

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

6.1. ΓΕΝΙΚΑ

Διάλυμα ονομάζεται το ομογενές μίγμα δύο ή περισσότερων ουσιών, οι οποίες αποτελούν τα συστατικά του διαλύματος. Από τα συστατικά αυτά, εκείνο που βρίσκεται στην ίδια φυσική κατάσταση με το διάλυμα και είναι συνήθως σε μεγαλύτερη ποσότητα, ονομάζεται **διαλύτης**. Τα υπόλοιπα συστατικά του διαλύματος ονομάζονται **διαλυμένες ουσίες**. Για παράδειγμα στο αλατόνερο, το νερό είναι ο διαλύτης (βρίσκεται στην ίδια φυσική κατάσταση με το διάλυμα και σε μεγαλύτερη ποσότητα) και το αλάτι είναι η διαλυμένη ουσία. Τα διαλύματα διακρίνονται σε αέρια (π.χ. ατμοσφαιρικός αέρας), υγρά (π.χ. θαλασσινό νερό) και στερεά (π.χ. μεταλλικά νομίσματα).

6.2. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ

Η **περιεκτικότητα του διαλύματος** εκφράζει την ποσότητα της διαλυμένης ουσίας που περιέχεται σε ορισμένη ποσότητα διαλύματος. Η περιεκτικότητα ενός διαλύματος εκφράζεται συνήθως με τους εξής τρόπους:

(α) Περιεκτικότητα επί τοις εκατό κατά βάρος (% w/w)

Η περιεκτικότητα επί τοις εκατό κατά βάρος εκφράζει τη μάζα (σε g) της διαλυμένης ουσίας σε 100g διαλύματος. Για παράδειγμα όταν λέμε ότι ένα διάλυμα ζάχαρης είναι 8% w/w εννοούμε ότι 8g ζάχαρης περιέχονται σε 100g διαλύματος.

(β) Περιεκτικότητα επί τοις εκατό κατ' όγκο (% w/v)

Η περιεκτικότητα επί τοις εκατό κατ' όγκο εκφράζει τη μάζα (σε g) της διαλυμένης ουσίας σε 100mL διαλύματος. Για παράδειγμα όταν λέμε ότι ένα διάλυμα χλωριούχου νατρίου είναι 10% w/v εννοούμε ότι 10g χλωριούχο νάτριο περιέχονται σε 100mL διαλύματος.

(γ) Περιεκτικότητα επί τοις εκατό όγκου κατά όγκο (% v/v)

Η περιεκτικότητα επί τοις εκατό όγκου κατά όγκο εκφράζει τον όγκο (σε mL) της διαλυμένης ουσίας σε 100mL διαλύματος. Για παράδειγμα όταν λέμε ότι στη μπίρα το αλκοόλ είναι 3% v/v εννοούμε ότι 3mL αλκοόλης περιέχονται σε 100mL μπίρας.

Όταν τα διαλύματα είναι πολύ αραιά, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις παρακάτω εκφράσεις περιεκτικότητας:

(δ) **ppm (parts per million)** που εκφράζει τα μέρη της διαλυμένης ουσίας που περιέχονται σε 1 εκατομμύριο (10^6) μέρη διαλύματος.

(ε) **ppb (parts per billion)** που εκφράζει τα μέρη της διαλυμένης ουσίας που περιέχονται σε 1 δισεκατομμύριο (10^9) μέρη διαλύματος.



6.3. ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ

Διαλυτότητα (S, Solubility) ονομάζεται η μέγιστη ποσότητα μιας ουσίας που μπορεί να διαλυθεί σε ορισμένη ποσότητα διαλύτη κάτω από ορισμένες συνθήκες (π.χ. θερμοκρασία). Τα διαλύματα που περιέχουν τη μέγιστη ποσότητα διαλυμένης ουσίας (δηλαδή δε μπορούν να διαλύσουν άλλη) ονομάζονται **κορεσμένα**. Αντίθετα, τα διαλύματα που περιέχουν μικρότερη ποσότητα διαλυμένης ουσίας από τη μέγιστη (δηλαδή μπορούν να διαλύσουν κι άλλη) ονομάζονται **ακόρεστα**.

Η διαλυτότητα μιας ουσίας εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

- **Τη φύση του διαλύτη.** Εδώ ισχύει ο γενικός κανόνας ότι «τα όμοια διαλύουν όμοια». Αυτό σημαίνει ότι διαλύτης και διαλυμένη ουσία θα πρέπει να έχουν παραπλήσια χημική δομή. Για παράδειγμα το ελαιόλαδο δε διαλύεται στο νερό, διαλύεται όμως στο ηλιέλαιο.
- **Τη θερμοκρασία.** Συνήθως η διαλυτότητα των στερεών στο νερό αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας (για παράδειγμα η ζάχαρη στον καφέ), ενώ η διαλυτότητα των αερίων μειώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας.
- **Την πίεση.** Γενικά η διαλυτότητα των αερίων στο νερό αυξάνεται με την αύξηση της πίεσης. Για το λόγο αυτό όταν ανοίξουμε μια φιάλη με αεριούχο ποτό (η πίεση ελαττώνεται), η διαλυτότητα του CO₂ στο νερό ελαττώνεται και το ποτό αφρίζει.

Παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό διαλυτοποίησης:

- **Θερμοκρασία:** Η διαλυτότητα των στερεών σχετίζεται στενά με τη θερμότητα διαλύσεως της ουσίας. Εάν κατά τη διάλυση εκλύεται θερμότητα (εξώθερμη αντίδραση διαλύσεως), τότε η αύξηση της θερμοκρασίας συνεπάγεται μείωση της διαλυτότητας. Εάν, αντίθετα, κατά τη διάλυση απορροφάται θερμότητα (ενδόθερμη αντίδραση διαλύσεως) τότε η αύξηση της θερμοκρασίας έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαλυτότητας (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).

Παράδειγμα: όταν παρασκευάζεται ο ελληνικός καφές με ζάχαρη, τότε το μπρίκι τοποθετείται πάνω σε μια εστία θερμότητας (ηλεκτρικό μάτι ή γκαζάκι). Στην περίπτωση αυτή «δίνουμε» θερμότητα, επομένως το σύστημα κατά τη διάλυση απορροφά θερμότητα, άρα έχουμε ενδόθερμη αντίδραση διαλύσεως.

- **Ανάδευση:** Η ανάδευση βοηθά στην αύξηση του ρυθμού διαλυτοποίησης γιατί φέρνει συνεχώς νέο διαλύτη γύρω από το προς διάλυση στερεό, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται το πάχος της κεκορεσμένης στιβάδας γύρω από την επιφάνεια του στερεού και να επιτυγχάνεται έτσι η διάχυση της διαλυμένης μάζας προς το διαλύτη (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).

Παράδειγμα: όταν υπάρχει έντονη ανάδευση η διαλυτοποίηση είναι πιο γρήγορη και αποτελεσματική. Για το λόγο αυτό είναι πολύ πιο εύκολο να διαλυθεί μια ποσότητα ζάχαρης στο νερό εάν χρησιμοποιώ ηλεκτρικό αναδευτήρα (mixer) από τη χειροκίνητη ανάδευση με κουτάλι.



- **Μέγεθος σωματιδίων:** Ο ρυθμός διαλυτοποίησης αυξάνει εάν αυξηθεί η επιφάνεια του στερεού που βρίσκεται σε επαφή με το διαλύτη. Κατά συνέπεια ελάττωση του μεγέθους των σωματιδίων προκαλεί αύξηση της επιφάνειας επομένως και αύξηση του ρυθμού διαλυτοποίησης. Αυτό φαίνεται από τη σχέση:

$$S = \frac{6m}{d\rho}$$

όπου m είναι η μάζα του στερεού, d η μέση διάμετρος των σωματιδίων και ρ η πυκνότητα των σωματιδίων (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).

Παράδειγμα: ένας κύβος ζάχαρης είναι πολύ πιο δύσκολο να διαλυθεί στο νερό συγκριτικά με τη ζάχαρη άχνη που είναι πολύ μικρά σωματίδια ζάχαρης (θεωρούμε πάντα ότι μιλάμε για την ίδια μάζα κύβου και άχνης).

- **Πολυμορφισμός:** Μια στερεή ουσία μπορεί να παρουσιάζει το φαινόμενο του πολυμορφισμού, να βρίσκεται δηλαδή σε διάφορες κρυσταλλικές μορφές. Συχνά οι μορφές αυτές διαφέρουν και στη διαλυτότητα. Δηλαδή μπορεί η ίδια ένωση, ανάλογα με την κρυσταλλική της μορφή, να είναι – για τον ίδιο διαλύτη – στη μια μορφή ευδιάλυτη ενώ στην άλλη όχι (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).
- **Ιξώδες:** αύξηση του ιξώδους του διαλύτη ελαττώνει την ταχύτητα διαλύσεως της διαλυόμενης ουσίας και κατά συνέπεια το ρυθμό διαλυτοποίησής της (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).

Παράδειγμα: μια ουσία θα διαλυθεί πολύ πιο γρήγορα στην ακετόνη (acetone, οργανικός διαλύτης με μικρό ιξώδες) απ' ό,τι στο λάδι ή το μέλι (εάν υποθέσουμε ότι αυτά λειτουργούν ως διαλύτες) που έχουν μεγαλύτερο ιξώδες.

- **Επιφανειακή τάση:** Η προσθήκη επιφανειοδραστικών (τασενεργών) κατά τη διαλυτοποίηση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της επιφανειακής τάσης μέσω ελάττωσης της γωνίας επαφής μεταξύ της προς διάλυση στερεάς ουσίας και του διαλύτη. Έτσι επιτυγχάνεται καλύτερη διαβροχή του στερεού από τον διαλύτη, ο οποίος διεισδύει ευκολότερα, και εκδιώκονται οι φυσαλίδες αέρα που υπάρχουν στην ανώμαλη επιφάνεια του στερεού με συνέπεια να αυξάνει η επιφάνεια επαφής στερεού – υγρού και επομένως ο ρυθμός διαλυτοποίησης (Παπαϊωάννου κ. ά., 2009).

6.4. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Η μελέτη της διαλυτότητας (S, Solubility) του φαρμάκου παρέχει τη βάση για τη μορφοποίησή του. Η υδατοδιαλυτότητα, δηλαδή το κατά πόσο διαλύεται ένα φάρμακο στο νερό, καθορίζει:

1. Τη δυνατότητα να παραχθεί ενέσιμη μορφή για περαιτέρω μελέτη του φαρμάκου σε πειραματόζωα.
2. Αν θα προκύψουν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας σε χορήγηση από το στόμα.



Γ ΕΞΑΜΗΝΟ – ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: ΒΟΗΘΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ (Ε) – ΥΠΕΥΘΥΝΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΕΣ: ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΚΩΣΤΟΥΔΗ - ΜΑΙΡΗ ΔΟΥΤΣΗ

Σε $pH = 1-7$ ισχύει:

- Αν $S > 1\%$ δεν υπάρχει πρόβλημα
- Αν $S < 1\%$ πιθανό πρόβλημα βιοδιαθεσιμότητας
- Αν $S < 0,1\%$ πρόβλημα βιοδιαθεσιμότητας

Η μελέτη της διαλυτότητας μιας φαρμακευτικής ουσίας περιλαμβάνει τον προσδιορισμό:

- Της εξάρτησης της διαλυτότητας από το pH
- Του εγγενούς ρυθμού διάλυσης
- Των τρόπων βελτίωσης της διαλυτότητας αν αυτή δεν είναι ικανοποιητική

Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενείς ηλεκτρολύτες (75% ασθενείς βάσεις και 20% ασθενή οξέα). Η σχέση που δίνει την εξάρτηση της διαλυτότητας από το pH είναι:

Ασθενή οξέα	$pH = pK_a + \log (S - S_0) / S_0$
Ασθενείς βάσεις	$pH = pK_a + \log S_0 / (S - S_0)$

όπου S είναι η ολική διαλυτότητα και S_0 η διαλυτότητα μη-ιονισμένης μορφής (εγγενής διαλυτότητα).

6.5. ΑΥΞΗΣΗ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

1ος τρόπος: Δεδομένου ότι τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενείς ηλεκτρολύτες, η διαλυτότητα μπορεί να αυξηθεί με τη μετατροπή τους σε άλατα (τα άλατα είναι ισχυροί ηλεκτρολύτες, δηλαδή διΐστανται πλήρως). Έτσι, για παράδειγμα, το σαλικυλικό οξύ μετατρέπεται σε σαλικυλικό νάτριο ώστε να αυξηθεί ο ρυθμός διάλυσής του.

2ος τρόπος: Με τη χρήση συνδιαλυτών όπως είναι η αιθανόλη, η γλυκερόλη, η προυπυλενογλυκόλη, κ.ά., αυξάνεται η διαλυτότητα των μη πολικών ουσιών. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρξει προσοχή και περιορισμοί λόγω ερεθιστικότητας / τοξικότητας.

3ος τρόπος: Διαλυτοποίηση με μικυλλιακή διάλυση. Κατ' αυτό τον τρόπο αυξάνεται η διαλυτότητα των μη-πολικών ουσιών.

4ος τρόπος: Αντιστρεπτή συμπλοκοποίηση.

6.6. ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

93 (πρακτικό μέρος). Τι είναι η διαλυτότητα; Πώς εκφράζεται και από τι επηρεάζεται;

94 (πρακτικό μέρος). Τι είναι κορεσμένο, ακόρεστο και υπέρκορο διάλυμα;



6.7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αυγουστάκης Κ., 2006, «Φαρμακευτική τεχνολογία Ι (σχεδιασμός φαρμακομορφών, τεχνολογία κόνεων, φαρμακευτικές διεργασίες)», Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Παπαϊωάννου Γ., Δεμετζος Κ., Βλάχου –Κωνσταντινίδου Μ., 2009, “Φαρμακευτική τεχνολογία Ι”, Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ (Ε) - ΜΑΙΡΗ ΔΟΥΤΣΗ

