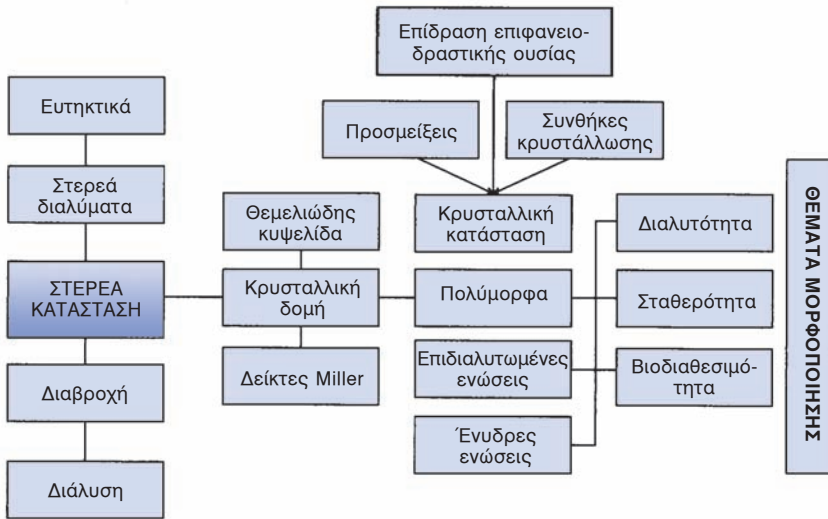
6. Από τον παρακάτω κατάλογο επιλέξτε τις προτάσεις που μπορεί να είναι σωστές σχετικά με τη διαβροχή μιας κόνεως όταν βυθίζεται σε ένα υγρό:

- α. Πλήρης, αυθόρμητη διαβροχή της κόνεως συμβαίνει όταν η γωνία επαφής είναι μεγαλύτερη από 90° .
- β. Διαβροχή συμβαίνει όταν η γωνία επαφής είναι μηδέν.
- γ. Η διαβροχή αναφέρεται στη διαβροχή εξάπλωσης.
- δ. Η διαβρεξιμότητα βελτιώνεται με ελάττωση της επιφανειακής τάσης του υγρού.
- ε. Η διαβρεξιμότητα βελτιώνεται με ελάττωση της υδροφοβικότητας της στερεάς επιφάνειας.

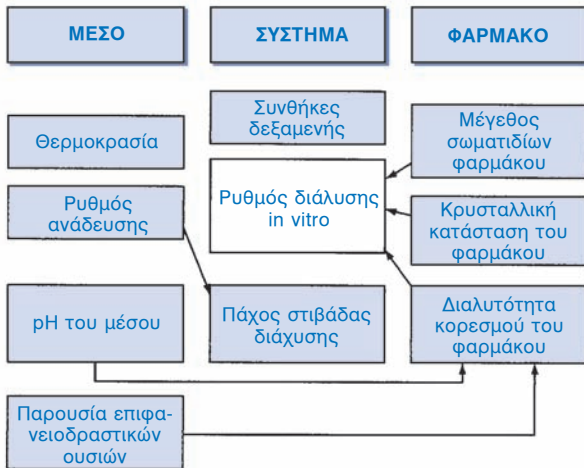
7. Σημειώστε εάν καθεμία από τις ακόλουθες προτάσεις είναι σωστή ή λανθασμένη. Η εξίσωση Noyes–Whitney προβλέπει αύξηση του ρυθμού διάλυσης όταν:
- α. Το ιξώδες του μέσου αυξάνεται.
 - β. Το μέγεθος των σωματιδίων ελαττώνεται.
 - γ. Το υγρό μέσο αναδεύεται.
 - δ. Η διαλυτότητα κορεσμού του στερεού ελαττώνεται.
 - ε. Το διαλυμένο φάρμακο απομακρύνεται από το διάλυμα.
8. Δύο συστατικά A και B (το σημείο τήξης του συστατικού A είναι μικρότερο από αυτό του συστατικού B) σχηματίζουν στερεά διασπορά. Υποδείξτε ποιες από τις ακόλουθες προτάσεις είναι σωστές ή λανθασμένες.
- α. Κάτω από την ευτηκτική θερμοκρασία το σύστημα αποτελείται από μικροκρυστάλλους του A διαλυμένους σε υγρό B.
 - β. Κάτω από την ευτηκτική θερμοκρασία το σύστημα αποτελείται από μικροκρυστάλλους του B διαλυμένους σε υγρό A.
 - γ. Κάτω από την ευτηκτική θερμοκρασία το σύστημα αποτελείται από ένα μείγμα από μικροκρυστάλλους του A και του B σε στερεά μορφή.
 - δ. Με ψύξη ενός διαλύματος των A και B, το οποίο είναι πλουσιότερο σε A απ' ό,τι σε B, εμφανίζονται κρύσταλλοι του B.
 - ε. Το ευτηκτικό μείγμα έχει το χαμηλότερο σημείο τήξης από κάθε μείγμα.

Μνημονικοί χάρτες

Ιδιότητες της στερεάς κατάστασης



Διάλυση από κόνιν/εναιώρημα του φαρμάκου ή κοκκία φαρμάκου



Παραδείγματα φαρμάκων που πολυμερίζονται είναι οι αμινο-πενικιλίνες, όπως η νατριούχος αμικιλίνη σε υδατικά διαλύματα, καθώς και η φορμαλδεΰδη. Τα πολυμερή (ή ολιγομερή) της πενικιλίνης μπορεί να είναι αλλεργιογόνα.

Κινητική της χημικής αποσύνθεσης σε διάλυμα

Μηδενοταξικές αντιδράσεις:

Η αποσύνθεση εξελίσσεται με σταθερή ταχύτητα και είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις οποιουδήποτε από τα αντιδρώντα.

Η εξίσωση ταχύτητας είναι:

$$dx/dt = k_0$$

Από την ολοκλήρωση της εξίσωσης της ταχύτητας προκύπτει:

$$x = k_0 t$$

Το διάγραμμα της ποσότητας που αποσυντίθεται (ως τετμημένη) σε συνάρτηση με τον χρόνο (ως τεταγμένη) είναι ευθεία γραμμή με κλίση ίση με k_0 (Σχήμα 3.1).

Οι μονάδες του k_0 είναι συγκέντρωση \times χρόνος⁻¹. Πολλές αντιδράσεις αποσύνθεσης σε στερεά φάση ή σε εναιώρημα φαίνεται να ακολουθούν μηδενοταξική κινητική.

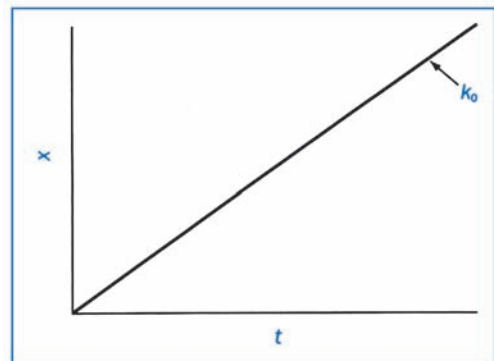
Πρωτοταξικές αντιδράσεις

Η ταχύτητα εξαρτάται από τη συγκέντρωση των αντιδρώντων.

Η εξίσωση της ταχύτητας είναι:

$$dx/dt = k_1 (a - x)$$

Σχήμα 3.1 Γραφική παράσταση της ποσότητας που αποσυντίθεται σε συνάρτηση με τον χρόνο για μηδενοταξική αντίδραση.



Παρατηρήσεις

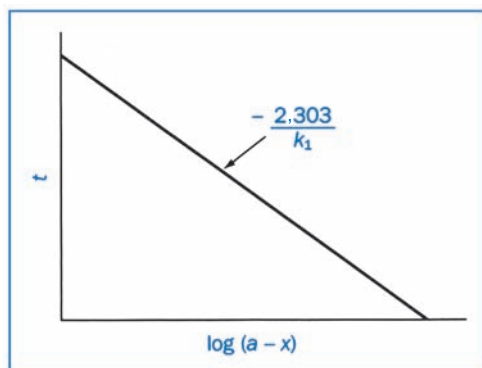
Ταχύτητα αποσύνθεσης ενός φαρμάκου A είναι η μεταβολή της συγκέντρωσης του A σε ένα χρονικό διάστημα, δηλαδή $-d[A]/dt$ (σημειώστε, ότι είναι αρνητική, διότι η συγκέντρωση του φαρμάκου ελαττώνεται). Όμως, συνήθως η ταχύτητα εκφράζεται ως dx/dt , όπου x είναι η ποσότητα του φαρμάκου που αντέδρασε σε χρόνο t.

Μπορούμε να δείξουμε ότι $-d[A]/dt$ είναι ίσο με dx/dt ως ακολούθως. Εάν η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου A είναι $a \text{ mol dm}^{-3}$ και βρούμε πειραματικά ότι $x \text{ mol dm}^{-3}$ του φαρμάκου αντέδρασαν σε χρόνο t, τότε η ποσότητα του φαρμάκου που απέμεινε στον χρόνο t, δηλαδή το [A], είναι $(a - x) \text{ mol dm}^{-3}$ και η ταχύτητα της αντίδρασης είναι:

$$-d[A]/dt = -d(a - x)/dt = dx/dt$$

Σημειώστε ότι ο όρος a είναι μια σταθερά και για αυτό εξαφανίζεται κατά τη διαφορίση.

Έτσι, όταν λέμε ότι ένα φάρμακο A αποσυντίθεται με πρωτοταξική αντίδραση, σημαίνει ότι η ταχύτητα είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του A σε κάθε χρονική στιγμή, δηλαδή ταχύτητα $\propto [A]$. Επομένως η ταχύτητα της αντίδρασης δίνεται από τον τύπο $dx/dt = k[A]$, όπου η σταθερά αναλογίας k καλείται σταθερά ταχύτητας.



Σχήμα 3.2 Γραφική παράσταση του λογάριθμου της ποσότητας του αντιδρώντος που απομένει σε συνάρτηση με τον χρόνο για πρωτοταξική αντίδραση.

Από την ολοκλήρωση της εξίσωσης της ταχύτητας προκύπτει:

$$k_1 = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x}$$

Από την αναδιάταξη σε γραμμική εξίσωση προκύπτει:

$$t = \frac{2,303}{k_1} \log a - \frac{2,303}{k_1} \log(a-x)$$

Η γραφική παράσταση του χρόνου (ως τεταγμένη) σε συνάρτηση με τον λογάριθμο της ποσότητας που απομένει (ως τετμημένη) είναι ευθεία γραμμή με κλίση ίση με $-2,303/k_1$ (Σχήμα 3.2).

Οι μονάδες του k_1 είναι χρόνος⁻¹.

Εάν υπάρχουν δύο αντιδρώντα και ένα από αυτά βρίσκεται σε μεγάλη περίσσεια, η αντίδραση μπορεί επίσης να ακολουθεί πρωτοταξική κινητική, επειδή η μεταβολή στη συγκέντρωση του αντιδρώντος που βρίσκεται σε περίσσεια είναι αμελητέα. Αυτός ο τύπος αντίδρασης ονομάζεται *ψευδο-πρωτοταξική αντίδραση*.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού μιας πρωτοταξικής αντίδρασης είναι $t_{0,5} = 0,693/k_1$. Επομένως, ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι ανεξάρτητος από την αρχική συγκέντρωση των αντιδρώντων.

Δευτεροταξικές αντιδράσεις:

Η ταχύτητα εξαρτάται από τη συγκέντρωση των δύο αντιδρώντων Α και Β.

Στη συνήθη περίπτωση που οι αρχικές συγκεντρώσεις των Α και Β είναι διαφορετικές η εξίσωση ταχύτητας είναι:

$$dx/dt = k_2(a-x)(b-x)$$

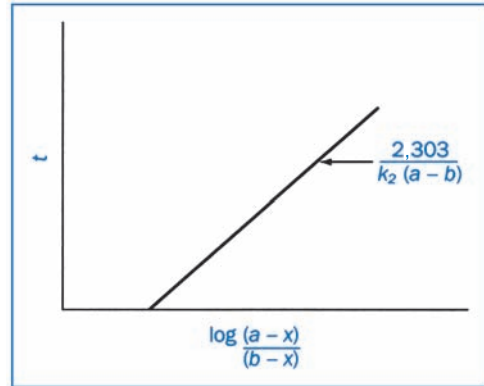
όπου a και b είναι οι αρχικές συγκεντρώσεις των αντιδρώντων Α και Β αντίστοιχα.

Από την ολοκλήρωση της εξίσωσης της ταχύτητας προκύπτει:

$$k_2 = \frac{2,303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

Από την αναδιάταξη σε γραμμική εξίσωση προκύπτει:

Σχήμα 3.3 Γραφική παράσταση του λογάριθμου (ποσότητα του αντιδρώντος A που απομένει/ποσότητα του αντιδρώντος B που απομένει) σε συνάρτηση με τον χρόνο για δευτεροταξική αντίδραση



$$t = \frac{2,303}{k_2(a-b)} \log \frac{b}{a} + \frac{2,303}{k_2(a-b)} \log \frac{(a-x)}{(b-x)}$$

Η γραφική παράσταση του χρόνου (ως τεταγμένη) σε συνάρτηση με τον λογάριθμο του $[(a-x)/(b-x)]$ (ως τετμημένη) είναι ευθεία γραμμή με κλίση ίση με $2,303/k_2(a-b)$ (Σχήμα 3.3).

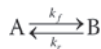
Οι μονάδες του k_2 είναι συγκέντρωση⁻¹ χρόνος⁻¹.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού μιας δευτεροταξικής αντίδρασης εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση των αντιδρώντων και δεν είναι δυνατόν να βρούμε μια απλή έκφραση για τον υπολογισμό της.

Πολύπλοκες αντιδράσεις

Πρόκειται για αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ταυτόχρονη διάσπαση μέσω περισσοτέρων της μίας οδών ή μέσω μιας αλληλουχίας βημάτων αντίδρασης. Μερικά παραδείγματα είναι:

Αντιστρεπτές αντιδράσεις του τύπου



όπου k_f είναι η ταχύτητα της ευθείας αντίδρασης και k_r είναι η ταχύτητα της αντίστροφης αντίδρασης. Για τις αντιδράσεις αυτές η σταθερά ταχύτητας μπορεί να υπολογιστεί από τη γραφική παράσταση του t (ως τεταγμένη) σε συνάρτηση με τον $\log\left(\frac{[A_0] - [A_{eq}]}{[A] - [A_{eq}]}\right)$, όπου $[A_0]$, $[A]$ και $[A_{eq}]$ είναι η αρχική συγκέντρωση, η συγκέντρωση στον χρόνο t και η συγκέντρωση ισορροπίας του αντιδρώντος A αντίστοιχα. Η γραφική παράσταση είναι ευθεία γραμμή με κλίση $2,303/(k_f+k_r)$, όπου k_f και k_r μπορούν να υπολογιστούν χωριστά, εάν προσδιοριστεί η σταθερά ισορροπίας K , καθώς $K = k_f/k_r$.

Παράλληλες αντιδράσεις στις οποίες η αποσύνθεση περιλαμβάνει δύο ή περισσότερες οδούς, η καθεμία από τις οποίες προτιμάται ανάλογα με τις συνθήκες. Οι τιμές για τις σταθερές ταχύτητας k_A και k_B για κάθε οδό μπορούν να προσδιοριστούν

Παρατήρηση

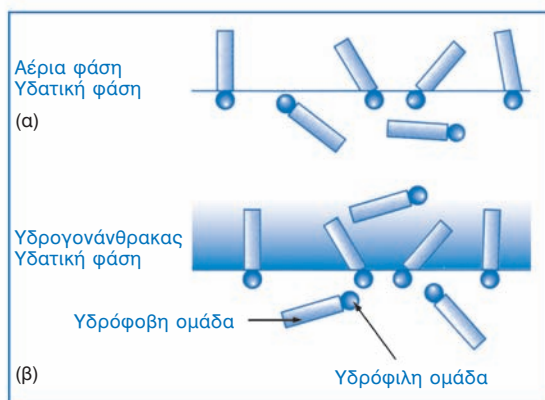
Ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι ο χρόνος που απαιτείται για την αποσύνθεση της μισής ποσότητας του αντιδρώντος. Επομένως, για την εξαγωγή τη σχέσης για τον χρόνο υποδιπλασιασμού αντικαθιστούμε με $t=t_{0,5}$, $x=a/2$ και $(a-x)=a-a/2=a/2$ στην ολοκληρωμένη εξίσωση ταχύτητας.

Έτσι έχουμε:

$$t_{0,5} = \frac{2,303}{k_1} \log \frac{2}{a/2}$$

και συνεπώς

$$t_{0,5} = \frac{2,303}{k_1} \log 2 = \frac{0,693}{k_1}$$



Σχήμα 4.1 Προσανατολισμός αμφίφιλων μορίων σε (α) διεπιφάνεια διαλύματος-αέριας φάσης και (β) διεπιφάνεια υδρογονάνθρακα-διαλύματος.

Παρατήρηση

Κατά την αντικατάσταση των τιμών στις εξισώσεις είναι σημαντική η μετατροπή των τιμών στις σωστές μονάδες. Στην περίπτωση της εξίσωσης Gibbs είναι εύκολο να ξεχάσουμε να μετατρέψουμε τη συγκέντρωση σε mol m^{-3} ($1 \text{ mol L}^{-1} = 1 \text{ mol dm}^{-3} = 10^3 \text{ mol m}^{-3}$).

Μεταξύ των μορίων της επιφανειοδραστικής ουσίας που βρίσκονται στην επιφάνεια του διαλύματος και αυτών που βρίσκονται στο εσωτερικό του διαλύματος υπάρχει ισορροπία που περιγράφεται από τον τύπο του Gibbs:

$$\Gamma_2 = -\frac{1}{xRT} \frac{d\gamma}{d \log c}$$

όπου Γ_2 είναι η περίσσεια της επιφανειακής συγκέντρωσης, R είναι η σταθερά των αερίων ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T είναι η θερμοκρασία σε Κέλβιν, c είναι η συγκέντρωση σε mol^{-3} για μη ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες και οι τιμές κυμαίνονται από 1 (σε αραιά διαλύματα ή σε διάλυμα ηλεκτρολύτη) έως 2 (σε πυκνά διαλύματα για ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες).

Το εμβαδόν A που καταλαμβάνεται από τα μόρια της επιφανειοδραστικής ουσίας στη διεπιφάνεια διαλύματος-αέρα μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο $A = 1/N_A \Gamma_2$, όπου N_A είναι ο αριθμός Avogadro ($6,023 \times 10^{23}$ μόρια mol^{-1}) και $d\gamma/d \log c$ είναι η κλίση του γραφήματος της επιφανειακής τάσης σε συνάρτηση με τον $\log c$ που μετρείται σε συγκέντρωση λίγο κάτω από την κρίσιμη μικυλλιακή συγκέντρωση (CMC).

Η επιφανειακή ενεργότητα μιας συγκεκριμένης επιφανειοδραστικής ουσίας εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των υδρόφιλων και των υδρόφοβων ιδιοτήτων της. Για ομόλογες σειρές επιφανειοδραστικών ουσιών:

Η αύξηση του μήκους της υδρογονάνθρακικής αλυσίδας (υδρόφοβη) αυξάνει την επιφανειακή ενεργότητα. Η σχέση μεταξύ υδρογονάνθρακικής αλυσίδας και επιφανειακής τάσης περιγράφεται από τον κανόνα του Traube, σύμφωνα με τον οποίο «σε αραιά υδατικά διαλύματα επιφανειοδραστικών ουσιών που ανήκουν σε οποιαδήποτε ομόλογη σειρά, η μοριακή συγκέντρωση που απαιτείται για να παραχθεί ίση ελάττωση της επιφανειακής τάσης του νερού μειώνεται κατά τρεις φορές για κάθε CH_2 ομάδα που προστίθεται στην υδρογονάνθρακική αλυσίδα της διαλυμένης ουσίας».

Η αύξηση του μήκους της αλυσίδας αιθυλενοξειδίου (υδρόφιλη) μιας πολυοξαιθυλιωμένης μη ιοντικής επιφανειοδραστικής ουσίας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επιφανειακής ενεργότητας.

Αδιάλυτες μονοστιβάδες

Οι αδιάλυτες αμφίφιλες ενώσεις, για παράδειγμα οι επιφανειοδραστικές ουσίες με πολύ μακριές υδρογονανθρακικές αλυσίδες, σχηματίζουν επίσης υμένια στην επιφάνεια του νερού όταν η αμφίφιλη ένωση διαλύεται σε έναν πτητικό διαλύτη και εγχύεται προσεκτικά στην επιφάνεια. Τα πολυμερή και οι πρωτεΐνες μπορούν επίσης να σχηματίσουν αδιάλυτες μονοστιβάδες.

Τα μόρια προσανατολίζονται στην επιφάνεια με τον ίδιο τρόπο όπως οι τυπικές επιφανειοδραστικές ουσίες, δηλαδή με την υδρόφοβη ομάδα να προεξέχει στον αέρα και την πολική ομάδα να λειτουργεί ως άγκυρα στην επιφάνεια.

Οι ιδιότητες του υμενίου μπορούν να μελετηθούν με τον ζυγό Langmuir (Σχήμα 4.2). Ο ζυγός γεμίζεται πλήρως έτσι ώστε να σχηματίζεται ένας μηνίσκος πάνω από το επίπεδο των πλευρών. Η επιφάνεια καθαρίζεται με σάρωση με το κινούμενο μέρος και όλοι οι ρύποι απορροφώνται από την επιφάνεια με τη βοήθεια αντλίας νερού. Το υλικό που σχηματίζει το υμένιο διαλύεται σε κατάλληλο πτητικό διαλύτη και μια επακριβώς μετρημένη ποσότητα, συνήθως περίπου $0,01 \text{ cm}^3$, του διαλύματος αυτού κατανέμεται προσεκτικά στην επιφάνεια. Ο διαλύτης εξατμίζεται και αφήνει ένα ομοιόμορφα εξαπλωμένο υμένιο που περιέχεται εξ ολοκλήρου στο καλά ορισμένο εμβαδόν της επιφάνειας μεταξύ των δύο πλευρών. Το υμένιο συμπιέζεται κινώντας την κινητή πλευρά προς τη σταθερή πλευρά με μια σειρά βημάτων. Σε κάθε θέση των δύο πλευρών η επιφανειακή τάση της επικαλυμμένης με υμένιο επιφάνειας μετρείται άμεσα χρησιμοποιώντας μια πλάκα Wilhelmy που είναι εν μέρει βυθισμένη στη φάση που βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια και συνδεδεμένη σε έναν ευαίσθητο ηλεκτρικό ζυγό. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως γράφημα της επιφανειακής πίεσης π ($\pi = \gamma_0 - \gamma_m$, όπου γ_0 είναι η επιφανειακή τάση της καθαρής επιφάνειας και γ_0 είναι η επιφανειακή τάση της επικαλυμμένης με υμένιο επιφάνειας) σε συνάρτηση με την επιφάνεια ανά μόριο.

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι αδιάλυτων μονοστιβάδων (Σχήμα 4.3): *Στερεές ή συμπυκνωμένες μονοστιβάδες*, στις οποίες η πίεση του υμενίου παραμένει πολύ χαμηλή σε μεγάλες επιφάνειες του υμενίου και αυξάνεται απότομα όταν τα μόρια πακετάρουν σφιχτά με συμπίεση. Η προέκταση του οριακού εμβαδού της επιφάνειας είναι πολύ κοντά στο εμβαδόν της διατομής του μορίου που λαμβάνεται από μοριακά μοντέλα.

Διεσταλμένες μονοστιβάδες, στις οποίες τα γραφήματα π - A καμπυλώνονται απότομα, αλλά η προέκταση στο οριακό εμβαδόν επιφάνειας δίνει μία τιμή, η οποία συνήθως είναι κατά μερικές φορές

Παρατήρηση

Όταν χρησιμοποιείτε τον κανόνα του Traube να θυμάστε ότι για κάθε επιπλέον CH_2 ομάδα στην ένωση χρειάζεται 3 φορές λιγότερο από την ένωση για την ίδια ελάττωση της επιφανειακής τάσης. Έτσι, εάν προστεθούν δύο επιπλέον CH_2 ομάδες χρειάζεται 9 φορές λιγότερη ένωση (και όχι 6 φορές λιγότερη).

Παρατήρηση

Θυμηθείτε ότι η αύξηση της επιφανειακής ενεργότητας σημαίνει μείωση της επιφανειακής τάσης. Ενώσεις που είναι πιο αποτελεσματικές όσον αφορά στη μείωση της επιφανειακής τάσης είναι αυτές με υψηλή επιφανειακή ενεργότητα.

Βασικό σημείο

Η σημαντική διαφορά μεταξύ του υμενίου που παράγεται όταν τα μόρια της επιφανειοδραστικής ουσίας συσσωρεύονται αυθόρμητα στην επιφάνεια ενός διαλύματος επιφανειοδραστικής ουσίας και του υμενίου που σχηματίζεται όταν αδιάλυτες αμφίφιλες ενώσεις εγχύονται στην επιφάνεια του νερού είναι ότι τα μόρια της επιφανειοδραστικής ουσίας στην επιφάνεια είναι σε ισορροπία με αυτά στο εσωτερικό του διαλύματος και μετακινούνται συνεχώς μεταξύ της επιφάνειας και του διαλύματος, ενώ σε αδιάλυτα υμένια όλα τα μόρια που εγχύονται στην επιφάνεια παραμένουν στην επιφάνεια.

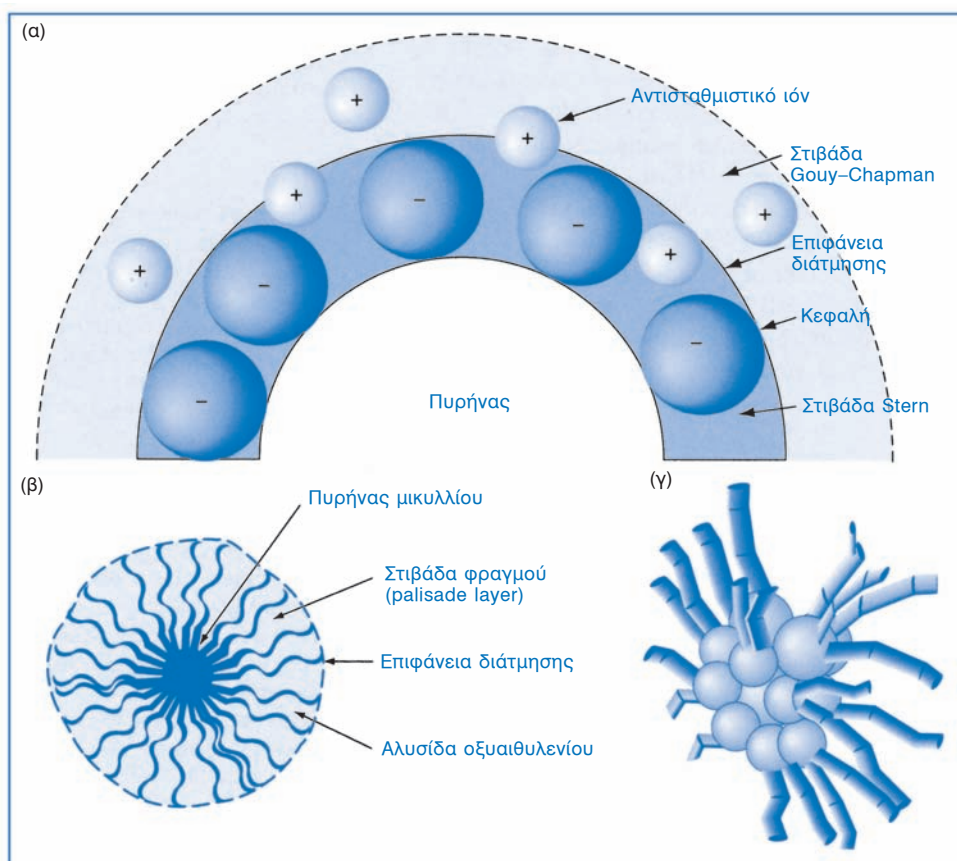
70–80% των αντισταθμιστικών ιόντων θεωρείται ότι είναι συνδεδεμένα στα μικύλλια

την ηλεκτρική διπλοστιβάδα Gouy–Charman, η οποία περιβάλλει τη στιβάδα Stern και είναι μια διάχυτη στιβάδα που περιέχει αN αντισταθμιστικά ιόντα που χρειάζονται για την εξουδετέρωση του φορτίου του μικυλλίου.

Το πάχος της διπλοστιβάδας εξαρτάται από την ιοντική ισχύ του διαλύματος και συμπίπτει πολύ στην παρουσία ηλεκτρολύτη.

Τα μικύλλια που σχηματίζονται από μη ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες:

είναι μεγαλύτερα από τα ιοντικά αντίστοιχά τους και μερικές φορές μπορεί να είναι επιμήκη με ελλειψοειδή ή ραβδόμορφη δομή έχουν υδρόφοβο πυρήνα που σχηματίζεται από τις υδρογονανθρακικές αλυσίδες των μορίων της επιφανειοδραστικής ουσίας, οι οποίες περιβάλλονται από ένα κέλυφος (τη *στιβάδα φραγμού* – palisade layer) που αποτελείται από τις αλυσίδες οξυαιθυλενίου της επιφα-



Σχήμα 4.8 (α) Μερική εγκάρσια τομή ανιοντικού μικυλλίου όπου φαίνονται οι φορτισμένες στιβάδες· (β) εγκάρσια τομή μη ιοντικού μικυλλίου· (γ) γραφική παράσταση αντίστροφου μικυλλίου με τις πολικές ομάδες προς το εσωτερικό και τις μη πολικές ομάδες στην επιφάνεια του μικυλλίου

νειοδραστικής ουσίας (Σχήμα 4.8β), οι οποίες είναι έντονα ενυδατωμένες.

Τα μικύλλια που σχηματίζονται σε μη υδατικά διαλύματα (αντίστροφα ή ανεστραμμένα μικύλλια) έχουν πυρήνα που αποτελείται από τις υδρόφιλες ομάδες που περιβάλλονται από το κέλυφος των υδρογονανθρακικών αλυσίδων (Σχήμα 4,8γ).

Παράγοντες που επηρεάζουν την κρίσιμη μικυλλιακή συγκέντρωση (CMC) και το μέγεθος του μικυλλίου

Δομή της υδρόφοβης ομάδας

Η αύξηση του μεγέθους της υδρογονανθρακικής αλυσίδας έχει ως αποτέλεσμα:

μείωση της κρίσιμης μικυλλιακής συγκέντρωσης (CMC), η οποία για ενώσεις με ίδιες κεφαλές εκφράζεται από τη γραμμική εξίσωση:

$$\log [\text{CMC}] = A - Bm$$

όπου m είναι ο αριθμός των ατόμων άνθρακα στην αλυσίδα και A και B είναι σταθερές για την ομόλογη σειρά. αντίστοιχη αύξηση του μεγέθους του μικυλλίου.

Φύση της υδρόφιλης ομάδας

Οι μη ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες έχουν γενικά πολύ χαμηλότερες τιμές κρίσιμης μικυλλιακής συγκέντρωσης (CMC) και μεγαλύτερους αριθμούς συσσωμάτωσης από τα ιοντικά μικύλλια με όμοιες υδρογονανθρακικές αλυσίδες.

Η αύξηση του μήκους της αλυσίδας αιθυλενοξειδίου της μη ιοντικής επιφανειοδραστικής ουσίας καθιστά το μόριο πιο υδρόφιλο με συνέπεια τη μείωση της κρίσιμης μικυλλιακής συγκέντρωσης (CMC).

Τύπος αντισταθμιστικού ιόντος

Το μέγεθος του μικυλλίου αυξάνεται για μια συγκεκριμένη κατιοντική επιφανειοδραστική ουσία με την αλλαγή του αντισταθμιστικού ιόντος σύμφωνα με τη σειρά $\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ και για μια συγκεκριμένη ανιοντική επιφανειοδραστική ουσία σύμφωνα με τη σειρά $\text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Cs}^+$.

Οι ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες με οργανικά αντισταθμιστικά ιόντα (π.χ. μηλείνικό) έχουν μικρότερη κρίσιμη μικυλλιακή συγκέντρωση (CMC) και μεγαλύτερους αριθμούς συσσωμάτωσης σε σχέση με τα ανόργανα αντισταθμιστικά ιόντα.

Προσθήκη ηλεκτρολυτών

Η προσθήκη ηλεκτρολύτη σε διαλύματα ιοντικών επιφανειοδραστικών ουσιών μειώνει την κρίσιμη μικυλλιακή συγκέντρωση (CMC) και αυξάνει το μέγεθος του μικυλλίου. Αυτό συμβαίνει επειδή ο ηλεκτρολύτης ελαττώνει τις απωστικές δυνάμεις μεταξύ των φορτισμένων κεφαλών στην επιφάνεια του μικυλλίου, επιτρέποντας έτσι στο μικύλλιο να αναπτυχθεί.

Σε υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολύτη τα μικύλλια ιοντικών επιφανειοδραστικών ουσιών καθίστανται μη σφαιρικά.

$$v = \frac{2ga^2(\rho_1 - \rho_2)}{9\eta}$$

όπου a είναι η ακτίνα των σωματιδίων, ρ_1 είναι η πυκνότητα των σωματιδίων, ρ_2 είναι η πυκνότητα του μέσου και g είναι η σταθερά της βαρύτητας.

Η θεωρία DLVO για τη μελέτη της σταθερότητας των κολλοειδών συστημάτων διασποράς

Δυνάμεις αλληλεπίδρασης μεταξύ κολλοειδών σωματιδίων

δυνάμεις van der Waals ή ηλεκτρομαγνητικές δυνάμεις (ελκτικές)
 ηλεκτροστατικές δυνάμεις (απωστικές)
 δυνάμεις Born – ουσιαστικά μικρής εμβέλειας (απωστικές)
 στερεοχημικές δυνάμεις (απωστικές) λόγω των προσροφημένων μορίων (ιδιαίτερα μακρομορίων) στη διεπιφάνεια των σωματιδίων
 δυνάμεις επιδιάλυτωσης (απωστικές) λόγω της μείωσης της ενυδάτωσης των σταθεροποιημένων μορίων που βρίσκονται σε διαδικασία προσέγγισης μεταξύ τους.

Η μελέτη της ηλεκτροστατικής άπωσης και των δυνάμεων van der Waals από τους Deryagin, Landau, Verwey και Overbeek (DLVO) οδήγησε στη θεωρία της σταθερότητας υδρόφοβων εναιωρημάτων.

Η θεωρία DLVO εξετάζει δύο σφαιρικά σωματίδια με ακτίνα a που βρίσκονται σε απόσταση H μεταξύ τους (Σχήμα 5.1).

Στη θεωρία αυτή:

Ο συνδυασμός της απωστικής ηλεκτροστατικής δύναμης (V_R) με την ελκτική δυναμική ενέργεια (V_A) δίνει την ολική δυναμική ενέργεια της αλληλεπίδρασης:

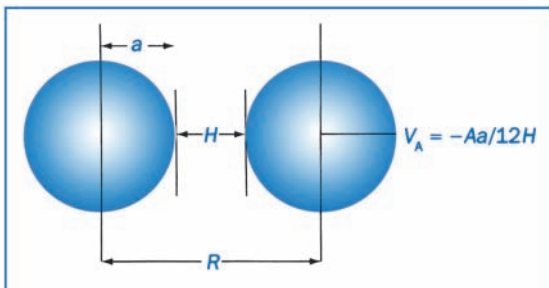
$$V_{\text{total}} = V_A + V_R$$

Οι ελκτικές δυνάμεις προκύπτουν από τις δυνάμεις van der Waals μεταξύ σωματιδίων του ίδιου είδους.

– Όταν τα σωματίδια είναι αρκετά μεγάλα σε σχέση με την απόσταση που τα διαχωρίζει, η ελκτική δύναμη V_A γράφεται:

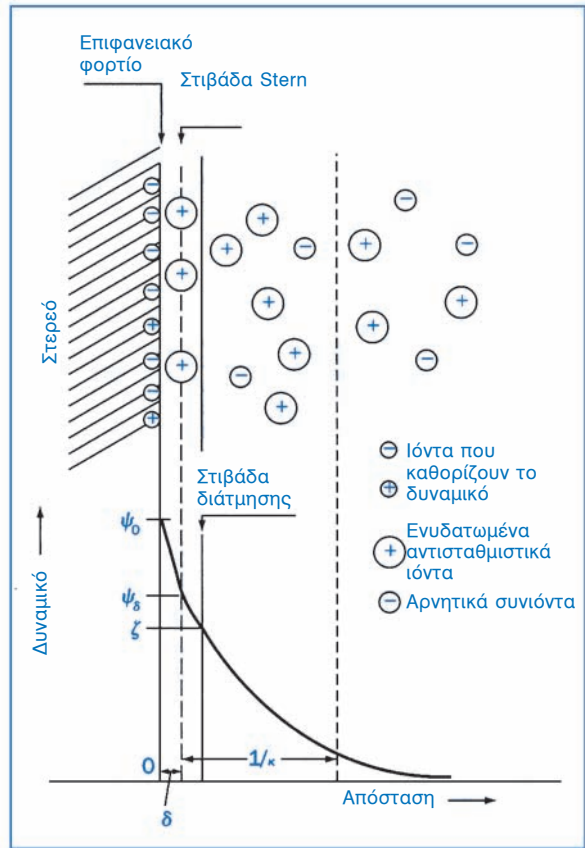
$$V_A = \frac{Aa}{12H}$$

όπου A είναι η σταθερά του Hamaker.



Σχήμα 5.1 Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ δύο σφαιρικών σωματιδίων ακτίνας a που βρίσκονται σε απόσταση H με απόσταση μεταξύ των κέντρων τους $R = H + 2a$.

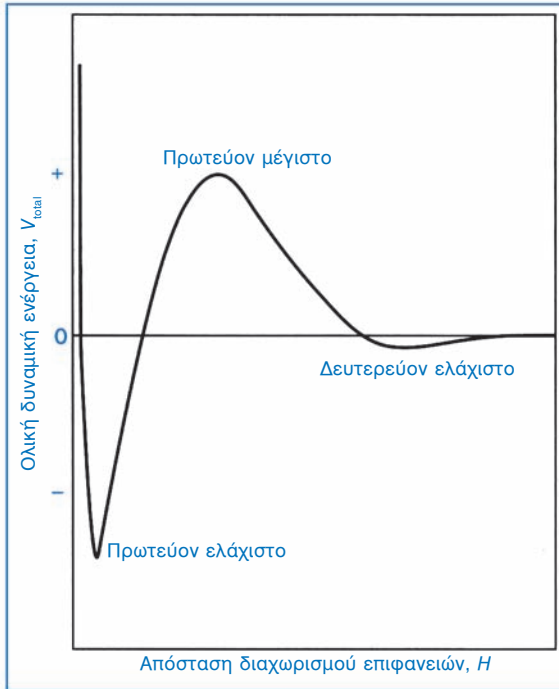
Σχήμα 5.2 Κατανομή φορτίων στην επιφάνεια αρνητικά φορτισμένου σωματιδίου.



Οι απωστικές δυνάμεις προκύπτουν από το ηλεκτρικό φορτίο του σωματιδίου, το οποίο οφείλεται είτε σε ιοντισμό των επιφανειακών ομάδων ή σε προσρόφηση ιόντων:

- Μια επιφάνεια σωματιδίου με αρνητικό φορτίο έχει ένα στρώμα από θετικά ιόντα που έλκονται στην επιφάνειά του στη στιβάδα Stern και μια διάχυτη ή ηλεκτρική διπλοστιβάδα, στην οποία συσσωρεύονται και περιέχονται τόσο θετικά όσο και αρνητικά ιόντα (Σχήμα 5.2).
- Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση αυτών των ηλεκτρικών διπλοστιβάδων που περιβάλλουν τα σωματίδια μέσα σε ένα εναιώρημα έχουν ως αποτέλεσμα την άπωση μεταξύ τους εάν τα σωματίδια έχουν το ίδιο θετικό ή αρνητικό φορτίο επιφάνειας.
- Η ηλεκτροστατική απωστική δύναμη εξασθενεί ως εκθετική συνάρτηση της απόστασης. Έχει εμβέλεια της τάξης του πάχους της ηλεκτρικής διπλοστιβάδας ίσο με το μήκος Debye-Hückel, $1/\kappa$. Μια προσεγγιστική εξίσωση των απωστικών αλληλεπιδράσεων για μικρά δυναμικά επιφάνειας και χαμηλές τιμές του κ είναι:

$$V_R = 2\pi\epsilon_0\alpha\psi_\delta^2 \exp(-\kappa H)$$



Σχήμα 5.3 Τυπική γραφική παράσταση DLVO.

Βασικά σημεία

Εάν το πρωτεύον μέγιστο είναι πολύ μικρό, δύο αλληλεπιδρώντα σωματίδια μπορούν να φτάσουν το πρωτεύον ελάχιστο και το ενεργειακό βάθος αυτού του ελάχιστου σημαίνει ότι δεν μπορεί να φύγουν από εκεί.

Όταν το πρωτεύον μέγιστο είναι αρκετά μεγάλο, τα δύο σωματίδια δεν φτάνουν στην κατάσταση στενής επαφής.

Το βάθος του δευτερεύοντος ελάχιστου είναι σημαντικό για τον προσδιορισμό της σταθερότητας του συστήματος.

Εάν το δευτερεύον ελάχιστο είναι μικρότερο από τη θερμική ενέργεια kT (όπου k είναι η σταθερά Boltzmann), τα σωματίδια πάντα απωθούνται.

όπου ϵ_0 είναι η διαπερατότητα του κενού, ϵ είναι η διηλεκτρική σταθερά (ή σχετική διαπερατότητα) του μέσου διασποράς και ψ_δ είναι το δυναμικό Stern, το οποίο μπορεί να προσεγγιστεί από το ζ-δυναμικό που μετριέται με μικροηλεκτροφόρηση.

Η γραφική παράσταση του V_{total} σε συνάρτηση με την απόσταση διαχωρισμού H δίνει την καμπύλη του δυναμικού ενέργειας (Σχήμα 5.3) που παρουσιάζει τις καταστάσεις μέγιστης και ελάχιστης ενέργειας.

Επίδραση των ηλεκτρολυτών στη σταθερότητα

Στο Σχήμα 5.4 παρουσιάζεται η επίδραση του ηλεκτρολύτη σε μια τυπική γραφική παράσταση DLVO. Οι μεταβολές στη γραφική παράσταση προκύπτουν από τη συμπίεση της διπλοστιβάδας με την αύξηση της συγκέντρωσης του ηλεκτρολύτη που αυξάνει το κ , μειώνοντας έτσι το $1/\kappa$.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολύτη το εύρος της διπλοστιβάδας είναι υψηλό και το V_R εκτείνεται

σε μεγάλες αποστάσεις γύρω από τα σωματίδια. Η άθροιση των V_R και V_A δίνει την καμπύλη της συνολικής ενέργειας, η οποία έχει ένα υψηλό πρωτεύον μέγιστο, αλλά δεν έχει δευτερεύον ελάχιστο.

Η μείωση της διπλοστιβάδας όταν προστεθεί περισσότερος ηλεκτρολύτης οδηγεί σε ταχύτερη μείωση του V_R και το αποτέλεσμα είναι ένα μικρό πρωτεύον μέγιστο αλλά –το σημαντικότερο είναι– ένα

στην κυρίως διασπαρμένη φάση και να καταβυθιστεί στη διεπιφάνεια επειδή δεν είναι διαλυτό στη συνεχή φάση.

3. **Φυσικές μέθοδοι.** Η διαδικασία *ξήρανσης με ψεκασμό (spray drying)* προϋποθέτει τη διασπορά του υλικού του πυρήνα σε ένα διάλυμα ουσίας επικάλυψης και ψεκασμό του μείγματος σε περιβάλλον που προκαλεί την εξάτμιση του διαλύτη. Η διαδικασία *επικάλυψης σε δοχείο (pan coating)* έχει εφαρμοστεί για τον σχηματισμό σφαιριδίων παρατεταμένης αποδέσμευσης με εφαρμογή κηρών, όπως η μονοστεατική γλυκερόλη, σε οργανικό διάλυμα σε κοκκία του φαρμάκου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για σωματίδια διαμέτρου μεγαλύτερης από 600 μm.

Τα *μικροσφαιρίδια* και τα *νανοσωματίδια* μπορούν να παρασκευαστούν με παραλλαγή της διαδικασίας συσσωμάτωσης:

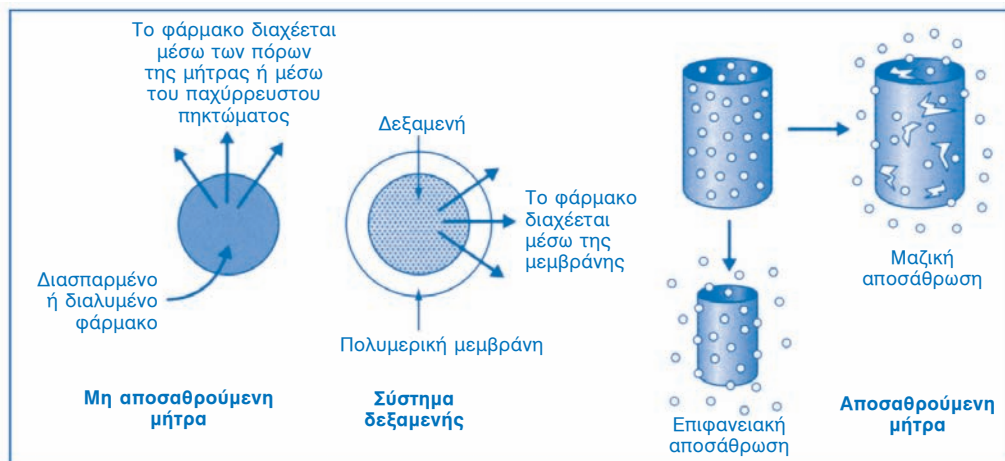
- Για παράδειγμα, νανοσωματίδια ζελατίνης έχουν παρασκευαστεί με αποδιαλύτωση (για παράδειγμα με θειικό νάτριο) διαλύματος ζελατίνης που περιέχει το φάρμακο προσδεμένο στη ζελατίνη, σε μια διεργασία που σταματά την αποδιαλύτωση ακριβώς πριν αρχίσει η συσσωμάτωση.
- Με τον τρόπο αυτό λαμβάνονται κολλοειδή σωματίδια αντί για μεγάλες συσσωματωμένες σταγόνες.
- Η σκλήρυνση των σωματιδίων ζελατίνης επιτυγχάνεται με γλουταραλδεΐδη, η οποία δημιουργεί σταυροδεσμούς με τη ζελατίνη.

Μεμβράνες και συσκευές ελέγχου του ρυθμού

Χρήση μεμβρανών που ελέγχουν τον ρυθμό της κίνησης των φαρμάκων από μία δεξαμενή.

Ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου ελέγχεται με επιλογή του πολυμερούς, του πάχους της μεμβράνης και του πορώδους.

Παράδειγμα είναι η συσκευή Progestasert που έχει σχεδιαστεί για την αποδέσμευση της προγεστερόνης εντός της κοιλότητας της μήτρας, η συσκευή Ocuserst για χορήγηση στον οφθαλμό και το θεραπευτικό σύστημα Transiderm για διαδερμική θεραπεία.



Σχήμα 6.6 Συστήματα μήτρας για χορήγηση φαρμάκων.

Ωσμωτικές αντλίες

Έχει περιγραφεί μια σειρά συσκευών:

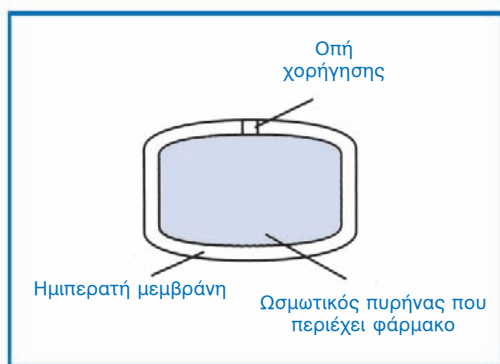
Στη *στοματική* ωσμωτική αντλία (Oros) (Σχήμα 6.7):

- Το φάρμακο είναι αναμειγμένο με έναν πυρήνα από υδατοδιαλυτό υλικό.
- Ο πυρήνας αυτός περιβάλλεται από μια αδιάλυτη στο νερό ημιπερατή πολυμερική μεμβράνη, στην οποία έχει διανοιχτεί μια μικρή οπή.
- Τα μόρια του νερού μπορούν να διαχυθούν στον πυρήνα μέσω της εξωτερικής μεμβράνης σχηματίζοντας ένα πυκνό διάλυμα στο εσωτερικό.
- Στην ημιπερατή μεμβράνη δημιουργείται μια ωσμωτική βαθμίδα με αποτέλεσμα το φάρμακο να ωθείται προς το εξωτερικό από την οπή.
- Για παράδειγμα, το ωσμωτικό δισκίο της νιφεδιπίνης αποτελείται από μια ημιπερατή επικάλυψη οξικής κυτταρίνης, μια διογκώσιμη στιβάδα υδρογέλης από πολυοξαιθυλενογλυκόλη και υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη και έναν θάλαμο από υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη και πολυοξαιθυλενογλυκόλη, στον οποίο περιέχεται η νιφεδιπίνη.

Διαδερμικά συστήματα χορήγησης

Υπάρχουν δύο ομάδες *διαδερμικών* συστημάτων χορήγησης (Σχήμα 6.8):

- Τα *μεμβρανικά* συστήματα αποτελούνται γενικά από μία δεξαμενή, μία μεμβράνη ελέγχου του ρυθμού και μία προσκολλητική στιβάδα. Η διάχυση της δραστικής ουσίας από τη δεξαμενή μέσω της μεμβράνης ελέγχου του ρυθμού καθορίζει τον ρυθμό αποδέσμευσης. Η δραστική ουσία βρίσκεται συνήθως σε μορφή εναιωρήματος. Ως μέσα διασποράς χρησιμοποιούνται υγρά και πήκτωμα. Παράδειγμα μεμβρανικών συστημάτων είναι το Transiderm Nitro, στο οποίο η μεμβράνη ελέγχου του ρυθμού αποτελείται από συμπολυμερές πολυαιθυλενίου/οξικού βινυλίου που έχει μια λεπτή προσκολλητική στιβάδα και τη δεξαμενή που περιέχει τη νιτρογλυκερίνη σε μορφή διασποράς σε εναιώρημα λακτόζης σε έλαιο σιλικόνης.
- Στα συστήματα *μήτρας* η δραστική ουσία είναι διασπαρμένη σε μήτρα, η οποία αποτελείται από πήκτωμα ή από ένα προσκολλη-



Σχήμα 6.7 Σχηματική παράσταση της ωσμωτικής αντλίας Oros