عنوان المحاضرة

الحركية و الثباتية الدوائية

kinetic and drug stability

اسم المقرر

الكيمياء الفيزيائية

د. سميرة سليمان

الحركية و الثباتية الدوائية

kinetic and drug stability

تعتبر سرعة حدوث التفاعلات شيئاً هاماً و أساسياً يخص كل إنسان يتعامل مع الدواء بدءاً من المصنع و وصولاً إلى المريض.

إذ على المصنع أن يثبت بوضوح أن الدواء أو الجرعة الدوائية التي ينتجها ثابتة بشكل كافٍ لتتخزن فترة لا بأس بها دون أن تتبدل إلى مادة غير فعالة أو مادة سامة و على الصيدلي أن يكون على علم بمدى ثبات الأدوية التي يتداولها،و أخيراً على الطبيب و المريض أن يطمئنا إاى أن الدواء الموصوف سوف يصل إلى مكان تأثيره بتركيز كافٍ ليحدث التأثير الفعال المطلوب.

هناك عدد من المبادئ المتعلقة بسرعة حدوث هذه السلسلة من العمليات:

الثبات و عدم التنافر: إذ تؤدي سرعة حدوث التفاعلات إلى فقد فعالية الدواء من خلال تفككه أو من خلال تحوله إلى شكل آخر أقل فعالية.

الانحلال: النقطة الهامة هنا سرعة تحول الشكل الصلب للجرعة المأخوذة إلى شكل محلول للدواء.

عمليات امتصاص الدواء في الجسم ، و توزعه في مختلف أنحاء الجسم مثل الأعضاء المختلفة و الأنسجة الدهنية ، و اخيراً إطراحه خارج الجسم.

مفعول الدواء على المستوى الجزيئي باستخدام نموذج مهيأ لهذا الغرض.

الهدف من البحث:

التعرف على الزمر الدوائية الحساسة للتخرب الكيميائي.

التعرف على بعض الاحتياطات التي يمكن اتباعها من أجل تجنب انخفاض الفعالية الدوائية.

تصنيف التفاعلات الكيميائية في رتب مختلفة و حساب ثابت سرعة التفاعل ضمن الشروط المحيطة.

التعرف على بعض العوامل التي تؤثر في ثبات الأدوية.

دراسة طرق التخرب المسرع باستعمال درجات الحرارة المرتفعة و بالتالي تحديد شروط التخزين المثلى للحفاظ على ثبات الأدوية.

the chemical breakdown of drugsالتحطم الكيميائي للأدوية

تتحطم المواد الدوائية في المحاليل كما يمكن أن تتحطم في الأشكال الصيدلانية الصلبة(مثل المضغوطات و المساحيق...)

يمكن بشكل عام التنبؤ بتخرب المواد الدوائية من خلال دراسة البنية الكيميائية للمادة الدوائية و البحث في الزمر الكيميائية المؤلفة لها.

هناك العديد من الطرق التي قد تؤدي إلى تخرب الأدوية أهمها الحلمهة و الأكسدة، كما أن زوال الفعالية

photochemical decomposition و التخرب الضوئيisomerizatioنتيجة التماكب العلاجية قد يحدث أيضاً

.storageو التخزين

1Hydtolysis-الحلمهة

تعاني العديد من الأدوية من التخرب بالحلمهة و يمكن تلخيصها في الزمر التالية:

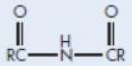
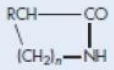
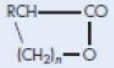
الأدوية التي تحوي زمرة استر مثل الاسبرين (أستيل ساليسيليك أسيد) ، البروكائين...

الأدوية التي تحوي زمرة أميد مثل المخدرات الموضعية كالبروكائين، الكلورأمفينيكول...

الأدوية التي تحوي زمرة لاكتون مثل الوارفارين و البيلوكاربين...

يمكن أن يتسرع تفاعل الحلمهة بوجود شوارد الهيدروجين(وساطة حمضي)أو بوجود شوارد الهيدروكسيل(وساطة قلوية).

مسألة: ورد إليك إلى الصيدلية أحد المرضى يسألك أنه عندما فتح علبة الأسبرين التي يخزنها بشكل طبيعي في صيدلية حمام المنزل وجد على سطحها مواد تشبه البلورات بالإضافة إلى رائحة تشبه رائحة الخل،فيريد أن يعرف هل تعتبر هذه المضغوطات آمنة الاستعمال؟

Structure	Chemical class
	Imide
	Lactam
	Lactone
	Ester
	Amide

علبة الأسبرين التي يخزنها بشكل طبيعي في صيدلية حمام المنزل

وجد على سطحها مواد تشبه البلورات بالإضافة إلى رائحة تشبه رائحة الخل، فيريد أن يعرف هل تعتبر هذه المضغوطات آمنة الاستعمال؟

الحل: يعاني الأسبرين من الحلمهة بوجود الرطوبة فيتحول إلى حمض الخل وحمض الساليسيليك:

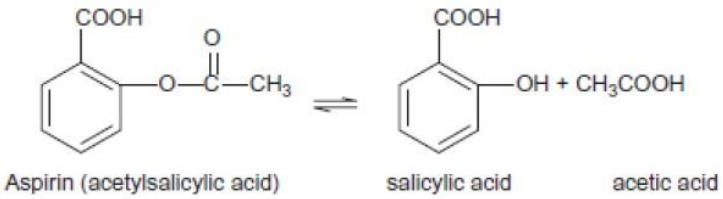


FIGURE 5.20 The degradation of acetylsalicylic acid into salicylic acid and acetic acid in presence of moisture.

وبالتالي تعود رائحة الخل إلى حمض الخل المتشكل، أما البلورات المتشكلة على السطح فهي عبارة عن بلورات حمض الساليسيليك وهو أحد نواتج تخرب الأسبرين السامة لذلك تعتبر هذه المضغوطات غير صالحة للاستعمال.

وإذا كان التفاعل يخضع للتحفيز الحمضي القلوي العام فيجب انتقاء الوقاء المستخدم لضبط درجة الحموضة بدقة. يجب أن يوفر الوقاء درجة الحموضة المثلى للثباتية العظمى والفعالية العلاجية العظمى للدواء والتأثيرات الجانبية الأقل عند المرضى.

في معظم الأحيان، تعتمد الفعالية العلاجية للأدوية العينية ضعيفة القلوية كالقلويدات (مثل البيلوكاربين) على التركيز من الأساس الحر إذ أن القرنية تكون أقل نفاذية للجزيئات المتشردة. فمثلاً يكون البيلوكاربين أكثر فعالية إذا ما تم تحضيره بدرجة حموضة 6.5 بالمقارنة مع تحضيره بدرجة حموضة 5، حيث أن كمية المادة المتشردة بدرجة الحموضة 6.5 تعادل 78% بينما تصل حتى 99% بدرجة الحموضة 5.

كذلك تعتبر المحاليل الحمضية مخرشة للعين، لذا يوصى بتحضير القطورات بدرجات حموضة مرتفعة على الرغم من أن بعض المواد الدوائية تكون أقل ثباتاً في مثل هذه الدرجات من الحموضة.

يمكن أيضاً الوقاية من الحلمهة وزيادة ثبات الأدوية من خلال التعقيد. فمثلاً يمكن تثبيط حلمهة محلول مائي من البنزوكائين عن طريق إضافة الكافئين ليشكل معقداً بنزوكائين–كافئين، ويمكن أن يعزى هذا التأثير إلى البنية الفراغية إذ أن وجود الكافئين ينقص من هجوم مختلف المواد المحفزة لتفاعل التخرب. حيث بينت الدراسة أن التخرب يتبع فقط تركيز البنزوكائين المتبقي حراً في المحلول ويمكن زيادة العمر النصفي للدواء وذلك بزيادة الكافئين، مما ينقص من كمية البنزوكائين المعرض للتخرب، كما هو واضح في الجدول التالي:

العمر النصفي بالدقائق	جزء البنزوكائين الحر	النسبة المئوية للكافئين
69	1	0
125	0.56	0.5
180	0.37	1
320	0.23	2

هناك طريقة أخرى لزيادة ثبات الأدوية هي طريقة إلغاء الانحلال مما يؤدي إلى إنقاص تركيز الدواء في المحلول، ويمكن أن يتم ذلك باستخدام المضافات أو بتغيير درجة حموضة الوسط أو بتشكيل مشتقات غير منحلة. فمثلاً يمكن زيادة ثباتية البنسيلين في معلق البروكائين–بنسيلين من خلال تخفيض انحلاليته باستخدام بعض المضافات مثل السترات أو الدكستروز أو السوربيتول أو الغلوكونات.

كما يمكن الوقاية من الحلمهة بنزع الماء حيث يمكن تخزين الأدوية في الحالة الجافة أو تعليقها بشكل بودرة غير منحلة في وسط مناسب، وهنا يجب مراعاة الرطوبة إذ يمكن للأشكال الصيدلانية الجافة أن تتخرب بفعل الرطوبة مثل الأسبرين.

2- الأكسدة Oxidation

يعبر تفاعل الأكسدة عن خسارة الالكترونات.

قد تتخرب المركبات الدوائية نتيجة عمليات الأكسدة الذاتية autooxidation وهي عبارة عن تفاعل بطيء يتم تحت تأثير الأكسجين الجزيئي بدون وسيط.

كما قد تتم عملية الأكسدة بعملية متسلسلة تتم وفق ثلاث مراحل متتالية هي:

- مرحلة البدء initiation
- مرحلة الانتشار propagation
- مرحلة الانتهاء termination

من بين الأدوية التي تتخرب بالأكسدة نذكر الستيروئيدات steroids والستيرولات sterols والحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع polyunsaturated fatty acids والفينوثيازينات phenothiazines وبعض الأدوية الأخرى مثل السيمفاستاتين simvastatin والصادات الحيوية عديدة الروابط المضاعفة polyene antibiotics.

الوقاية من الأكسدة :

يجب اتخاذ العديد من الاحتياطات خلال تصنيع و تخزين هذه المركبات الدوائية للوقاية من عملية الأكسدة و ذلك يشمل :

- التخلص من الأوكسيجين في العبوات الصيدلانية وذلك باستعمال تيار من الآزوت أو ثاني أكسيد الكربون .
- تخزين المواد الدوائية في درجات حرارة منخفضة .
- إضافة بعض المواد المضادة للأكسدة antioxidants للصيغة الصيدلانية , فمثلاً تستعمل المركبات المرجعة مثل ميتابيسلفيت الصوديوم في الصيغ الصيدلانية للوقاية من الأكسدة .

فمثلاً تعتبر بعض الأدوية سهلة التأكسد مثل فيتامين c ويمكن تثبيت محاليله باستبعاد الأوكسيجين و المعادن الثقيلة و إضافة بعض المثبطات مثل المركبات التي تحوي وظيفة أمينية أو أكثر أو وظيفة حمضية أو أكثر مثل السيستئين أو حمض النيكوتينيك , و قد وجد أن المحاليل تكون أكثر ثباتاً عندما توق بدرجة حموضة أقل من 6 .

3- التماكب Isomerization

يعبر التماكب عن تحول المادة الدوائية إلى ممكابها الضوئي أو الهندسي وهي عادة مركبات تملك فعالية علاجية أخفض من الجزيئة الرئيسية .

فمثلاً يفقد الأدرينالين فعاليته في درجات الحموصة المنخفضة نتيجة التماكب , حيث يتحول الأدرينالين من شكله الفعال إلى الشكل الأقل فعالية .

كذلك يعاني التتراسيكلين من التماكب في درجات الحموضة المنخفضة , حيث يتحول إلى مماكب سام يجب ألا تتجاوز كميته في المستحضر الدوائي 3% .

منبين أهم المركبات التي تعاني من التماكب أيضاً السيفالوسبورين و الفيتامين A.

4-التخرب الضوئي photochemical decomposition

من أهم المركبات التي تعاني من التخرب الضوئي نذكر الفينوثيازيدات و الهيدروكورتيزون و البردنيزولون prednisolone و الريبوفلافين riboflavin و حمض الأسكوربيك و حمض الفوليك.

و يؤدي التخرب الضوئي للمركبات الدوائية إلى فقدان فعالية الدواء بالإضافة إلى مجموعة من التغيرات التي تطرأ على مظهره مثل فقدان اللون أو تشكل رواسب.

قد يحدث التخرب الضوئيللمواد الدوائية خلال التخزين أو خلال استعمال الدواء.فمثلاً تستطيع أشعة الشمس أن تخترق طبقات الجلد بعمق و تؤدي إلى تخرب الدواء الموجود فب الأوعية الشعرية السطحية أو في العين.

يمكن تجنب التخرب الضوئي للمواد الدوائية من خلال استعمال الزجاج الملون و حفظ العبوات في الظلام.

كما يمكن تغليف المضغوطات tablets باستعمال فيلم من البوليمرات polymer filmتحوي مواد قادرة على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية.

5- التماثر Polymerization

يعرف التماثر بأنه اتحاد جزيئتين أو أكثر متشابهتين لتشكيل جزيئة معقدة complex molecule. و قد يستمر تفاعل البلمرة ليشكل بوليمرات مرتفعة الزن الجزيئي،بعضها يسبب ظهور حوادث تحسسية عند حيوانات التجربة.

من بين أهم الأمثلة ن\كر: البنسلينات الأمينية amino-pencillincمثل أمبسلين الصوديوم في المحاليل المائية.

6-نزع الماء Dehydration

يتخرب اللتراسكلين من خلال نزع جزيئة ماء من البنية الرئيسية للمركب، مما يؤدي إلى تشكل مركب غير فعال و سام في آن واحد.

كذلك فإن نزع الماء البلوري من الجزيئات الدوائية يؤثر في سرعة امتصاص الشكل الصيدلاني.

7-التداخلات و التنافرات الدوائية Incompatbilities

قد يحدث التخرب نتيجة التداخل الكيميائي بين مركبين أو أكثر في نفس الشكل الصيدلاني. فمثلاً تتثبط الصادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية مثل الجانتامايسين أو الستربتومايسين إذا تم مزجها مع البنسلين.

حركية التفاعلات الكيميائية Kinetics of chemical reactions in solution

تصنف التفاعلات الكيميائية وفق رتبة التفاعل، و تعرف رتية التفاعل بأنها عبارة عن عدد المواد المتفاعلة التي يحدد تركيزها سرعة التفاعل الحاصل.

من أهم رتب التفاعل الكيميائي:

- تفاعل من الرتبة صفرzero-order أي أن سرعة التفاعل تحدث بشكل مستقل عن تركيز المواد المتفاعلة.
- تفاعلةمن الرتبة الأولى first-order أي أن تركيز أحد المواد المتفاعلة هو من يحدد سرعة التفاعل.
- تفاعل من الرتبة الثانيةsecond-order أي أن تركيز مادتين اثنتين من المواد المتفاعلة هو ما يحدد سرعة التفاعل.

بشكل عام يمكن أن يحدث تفاعل تحطم المواد الدوائية بالعديد من الطرق في آن واحد مما يجعل من الصعب تحديد رتبة التفاعل و ثابت سرعة التفاعل.كما قد يبدي نفس الدواء رتب تفكك مختلفة و ذلك تحت شروط مختلفة، فمثلاً يتخرب الماء الأكسجيني بوجود شوارد اليود بتفاعل من الرتبة الأولى،بينما يتبع تخرب محاليله المركزة الرتبة صفر.

إن سرعة تخرب المادة الدوائية A تعبر عن تركيز هذه المادة بفواصل زمنية محددة و يعبر عنها - d[A]/dt حيث أن إشارة السالب ترمز إلى تناقص التركيز مع الزمن،و بشكل عام يمكن أن نكتب dx/dt حيث أنx هي عبارة عن كمية المادة المتفاعلة خلال الفاصل الزمني t. للتأكد من تساوي القيمتين السابقتين لنفترض أن التركيز البدئي للمادة A هو عبارة عن 1 مول/دسم^3 و إذا كان تركيز المادة المتفاعلة خلال الزمن t هو x مول/دسم^3 فإن الكمية المتبقية دون تفاعل هي حتما (a-x)مول/دسم^3 و بالتالي فإن سرعة التفاعل هي:

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

و بما أن a قيمة ثابتة و بالتالي يمكن الاستغناء عنها في المعادلة السابقة و القول أن :

$$-d[A]/dt- -d(a-x)/dt – dx/dt$$

و بالتالي عندما يكون هذا التغير يتبع الرتبة الأولى من التفاعل أي أن سرعة التفاعل تعتمد على تركيز أحد المواد المتفاعلة و لتكن المادة A فإن سرعة التفاعل تعطى بالعلاقة:

$$dx/dt=k[A]$$

حيث أن K هي ثابت سرعة التفاعل.

تفاعلات الرتبة صفر zero-order reactions

تكون في هذه الحالة سرعة التفاعل ثابتة و مستقلة عن تركيز المواد المتفاعلة بحيث تعطى سرعة التفاعل بالعلاقة: $d_x/d_t=k_0$

و بتكامل العلاقةالسابقة يكون : $x=k_0t$

و يكون المنحني البياني الذي يربط بين كمية المادة المتفاعلة مع الزمن خطياً ، ميله هو ثابت سرعة التفاعل K_0

تعطى واحدة ثابت سرعة التفاعل كمية/زمن

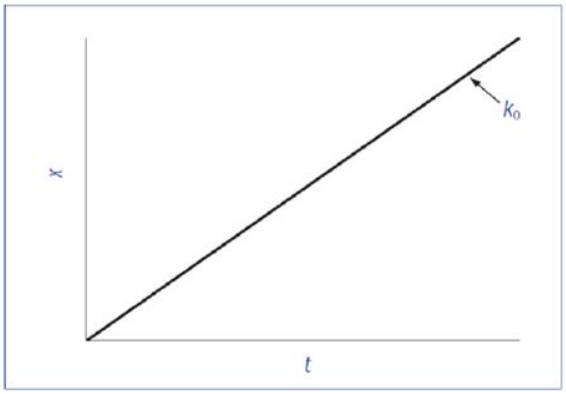


Figure 3.1 Plot of the amount decomposed against time for a zero-order reaction.

فمثلاً إن فقدان اللون في مركب عديد الكبريت (تناقص الامتصاص الضوئي بطول موجة 500 نم) يتبع إلى الرتبة صفر، بشكل عام فإن أغلب تفاعلات تخرب الأشكال الصيدلانية الصلبة والمعلقات تتبع الرتبة صفر من التفاعل.

تعتبر المعلقات نمطاً من أشكال التفاعلات ذات الرتبة صفر إذ أن تخرب الدواء يعتمد على درجة انحلال الدواء، لذلك فإن تفكك جزء من الدواء وتحوله من شكله المعلق إلى شكله المنحل سوف يؤدي إلى بقاء تركيز الدواء ثابتاً في المحلول. وإن هذا التركيز يبقى في حالة توازن ضمن شروط ثابتة من المحل ودرجة الحرارة ومن الجدير بالذكر الإشارة إلى أن كمية الدواء تبقى ثابتة في المحلول بالرغم من تفككه وتخربه مع الزمن وذلك لأن الدواء الصلب المعلق في المحلول يعمل عمل المستودع أو الخزان المسؤول عن هذا الثبات. وتعتبر معادلة هذا التفاعل صفر ظاهرياً، ذلك لأن معلق الأدوية يشكل خزاناً يزود المحلول بتركيز ثابت من الدواء، وعندما تتحول كافة الجزيئات المعلقة في المحلول إلى جزيئات منحلة عندها تتحول الجملة إلى تفاعل من الرتبة الأولى.

مثال1

يتلاشى معلق للدواء (125مغ/مل) بالحرائك من الرتبة صفر مع ثابتة سرعة تفاعل هي 0.5مغ/مل/سا. ما هو تركيز الدواء السليم المتبقي بعد 3 أيام (72ساعة)؟

الحل:

$$C= -(0.5\ mg/ml/\ hr)(72hr)+125mg/ml$$

$$C= 89mg/ml$$

مثال2

ما هي المدة التي يستغرقها المعلق السابق للوصول إلى 90% من التركيز الأصلي؟

الحل:

$$90\%*125mg/ml = 112.5mg/ml$$

$$t= (C_0-C)/K_0 = (125mg/ml - 112.5mg/ml)/0.5mg/ml.hr$$

$$t= 25hr$$

تفاعلات الرتبة الأولى First-order reactions

ترتبط سرعة التفاعل بتركيز أحد المواد المتفاعلة وتعطى بالعلاقة:

$$d_x/d_t = k_1(a-x)$$

وبتكامل العلاقة السابقة يكون:

$$k_1 = \frac{2.303}{t}\log\frac{a}{a-x}$$

أي:

$$t = \frac{2.303}{k_1}\log a - \frac{2.303}{k_1}\log(a-x)$$

وبالتالي فإن التمثيل البياني للزمن مقابل لوغاريتم الكمية المتبقية من المادة يكون عبارة عن خط ميله هو عبارة عن $-2.303/k_1$

وتكون واحدة ثابت سرعة التفاعل عبارة عن مقلوب واحدة الزمن $time^{-1}$

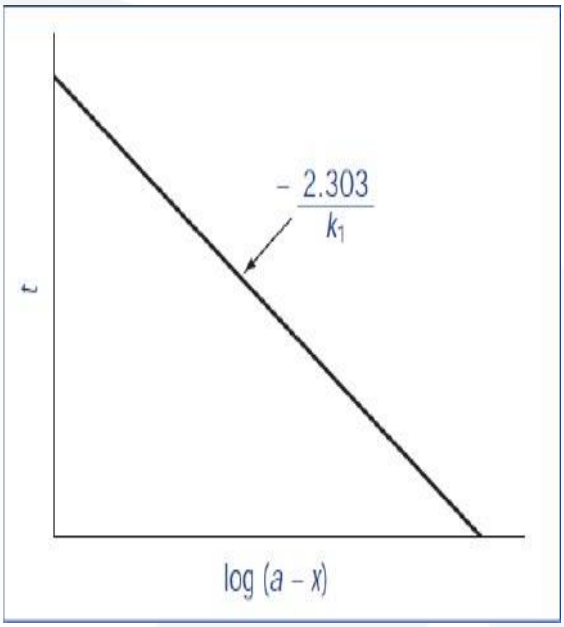


Figure 3.2 Plot of log amount of reactant remaining against time for a first-order reaction

في حال كان التفاعل من الرتبة الثانية أي أن سرعة التفاعل تتعلق بتركيز مادتين متفاعلتين، وكان عدد المواد المتفاعلة مادتين، إلا أن أحدهما يوجد بشكل فائض فإن التفاعل في هذه الحالة يتبع أيضاً الرتبة الأولى من التفاعل. يفسر ذلك بأن التغيرات التي تطرأ على المادة الفائضة تكون قليلة وتعتبر مهملة أمام التغيرات التي تطرأ على المادة المتفاعلة الأخرى ويسمى التفاعل في هذه الحالة تفاعل رتبة أولى كاذبة pseudo first-order reaction.

إن زمن نصف التفاعل half-life لتفاعلات الرتبة الأولى هو $t_{0.5} = 0.693/k_1$ وبالتالي فهو مستقل عن التركيز البدئي للمواد المتفاعلة.

يعبر الزمن النصفي عن الزمن الذي تستغرقه نصف كمية المواد المتفاعلة للتخرب وتتفكك. وبالتالي يستعمل الرمز $t_{0.5}$ للدلالة عنه. وعند الوصول إلى هذا الزمن يكون $x = a/2$, and $(a - x) = a - a/2 = a/2$ لذلك يكون:

$$t_{0.5} = \frac{2.303}{k_1} \log \frac{a}{a/2}$$

and hence

$$t_{0.5} = \frac{2.303}{k_1} \log 2 = \frac{0.693}{k_1}$$

مثال 1

تمت مراقبة تخرب الدواء X خلال فواصل زمنية محددة وحسب تركيز المادة المتبقية في كل زمن، ثم سجلت النتائج في الجدول التالي:

t(min)	0	30	60	90	120	150
(C)	59.7	24.3	9.82	4.01	1.63	0.67
lnC	4.09	3.19	2.29	1.39	0.49	-0.41

أحسب ثابت سرعة التفاعل إذا علمت أن التخرب يتبع الرتبة الأولى من التفاعل، وفسر على ما تدل القيمة الناتجة.

الحل:

الميل $= \ln C/t = (1.39-4.09)/90 = -0.03$

$-K = -0.03 \qquad K = 0.03(min^{-1})$

يعبر ثابت سرعة التفاعل عن معدل تخرب الدواء مع الزمن، أي أن الدواء يتخرّب بنسبة 3% في الدقيقة.

مثال2

يبدي محلول عيني لدواء موسّع لحدقة العين تركيزه 5 مغ/مل تدرّكاً من الرتبة الأولى بمعدل 0.0005/يوم. كم سيبقى من الدواء بعد 120 يوماً؟

الحل:

$$\ln C = -(0.0005/day)(120) + \ln(5mg/ml)$$

$$\ln C = -0.065 + 1.609$$

$$\ln C = 1.549$$

$$C = 4.71 mg/ml$$

مثال 3

في المثال 2، ما هي المدة التي يستغرقها الدواء لكي يتدرّك إلى 90% من تركيزه الأصلي؟

الحل:

$$90\% \text{ of } 5mg/ml = 4.5mg/ml$$

$$\ln 4.5mg/ml = -(0.0005/day)t + \ln(5mg/ml)$$

$$t = (\ln 4.5mg/ml - \ln 5mg/ml)/(-0.0005/day)$$

$$t = 211 \text{ days}$$

مثال 4

يحوي محلول دوائي على 500 وحدة/مل عند التحضير، تم تحليله بعد 40 يوم فوجد أنه يحتوي على 300 وحدة/مل، فإذا افترضنا أن التخرب هو من الرتبة الأولى ففي أي وقت سوف يتخرب نصف التركيز الأساسي؟

الحل:

$$K = (2.303/40) \cdot \log 500/300 = 0.0128\ day^{-1}$$
$$t = (2.303/0.0128) \cdot \log 500/250 = 54.3\ days$$

أي أن العمر النصفي للدواء هو 54.3 يوم حيث يتفكك 250 وحدة/مل خلال هذه الفترة من الزمن، بعدها تتفكك نصف الكمية المتبقية 125 وحدة/مل خلال 54.3 يوم التالية، بعدها سوف يتفكك 62.5 وحدة/مل خلال 54.3 يوم...

إذاً يجب أن ندرك الآن لماذا استخدمنا مفهوم العمر النصفي للدواء بدلاً من الزمن اللازم لتفكك كامل الدواء. إذ أن التفاعل يستغرق زمناً لانهائياً ليتفكك الدواء بالكامل، إضافة إلى أن الزمن اللازم لكامل التفكك ليس له معنى. وبالتالي يستعمل العمر النصفي للتعبير عن سرعة التفاعل.

تفاعلات الرتبة الثانية Second-order reactions

تتعلق سرعة التفاعل بتركيز مادتين متفاعلتين هما A و B.

في الحالة الطبيعية وعندما يكون تركيز المادة A مختلف عن تركيز المادة B تعطى سرعة التفاعل بالعلاقة:

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

وبتكامل العلاقة السابقة نحصل على:

$$k_2 = \frac{2.303}{t\,(a-b)} \log \frac{b\,(a-x)}{a\,(b-x)}$$

وبالتالي فإن التمثيل البياني للزمن مقابل لوغاريتم $[(a-x)/(b-x)]$ يكون عبارة عن خط ميله هو عبارة عن $2.303/k_2(a-b)$

وتكون واحدة ثابت سرعة التفاعل عبارة عن حاصل ضرب مقلوب واحدة التركيز وواحدة الزمن $concentration^{-1}$ $time^{-1}$

يعتمد زمن نصف التفاعل في حالة التفاعلات من الرتبة الثانية على التركيز البدئي للمواد المتفاعلة لذا لايمكن الحصول على علاقة واضحة لحسابه، إلا أنه يمكن حسابه في حال تساوي تركيز المادتين المتفاعلتين من العلاقة:

$$T_{1/2}=1/aK$$

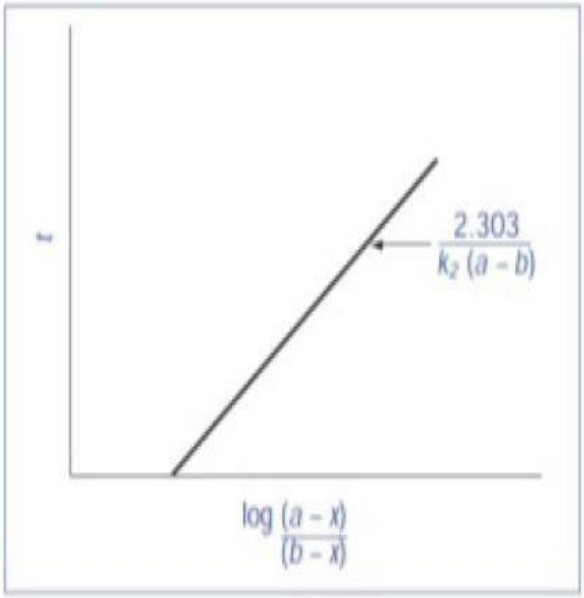


Figure 3.3 Plot of log (amount of reactant A remaining/amount of reactant B remaining) against time for a second-order reaction.

مثال

وجد أحد الباحثين في دراسة سرعة تخرّب حمض الأسكوربيك بفعل الأكسدة في شكل سائل يحوي مزيج من الفيتامينات أن التفاعل الخاص بأكسدة vit.C هو تفاعل من الرتبة الأولى «ظاهريّاً» وأعطى المعلومات التالية عن تركيز الفيتامين مع الزمن:

بالتخزين في الدرجة 25م بقي من فيتامين C 92% بعد مرور 26 أسبوع. احسب نصف عمر هذا الفيتامين في هذا المستحضر.

الحل:

$C_0=100$، $C=92$، $t=26$ نعوض في:

$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

$$\ln 92 = \ln 100 - 26K$$

$$26K = \ln 100 - \ln 92$$

$$26K = 4.605 - 4.52 = 0.085 \qquad K = 0.0032 \text{ week}$$

$$T_{1/2} = 0.693/K = 0.693/0.0014 \approx 216 \text{week}$$