

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

National and Kapodistrian
University of Athens

Δημήτριος Τσακαλώτος : Έρευνα για την ασπιρίνη

Καραγκούνη Ευμορφία-Ηλιάνα

Οκτώβριος 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΒΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΟ

2.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

3."ΕΡΕΥΝΑΙ ΕΠΙ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ"

4.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΥΔΡΟΛΥΣΕΩΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

5.ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

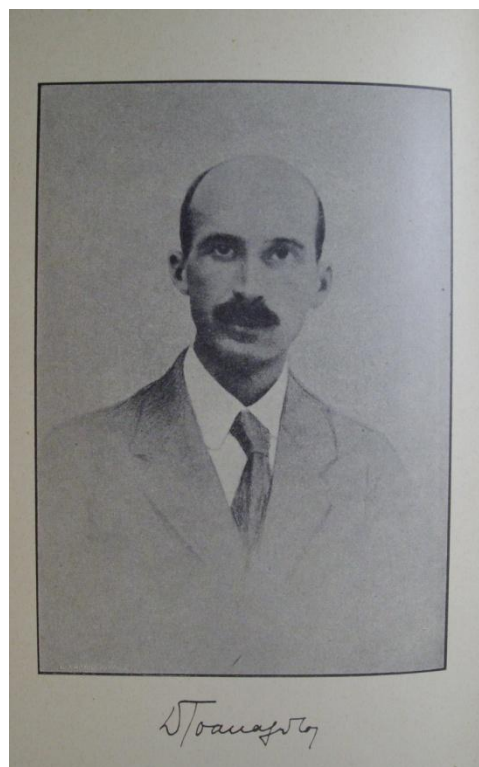
6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δημήτριος Τσακαλώτος

Φυσικός και χημικός, διετέλεσε καθηγητής της φυσικής χημείας στο πανεπιστήμιο Αθηνών, γιος του Ευστρατίου Τσακαλώτου, γεννήθηκε στην Αθήνα το 1883 [27 Οκτωβρίου] και πέθανε το 1919 [4 Ιουλίου]. Διδάκτωρας των φυσικών επιστημών του πανεπιστημίου Αθηνών, ετελειοποιήθει στην Λειψεία, Αϊδελβέργη, Γενεύη και Λονδίνο, έχοντας διατελέσει και έμμισθος βοηθός του καθηγητή χημείας Φιλ. Guye στην Γενεύη.

Επανήλθε στην Αθήνα όπου έγινε (1908) υφηγητής του πανεπιστημίου και διορίστηκε επιμελητής του εργαστηρίου ανόργανης χημείας, θέση στην οποία παρέμεινε μέχρι τον διορισμό του ως καθηγητή της χημικής τεχνολογίας και ειδικά της φυσικής χημείας στο πολυτεχνείο, στο μεταξύ ίδρυσε και διεύθυνε το εργαστήριο των αιθερίων ελαίων του υπουργείου Γεωργίας. Το 1918 διορίστηκε τακτικός καθηγητής της φυσικής χημείας στο πανεπιστήμιο Αθηνών.

Παρά τα διδακτικά του συγγράμματα («Οργανική χημεία», «Εισαγωγή εις την παρασκευήν οργανικών ενώσεων», «Πίνακες αναλυτικής χημείας», «Tables numeriques et logarithmiques a l'usage des chimistes» κλπ.), ο Τσακαλώτος δημοσίευσε, σε ξένα κυρίως περιοδικά και πρακτικά ακαδημιών, πάνω από πενήντα χημικές εργασίες. Οι έρευνές του ανάγονται κυρίως στην φυσική χημεία και την εφαρμογήν των μεθόδων της πάνω σε άλλους κλάδους της χημείας. Όσον αφορά το πρώτο σκέλος, ερευνήθηκε το σημείο ζέσεως και τήξεως διαφόρων οργανικών ενώσεων και οργανικών διαλυμάτων. Ακολούθησαν έρευνες για την εσωτερική τριβή και τον προσδιορισμό των καμπυλών πυκνότητας δυαδικών συστημάτων οργανικών ενώσεων. Οι εργασίες του αυτές έτυχαν του βραβείου Van't Hoff της ολλανδικής Ακαδημίας των επιστημών (1915). Επίσης αξιοσημείωτες είναι οι έρευνές του πάνω στα ιαματικά ύδατα, της ελληνικής βιομηχανίας, του τερεβινθελαίου, της ασπιρίνης, των αιθερίων ελαίων των φυομένων αρωματικών φυτών στην Ελλάδα, των ιωδιοταννικών ενώσεων κ.ά. Η τελευταία εργασία του είναι πάνω στις μεθόδους χρησιμοποίησης των λιγνιτών και δημοσιοποιήθηκε μετά τον θάνατό του, που ήτανε ένα αιφνίδιο γεγονός στην Ζυρίχη.



Δώδεκα έτη μετά τον θάνατο του Δημ. Τσακαλώτου ανατυπώθηκαν οι περισσότερες εργασίες του σε ένα δίτομο έργο 686 σελίδων το οποίο κυκλοφόρησε σε 300 αριθμημένα αντίτυπα.

Όπως φαίνεται από τα περιεχόμενα του έργου αναδημοσιεύονται 60 εργασίες, μεταξύ των οποίων οι διατριβές για διδακτορία και υφηγεσία και οι εναρκτήριες διαλέξεις ως υφηγητού στο Πανεπιστήμιο, καθηγητού στο Πολυτεχνείο και στο Πανεπιστήμιο, και απαριθμούνται 6 συγγράμματα και ακόμη 17 ποικίλες δημοσιεύσεις (βιογραφίες, ενημερωτικά σημειώματα σε επιστημονικά και βιομηχανικά ζητήματα).

Συμπληρωματικά βιογραφικά στοιχεία προκύπτουν για τον Τσακαλώτο από την νεκρολογία του Πρ. Ζαχαρία στο περιοδικό *Αρχιμήδης* 20, 57-58 (Αύγουστος 1919). Άλλα στοιχεία προκύπτουν από την κριτική της προκρίσεως του Τσακαλώτου στην έδρα της Οργανικής Χημείας το 1911: Τηλ. Κομνηνού, "*Η απόφασις της επιτροπείας προς υπόδειξιν καθηγητού δια την έδραν της Οργανικής Χημείας. Τίς ο προταθείς κ. Δ. Τσακαλώτος*", 1911, τεύχη Α και Β, και την ανάλογη κριτική για τις έδρες Φυσικής και Φυσικής Χημείας του Βασ. Αιγινήτου, "*Η Εξέλιξις της Φυσικής εν Ελλάδι. Πρόσωπα και πράγματα*, εν Αθήναις, Τυπογραφείον "Εστία", 1911.

Κατάλογος με τα έργα του Τσακαλώτου

1. Αι αζωτοχρωστικάί ουσίαι: Θεωρητική μελέτη περί του σχηματισμού αυτών ισοαμυλικόν χρυσομηλόχρουν και κυανούν (1904)
2. Sur le point de fusion des hydrocarbures homologues du méthane (1906)
3. Sur la variation des tensions de vapeur en fonction de la température et la détermination des constantes ébullioscopiques (1907).
4. Application de la loi de Trouton à la détermination des élévations moléculaires de points d' ébullition des dissolutions. (1907)
5. Το σημείον ζέσεως και τήξεως χημικώς εξεταζόμενον επί τη βάσει των αρχών της Θερμοδυναμικής (1907)
6. Αι νεώταται πρόοδοι της χημείας (1907)
7. Η βιομηχανία της καφουράς (1907)
8. Sur la viscosité des mélanges binaires des composés organiques. Formation de combinaisons moléculaires à l' état liquide. (I) Mélanges d' aniline et de m.-crésol, d' o-toluidine et de m.-crésol, d' acétone et de chloroforme (1908)
9. Sur la viscosité des mélanges binaires des composés organiques. (II). Mélanges d' acide acétique et de pyridine, d' acide butyrique et de pyridine. Conclusions (1908)
10. Sur le hydrate des acides gras, d' après les mesures de viscosité de leurs solutions(1908)
11. Sur les hydrates des acides gras (1908)
12. The passage of hydrogen through a palladium septum, and the pressure which it produces (1908)
13. Sur la détermination rigoureuse de l'eau de cristallisation appliquée aux recherches sur les poids atomiques (1909)
14. Sur le système binaire nicotine et eau (1909)
15. Théorie des bases organiques d' après la viscosité de leur solutions (1909)
16. Die innere Reibung in der kritischen Zone (1909)
17. Darf man aus negativen Dampfdruckkurven von Flüssigkeitsgemischen auf die Existenz von Molekularverbindungen schliessen? (1910)
18. Application de l' analyse thermique à quelques systèmes organiques binaires(1910)
19. Combinaisons mixtes entre sels et anhydrites des acides gras (1910)
20. Einige Bemerkungen über die Dampfdruckkurven (1910)

21. Συμβολή εις την μελέτην της μικτής ναρκώσεως (1910)
22. Sur les propriétés basiques de l' oxygène des éthers (1911)
23. Sur les combinaisons moléculaires des amines aromatiques avec les dérivés nitrés (1912)
24. Sur la constitution de l' hypnal (1913)
25. Παρατηρήσεις επί των καμπυλών πυκνότητος δυαδικών συστημάτων (1912)
26. Η ύπαρξις μοριακών ενώσεων εν σχέσει προς τας καμπύλας τάσεως ατμού (1913)
27. Έκθεσις περί της εν Μακεδονία Βιομηχανίας και του μέλλοντος αυτής και ιδία περί της χημικής Βιομηχανίας (1914)
28. La complexité moléculaire au point de fusion (1914)
29. Uréomètre à eau (1914)
30. Περί της εκφράσεως των αποτελεσμάτων της χημικής αναλύσεως και της ραδιενεργείας των ιαματικών υδάτων(1914)
31. Έκφρασις των αποτελεσμάτων της χημικής αναλύσεως και της ραδιενέργειας των ιαματικών υδάτων(1914)
- 32.
33. Recherches sur l' aspirine (I), decomposition de l' aspirine par l' eau (1914)
34. Sur la gemme et l' essence de terebentine du pin d' Alep de l' Attique (1915)
35. Recherches sur l' aspirine (II), la formation de l' aspirine (1915)
36. Έρευναι επί της ασπιρίνης (1915)
37. Recherches sur l' aspirine (III), anomalies de la decomposition de l' aspirine par l' eau (1915)
38. Le chloral camphré (1915)
39. Jacobus Henricus van't Hoff (1915)
40. L' essence de moutarde noir de Grèce (1916)
41. Ροδέλαιον και ροδόσταγμα (1916)
42. Chlorhydrate et bromhydrate de pinène dextrogyres (1916)
43. Το τερεβινθέλαιον (1916)
44. Recherches sur l' aspirine (IV), solidification en anneaux concentriques de l' aspirine fondue ou dissoute (1916)
45. Έρευναι επί της ασπιρίνης (1916)
46. Caractères physiques et chimiques d' identité de l' aspirine (1916)
47. Sur l' essai de l' aspirine, *J. Pharm. Chim.* (1917)
48. Συγκεντρικαί περιοδικαί στερεοποιήσεις (1917)
49. L' attivita ottica indice preciso della specie dei pini (1917)
50. Το δεξιотреπές πινένιον και τα καμφουροειδή παράγωγα αυτού (1917)
51. Action physiologique du d-chlorhydrate de pinène et du d-camphène sur la grenouille (1917)
52. Μελέται επί της Ελληνικής βιομηχανίας (1917)
53. Τα αιθέρια έλαια (1918) [1]

Όπως φαίνεται από τον κατάλογο με τα έργα του, ασχολήθηκε με ποικίλα πράγματα χημικής και φυσικοχημικής φύσεως ανάλογα τις δυνατότητες που του παρείχε η τεχνολογία της εποχής εκείνης. Εγώ ασχολήθηκα πειραματικά στο εργαστήριο με το έργο του « **Έρευναι επί της ασπιρίνης (1916)** » όπου μελέτησα την υδρόλυση της

ασπιρίνης σε 3 διαφορετικές θερμοκρασίες υπολογίζοντας τον χρόνο υδρολύσεως και την κινητική της αντίδρασης για κάθε θερμοκρασίας ξεχωριστά. (1)



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ασπιρίνη έχει μεγάλη ιστορία ως παυσίπνονο-μια ιστορία 2000 χρόνων. Ωστόσο πριν το 1970 οι επιστήμονες δεν είχαν ανακαλύψει τα χημικά της μυστικά.

Στην πραγματικότητα είναι ένα συνθετικό παράγωγο της φυσικής ουσίας σαλικυλικό οξύ, του οποίου οι θεραπευτικές ιδιότητες είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Το σαλικυλικό οξύ είναι ένα κύριο συστατικό ενός φυτικού εκχυλίσματος που βρέθηκε στο φλοιό ενός αριθμού δένδρων, συμπεριλαμβανομένης της ιτιάς, και σε μια σειρά από φρούτα, σπόρους, και λαχανικά. Ως εκ τούτου, το σαλικυλικό οξύ και τα συναφή σαλικυλικά, είναι εδώ και καιρό συστατικά μιας κανονικής ανθρώπινης διατροφής, λειτουργώντας ως φυσική άμυνα ενάντια σε αυτό που θεωρούμε κοινές ασθένειες σήμερα. Η πρώτη καταγεγραμμένη χρήση σαλικυλικών χρονολογείται περίπου 4.000 χρόνια πριν από τους Σουμέριους, οι οποίοι σημείωσαν τις θεραπευτικές ιδιότητες της ιτιάς σε πήλινες πινακίδες. Οι αρχαίοι πολιτισμοί της Μεσοποταμίας χρησιμοποίησαν εκχύλισμα ιτιάς για τη θεραπεία του πυρετού, του πόνου και της φλεγμονής. Και ο κινέζικος και ελληνικός πολιτισμός χρησιμοποιούσαν φλοιό ιτιάς για ιατρική χρήση περισσότερο από 2.000 χρόνια πριν. Μία από τις πιο αξιοσημείωτες εκθέσεις για τη χρήση του σαλικυλικού οξέος προέρχεται από τον πατέρα της σύγχρονης ιατρικής, τον Ιπποκράτη (460-370 π.Χ.). Συνέστησε μάζημα φλοιού ιτιάς σε ασθενείς που υποφέρουν από πυρετό και πόνο, καθώς και τη χρήση ενός τσαγιού που παρασκευάζεται από φλοιό ιτιάς και χορηγείται σε γυναίκες για να μειώσει τον πόνο κατά τη διάρκεια του τοκετού. Περίπου τον 10ο Έλληνας γιατρός Διοσκουρίδης χαρακτηρίζει τον φλοιό ιτιάς ως αντι-φλεγμονώδη παράγοντα.

Παρά την μακρά της ιστορία δεν ήταν γνωστή μέχρι το 1763 που ο Αιδεσιμότατος Edward Stone της Βασιλικής Εταιρείας του Λονδίνου διεξήγαγε μια από τις πρώτες κλινικές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της σκόνης από τον φλοιό της ιτιάς για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από ρίγος (ο πυρετός πιστεύεται ότι προκαλείται από ελονοσία). Και περίπου 100 χρόνια αργότερα, ο Σκωτσέζος γιατρός Thomas MacLagan μελέτησε τις επιδράσεις της σκόνης της ιτιάς σε ασθενείς που πάσχουν από οξείες ρευματισμούς, αποδεικνύοντας ότι μπορεί να ανακουφίσει τον πυρετό και την φλεγμονή των αρθρώσεων.

Η χημική διερεύνηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων της ουσίας μέσα στον φλοιό της ιτιάς είχε ήδη αρχίσει στα σοβαρά ωστόσο, από τις αρχές του 19ου αιώνα. Το 1828 ο Johann Büchner, καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Μονάχου, απομόνωσε μια κίτρινη ουσία από τις τανίνες της ιτιάς που την ονόμασε σαλικίνη, η λατινική λέξη για την ιτιά. Μια καθαρή κρυσταλλική μορφή της σαλικίνης απομονώθηκε το 1829 από τον Henri Leroux, έναν Γάλλο φαρμακοποιό, ο οποίος τη χρησιμοποίησε στη συνέχεια για τη θεραπεία των ρευματισμών. Στα τέλη του 1800 μια μεγάλης κλίμακας παραγωγή του σαλικυλικού οξέος για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού ξεκίνησε, με την Heyden Chemical Company στη Γερμανία.

Η αρχή της ασπιρίνης όπως την γνωρίζουμε σήμερα, είναι την ίδια περίοδο που η Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer and Company, μια εταιρία βαφών στην Γερμανία, άρχισε να στρέφει την προσοχή της από την

βιομηχανία βαφής

στα φαρμακευτικά προϊόντα. Επειδή η εταιρία Bayer ήταν ήδη γνωστή, κέρδισε γρήγορα αναγνώριση ως φαρμακευτική εταιρία. Η στροφή της εταιρίας σε κατασκευή φαρμακευτικών προϊόντων συνέπεσε με μια έκρηξη νέων φαρμακευτικών παραγόντων, κάνοντάς το να δείχνει ότι ένα νέο φάρμακο διατίθεται στην αγορά σχεδόν καθημερινά.

Ακριβώς όπως τα ιατρικά οφέλη του σαλικυλικού οξέος είχαν γίνει από καιρό γνωστά, έτσι και είχαν γίνει γνωστά και μερικά από τα θέματα υγείας που σχετίζονται με την παρατεταμένη χρήση μεγάλων δόσεων του φαρμάκου. Μια τέτοια χρήση συχνά οδηγούσε σε ερεθισμό του γαστρεντερικού, η οποία θα μπορούσε με τη σειρά της να οδηγήσει σε ναυτία, έμετο, αιμορραγία και έλκος. Το 1895, για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, ο Arthur Eichengrün, ο επικεφαλής της χημικής έρευνας στην Bayer, ανέθεσε το έργο της ανάπτυξης ενός «καλύτερου» σαλικυλικού οξέος σε έναν από τους φαρμακοποιούς της εταιρείας, τον Felix Hoffmann. Ο Hoffmann προσέγγισε το έργο με προσωπικό ενδιαφέρον: ο πατέρας του έπασχε από ρευματισμούς και έπαιρνε σαλικυλικό οξύ για αυτό, αλλά δεν μπορούσε πλέον να καταπιεί το φάρμακο χωρίς εμετό. Η αναζήτηση Hoffmann μέσω της διαθέσιμης επιστημονικής βιβλιογραφίας απέδωσε έναν τρόπο για να αλλάξει το σαλικυλικό οξύ χημικά μέσω της τροποποίησης της ομάδας υδροξυλίου στο δακτύλιο του βενζολίου. Το κλειδί για την ανακάλυψή του, αν και το συνειδητοποίησε αργότερα, ότι από αυτό το χημικό μετασχηματισμό δημιουργείται ένα νέο μόριο που το σώμα μπορεί να το απορροφήσει χωρίς να προκαλούνται σημαντικές γαστρεντερικές διαταραχές. Μόλις καταποθεί, το νέο μόριο μετατρέπεται πάλι σε σαλικυλικό οξύ στο στομάχι, το ήπαρ, και το αίμα, παρέχοντας έτσι τα επιθυμητά θεραπευτικά οφέλη. Ως εκ τούτου, η σύγχρονη συνθετική ασπιρίνη μπορεί να θεωρηθεί ένα σύστημα απελευθέρωσης φαρμάκου για ένα φυσικό προϊόν που στην ιατρική χρησιμοποιείται για χιλιάδες χρόνια.

Ωστόσο, αυτό το νέο παράγωγο του σαλικυλικού οξέος δημιούργησε κάποια διαμάχη. Υπήρχαν διάφορες γνώμες σχετικά με τα πιθανά οφέλη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, οι οποίες θα μετατραπούν σε προσωπική διαμάχη αλλά και επιστημονική. Ο Heinrich Dreser, ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την τυποποιημένη δοκιμή των φαρμακευτικών παραγόντων, διαφώνησε με την προσέγγιση Eichengrün για το φάρμακο. Ο Eichengrün είχε δώσει την ένωση του Hoffmann στους γιατρούς της περιοχής, ενώ ο Dreser δεν είχε κανένα αρχικό ενδιαφέρον για την υποστήριξη του νέου φαρμάκου. Κατά ειρωνικό τρόπο, ήταν ο Dreser που δημοσίευσε το πρώτο άρθρο σχετικά με την ασπιρίνη. Στο άρθρο του Dreser, η σύγκριση της ασπιρίνης με άλλα σαλικυλικά ήταν μια προσπάθεια να αποδείξει ότι ήταν πιο ωφέλιμο και λιγότερο τοξικό. Το έργο αυτό σε συνδυασμό με



δοκιμές σε ανθρώπους των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν το 1899 στα περιοδικά Die Heilkunde και Therapeutische Monatshefte, δείχνει ότι η ασπιρίνη ήταν πράγματι ανώτερη από άλλα γνωστά σαλικυλικά. Επίσημος νικητής έχει ανακηρυχθεί ο Χόφμαν, σχετικά πρόσφατα ωστόσο κάποιοι άρχισαν να αμφισβητούν τη νίκη του. Ας πάρουμε όμως τα πράγματα από την αρχή. (2)

Η επίσημη εκδοχή

Η επίσημη εκδοχή της Bayer θέλει τον Φέλιξ Χόφμαν να βρίσκει την τέλεια συνταγή για τη σύνθεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος το 1897. Σύμφωνα μάλιστα με την πλέον διαδεδομένη «ανεκδοτολογική φημολογία» ο νεαρός χημικός εργάστηκε επισταμένως για αυτόν τον σκοπό θέλοντας να ανακουφίσει τον πατέρα του ο οποίος έπασχε από ρευματισμούς και έπαιρνε σαλικυλικό νάτριο - ένα άλλο φάρμακο με βάση το σαλικυλικό οξύ που χορηγείτο ευρέως εκείνη την εποχή αλλά είχε ισχυρές παρενέργειες, κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα. Γεγονός πάντως είναι ότι η συνταγή αναπτύχθηκε εκείνη τη χρονιά στο τμήμα της έρευνας και, βάσει της διαδικασίας, εστάλη στο τμήμα των δοκιμών προκειμένου να λάβει έγκριση για να κυκλοφορήσει στην αγορά.

Ύστερα από μια κάποια καθυστέρηση - λέγεται ότι ο Αϊχενγκρυν άσκησε πιέσεις μέσω του διευθυντή της Bayer ώστε να πειστεί ο Ντρέζερ να κάνει τις δοκιμές - το φάρμακο κρίθηκε ικανοποιητικό και τελικά βγήκε στην αγορά την 1η Ιανουαρίου του 1899 με την ονομασία Aspirin σε μορφή σκόνης (το λευκό χαπάκι που γνωρίζουμε κυκλοφόρησε αργότερα, την 1η Ιανουαρίου του 1915).

Η σχετική μελέτη που δημοσιεύθηκε πριν από την επίσημη κυκλοφορία έφερε μόνο την υπογραφή του Ντρέζερ, χωρίς καμία αναφορά στους επιστήμονες του τμήματος της έρευνας. Ως επικεφαλής των δοκιμών, ο Ντρέζερ ήταν επίσης ο μόνος ο οποίος απέκτησε πνευματικά δικαιώματα επί του νέου φαρμάκου.

Αν και αρχικά φερόταν ως ο μοναδικός «υπεύθυνος», ο διευθυντής του τμήματος δοκιμών αναγνώρισε τελικά ότι η εφεύρεση της ασπιρίνης δεν ήταν δική του και την απέδωσε στον Χόφμαν. Αυτή ήταν και η επίσημη «γραμμή» που υιοθέτησε έκτοτε η Bayer και έτσι ο νεαρός χημικός αναγνωρίστηκε παγκοσμίως ως ο εφευρέτης του φαρμάκου που τις δεκαετίες που ακολούθησαν έσωσε ζωές στην πανδημία της ισπανικής γρίπης και απάλυνε τους πόνους εκατομμυρίων ανθρώπων. Το 2002 μάλιστα το όνομά του εισήχθη στο αμερικανικό "Hall of Fame" των εφευρετών.

Κατά το 1971 ανακαλύφθηκε ο βασικός τρόπος δράσης της ασπιρίνης. Βασικά η ασπιρίνη ελέγχει τον τρόπο δράσης των προσταγλανδινών.

Οι προσταγλανδίνες είναι οργανικές ενώσεις ανάλογες των

ορμονών. Παράγονται σε πολύ μικρές ποσότητες από διάφορους ιστούς του οργανισμού. Υπάρχουν διάφοροι τύποι προσταγλανδινών και ο κάθε τύπος έχει τη δική του ξεχωριστή δράση.

Η ασπιρίνη μειώνει την παραγωγή των προσταγλανδινών. Επειδή αυτές παράγονται από πολλούς ιστούς του οργανισμού, οι δράσεις της ασπιρίνης επηρεάζουν πολλά όργανα και λειτουργίες. (3)



Η ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΣΗΜΕΡΑ

Μέχρι σήμερα οι κλινικές ενδείξεις της ασπιρίνης είναι οι ακόλουθες:

1. **Μείωση του πυρετού:** Η καταστολή από την ασπιρίνη της παραγωγής των προσταγλανδινών που είναι υπεύθυνες για την άνοδο της θερμοκρασίας του σώματος, μειώνει τον πυρετό
2. **Καταπράυνση του πόνου:** Στον κεφαλόπονο συμπεριλαμβανομένης και της ημικρανίας όπως και στις διάφορες άλλες μορφές πόνου, η ασπιρίνη παραμένει ένα από τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα
3. **Μείωση της φλεγμονής:** Η ασπιρίνη καταστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών από τους ιστούς όταν υπάρχει μια φλεγμονή ή ένα τραύμα, μειώνει το πρήξιμο, την ερυθρότητα, τον πόνο και την αύξηση της θερμοκρασίας που παρατηρείται στους ιστούς λόγω φλεγμονής οποιασδήποτε αιτιολογίας
4. **Μείωση του κινδύνου καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου:** Η ασπιρίνη καταστέλλει την παραγωγή των προσταγλανδινών που βοηθούν στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων για το σχηματισμό θρόμβου αίματος.

Στους ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή με γνωστό καρδιακό πρόβλημα, η ασπιρίνη δίνεται για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβου και απόφραξης στεφανιαίων αγγείων στην καρδιά.

Παράλληλα στους ασθενείς που έχουν πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άμεση χορήγηση ασπιρίνης βελτιώνει την πρόγνωση και μειώνει τον κίνδυνο για δεύτερο έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο

5. **Μείωση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου:** Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά ασπιρίνη έχουν λιγότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρκίνο του παχέος εντέρου και προκαρκινικούς πολύποδες.

Τα δεδομένα αυτά είναι προκαταρκτικά και δεν έχουν τελεσίδικα γίνει αποδεκτά. Πρέπει να γίνουν και άλλες έρευνες όμως φαίνεται ότι μικρές δόσεις ασπιρίνης της τάξης των 80 mg ημερησίως μπορούν να επηρεάσουν τη δημιουργία όγκων. Παρά τις θετικές της δράσεις η ασπιρίνη έχει και σοβαρές παρενέργειες. Για το λόγο αυτό δεν πρέπει κάποιος να παίρνει ασπιρίνη χωρίς τη συμβουλή του γιατρού του.

Ας δούμε τις κυριότερες παρενέργειες της ασπιρίνης:

1. **Ερεθισμός στο στομάχι, έλκος και εσωτερική αιμορραγία:** Η ασπιρίνη προκαλεί σε πολλούς ανθρώπους ενοχλήσεις στο στομάχι. Σε μερικούς μπορεί να προκαλέσει έλκος στο στομάχι ή στο έντερο με σοβαρούς πόνους και κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα
2. **Επιδείνωση των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων:** Τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί να είναι είτε ισχαιμικά (απόφραξη κάποιου σημαντικού αγγείου) ή αιμορραγικά (ρήξη με αιμορραγία ενός αγγείου). Στα ισχαιμικά επεισόδια που είναι και τα συχνότερα η ασπιρίνη μπορεί να βοηθήσει διότι μειώνει όπως έχουμε δει την πηκτικότητα του αίματος.

Στα αιμορραγικά όμως η ασπιρίνη θα επιδεινώσει την κατάσταση. Παράλληλα λόγω της μείωσης της πηκτικότητας του αίματος αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο

3. **Ο κίνδυνος για το σύνδρομο του Reye:** Το σύνδρομο αυτό, αν και σπάνιο, είναι καταστροφικό και προσβάλλει κυρίως τα παιδιά. Χαρακτηρίζεται από εγκεφαλικό οίδημα και ηπατική ανεπάρκεια.
Τα παιδιά παρουσιάζουν το σύνδρομο αυτό όταν παίρνουν ασπιρίνη λόγω πυρετού μετά από κάποια ιογενή λοίμωξη. Παρουσιάζουν εμετούς, σύγχυση, απώλεια της συνείδησης και ψηλή πίεση. Στις σοβαρές περιπτώσεις δημιουργούνται βλάβες στον εγκέφαλο με κίνδυνο θανάτου του παιδιού. Για το λόγο αυτό η ασπιρίνη δεν συνιστάται στα παιδιά

4. **Άσθμα και πολύποδες της μύτης:** Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ευαισθησία στην ασπιρίνη και εκδηλώνουν άσθμα ή πολύποδες στη μύτη. Στις περιπτώσεις αυτές συστήνεται η αντικατάσταση της ασπιρίνης από άλλα φάρμακα όπως για παράδειγμα από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

5. **Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα:** Όπως ισχύει και για άλλα φάρμακα είναι σημαντικό προτού αρχίσει κάποιος να παίρνει ασπιρίνη να ελέγχεται κατά πόσο άλλα φάρμακα που ήδη παίρνει μπορεί να επηρεάζουν τη δράση της ασπιρίνης

Συμπερασματικά θα τονίσουμε το γεγονός ότι η ασπιρίνη είναι ένα πολύ ισχυρό φάρμακο με δράσεις ευρέως φάσματος.

Υπάρχουν πολλά που δεν γνωρίζουμε σήμερα για την ασπιρίνη και είναι απαραίτητο να λαμβάνεται μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. (4)

ΑΣΠΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΕΚΔΟΧΑ

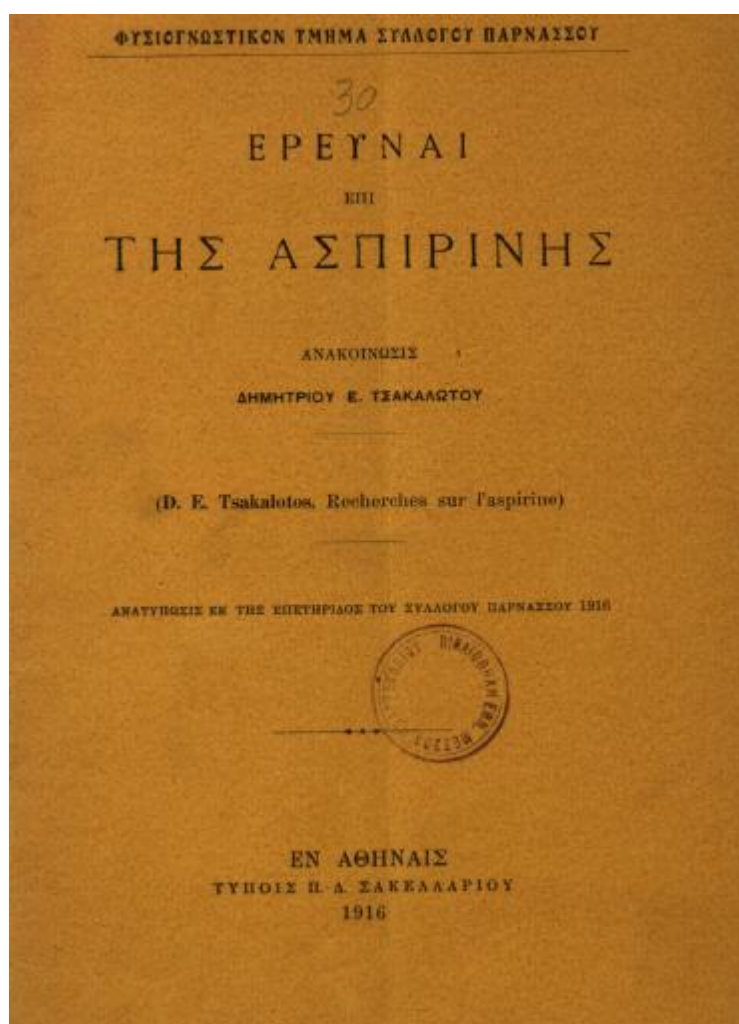
Σχεδόν ποτέ ένα δισκίο φαρμάκου δεν αποτελείται εξ ολοκλήρου από τη δραστική ουσία. Τα υπόλοιπα υλικά που περιέχονται, πέραν της δραστικής φαρμακευτικής



ουσίας, καλούνται έκδοχα (excipients), και δρουν ως πληρωτικά και συνδετικά υλικά για να συγκρατούν το δισκίο με συνοχή στο επιθυμητό μέγεθος και σχήμα. Επιπλέον λόγος για την προσθήκη εκδόχων στα δισκία είναι για να προσδίδουν ευχάριστη γεύση και χρωματισμό. Επίσης μπορεί να περιέχουν και ουσίες που προλαμβάνουν τη διάσπαση της δραστικής ουσίας και άλλες φορές ρυθμίζουν την αποδέσμευση ή τον ρυθμό και τον τρόπο αφομοίωσής της από τον οργανισμό. Στην περίπτωση, για παράδειγμα, της ασπιρίνης, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ συνήθως αναμιγνύεται με άμυλο και λίγο νερό.

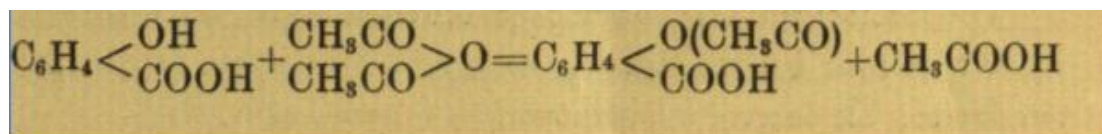
Συχνά προστίθενται και πολυυδροξυαλκοόλες (μαννιτόλη, σορβιτόλη) ή σάκχαρα (λακτόζη, σακχαρόζη) ή συνθετικές γλυκαντικές ύλες (σακχαρίνη) και αρωματικές ουσίες, που βοηθούν στην ταχύτερη διάλυση του δισκίου στο νερό, του προσδίδουν πιο ευχάριστη γεύση κατά τη μάσηση (παιδικές ασπιρίνες). Άλλα υλικά δρουν ως λιπαντικά (lubricants) τα οποία βοηθούν στο να αποφευχθεί η συγκόλληση των δισκίων στα διάφορα μηχανήματα κατά την παρασκευή τους. Τέτοια υλικά είναι υδρογονωμένα φυτικά έλαια, στεαρικό οξύ και στεαρικά άλατα και ο τάλκης. (5)

ΕΡΕΥΝΑΙ ΕΠΙ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ



A. Ο ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Η ασπιρίνη ανακαλύφθηκε από τον Gerhard και παρασκευάζεται με την επίδραση οξικού οξέος σε σαλικυλικό οξύ.



Στο εργαστήριο ο σχηματισμός της ασπιρίνης μελετήθηκε συναρτήσει του χρόνου και της θερμοκρασίας. Τα προϊόντα που αναγράφονται στο πρώτο μέρος της εξίσωσης, τα οποία είναι διαλυμένα στο νερό, παρέχουν τρία μόρια οξέων (1 μόριο σαλικυλικού οξέος και 2 μόρια οξικού οξέος) ενώ τα προϊόντα του δεύτερου μέρους παρέχουν μόνο δύο μόρια οξέων (1 μόριο ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 1 μόριο οξικού οξέος). Η μεταβολή της οξύτητας κατά τον σχηματισμό της ασπιρίνης δίνεται από το σχήμα:



Πειραματικά η διαδικασία έχει ως εξής: Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε ορισμένη ποσότητα σαλικυλικού οξέος διαλυμένου σε καθαρό βενζόλιο, και στην συνέχεια προστέθηκε ανυδρίτης του οξικού οξέος. Ως δείκτης χρησιμοποιήθηκε η φαινολοφθαλεΐνη.

Σε τακτά χρονικά διαστήματα, λήφθηκαν 5 κ.ε. από το μίγμα με σιφώνιο, τοποθετήθηκαν σε ογκομετρική φιάλη και ογκομετρήθηκαν με διάλυμα υδροξειδίου του βαρίου. Οι θερμοκρασίες που μελετήθηκε η παραπάνω αντίδραση είναι 25°C, 30°C και 50°C και όπως δείχνουν οι πειραματικοί προσδιορισμοί η αντίδραση ακολουθεί περίπου την κινητική πορεία αντίδρασης δεύτερης τάξης, διότι η σταθερά της ταχύτητας ακολουθεί τον τύπο:

$$\frac{\log a_t + \log (a_0 - a_t) - \log a_0 - \log (a_t - a_f)}{a_t \cdot t} = 0,4343 \text{ K}$$

Παρατηρούμε ότι είναι σχεδόν αδύνατον να παρακαμφθούν τα σφάλματα που οφείλονται στην ασάφεια του τέλους της αντίδρασης και στην απορρόφηση νερού από τον ανυδρίτη του οξικού οξέος. Στους παρακάτω πίνακες αναγράφονται τα αποτελέσματα των πειραματικών προσδιορισμών.

Πίναξ I.

Ταχύτης σχηματισμού της άσπιρίνης εις 25°.

1γρ., 3802 σαλικυλικού όξέος διαλύθησαν εις 173, 6 κ.έ. βενζενίου.

1γρ., 2033 άνυδρίτου όξεικού όξέος διαλύθησαν εις 173, 8 κ.έ. βενζ.

Χρόνος	Κυβικά έκατοστά N/50 Ba(OH) ² .	Τιμαί του Κ.
4	23,25	—
30	22,55	0,000161
62	22,0	0,000146
105	21,4	0,000135
150	20,65	0,000146
240	19,8	0,000137
312	19,1	0,000144
408	18,35	0,000152
487	17,9	0,000157
567	17,65	0,000153
1480	16,4	—
3520	16,4	—
Μέσος όρος		0,000148

Πίναξ II.

Ταχύτης σχηματισμού της άσπιρίνης εις 30°.

0γρ., 5000 σαλικυλικού όξέος διαλύθησαν εις 110 κ. έ. βενζενίου.

0γρ., 4351 άνυδρίτου όξεικού όξέος διαλύθησαν εις 110 κ. έ. βενζ.

Χρόνος	Κυβικά έκατοστά N/50 Ba(OH) ² .	Τιμαί του Κ.
30	13,1	—
120	12,2	0,000214
201	11,7	0,000217
280	11,2	0,000240
425	10,7	0,000240
646	10,1	0,000274
951	9,8	0,000288
3850	9,6	—
4710	9,6	—
Μέσος όρος		0,000246

Πίναξ III.
Ταχύτης σχηματισμού ασπιρίνης εις 50°.

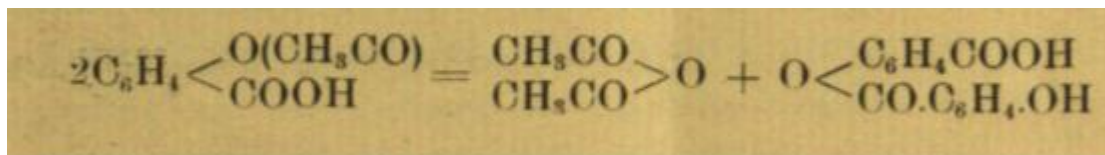
07P., 5000 σαλικυλικού οξέος διαλύθησαν εις 110 κ. έ. βενζενίου.
07P., 4347 ανυδρίτου οξικού οξέος διαλύθησαν εις 110 κ. έ. βενζ.

Χρόνος	Κυβικά εκατοστά N/50 Ba(OH) ² .	Τιμαί του Κ.
4	13,1	—
30	12,05	0,00114
60	11,4	0,00115
90	11,0	0,00113
210	10,3	0,00116
674	10,1	—
1850	10,1	—
Μέσος όρος		0,00115

Από τις μέσες τιμές της σταθεράς ταχύτητας στους **30°C** και τους **50°C**:

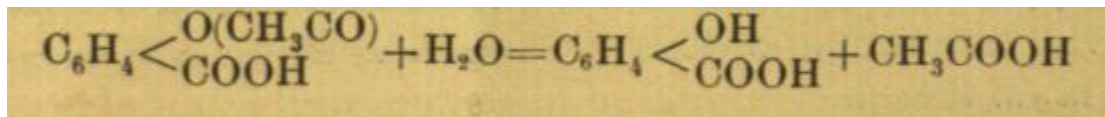
K30°=0,000246 (μέσος όρος)

K50°=0,0115 (μέσος όρος)προσδιορίζεται ο συντελεστής της θερμοκρασίας: 10°=2,2 σύμφωνα με τον κανόνα του Van't Hoff, όπου η αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10 βαθμούς επιφέρει διπλασιασμό, ακόμα και τριπλασιασμό της ταχύτητας αντίδρασης. Η αύξηση όμως αυτή φθάνει ταχύτατα σε ένα όριο, διότι πάνω από τους 90° η ασπιρίνη διασπάται με μεγάλη ταχύτητα σε ανυδρίτη του οξικού οξέος και σαλικυλικό οξύ σύμφωνα με την αντίδραση:



B. Η ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΡΟ

Η ασπιρίνη ως γνωστόν διασπάται από το νερό σε σαλικυλικό και οξικό οξύ σύμφωνα με την εξίσωση:



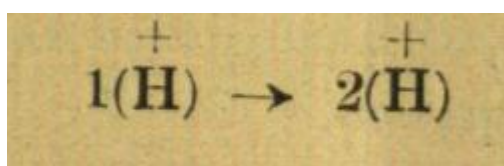
Στο παραγόμενο από την υδρόλυση σαλικυλικό οξύ οφείλονται και οι θεραπευτικές ιδιότητες της ασπιρίνης. Η διάσπαση της ασπιρίνης από το νερό και η επίδραση των οξέων μελετήθηκε πειραματικά.

Για την μελέτη της διάσπασης, η καταλληλότερη μέθοδος είναι ο χρωματομετρικός προσδιορισμός του αποσπώμενου σαλικυλικού οξέος μετά από αντίδραση με υπερχλωριούχο σίδηρο. Αλλά όπως παρατηρήθηκε η έντονη ιώδης χρώση που σχηματίζεται από αυτή την αντίδραση εξαλείφεται από την παρουσία οξέων όπως το οξικό οξύ.

Έτσι εξηγείται γιατί οι ασπιρίνες του εμπορίου παρόλο που περιέχουν σαλικυλικό δεν δίνουν αντίδραση με υπερχλωριούχο σίδηρο, εξαιτίας της παρουσίας ελεύθερου οξικού οξέος.

Τελικά η μέθοδος που επιλέχθηκε ήταν ο προσδιορισμός της οξύτητας με οξυμετρικό προσδιορισμό.

Κατά την εξίσωση της διάσπασης τα προϊόντα έχουν διπλάσια οξύτητα από τα αντιδρώντα, σύμφωνα με το σχήμα:



Ο οξυμετρικός προσδιορισμός έγινε με 0,02 N διάλυμα καυστικού νατρίου με δείκτη φαινολοφθαλείνη. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκε οινόπνευμα και νερό. Το οινόπνευμα όμως δρά ενάντια στα οξέα του διαλύματος, και τα σχηματιζόμενα από την αντίδραση, για αυτό πρώτα διαλύουμε την ασπιρίνη σε άφθονο νερό. Η διάλυση όμως γίνεται αρκετά αργά. Η πειραματική διαδικασία είναι η εξής: 5 g ασπιρίνης προστέθηκαν σε 2,5 L νερό απεσταγμένο. Μετά από έντονη ανατάραξη για μία ώρα, έχουμε τέλεια διάλυση της ασπιρίνης. Στην συνέχεια, έγινε διήθηση και το διήθημα διαιρέθηκε σε 5 ίσα μέρη. Στο πρώτο μέρος προστέθηκαν 500 κ.ε απεσταγμένου νερού, στο δεύτερο 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N υδροχλωρικού οξέος, στο τρίτο 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N θειικού οξέος και στο πέμπτο, 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N κιτρικού οξέος. Η σύσταση των πέντε διαλυμάτων έχει ως εξής:

Διάλυμα	Είς 1000 κ. ε. περιέχονται
I	1 γρ. ασπιρίνης
II	1 γρ. > + 1,82 γρ. υδροχλωρικού οξέος
III	1 γρ. > + 2,45 > θειικού >
IV	1 γρ. > + 3,00 > οξικού >
V	1 γρ. > + 3,20 > κιτρικού >

Από κάθε διάλυμα, σε τακτά χρονικά διαστήματα λαμβάνονται με σιφώνιο 25 κ.ε και ογκομετρούνται με 0,02 N κανονικού διαλύματος καυστικού νατρίου. Η αντίδραση είναι βραδεία, ωστόσο δεν έγινε χρήση θερμοστάτη αλλά τα διαλύματα είχαν θερμοκρασία δωματίου.

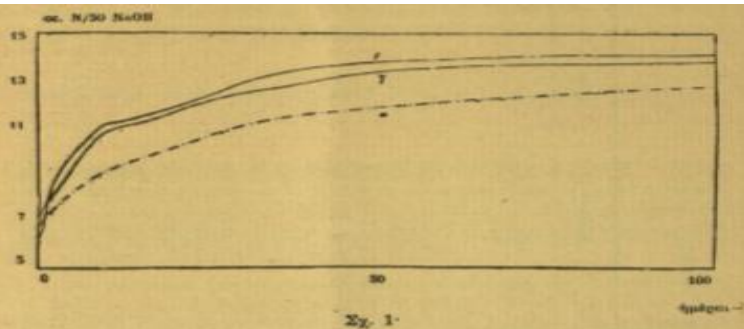
Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίναξ IV.

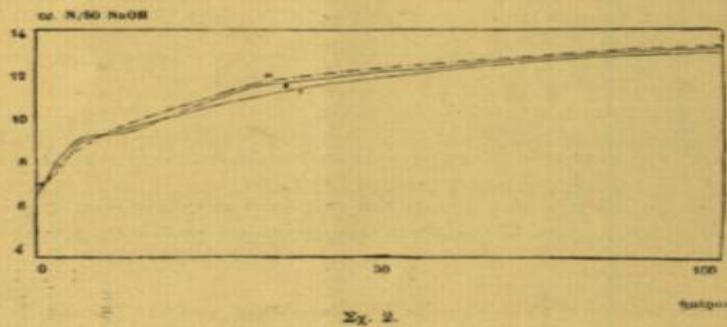
Διάστας της άσπιρίνης υπό τοῦ ὕδατος.

(εἰς τὴν συνήθη θερμοκρασίαν).

Χρονολογία	Διάλυμα I.		Διάλυμα II.		Διάλυμα III.		Διάλυμα IV.		Διάλυμα V.	
	Ἦραι	Κυβ. ἐκ. N/50 NaOH	Ἦραι	Κυβ. ἐκ. N/50 NaOH	Ἦραι	Κυβ. ἐκ. N/50 NaOH	Ἦραι	Κυβ. ἐκ. N/50 NaOH	Ἦραι	Κυβ. ἐκ. N/50 NaOH
	ὄφ. λ.		ὄφ. λ.		ὄφ. λ.		ὄφ. λ.		ὄφ. λ.	
4 Ὀκτωβρίου..	10 40	6,7	10 45	6,3	10 52	6,7	10 57	6,5	11 2	6,9
4 — ..	19 10	6,85	19 17	7,1	19 24	7,3	19 30	7,0	19 36	7,0
5 — ..	10 48	7,1	10 55	7,9	11 3	7,8	11 11	7,1	11 20	7,05
5 — ..	17 15	7,2	17 25	8,0	17 44	8,0	17 52	7,5	18 30	7,5
7 — ..	9 40	7,65	9 47	8,7	9 54	8,5	10 2	8,0	10 9	7,6
8 — ..	10 45	8,0	10 53	9,4	11 0	9,0	11 7	8,1	11 15	7,9
9 — ..	11 13	8,2	11 19	9,7	12 6	9,3	12 15	8,6	12 28	8,4
10 — ..	18 23	8,45	18 33	10,0	18 50	9,7	18 56	8,8	19 2	8,5
14 — ..	14 54	9,0	15 3	10,7	15 10	10,5	15 22	8,85	15 29	9,0
17 — ..	11 52	9,3	12 2	10,95	12 14	10,6	12 26	9,0	12 33	9,2
26 — ..	14 40	10,15	14 47	11,85	14 56	11,7	15 5	10,1	15 14	9,9
3 Νοεμβρίου..	10 41	10,9	10 51	12,5	11 0	12,1	11 5	10,8	11 12	10,3
15 — ..	16 20	11,3	—	—	16 34	12,6	16 40	11,0	16 47	10,9
9 Δεκεμβρίου..	16 50	11,9	—	—	17 17	13,35	—	—	17 23	11,7
6 Ἰανουαρίου..	12 2	12,4	—	—	12 19	13,4	12 28	12,2	12 34	12,1



Σχ. 1
α: άσπιρίνη
β: άσπιρίνη + υδροχλωρικόν όξύ
γ: άσπιρίνη + θεικόν όξύ



Σχ. 2
α: άσπιρίνη
β: άσπιρίνη + όξιόν όξύ
γ: άσπιρίνη + λακτικόν όξύ

Από τα πειραματικά αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν τα εξής συμπεράσματα:

- 1) Η διάσπαση της ασπιρίνης είναι αρκετά βραδεία. Χρειάστηκαν περίπου 100 ημέρες ενώ για να διασπαστεί η μισή ποσότητα περίπου 20.
- 2) Η παρουσία των οξέων έχει καταλυτική δράση. Ειδικότερα με τα ισχυρά οξέα η διάσπαση επιταχύνεται αρκετά.
- 3) Το οξικό οξύ μέχρι την όγδοη μέρα επιταχύνει την διάσπαση ενώ το πέρας της την επιβραδύνει
- 4) Το κιτρικό οξύ δρά με ανάλογο τρόπο με το οξικό. Η επιβράδυνση της διάσπασης γίνεται εντονότερη μετά την επίδραση του κιτρικού με το σαλικυλικό.

Τα παραπάνω μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πιθανώς η ασπιρίνη δρα θεραπευτικά ως μόριο και όχι αφού διασπαστεί σε σαλικυλικό και οξικό οξύ στον οργανισμό.

Γ.ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΟ ΝΕΡΟ

Εάν υποθέσουμε ότι η αντίδραση διεξάγεται με την μορφή μονομοριακών αντιδράσεων και υπολογίσουμε την σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης μέσω του τύπου:

$$\frac{\log (A - a_0) - \log (A - a_t)}{0,4343t} = K$$

Όπου a_t = ο τίτλος του μίγματος δηλαδή ο αριθμός των ml 0,02 N διαλύματος NaOH που απαιτούνται για την εξουδετέρωση των 25 ml σε χρόνο t

a_0 = ο αρχικός τίτλος (εδώ $a_0 = 6,6$)

A = ο τελικός τίτλος (A = 13,2)

K = η σταθερά ταχύτητας των αντιδράσεων πρώτου βαθμού

Λαμβάνοντας ως τιμή του A=13,2 και του $a_0=6,6$ έχουμε τα εξής αποτελέσματα:

Πίναξ V.
*Ταχύτης διασπάσεως της άσπιρίνης
εις την συνήθη θερμοκρασίαν.*

Χρόνος	Κυβικά εκατ. N/50 NaOH.	Τιμή Κ.	Τιμή $\frac{\Delta C}{\Delta t}$
λεπτά			
33	6,7	—	—
543	6,85	0,0412	0,02294
1481	7,1	0,0438	0,02266
1868	7,2	0,0436	0,02258
4293	7,65	0,0371	0,0202
5798	8,0	0,0387	0,0239
7266	8,2	0,0363	0,0136
9136	8,45	0,0345	0,0133
14687	9,0	0,0298	0,01991
18825	9,3	0,0272	0,01725
31953	10,15	0,0237	0,01647
43234	10,9	0,0241	0,01665
60853	11,3	0,0202	0,01227
95443	11,9	0,0169	0,01173
135475	12,4	0,0157	0,01124

Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ότι οι τιμές του Κ δεν είναι σταθερές αλλά συνέχεια ελαττώνονται και μάλιστα ανώμαλα. Η ανωμαλία αυτή προσδιορίζεται καλύτερα αν υπολογισθεί ο λόγος της ασπιρίνης που αποσυντίθεται προς την μεταβολή του χρόνου $\Delta C/\Delta T$

που αναγράφεται στην τελευταία στήλη του πίνακα. Ο λόγος αυτός παρουσιάζει δύο ελάχιστες τιμές $\Delta C/\Delta T=0,000202$ για $t=4293$ και $\Delta C/\Delta T=0,0000647$ για $t=31953$.

Οι παρατηρήσεις αυτές έγιναν με την βοήθεια θερμοστάτη. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται οι προσδιορισμοί στους 50°C.

Πίναξ VI.
Ταχύτης διασπάσεως της άσπιρίνης εις 50°.

Χρόνος	Κυβικά εκατοστά N/50 Ba(OH) ² .	Τιμή $\frac{\Delta C}{\Delta t}$
λεπτά		
67	7,75	—
84	7,85	0,00588
103	7,95	0,00526
130	8,1	0,00186
165	8,2	0,00286
248	8,5	0,00361
276	8,75	0,00893
309	8,75	0,00000
345	8,8	0,00139
375	8,9	0,00333
418	9,1	0,00465
480	9,3	0,00322
557	9,45	0,00194

Αι αὐταὶ μετρήσεις ἐγένοντο εἰς 60° καὶ ἀναγράφονται εἰς τὸν πίνακα VII.

Πίναξ VII.

Ταχύτης διασπάσεως τῆς ἀσπιρίνης εἰς 60°.

Χρόνος	Κυβικά ἑκατοστά N/50 Ba(OH) ² .	Τιμαὶ $\frac{\Delta C}{\Delta t}$
λεπτά 7	7,2	—
23	7,6	0,0250
67	8,25	0,0147
88	8,3	0,00238
169	9,2	0,0102
301	10,25	0,0079
363	10,65	0,0064
505	10,65	0,0000
706	11,2	0,0027
760	11,25	0,0009
∞	14,05	—

Από αυτούς τους προσδιορισμούς παρατηρήθηκαν νέες τιμές $\Delta C/\Delta T$, λαμβάνοντας δύο ελάχιστες τιμές στην θερμοκρασία των 50°C στους χρόνους $t=130$ και $t=505$. Ενώ στην θερμοκρασία των 60°C στους χρόνους $t=88$ και $t=505$.

Έγινε και μια άλλη σειρά μετρήσεων στους 23°C με υδροξείδιο του βαρίου.

Πίναξ VIII.

Ταχύτης διασπάσεως ἀσπιρίνης εἰς 23°.

Ἡμέραι	Ώραι	Κυβικά ἑκατοστά N/50 Ba(OH) ² .
	ὡρ. λ.	
28 Αὐγούστου	12 25	7,0
29 —	9 43	7,6
29 —	17 51	8,0
30 —	12 40	8,0
30 —	18 50	8,0
31 —	9 38	8,7

Στην συνέχεια μελετήθηκε η μεταβολή της ιοντικής κατάστασης διαλύματος ασπιρίνης, μετρώντας την ηλεκτρική αγωγιμότητα στους 50°C συναρτήσει του χρόνου. Η μέτρηση έγινε με την μέθοδο της γέφυρας Wheastone.

Πίναξ ΙΧ.

Ηλεκτρική αγωγιμότης ύδατος διαλύματος ασπιρίνης
(1,1 τοίς χιλίοις) εις 50°.

Χρόνος	R.	a.	b.	$\frac{\Delta b}{\Delta t}$
λεπτά				
65	240	424,2	0,7367	—
75	"	425,0	0,7391	0,0,2400
84	"	426,4	0,7433	0,0,4666
125	"	432,1	0,7608	0,0,4268
150	"	435,1	0,7702	0,0,3760
170	"	437,7	0,7784	0,0,4100
200	"	442,2	0,7927	0,0,4766
220	"	444,6	0,8005	0,0,3900
240	"	447,0	0,8083	0,0,3900
261	"	449,4	0,8162	0,0,3762
283	"	452,5	0,8265	0,0,4682
303	"	455,0	0,8349	0,0,4200
323	"	457,0	0,8416	0,0,3350
344	"	459,0	0,8488	0,0,3428
359	"	460,9	0,8549	0,0,4066
385	"	463,8	0,8650	0,0,3884
404	"	465,7	0,8716	0,0,3473
425	"	467,8	0,8790	0,0,3521
445	"	469,6	0,8854	0,0,3200
465	"	471,5	0,8921	0,0,3350
490	"	474,3	0,9022	0,0,4020
506	"	475,4	0,9062	0,0,2500

Όπου: $b = \frac{a}{1000 - a}$

Από τις μετρήσεις παρατηρείται ότι οι τιμές $\Delta C/\Delta T$ παρουσιάζουν επίσης ελάχιστα στους χρόνους $t=150$ και $t=323$, που συμπίπτουν και προς τα ελάχιστα που παρατηρήθηκαν στους 50°C.

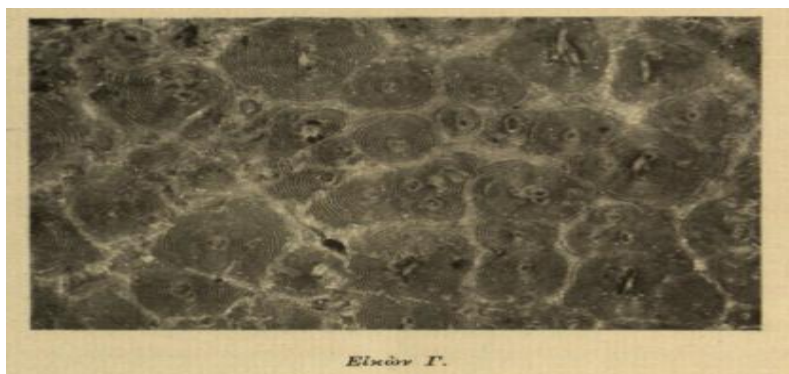
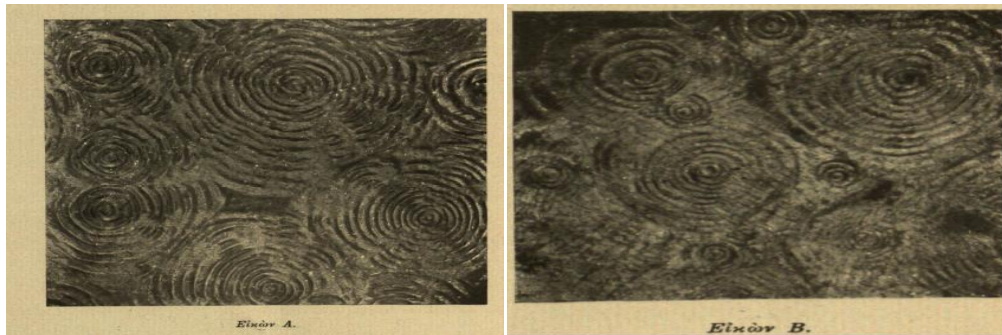
Το συμπέρασμα των παραπάνω παρατηρήσεων είναι πως η διάσπαση της ασπιρίνης από το νερό είναι αντίδραση αρκετά πολύπλοκη, όπως δείχνει και η κινητική της μελέτη. Κατά ένα μεγάλο ποσοστό, η ανωμαλία αυτή οφείλεται στην καταλυτική ενέργεια των ιόντων H και OH.

Δ.ΣΤΕΡΕΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΗΓΜΑΤΑ ΣΕ ΟΜΟΚΕΝΤΡΟΥΣ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥΣ

Ως γνωστόν, η ασπιρίνη κρυσταλλώνεται σε μικρά πρίσματα πολύ χαρακτηριστικά. Μια νέα μορφή στερεοποίησης παρατηρήθηκε μετά από πειράματα.

Παρατηρήθηκε ότι, αν θερμανθεί ασπιρίνη σε γυάλινη πλάκα και έπειτα ψυχθεί αμέσως, δεν παρουσιάζονται πλέον οι πρισματικοί κρύσταλλοι, αλλά στερεοποιείται με μορφή ομόκεντρων δακτυλίων. Τα φαινόμενα αυτά παρατηρήθηκε ότι παρουσιάζονται όταν η ασπιρίνη στερεοποιηθεί με αραιό διάλυμα αλκοόλης, ακετόνης και μεθυλικής αλκοόλης.

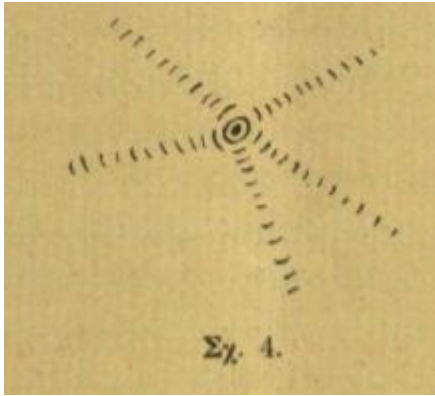
Όταν αραιό διάλυμα ασπιρίνης σε μεθυλική αλκοόλη αφήνεται να εξατμισθεί, τότε η ασπιρίνη δεν κρυσταλλώνεται σε πρίσματα αλλά ομόκεντρους δακτυλίου με διάφορα σχήματα.



Όταν πολλοί ομόκεντροι δακτύλιοι βρίσκονται ο ένας κοντά στον άλλον, τέμνονται σε ευθεία γραμμή και σχηματίζουν εξαγωνικά σχήματα που μοιάζουν με συσσωματωμένους κόκκους αμύλου. Επίσης, κατά την στερεοποίηση της ασπιρίνης πολλές φορές παρατηρήθηκε ο σχηματισμός ελικοειδών δομών, όπως για παράδειγμα μιας διπλής έλικας που αποτελείται από μια έλικα μικρού και μια μεγάλου πάχους.

Εκτός από τους ομόκεντρους δακτυλίους υπάρχει και η μορφή των δενδριτών (εικόνα Δ).

Το μέγεθος των ομόκεντρων δακτυλίων ποικίλει. Κάποια είναι ορατά με γυμνό μάτι, ενώ κάποιοι άλλοι είναι ορατά μόνο στο μικροσκόπιο. Η στερεοποίηση της ασπιρίνης σε ομόκεντρους δακτυλίους είναι τόσο εύκολη, ώστε αυτή μέθοδος χρησιμοποιείται για να διαγνωστεί αν η ουσία είναι η ασπιρίνη.



Αντίστοιχα φαινόμενα που παρατηρήθηκαν για την στερεοποίηση της ασπιρίνης, παρατηρήθηκαν από τον Fischer-Treuenfeld κατά την πήξη του θείου. Στην περίπτωση του θείου σχηματίζονται σχεδόν όμοιοι ομόκεντροι δακτύλιοι με την εικόνα Α. Με επανάληψη των πειραμάτων διαπιστώθηκε ότι το κέντρο των δακτυλίων δεν είναι γεμάτο με στερεά ουσία όπως στην ασπιρίνη αλλά είναι σχεδόν κενό.

Η εξήγηση θα μπορούσε σε γενικές γραμμές να αποδοθεί σε τριχοειδείς δυνάμεις. Με την βοήθεια τριχοειδών δυνάμεων το κέντρο που στερεοποιείται απορροφά την ουσία και αυτή με την σειρά της σχηματίζει δακτύλιο μικρού πάχους.

Ο δακτύλιος που παράγεται έχει μικρότερη απορροφητική δύναμη και για αυτό δεν μπορεί να απορροφήσει ποσότητα της ουσίας που τήκεται. Για αυτό και στερεοποιείται σε παχύτερο δακτύλιο, για να απορροφά μεγαλύτερο μέρος της ουσίας.

Με την παραπάνω υπόθεση είναι δυνατό να εξηγηθούν τα σχήματα της εικόνας Α.

Γενικότερα, πρέπει να δεχθούμε ότι ο σχηματισμός των ομόκεντρων δακτυλίων οφείλεται σε δύναμη που δίνει συγκεκριμένη διάταξη στους κρυστάλλους. Την ύπαρξη αυτής της δύναμης σχηματισμού, *Bildungstrieb*, παραδέχθηκε ο Runge, ο οποίος πρώτος παρατήρησε τον σχηματισμό περιοδικών ιζημάτων. Η υπόθεση αυτή όμως είναι αόριστη και δεν είναι απόλυτα δεκτή από την επιστημονική κοινότητα. Γενικά, υποστηρίζεται η γνώμη ότι οι ομόκεντροι δακτύλιοι της ασπιρίνης, οφείλονται στα φαινόμενα διάχυσης που παρουσιάζουν τα περιοδικά ιζήματα.

Ε.ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Παραπάνω είδαμε ότι μπορούμε να χαρακτηρίσουμε την ασπιρίνη ανάλογα με τα φαινόμενα που παρουσιάζει κατά την στερεοποίησής της. Η μετατροπή των πρισματικών κρυστάλλων σε ομόκεντρους δακτυλίους (εικ. Α) είναι μια χαρακτηριστική μεταβολή. Η εκτέλεσή της είναι πολύ εύκολη και γρήγορη και απαιτεί μόνο εμπειρία για να πετύχει.

Περισσότερη θέρμανση της ασπιρίνης, λίγο πάνω από το σημείο τήξεως την μετατρέπει σε υαλώδη μάζα.

Απλούστατες αντιδράσεις της ασπιρίνης μέσω των οποίων μπορούμε γρήγορα και με απόλυτη βεβαιότητα να διακρίνουμε εάν η λευκή της σκόνη είναι ασπιρίνη ή όχι παρατίθενται παρακάτω.

Αυτές βασίζονται στην σχάση της ασπιρίνης με την επίδραση του ύδατος και της θερμοκρασίας. Στην πρώτη περίπτωση όπως είδαμε παράγεται σαλικυλικό οξύ και οξικό οξύ ενώ στην δεύτερη σαλικυλικό οξύ και ανυδρίτης του οξικού οξέος.

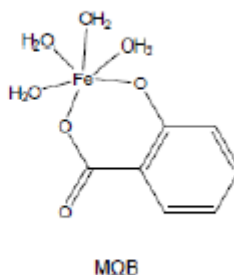
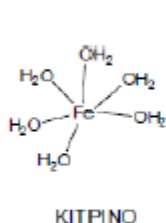
Οι προτεινόμενες αντιδράσεις της ασπιρίνης είναι δύο ειδών : 1) με υπερχλωριούχο σίδηρο και 2) με βαναδικό αντιδραστήριο.

A) ΜΕ ΥΠΕΡΧΛΩΡΙΟΥΧΟ ΣΙΔΗΡΟ

Χρησιμοποιείται ως αντιδραστήριο αραιό διάλυμα υπερχλωριούχου σιδήρου (Fe^{3+}).

Δοκιμασία (test) τριχλωριούχου σιδήρου στο σαλικυλικό οξύ

Η προσθήκη αλκοολικού διαλύματος τριχλωριούχου σιδήρου στο σαλικυλικό οξύ προσδίδει στο διάλυμα χαρακτηριστικό χρώμα το οποίο προκαλείται από την αντίδραση του σαλικυλικού οξέος με το ένυδρο ιόν του τρισθενούς σιδήρου, $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$. Τα άτομα οξυγόνου των ομάδων καρβοξυλίου, $-\text{COOH}$ και υδροξυλίου, $-\text{OH}$ του σαλικυλικού οξέος, από κοινού, σχηματίζουν σύμπλοκο, μωβ χρώματος, με το κατιόν του ένυδρου τρισθενούς σιδήρου, $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$.



Στην ασπιρίνη η ομάδα υδροξυλίου, $-\text{OH}$, έχει υποκατασταθεί από τη μεθυλοεστερική ομάδα, $-\text{COOCH}_3$, η οποία παρεμποδίζει το σχηματισμό του δεύτερου δεσμού. Το σχηματιζόμενο σύμπλοκο με την ασπιρίνη έχει ασθενές κίτρινο χρώμα, όχι πολύ διαφορετικό από εκείνο του διαλύματος του τριχλωριούχου σιδήρου.

Η τελείως καθαρή ασπιρίνη διαλυμένη στο νερό, όπως είναι γνωστό δεν δίνει αντίδραση με υπερχλωριούχο σίδηρο. Μόνο αν το διάλυμα παραμείνει κάποιο χρονικό διάστημα, τότε με σταγόνες υπερχλωριούχου σιδήρου εμφανίζει κάποια ιώδη χρώση.

1) Η ασπιρίνη θερμαίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα μέχρι να αρχίσει η τήξη της και αφού έχει διαλυθεί, με σταγόνες υπερχλωριούχου σιδήρου εμφανίζει έντονη ιώδη χρώση.

2) Η ασπιρίνη θερμαίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα πάνω από το σημείο τήξης της και αφού είχε διαλυθεί σε οινόπνευμα δίνει λευκό ίζημα. Αν ακολούθως προστεθούν σταγόνες υπερχλωριούχου σιδήρου, σχηματίζεται λευκό-ιώδες ίζημα.

B) ΜΕ ΒΑΝΑΔΙΚΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟ

Το βαναδικό αντιδραστήριο παρασκευάζεται ως εξής :

Διαλύουμε μικρή ποσότητα βαναδικού αμμωνίου σε πυκνό θειϊκό οξύ όπου σχηματίζεται ο ανυδρίτης του βαναδικού οξέος (χρώματος πορτοκαλί). Στην συνέχεια προσθέτουμε νερό μέχρι το χρώμα του αντιδραστηρίου να αρχίσει να εξασθενεί. Η προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας νερού έχει ως αποτέλεσμα τον ολοκληρωτικό αποχρωματισμό του αντιδραστηρίου, το χρώμα του οποίου επανέρχεται με την προσθήκη πάλι θειϊκού οξέος.

Η χρησιμότητα του βαναδικού αντιδραστηρίου, έγκειται στο γεγονός ότι παρουσία σαλικυλικού οξέος, παίρνει αμέσως το χρώμα του κυανού του Βερολίνου ή πρωσικού μπλε στην αρχή, ύστερα το κυανοπράσινο και τέλος χρωματίζεται πράσινο.

Με το βαναδικό αντιδραστήριο η ασπιρίνη παρέχει τις εξής αντιδράσεις:

- 1) Στερεά καθαρή ασπιρίνη με μικρή ποσότητα βαναδικού αντιδραστηρίου . Στην αρχή δεν υπάρχει κάποια μεταβολή, στην συνέχεια όμως αρχίζει το χρώμα του αντιδραστηρίου να γίνεται κιτρινοπράσινο μέχρι που στο τέλος θα πάρει έντονο πράσινο χρώμα.
- 2) Ασπιρίνη θερμαίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα μέχρι να αρχίσει να τήκεται. Όταν προστεθεί βαναδικό αντιδραστήριο το χρώμα γίνεται έντονο πράσινο.
- 3) Ασπιρίνη θερμαίνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα πάνω από το σημείο τήξης της (135°C). Μετά την προσθήκη βαναδικού αντιδραστηρίου το χρώμα γίνεται στιγμιαία βαθυπράσινο και αμέσως μετατρέπεται σε κίτρινο.

Συνοπτικά τα παραπάνω θέματα είναι τα εξής:

- A. Ο σχηματισμός της ασπιρίνης
- B. Η διάσπαση της ασπιρίνης από το νερό
- Γ. Η ανωμαλία διάσπασης της ασπιρίνης στο νερό
- Δ. Στερεοποίηση της ασπιρίνης από διαλύματα και τήγματα σε ομόκεντρους διακτυλίους
- E. Αντιδράσεις της ασπιρίνης

Από αυτά, ασχοληθήκαμε με τα Β και Γ όπου μελετήθηκε πειραματικά η υδρόλυση της ασπιρίνης, η σταθερότητά της στο νερό, οι χρόνοι υδρολύσεως και οι σταθερές ταχύτητας στους 45°C , 55°C και 65°C σε υδρόλουτρο σταθερής θερμοκρασίας. (6)

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΔΡΟΛΥΣΕΩΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

ΣΤΟΧΟΙ :

- * Να περιγράψουμε πώς ο επιταχυνόμενος έλεγχος σταθερότητας σε ανεβασμένες θερμοκρασίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξηγήσει την σταθερότητα του προϊόντος σε θερμοκρασία δωματίου.
- * Πώς να ταξινομήσουμε αντιδράσεις σε μηδενικής, πρώτης και δεύτερης τάξης αντιδράσεις και τους αντίστοιχους χρόνους αντίδρασής τους.
- * Να καθορίσουμε την απαραίτητη ενέργεια ενεργοποίησης κατασκευάζοντας ένα διάγραμμα Arrhenius.
- * Να προβλέψουμε την τιμή της σταθεράς ταχύτητας σε μια δεδομένη θερμοκρασία χρησιμοποιώντας τις τιμές από τα δεδομένα της αντίδρασης σε ανεβασμένες θερμοκρασίες.
- * Να καθορίσουμε τον χρόνο ζωής του προϊόντος χρησιμοποιώντας έναν ενσωματωμένο νόμο τιμών.

Εισαγωγή

Η χημική σταθερότητα μιας ουσίας έχει μεγάλη σημασία αφού γίνεται λιγότερο δραστική όταν υφίσταται αποδόμηση. Επίσης, η αποσύνθεση της ουσίας μπορεί να παράγει τοξικά παραπροϊόντα τα οποία είναι επιβλαβή για τον ασθενή.

Η υδρόλυση ολόκληρης της ουσίας μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην αστάθεια των διαλυμάτων. Η ασπιρίνη για παράδειγμα, υφίσταται υδρόλυση με τα παραγόμενα προϊόντα αποσύνθεσης να είναι το σαλικυλικό οξύ και το οξικό οξύ.

Ασπιρίνη → Σαλικυλικό οξύ + Οξικό οξύ

Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης πιστεύεται ότι είναι δεύτερης τάξης, αφού εξαρτάται όχι μόνο από την συγκέντρωση της ασπιρίνης αλλά και από το pH του διαλύματος. Σε pH=7,5 η έκφραση της ταχύτητας για την υδρόλυση της ασπιρίνης μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A][OH^-] \quad (1)$$

Όπου,

[A]=η συγκέντρωση της ασπιρίνης (ακέτυλο σαλικυλικό οξύ)(mol/L)

[OH⁻]=η συγκέντρωση των ιόντων υδροξυλίου (mol/L)

K= δεύτερης τάξης σταθερά ταχύτητας (L/ min*mol)

t= χρόνος (min)

Η παραπάνω έκφραση της σταθεράς καλείται δεύτερης τάξης γιατί είναι ανάλογη δύο συγκεντρώσεων, της [A] και της [OH⁻].

Εάν το διάλυμα είναι ρυθμιστικό έτσι ώστε η συγκέντρωση των ιόντων του υδροξυλίου να είναι ουσιαστικά σταθερή, η έκφραση της σταθεράς μπορεί να ξαναγραφεί σε μια μορφή που συνδυάζει τις σταθερές τιμές της K και [OH⁻] σε μία σταθερά:

$$\frac{-d[A]}{dt} = K_{app}[A] \quad (2)$$

Όπου,

A= η συγκέντρωση της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ)(mol/L)

K_{app} =μια σταθερά ανάλογη του $K[OH^-]$, με min^{-1} ως μονάδες μέτρησης,

Από την παραπάνω εξίσωση, μπορεί να φανεί ότι η αποσύνθεση της ασπιρίνης σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα με pH=7,5 θα ακολουθήσει κινητική πρώτης τάξεως που σημαίνει ότι η αντίδραση θα φανεί να είναι πρώτης τάξεως αντίδραση, εξαρτώμενη μόνο από την συγκέντρωση ενός αντιδρώντος, της ασπιρίνης (ASA η απλά A).

Η ενσωματωμένη μορφή μιας πρώτης τάξεως έκφρασης της σταθεράς παραπάνω είναι:

$$\ln A_t = \ln A_o - K_{app} t \quad (3)$$

Όπου,

A_t = η μάζα της ασπιρίνης που παραμένει σε χρόνο t (mg)

A_o =η μάζα της ασπιρίνης που υπήρχε αρχικά (mg)

K_{app} = η φαινομενική πρώτης τάξεως σταθερά (min^{-1})

t= ο χρόνος δειγματοληψίας (min) . Για παράδειγμα 0 min, 15 min, 30 min κ.ο.κ

Η εξίσωση είναι της μορφής:

$$y = mx + b \quad (4)$$

Όπου,

$m =$ η κλίση της ευθείας

$b =$ η τομή με τον άξονα y

Για την υδρόλυση της ασπιρίνης σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα ($pH=7,5$), ένα ημιλογαριθμικό γράφημα της συγκέντρωσης της ασπιρίνης που παραμένει σε σχέση με τον χρόνο πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα μια ευθεία γραμμή με μία αρνητική κλίση ίση με $-K_{app}$.

Αφού η πειραματικά καθορισμένη πρώτη τάξεως σταθερά της αντίδρασης (K_{app}) είναι ανάλογη με την πραγματική δεύτερης τάξης σταθερά (K) με την έκφραση:

$$K_{app} = K[OH^-] \quad (5)$$

Η K_{app} καλείται «ψεύδο-πρώτης τάξεως σταθερά» και μπορεί να καθοριστεί πειραματικά μελετώντας την αλλαγή στην συγκέντρωση της ασπιρίνης σε σχέση με τον χρόνο.

Είναι ευκολότερο να μετρήσουμε την αυξανόμενη συγκέντρωση του προϊόντος σαλικυλικού οξέος (SA) από ότι είναι να μετρήσουμε την μείωση της συγκέντρωσης της ασπιρίνης, A. Ωστόσο το πείραμα ακολουθεί την εμφάνιση του SA, και συνδέει τη συγκέντρωση του SA με την συγκέντρωση της A.

Ένα mol σαλικυλικού οξέος παράγεται όταν ένα mol ασπιρίνης αποδομείται. Έτσι, χρησιμοποιώντας την αναλογία των μοριακών βαρών της ασπιρίνης και του σαλικυλικού οξέος, μπορούμε να καθορίσουμε το βάρος της ασπιρίνης που αποικοδομείται για κάθε mg σαλικυλικού οξέος που παράγεται.

$$\frac{180,15 \frac{g \text{ aspirin}}{mol}}{138,12 \frac{g \text{ SA}}{mol}} = \frac{1,304 \text{ mg ASA}}{1 \text{ mg SA}}$$

Ωστόσο, κάθε mg σαλικυλικού οξέος που υπάρχει αντιπροσωπεύει την αποδόμηση 1,3 mg ασπιρίνης. Αφού το ποσό της αρχικά παρούσης ασπιρίνης είναι γνωστό και αφού το ποσό της ασπιρίνης, το οποίο έχει αποδομηθεί, μπορεί να καθορισθεί, το ποσό της ασπιρίνης που παραμένει μπορεί να υπολογιστεί.

Είναι επιθυμητό να καθορίσουμε την σταθερότητα του ενεργού συστατικού στο φάρμακο έτσι ώστε ο χρόνος ζωής ή η ημερομηνία λήξης να μπορεί να αναγραφεί στο προϊόν. Ο χρόνος ζωής είναι η χρονική περίοδος που απαιτείται για την δραστηριότητα του προϊόντος να μειωθεί σε κάποιο βαθμό σε σχέση με την αρχική της τιμή. Για περισσότερα προϊόντα, αυτός είναι ο t_{90} ή ο χρόνος στον οποίο το προϊόν διατηρεί 90% της αρχικής του δραστηριότητας. Παρόλο που η σταθερότητα του προϊόντος σε θερμοκρασία δωματίου είναι ενδιαφέρουσα, μια μελέτη σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου θα χρειαστεί πολύ χρόνο. Ωστόσο, διεξάγονται έρευνες σε ανεβασμένες θερμοκρασίες σε συσχέτιση με την εξίσωση του Arrhenius:

$$K_{app} = ae^{\frac{-Ea}{RT}} \quad (6)$$

Όπου,

$K_{app} =$ η φαινόμενη σταθερά τιμής (min^{-1})

$a =$ η σταθερά συχνότητας (min^{-1})

$E_a =$ η ενέργεια ενεργοποίησης (cal/mol)

$R =$ η σταθερά αερίων $8,314$ ($\text{J/mol} \cdot \text{K}$)

$T =$ η απόλυτη θερμοκρασία (K)

Η εξίσωση του Arrhenius μπορεί να ξαναγραφτεί σαν:

$$\ln K_{\text{app}} = \ln a - \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (7)$$

Πάλι, παράγεται μια εξίσωση της μορφής $y = mx + b$, η οποία δείχνει ότι ένα ημιλογαριθμικό γράφημα της K_{app} σε σύγκριση με τον αντίστροφο της απόλυτης θερμοκρασίας ($1/T$) πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα μια ευθεία γραμμή με αρνητική κλίση ίση με το $-E_a/R$. Αυτή η γραμμή μπορεί να προεκταθεί στην τιμή της $1/T$ που αντιστοιχεί στην θερμοκρασία δωματίου και η προβλεπόμενη σταθερά τιμής της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να ληφθεί από τον y -άξονα.

Τελικά, ο χρόνος ζωής της ουσίας σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να καθοριστεί. Θα θεωρήσουμε τον χρόνο ζωής να είναι ο χρόνος στον οποίο τουλάχιστον το 90% της ουσίας παραμένει ενεργό και αυτό θα υποδηλώνει το t_{90} :

$$A_{t_{90}} = 0,9A_0 \quad (8)$$

Όπου,

t_{90} = η χρονική περίοδος στην οποία τουλάχιστον 90% της αρχικής ποσότητας της ουσίας είναι παρούσα (min)

$A_{t_{90}}$ = η ποσότητα της ουσίας που υπάρχει στον χρόνο t_{90} (δηλαδή το 90% της αρχικής ποσότητας της ουσίας)

$A_0 =$ η ποσότητα της ουσίας που ήταν αρχικά παρούσα (mg)

Έτσι για να βρούμε την τιμή του t_{90} , θα χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση 3. Αυτή η εξίσωση συνδέει την ποσότητα της ασπιρίνης που παρέμεινε με τον χρόνο που πέρασε:

$$\ln A_{t_{90}} = \ln A_0 - K_{\text{app}} t_{90} \quad (9)$$

Η εξίσωση μπορεί να απλοποιηθεί στην μορφή:

$$\ln(0,9A_0) = \ln(A_0) - K_{\text{app}} t_{90}$$

$$\ln\left(\frac{0,9A_0}{A_0}\right) = -K_{\text{app}} t_{90}$$

$$\ln(0,9) = -K_{\text{app}} t_{90}$$

$$0,1054 K_{\text{app}} = t_{90} \quad (10)$$

Η εξίσωση 10 ισχύει για κάθε θερμοκρασία με τις αντίστοιχες τιμές για την κάθε θερμοκρασία.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Υδρόλυση της ασπιρίνης

Μελετήθηκε η υδρόλυση της ασπιρίνης σε 3 διαφορετικές θερμοκρασίες (45, 55 και 65°C). Χρησιμοποιήθηκε υδρόλουτρο σταθερής θερμοκρασίας όπου ήτανε τοποθετημένο σε αυτό το δοχείο με την ασπιρίνη. Την στιγμή που η ασπιρίνη προστίθεται στο νερό, ξεκινάει να αποδομείται. Γι' αυτό είναι σημαντικό οι μετρήσεις να παίρνονται αμέσως μετά την προσθήκη του νερού στην ασπιρίνη και οι τιμές της απορρόφησης να καταγράφονται πολύ γρήγορα αφού η ασπιρίνη στο δείγμα συνεχίζει να αποδομείται.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- * Φασματοφωτόμετρο ορατού/υπεριώδους
- * (1) 1000 mL ογκομετρική φιάλη
- * (1) βαθμονομημένη πιπέτα για μέτρηση 1,0 mL δείγματος
- * (6) 15 mL δοκιμαστικά δοχεία που περιείχαν 14 mL ύδατος
- * (1) 100 mL ογκομετρικός κύλινδρος
- * (1) 200 mL
- * (1) σκεύος ζύγισης
- * Παραφίλμ
- * Ετικέτες
- * Πρότυπα διαλύματα σαλικυλικού οξέος (0,00-0,133 mg/mL),
- * Ποτήρια ζέσεως χαρακτηριστικά για κάθε διάλυμα
- * Ένα πλαστικό σταγονόμετρο των 3 mL για κάθε ποτήρι ζέσεως
- * (2) Ρυθμιστικά διαλύματα φωσφορικών 250 mL
- * Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σκεύασμα ασπιρίνης)
- * Μεθανόλη
- * (1) Θερμόμετρο οινόπνεύματος 0-100 °C
- * (1) Κυψελίδα για το φασματοφωτόμετρο στα 310 nm

* Πετσέτα

ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

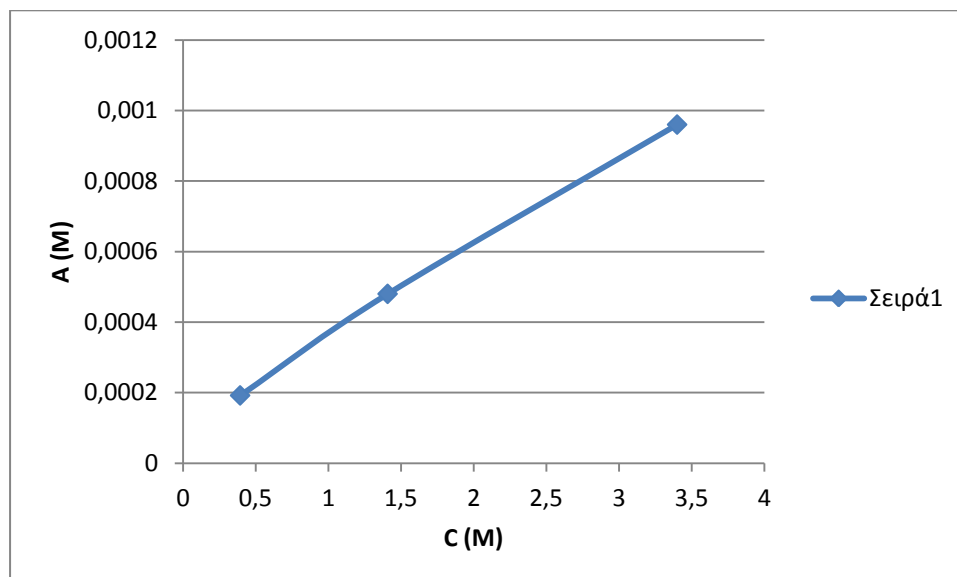
Από την φαρμακευτική συσκευασία της ασπιρίνη, ζυγίστηκε ένα δισκίο βάρους $W_{\text{δισκίου}}=1,1368 \text{ g}$ με ενδεικτική τιμή βάρους εκδόχων $W_{\text{εκδοχων}}=0,5400 \text{ g}$. Οπότε το βάρος της δραστικής ουσίας (ακυτελοσαλικυλικού οξέος) θα είναι $W_{\text{ΑΣΑ}}=0,5968 \text{ g}$.

1. Παρασκευάστηκαν πρότυπα διαλύματα Σαλικυλικού οξέος (SA) συγκέντρωσης μεταξύ 0-0,133 mg/ml.
2. Χρησιμοποιώντας το φασματοφωτόμετρο UV, μετρήθηκε η απορρόφηση για την κάθε μία συγκέντρωση του σαλικυλικού οξέος. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Απορροφήσεις του SA σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις

Συγκέντρωση του SA (mg/ml)	Απορρόφηση
0,393	0,000192
1,408	0,00048
3,4	0,00096

3. Από τον νόμο του Beer σχεδιάσαμε ένα γράφημα συγκέντρωσης σε σχέση με την απορρόφηση όπου υπολογίσαμε τις τιμές της κλίσης, της τομής με τον άξονα y και το R^2 .



ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

1. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση από τα πρότυπα διαλύματα καθορίσαμε την συγκέντρωση του σαλικυλικού οξέος (SA) για κάθε τιμή της απορρόφησης.
2. Προσδιορίστηκε η ποσότητα του σαλικυλικού οξέος που αποδομήθηκε Adgrd για κάθε δείγμα μέσω της εξίσωσης:

$$Adgrd=[SA] \cdot V(DF) \cdot R$$

Όπου,

Adgrd= η μάζα της ασπιρίνης που αποδομήθηκε (mg)

[SA]=η συγκέντρωση του SA (mg/mL)

DF= παράγοντας διάλυσης, 15 εδώ

V= συνολικός όγκος διαλύματος του SA (mL) , 100 mL εδώ

R= αναλογία της ασπιρίνης που αποδομήθηκε με το SA που σχηματίστηκε (1,304 mg A)/(mg SA)

3. Καθορίστηκε η ποσότητα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που παρέμεινε για κάθε δείγμα μέσω της εξίσωσης:

$$Arem= A_0 - Adgrd$$

Όπου,

Arem= η μάζα της ασπιρίνης που παρέμεινε (που δεν αποδομήθηκε ακόμα) (mg)

A₀= η αρχική μάζα της ασπιρίνης στο πείραμα (mg) περίπου 200

Τα αποτελέσματα από τις παραπάνω εξισώσεις παρατίθενται στους επόμενους πίνακες:

Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=45°C

Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση σαλικυλικού οξέος (mg/ml)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,114	0,000134	0,262495	199,7375
15	0,105	0,000132	0,257214	199,7428
30	0,1386	0,00142	0,27693	199,7231
45	0,1641	0,000149	0,291894	199,7081
60	0,3503	0,000205	0,401156	199,5988

Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=55°C

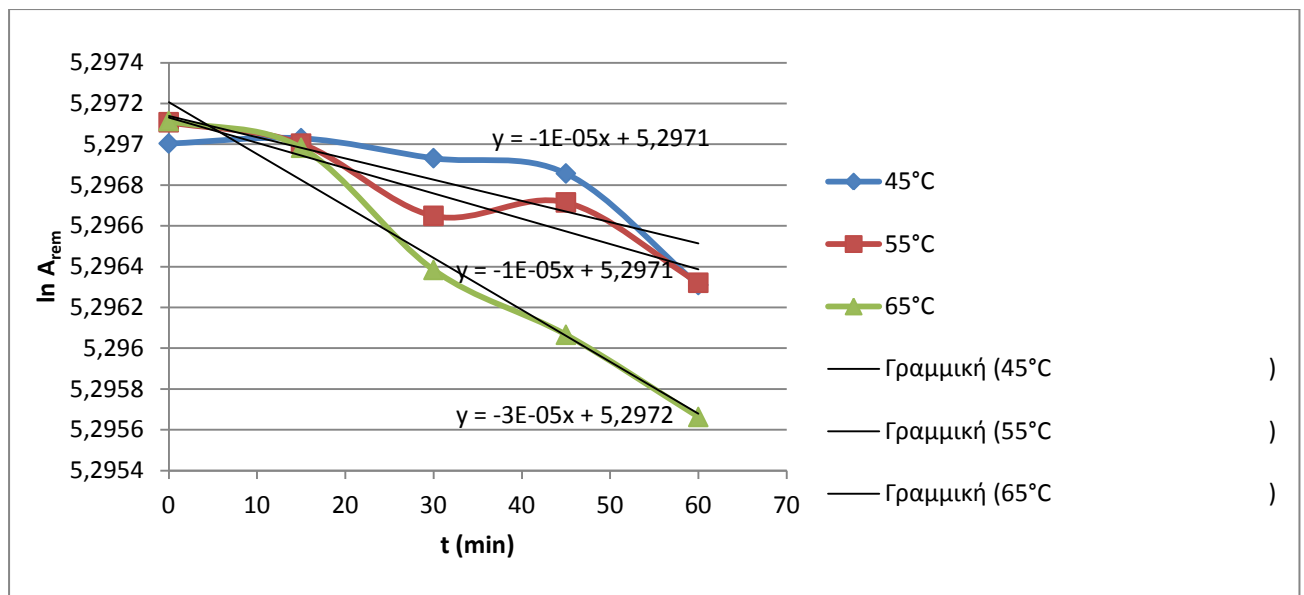
Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση σαλικυλικού οξέος (mg/ml)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,0785	0,000	0,241664	199,7583
15	0,1142	0,000134	0,262613	199,7374
30	0,2347	0,00017	0,333322	199,6667
45	0,2125	0,000164	0,320295	199,6797
60	0,3464	0,000204	0,398868	199,6011

Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=65°C

Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση σαλικυλικού οξέος (mg/ml)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,0755	0,000123	0,240588	199,7594
15	0,121	0,000136	0,266603	199,7334
30	0,325	0,000198	0,38631	199,6137
45	0,433	0,00023	0,449684	199,5503
60	0,57	0,000271	0,530076	199,4699

4. Σχεδιάστηκε γράφημα $\ln(A_{rem})$ σε σχέση με τον χρόνο όπου και υπολογίστηκαν οι κλίσεις για κάθε θερμοκρασία ξεχωριστά.

t (min)	45°C		55°C		65°C	
	A_{rem}	$\ln A_{rem}$	A_{rem}	$\ln A_{rem}$	A_{rem}	$\ln A_{rem}$
0	199,7375	5,297004	199,7583	5,297108	199,7594	5,297114
15	199,7428	5,29703	199,7374	5,297003	199,7334	5,296983
30	199,7231	5,296932	199,6667	5,296649	199,6137	5,296384
45	199,7081	5,296857	199,6797	5,296715	199,5503	5,296066
60	199,5988	5,29631	199,6011	5,296321	199,4699	5,295663



5. Υπολογίστηκε η K_{app} για κάθε θερμοκρασία: $-K_{app}$ = κλίση του κάθε διαγράμματος και η τιμή $1/T$ όπου T = η θερμοκρασία σε Κελβίν καθώς και η τιμή του $\ln(K_{app})$ για κάθε θερμοκρασία.

Όπου για $y = -1,04 \cdot 10^{-5} + 5,2971$ $K_{app} = 1,04 \cdot 10^{-5}$

για $y = -1,24 \cdot 10^{-5} + 5,2971$ $K_{app} = 1,24 \cdot 10^{-5}$

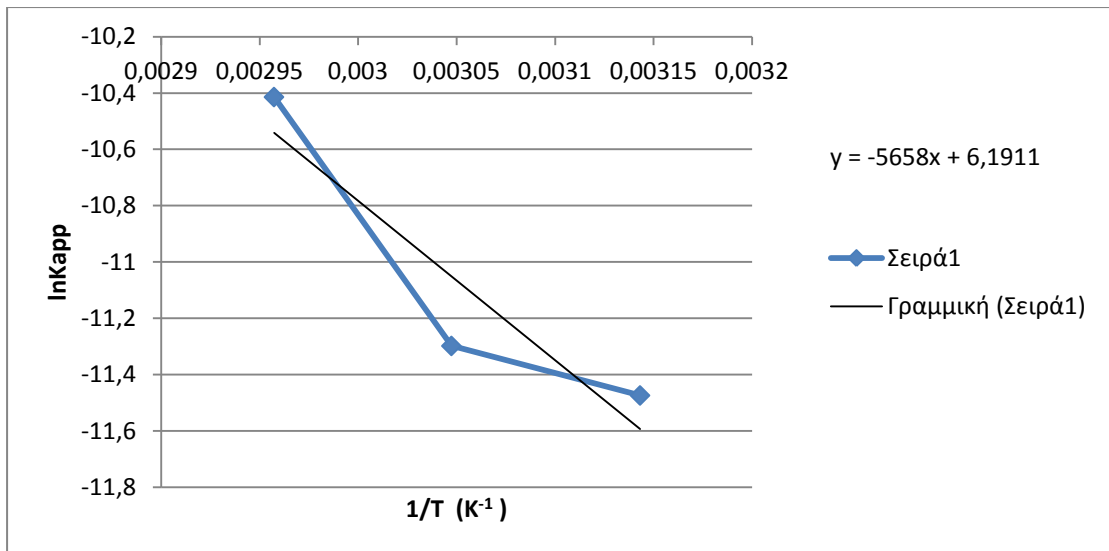
για $y = -3 \cdot 10^{-5} + 5,2972$ $K_{app} = 3 \cdot 10^{-5}$

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Temp (°C)	Temp (K)	1/T (K)	ln (K _{app})	K _{app} (min ⁻¹)
45	318,15	0,0031432	11,473705	1,04E-05
55	328,15	0,0030474	11,297814	1,24E-05
65	338,15	0,0029573	10,414313	3E-05

Επεξεργασία δεδομένων για την πειραματική αποδόμηση της ασπιρίνης

6. Κατασκευάστηκε ένα γράφημα Arrhenius του $\ln K_{app}$ σε σχέση με το $1/T$ και για τις τρεις θερμοκρασίες μαζί:



ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ K_{app} , E_a και t_{90}

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα μπορούμε να υπολογίσουμε την K_{app} ($T=298K$), την E_a και το t_{90} .

Η εξίσωση $y = -5658,2x + 6,1914$ είναι της μορφής $y = Lx + M$

όπου $x=1/T = 1/298 = 0.0033557$ άρα η K_{app} για $T=298K$ θα είναι :

$y = \ln K_{app} \Rightarrow$

$\ln K_{app} = -5658,2 \cdot 0.0033557 + 6,1914 \Rightarrow$

$\ln K_{app} = -12,79582174 \Rightarrow$

$K_{app} = e^{-12,79582174} \Rightarrow$

$K_{app} = 2,77233193 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$

Μέσω της εξίσωσης $0,1054 K_{app} = t_{90}$ **(10)** υπολογίζουμε το t_{90} :

$t_{90} = 0,1054 / (2,77233193 \times 10^{-6}) \Rightarrow$

$t_{90} = 38018,5355$ λεπτά

ή $t_{90} = 633,64$ ώρες

ή $t_{90} = 26,4$ ημέρες

όπου t_{90} = η περίοδος του χρόνου για την οποία τουλάχιστον το 90% της αρχικής ουσίας είναι παρούσα

7. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση $\ln K_{app} = -\frac{E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln A$ και την $y = -5658,2x + 6,1914$ υπολογίστηκε η E_a σε θερμοκρασία δωματίου ($25^\circ\text{C}=298\text{K}$) ως εξής:

$$E_a R = 5658,2 \Rightarrow$$

$$E_a = 5658,2 (\text{K}) \cdot 8,314 (\text{J/mol} \cdot \text{K}) \Rightarrow$$

$$E_a = 47042,27 (\text{J/mol}) \text{ ή } E_a = 47 (\text{KJ/mol}) \quad (7)$$

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανακεφαλαιώνοντας, ο Τσακαλώτος μελέτησε την διάσπαση της ασπιρίνης στο νερό και την ανωμαλία της διάσπασης της ασπιρίνης στο νερό.

Ο οξυμετρικός προσδιορισμός έγινε με 0,02 N διάλυμα καυστικού νατρίου με δείκτη φαινολοφθαλείνη. Η πειραματική διαδικασία είναι η εξής: 5 g ασπιρίνης προστέθηκαν σε 2,5 L νερό απεσταγμένο. Μετά από έντονη ανατάραξη για μία ώρα, έχουμε τέλεια διάλυση της ασπιρίνης. Στην συνέχεια, έγινε διήθηση και το διήθημα διαιρέθηκε σε 5 ίσα μέρη. Στο πρώτο μέρος προστέθηκαν 500 κ.ε απεσταγμένου νερού, στο δεύτερο 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N υδροχλωρικού οξέος, στο τρίτο 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N θειικού οξέος και στο πέμπτο, 500 κ.ε κανονικού διαλύματος 0,1 N κιτρικού οξέος. Η σύσταση των πέντε διαλυμάτων έχει ως εξής:

Διάλυμα	Σε 1L περιέχονται
1	1 g ασπιρίνης
2	1 g ασπιρίνης + 1,82 g υδροχλωρικού οξέος
3	1 g ασπιρίνης + 2,45 g θειικού οξέος
4	1 g ασπιρίνης + 3,00 g οξικού οξέος
5	1 g ασπιρίνης + 3,20 g κιτρικού οξέος

Από κάθε διάλυμα, σε τακτά χρονικά διαστήματα λαμβάνονται με σιφώνιο 25 κ.ε και ογκομετρούνται με 0,02 N κανονικού διαλύματος καυστικού νατρίου. Η αντίδραση είναι βραδεία, ωστόσο δεν έγινε χρήση θερμοστάτη αλλά τα διαλύματα είχαν θερμοκρασία δωματίου.

Από τα πειραματικά αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν τα εξής συμπεράσματα :

- 1) Η διάσπαση της ασπιρίνης είναι αρκετά βραδεία. Χρειάστηκαν περίπου 100 μέρες, ενώ για να διασπαστεί η μισή ποσότητα χρειάστηκαν περίπου 20.
- 2) Η παρουσία των οξέων έχει καταλυτική δράση. Ειδικότερα με τα ισχυρά οξέα η διάσπαση επιταχύνεται αρκετά.

- 3) Το οξικό οξύ μέχρι την όγδοη ημέρα επιταχύνει την διάσπαση ενώ το πέρας της την επιβραδύνει.
- 4) Το κιτρικό οξύ δρά με ανάλογο τρόπο με το οξικό. Η επιβράδυνση της διάσπασης είναι εντονότερη μετά την επίδραση του κιτρικού με το σαλικυλικό.

Τα παραπάνω μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ασπιρίνη δρά θεραπευτικά ως μόριο και όχι αφού διασπαστεί σε σαλικυλικό και οξικό οξύ στον οργανισμό.

Όσον αφορά την ανωμαλία της διάσπασης της ασπιρίνης στο νερό :

Ταχύτητα διάσπασης της ασπιρίνης σε θερμοκρασία δωματίου:

Χρόνος (min)	K	$\frac{\Delta C}{\Delta T}$
33	-	-
543	0,0000412	0,000294
1481	0,0000438	0,000266
1868	0,0000436	0,000258
4293	0,0000371	0,000202
5798	0,0000387	0,000239
14687	0,0000298	0,000991
31953	0,0000237	0,0000647

Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ότι οι τιμές του K δεν είναι σταθερές αλλά συνέχεια ελαττώνονται και μάλιστα ανώμαλα. Η ανωμαλία αυτή προσδιορίζεται καλύτερα αν υπολογισθεί ο λόγος της ασπιρίνης που αποσυντίθεται προς την μεταβολή του χρόνου $\Delta C/\Delta T$ που αναγράφεται στην τελευταία στήλη του πίνακα. Ο λόγος αυτός παρουσιάζει δύο ελάχιστες τιμές $\Delta C/\Delta T=0,000202$ για $t=4293$ και $\Delta C/\Delta T=0,0000647$ για $t=31953$. Οι παρατηρήσεις αυτές έγιναν με την βοήθεια θερμοστάτη.

Ταχύτητα διάσπασης της ασπιρίνης στους 50°C

Χρόνος (min)	$\frac{\Delta C}{\Delta T}$
67	-
84	0,00588
103	0,00526
130	0,00186
165	0,00286
248	0,00361
276	0,00893
309	0,00000

Ταχύτητα διάσπασης της ασπιρίνης σε στους 60°C

Χρόνος (min)	$\frac{\Delta C}{\Delta T}$
7	-
23	0,0250

67	0,0147
88	0,00238
169	0,0102
301	0,0079
363	0,0064
505	0,000

Από αυτούς τους προσδιορισμούς παρατηρήθηκαν νέες τιμές $\frac{\Delta C}{\Delta T}$, λαμβάνοντας δύο ελάχιστες τιμές στην θερμοκρασία των 50°C στους χρόνους t=130 και t=309. Ενώ στην θερμοκρασία των 60°C στους χρόνους t=88 και t=505.

Το συμπέρασμα των παραπάνω παρατηρήσεων είναι πως η διάσπαση της ασπιρίνης από το νερό είναι αντίδραση αρκετά πολύπλοκη, όπως δείχνει και η κινητική της μελέτη. Κατά ένα μεγάλο ποσοστό, η ανωμαλία αυτή οφείλεται στην καταλυτική ενέργεια των ιόντων H και OH⁻.

Στην εργασία που κάναμε εμείς στο εργαστήριο μελετήθηκε η υδρόλυση της ασπιρίνης σε 3 διαφορετικές θερμοκρασίες, στους 45, 55 και 65°C.

Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=45°C

Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση Σαλικυλικού οξέος (mg/mL)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,114	0,000134	0,262495	199,7375
15	0,105	0,000132	0,257214	199,7428
30	0,1386	0,00142	0,27693	199,7231
45	0,1641	0,000149	0,291894	199,7081
60	0,3503	0,000205	0,401156	199,5988

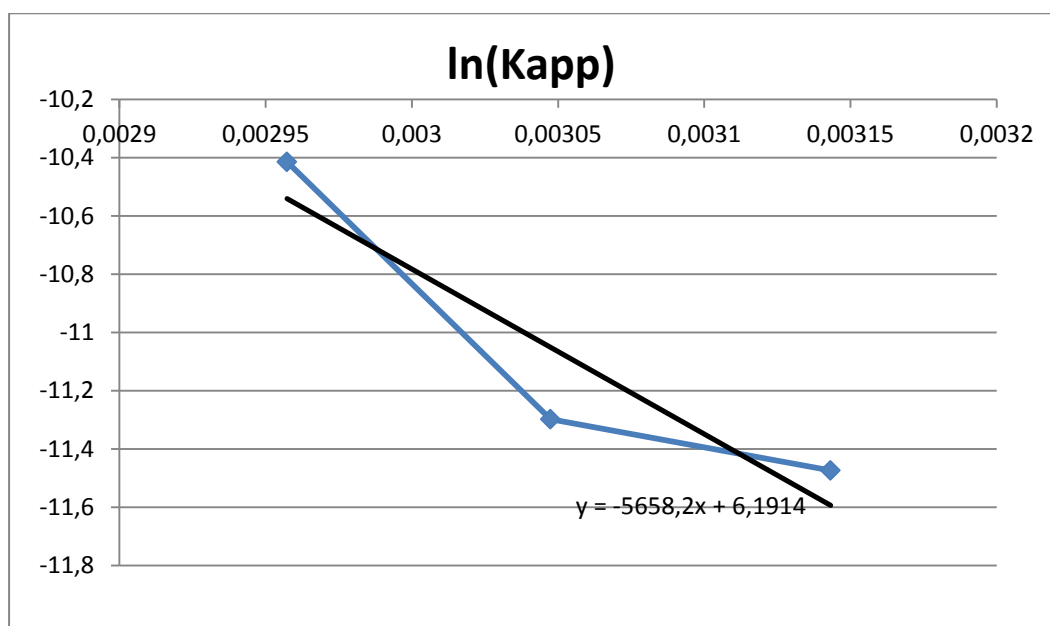
Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=55°C

Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση Σαλικυλικού οξέος (mg/mL)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,0785	0,000	0,241664	199,7583
15	0,1142	0,000134	0,262613	199,7374
30	0,2347	0,00017	0,333322	199,6667
45	0,2125	0,000164	0,320295	199,6797
60	0,3464	0,000204	0,398868	199,6011

Πειραματικά δεδομένα και υπολογισμένες τιμές της αποδόμησης της ασπιρίνης σε T=65°C

Χρόνος (min)	Απορρόφηση	Συγκέντρωση Σαλικυλικού οξέος (mg/mL)	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ που αποδομήθηκε (mg)	Ακετυλοσαλικό οξύ που παρέμεινε (mg)
0	0,0755	0,000123	0,240588	199,7594
15	0,121	0,000136	0,266603	199,7334
30	0,325	0,000198	0,38631	199,6137
45	0,325	0,00023	0,449684	199,5503
60	0,57	0,000271	0,530076	199,4699

Στην συνέχεια υπολογίστηκε η K_{app} , αφού κατασκευάστηκε ένα γράφημα Arrhenius του $\ln K_{app}$ σε σχέση με το $1/T$ και για τις 3 θερμοκρασίες μαζί:



Από την εξίσωση του γραφήματος $y = -5658,2x + 6,1914$ υπολογίστηκε το

$$K_{app} = 2,77233193 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$$

Στην συνέχεια από την εξίσωση $\frac{0,1054}{K_{app}} = t_{90}$

Βρίσκουμε το $t_{90} = 38018,5355$ λεπτά ή 633,64 ώρες ή 26,4 ημέρες.

Από τις δύο εργασίες, δυστυχώς δεν μπόρεσε να γίνει μια αποτελεσματική σύγκριση, διότι οι πειραματικές συνθήκες ήταν τελείως διαφορετικές. Ο Τσακαλώτος μελέτησε την ανωμαλία διασπάσεως της ασπιρίνης στο νερό χρησιμοποιώντας ορισμένα οξέα ως καταλύτες, και μετά από αρκετές ογκομετρήσεις με τον κατάλληλο τιτλοδότη σε διάφορες θερμοκρασίες υπολόγισε σταθερές K οι τιμές των οποίων παρουσίαζαν μια ανωμαλία. Στη εργασία που κάναμε εμείς στο εργαστήριο η μελέτη της διάσπασης της ασπιρίνης έγινε συναρτήσει θερμοκρασίας και pH , όπου και χρησιμοποιήθηκε ρυθμιστικό διάλυμα με $pH=7,5$. Αφού έγιναν ορισμένες φασματοφωτομετρικές μετρήσεις υπολογίστηκε το ποσοστό του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που αποδομήθηκε και το ποσοστό που παρέμεινε. Στην συνέχεια με αυτά τα δεδομένα κατασκευάστηκε διάγραμμα Arrhenius, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των E_a , K_{app} και t_{90} . Ενώ αρχικά θέλαμε να κατασκευάσουμε ένα διάγραμμα Arrhenius βασισμένο και στις μετρήσεις του Τσακαλώτου, τελικά αυτό δεν ήταν εφικτό διότι οι μετρήσεις του Τσακαλώτου έγιναν μόνο συναρτήσει της θερμοκρασίας και όχι και του pH όπως στην δικιά μας εργασία. Η τιμή της σταθεράς λοιπόν για την δική μας εργασία πιστεύεται να είναι δεύτερης τάξης, αφού εκτός από την συγκέντρωση της ασπιρίνης εξαρτάται και από το pH . Αντίθετα στην εργασία του Τσακαλώτου δεν υπάρχει καμία αναφορά στην τιμή του pH επομένως δεν μπορούμε να κατασκευάσουμε το διάγραμμα αφού δεν γνωρίζουμε τελικά αν χρησιμοποίησε τις ίδιες συνθήκες με εμάς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασπιρίνη παρουσιάζει σταθερότητα σε θερμοκρασία $25^{\circ}C$. Είναι σημαντικό ένα προϊόν να είναι σταθερό διότι είναι λιγότερο δραστικό όταν αποικοδομείται. Πολλές φορές κατά την αποικοδόμηση μπορεί να παραχθούν τοξικά προϊόντα για τον ασθενή.

αντίδραση αποικοδόμησης : $ΑΣΠΙΡΙΝΗ \rightarrow ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ + ΟΞΙΚΟ ΟΞΥ$

Η σταθερά K εξαρτάται από την συγκέντρωση και το pH , ενώ όταν το διάλυμα είναι ρυθμιστικό ($pH=7,5$) η αποσύνθεση της ασπιρίνης ακολουθεί κινητική A τάξης, δηλαδή η συγκέντρωση εξαρτάται μόνο από την συγκέντρωση του αντιδρώντος.

ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΜΑΣ: Θέλουμε να καθορίσουμε πόσο σταθερό είναι το ενεργό συστατικό του φαρμάκου (της ασπιρίνης) έτσι ώστε να μπορεί να υπολογιστεί η ημερομηνία λήξης (χρόνος ζωής)

Χρόνος ζωής : ο χρόνος που απαιτείται για την μείωση της σταθερότητας σε σχέση με την αρχική τιμή.

t_{90} : ο χρόνος στον οποίο το προϊόν διατηρεί το 90% της αρχικής του δραστηριότητας.

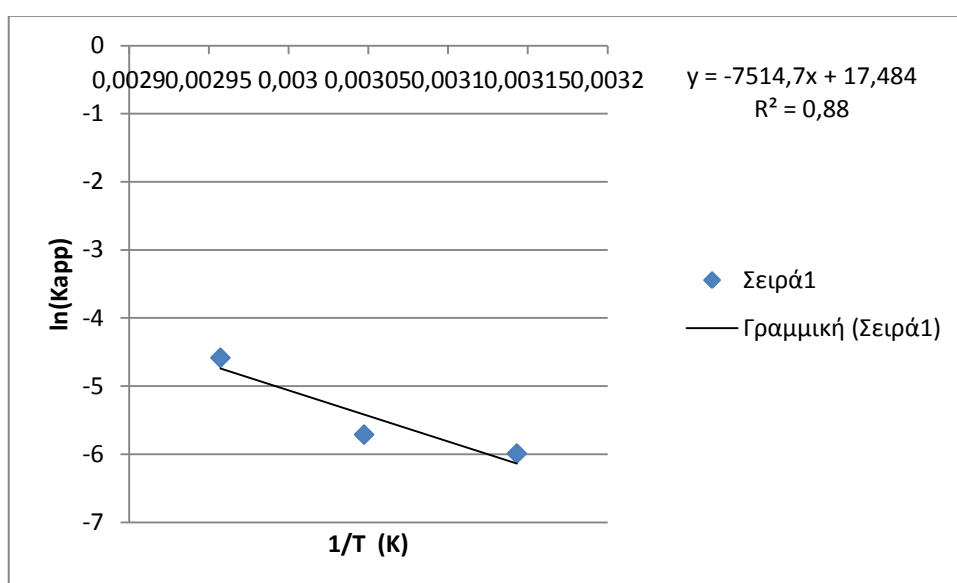
Όταν η θερμοκρασία είναι $25^{\circ}C$ η σταθερότητα του προϊόντος είναι μεγάλη, όμως για να μειωθεί ο χρόνος της πειραματικής μελέτης αυξάνουμε την θερμοκρασία. Η

μελέτη λοιπόν έγινε στους 45, 55 και 65°C και τελικά μέσω της εξίσωσης Arrhenious υπολογίστηκε το K_{app} και τελικά το επιθυμητό $t_{90}=38018,5355$ λεπτά ή 633,64 ώρες ή 26,4 ημέρες.

Αφού τελικά δεν ήταν εφικτό να συγκριθεί η εργασία μας με του Τσακαλώτου, χρησιμοποιήθηκαν οι πειραματικές τιμές μίας άλλης ομάδας φοιτητών που έκαναν την ίδια εργασίας με εμάς σε παραπλήσιες θερμοκρασίες.

Κατασκεύασαν διάγραμμα Arrhenius : (8)

K_{app} (min^{-1})	1 /T
0,0102	0,003143
0,0033	0,003047
0,0025	0,002957



Υπολογισμός K_{app} , E_a , t_{90} :

$$y = -7514,17x + 17,484 \quad \text{όπου } x = \frac{1}{T} = \frac{1}{298} = 0,0033557$$

$$y = \ln(K_{app}) \Rightarrow$$

$$\ln(K_{app}) = -7514,7 * 0,0033557 + 17,484 = -7,73307879 \Rightarrow$$

$$K_{app} = e^{-7,73307879} = 4,380932415 * 10^{-4}$$

$$E_a = 7514,7 * 8,314 = 62 \text{ KJ/mol}$$

$$t_{90} = \frac{0,1054}{K_{app}} = \frac{0,1054}{4,380932415 * 10^{-4}} = 240,588053 \text{ λεπτά ή } 4,009800883 \text{ ώρες}$$

Είναι επιθυμητό να καθορίσουμε την σταθερότητα του ενεργού συστατικού στο φάρμακο έτσι ώστε ο χρόνος ζωής ή η ημερομηνία λήξης να μπορεί να αναγραφεί στο προϊόν. Ο χρόνος ζωής είναι η χρονική περίοδος που απαιτείται για την δραστικότητα του προϊόντος να μειωθεί σε κάποιο βαθμό σε σχέση με την αρχική της

τιμή. Για περισσότερα προϊόντα, αυτός είναι ο t_{90} ή ο χρόνος στον οποίο το προϊόν διατηρεί 90% της αρχικής του δραστηριότητας.

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων παρατηρούμε ότι το t_{90} που υπολογίσαμε εμείς είναι αρκετά μεγαλύτερο, πράγμα που σημαίνει ότι το προϊόν είναι σταθερότερο, δηλαδή έχει μεγαλύτερη ημερομηνία λήξης. Παρόλα αυτά, είναι προφανές ότι ο χρόνος ζωής του δικού μας προϊόντος αν και είναι μεγαλύτερος από της άλλης ομάδας φοιτητών, δεν έχει καμία σχέση με τον χρόνο ζωής ενός κοινού δισκίου ασπιρίνης που θα αγοράζαμε από το φαρμακείο. Και αυτό φυσικά οφείλεται στο γεγονός ότι πριν υπολογισθεί ο χρόνος ζωής της ασπιρίνης πρώτα είχε διαλυθεί στο νερό ώστε να μελετηθεί η διάσπαση της, πράγμα που δεν συμβαίνει και με την ασπιρίνη που αγοράζουμε από το φαρμακείο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) <http://jupiter.chem.uoa.gr/pchem/lab/tsakalotos.html>
- 2) Chemical heritage foundation, aspirin : turn of the century miracle drug
<https://www.chemheritage.org/distillations/magazine/aspirin-turn-of-the-century-miracle-drug>
- 3) ΤΟ ΒΗΜΑ : Τα γενέθλια της ασπιρίνης
<http://www.tovima.gr/science/article/?aid=510473>
- 4) <https://www.medlook.net/%CE%A0%CF%8C%CE%BD%CE%BF%CF%82/2014-01-19-20-04-56-918.html>
- 5) http://195.134.76.37/chemicals/chem_ASA.htm
- 6) http://jupiter.chem.uoa.gr/pchem/lab/pubs/tsakalotos/Aspirine_1916.pdf
- 7) https://pharmahub.org/resources/535/download/ASA_Freshman_Lab_Handout.pdf
- 8) <http://pharmlabs.unc.edu/labs/kinetics/arrh.htm>