

عنوان المحاضرة المواد الصلبة Solids

اسم المقرر الكيمياء الفيزيائية

د. سميرة سليمان



المواد الصلبة

Solids

الهدف من البحث: خلال هذا البحث سوف نتعرف على:

- التعرف على الأنماط المختلفة للبلورات.
- التعرف على العوامل المختلفة التي تؤثر في مظهر و تصرف البلورات.
- الأنماط اللاشكلية و الماء البلوري لبلورات بعض المركبات الدوائية و التأثيرات الصيدلانية لهذه الأشكال .
 - تميه الأشكال الصلبة و زاوية التميه .
 - العوامل التي تؤثر في انحلال المركبات الدوائية .

الحالة الصلبة

من خواص المواد الصلبة أن الروابط بين الجزيئات تكون قوية و طاقتها الحرارية منخفضة جداً, ليس لها حركة انتقالية و إنما حركة اهتزازية للجزيئات حول أماكن توضعها.

لها شكل محدد و تشغل حجم محدد و تكون غير قابلة للانضغاط , و ذات درجة انصهار محددة .

يتواجد الجسم الصلب بثلاثة أشكال:

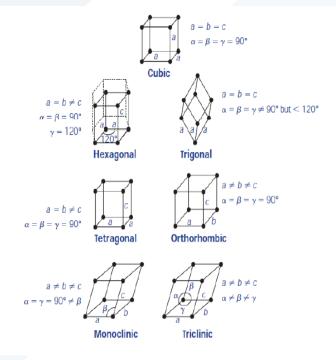
- بلوري crystals : تتواجد به أغلب المركبات الدوائية .
 - عديمة الشكل amorphous
 - المتماثرات polymers



البنية البلورية

هي بنية تتواجد فيها الجزيئات بشكل مرتب جداً حيث أن البلورة هي عبارة عن تكرار خلية صغيرة تدعى unit cell بالأبعاد الثلاثة بشكل منظم و مرتب مشكلة البلورة و تتواجد هذه الوحدات بسبع منظومات (أشكال) تختلف عن بعضها بالزوايا بين الوجوه و الأضلاع .

- 1- الخلية المكعبة cubic : حيث تتوضع الشوارد أو الجزيئات أو الذرات في رؤوس المكعب مثل بلورة ملح الطعام.
 - 2- الخلية الثلاثية trigonal : مثل أكسيد الألمنيوم
 - 3- الخلية الرباعية tetragonal : مثل البولة .
 - 4- الخلية السداسية hexagonal : مثل اليودوفورم .
 - 5- الخلية المعينية orthorhombic : مثل اليود .
 - 6- الخلية أحادية الميل monoclinic: مثل السكروز.
 - 7- الخلية ثلاثية الميل triclinic : مثل حمض البور



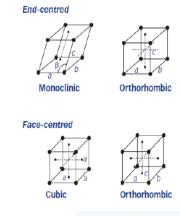
يمكن أن تكون الوحدات المتوضعة في رؤوس البلورات (و التي تسمى العقد) إما جزيئات أو ذرات أو شوارد و بالتالي تختلف خواص البلورة حسب نوع العقدة .



شبكات برافيس

إن كل شكل من الأشكال السابقة يمكن أن يوجد بنمط واحد أو أكثر فبالإضافة إلى وجود العقد في رؤوس الشكل الهندسي (تسمى عندئذ بلورة بسيطة) فإنه من الممكن وجود الشوارد و الجزيئات أو الذرات في مواضع أخرى:

- مركزية النهايات end-centred : حيث تتوضع العقد على كل من السطحين العلوي و السفلي كما في المعينية أو أحادية الميل .
 - مركزبة الوجوه face-centred
 - مركزية الجسم body-centred



فالخلية المكعبة لها ثلاثة أشكال (بسيطة , مركزية الجسم , مركزية الوجوه) أما الخلية الرباعية فلها نمطان و المعينية أربعة أشكال (بسيطة , مركزية الجسم , مركزية الوجوه , مركزية النهايات) ...

مجموع الأنماط للمنظومات السبعة كلها هو 14 نمطاً (7 بسيطة و 7 غير بسيطة) و تدعى هذه الأنماط بشبكات برافيس .

يتم وصف المظهر الخارجي للبلورة بناءً على شكلها فلدينا البلورات الإبرية , الهرمية , ... حيث يؤثر المظهر الخارجي للبلورة في العديد من خواصها , حيث تكون بعض أنواع البلورات أفضل انسياباً و أكثر قابلية للانضغاط مما يجعلها مفضلة أكثر لتصنيع المضغوطات .

يختلف الشكل الخارجي للبلورة باختلاف شروط البلورة crystallization مثل المحل المستعمل, درجة الحرارة, وجود الشوائب و تركيزها.



أنواع الروابط في البلورات كما ذكرنا سابقاً فإن خصائص البلورة تختلف تماماً باختلاف نوع العقدة والجدول التالي يوضح ذلك:

خصائصها	مثال عليها	رأس الوحدة
الروابط تساهمية والبلورات كبيرة وقوية	الألماس	ذرات
الروابط معدنية قوية تتحرك الشوارد الموجبة في حقل من الالكترونات ناقلية كبيرة للحرارة والكهرباء	الفضية	معادن
روابط فاندرفالس الضعيفة البلورات ذات تماسك ضعيف ودرجة انصهار منخفضة	المنتول والبرافين	جزيئات
روابط شاردية قوية البلورات مرتصة جداً وقاسية وذات درجات انصهار مرتفعة	ملح الطعام	شوارد



تعدد الشكل البلوري polymorphism

يمكن للمادة الدوائية أن توجد بأكثر من شكل بلوري نسمي هذه الظاهرة بتعدد الشكل البلوري polymorphism إن هذه الأشكال يكون لها نفس البنية الداخلية و تختلف بالتوضعات الذرية أو الجزيئية مما يؤدي إلى اختلاف الصفات الفيزيائية و الكيميائية و يتبع لهذا أيضاً اختلاف في الخواص الدوائية , و السبب في تعدد الشكل البلوري أن العديد من المواد الدوائية تتبلور في عدة أشكال حسب شروط البلورة (درجة الحرارة و المحل المستعمل و سرعة التبلور) .

يمكن أن تتحول المادة الـ polymorphism من شكل بلوري إلى شكل بلوري آخر و ذلك حسب درجة الحرارة أو المحل , فإذا كان التحول غير قابل للعودة نطلق عليه enantiotropic أما إذا كان التحول غير قابل للعودة نطلق عليه monotropic.

أمثلة على مواد لها أكثر من شكل بلوري polymorphism:

عدد الأشكال البلورية	المادة	
3	Cimetidine	
2	Caffeine	
4	Acetaminophen	
3	Chloramphenicol	
2	Phenobarbital sodium	

حيث تختلف الأشكال البلورية عن بعضها البعض بدرجة الانصهار وبمرور أشعة X والانحلالية والتوزع والخواص الميكانيكية (الانسيابية، القابلية للانضغاط، القساوة) والتوافر الحيوي وبالتالي الفعالية الدوائية.



قد يؤدي تحول المادة من شكل بلوري إلى آخر إلى عدة مشاكل:

1- مشاكل أثناء التصنيع الدوائي:

- قد تتحول البلورات من شكل لآخر خلال فترة حفظ الشكل الصيدلاني , فمثلاً في المعلقات الصيدلانية قد تعانى البلورات نتيجة لهذا التحول من زبادة في أبعادها مما يؤدي إلى ترسبها و تجمعها.
- إذا قمنا ببلورة مركب (من المدرات البولية) نحصل على شكلين من البلورات (و ذلك حسب اختلاف شروط البلورة) يختلفان عن بعضهما البعض بدرجة الإنصهار و بالاستخدام الصيدلاني .

- البراسيتامول: يوجد بشكلين:

أحادي الميل: هو الشكل الأكثر ثباتاً و المستخدم في الصناعة الدوائية لأت تشكله أسهل, و لكن له سيئة حيث تكون قدرته على الارتباط قليلة (غير مناسب لتشكيل المضغوطات) لذلك نضيف له مواد رابطة.

المعيني : هو الشكل الأقل ثباتاً و الأفضل لتشكيل المضغوطات بسبب عدم حاجته للعوامل الرابطة إلا أن الحصول عليه صعب لذلك لا يستخدم في الصناعة .

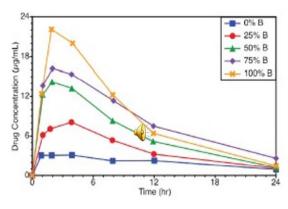
إذا وضعنا البراسيتامول في الكحول البنزيلي و تركنها حوالي 30 دقيقة يتحول الشكل المعيني تحولاً غير قابلاً للعودة إلى الشكل الأكثر ثباتاً لذلك يجب الانتباه إلى اختيار الشكل البلوري المناسب و المحافظة على شروط التصنيع بشكل جيد (درجة الحرارة , المحل)

- زبدة الكاكاو: من المواد المستخدمة في الصناعات الصيدلانية و هي ليست مادة دوائية، و إنما تستخدم كسواغ حيث تعتبر قوام أساسي لصناعة المراهم و التحاميل، وهي موجودة بأربعة أشكال بلورية و يكون الشكل β هو الأفضل و الأكثر ثباتاً لأنه ينصهر بدرجة حرارة 37°(درجة حرارة الجسم) وهو من النوع .monotropic
- عندما نصنع التحاميل نصهر زبدة الكاكاو في درجة الحرارة 40°م ونضيف لها المادة الدوائية ثم نصبها في قوالب و نبردها فنحصل على الشكل الأكثر ثباتاً، أما إذا سخنت زبدة الكاكاو إلى درجة حرارة تفوق 40°م تحولت إلى الشكل الأقل ثباتاً (درجة انصهاره 28°م أي أن التحاميل ستذوب في درجة حرارة الغرفة) لذلك أثناء التصنيع يجب إلى التسخين البطيء لتجنب حصول هذا التحول.
 - كما نلاحظ أحياناً عند استخدام بعض الكريمات وجود بعض الحبيبات فها نتيجة تحول البلورات من شكل إلى آخريكون غير منحل في السواغ.



2- الاختلاف في التوافر الحيوي:

الكلورامفينيكول مضاد حيوي يستخدم في معالجة الالتهابات الأذنية والعينية وقد كان يستخدم في معالجة الحمى التيفية، يوجد بشكلين لكن الشكل B هو الشكل المستخدم لأنه ذو توافر حيوي أكثر من الشكل A كما يبدو في الشكل:



يبدو واضحاً من خلال التمثيل البياني السابق أن الشكل B أكثر توافراً من الشكل A بحوالي 7 مرات.

وذلك لأن الاختلاف بين الأشكال البلورة يرافقه اختلاف بالصفات الفيزيائية (الانحلالية ودرجة الانصهار) وبالتالي اختلاف بالتوافر الحيوي والشكل الذي يعطي توافراً حيوياً أكبر هو الذي يستخدم في صناعة الدواء،



الأجسام الصلبة عديمة الشكل amorphous

تفتقد الأجسام الصلبة عديمة الشكل إلى البنية المرتبة المنظمة الموجودة في الأجسام الصلبة البلورية و بالتالي تكون الروابط فيها أضعف من الروابط في الأجسام البلورية أي أن انحلاليتها أكبر، كما أنها تمتلك درجات انصهار أقل حيث أن درجة انصهارها لا تكون محددة تماماً و إنما تمتلك درجات انصهار أقل حيث أن درجة انصهارها لا تكون محددة تماماً و إنما تمتلك مجال يمتد على عدة درجات حرارة على عكس الأجسام البلورية التي تملك درجة انصهار محددة.

تدعى الأجسام الصلبة عديمة الشكل بالسوائل المبردة جداً super cold liquid و ذلك لأن السوائل عندما نبردها جداً تتجمد بشكل عشوائي و بطريقة غير منظمة مع احتفاظها بخاصية السيلان التي تتمتع بها الأجسام الصلبة عديمة الشكل.

هناك الكثير من المواد الدوائية توجد بشكلين بلوري و عديمة الشكل فتسمى عندها أيضاً متعددة الشكل polymorphic

- أحد الشكلين فعال فقط: مثل النوفوبيوسين novobiocin و هو صاد حيوي فعال جداً بالشكل غير
 البلوري بينما لا يمكن استخدام الشكل البلوري منه لأنه عديم الفعالية.
- الشكلان فعالان إلا أن احدهما أسرع تأثيراً من الآخر: مثل الأنسولين فيوجد منه شكلين ، الأنسولين المديد و هو محضر من الشكل البلوري و يتمتع بانحلال بطيء و بتأثير طويل الأمد و يعطى لمرضى السكري من النمط المعتمد على الأنسولين ، و الأنسولين المباشر و هو محضر من الشكل غير البلوري و يتمتع بانحلال سريع و بتأثير فوري و يعطى لمرضى السكري في حال الارتفاع المفاجئ لسكر الدم.



المتماثرات polymers

هي عبارة عن سلاسل كربونية مكررة عشرات المرات أو مئات المرات و هي تستخدم كسواغات أو في صناعة محافظ الكبسولات الدوائية أو في الصناعات الخارجية كاللدائن (العبوات البلاستيكية).

crystal hydrates and crystal solvates

أحياناً أثناء التبلور تحتجز البلورات داخلها جزءاً من سائل التبلور فإذا كان السائل المحتجز هو الماء نسمي البلورات crystal hydrates

أما إذا لم تحتجز البلورات داخلها شيئاً من ماء التبلور تسمىcrystal anhydrates

و إذا لم يكن سائل التبلور هو الماء نسمى البلورات التي تحتجز جزءاً من السائل داخلها crystal solvates

أما إذا لم تحتجز داخلها شيئاً من سائل التبلور تسمى crystal nonsolvates

تختلف البلورات التي تحوي سائل بلوريcrystal solvates عن بقية البلورات بالخصائص الفيزيائي (الانحلالية و الانصهار) و بالتالى بالتوافر الحيوي.

قد يلعب المحل الموجود داخل البلورة دوراً كبيراً في تماسكها إما من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع البلورة أو من خلال كونه جزءاً من الشبكة التي تقوم بتشكيل الروابط الهيدروجينية فإذا خسرته البلورة (بالتسخين أو بالغليان مثلاً) فإنها ستتخرب و تعود للتشكل بشكل آخر و كأننا أمام حالة تعدد شكل بلوري تسمى polymorphic solvate.

أما عندما لا يساهم المحل في تماسك البلورة (بل يقتصر على تشكيل فجوات) فإن خسارة البلورة له لا تسبب لها أكثر من الجفاف ولا تتحول البلورة إلى شكل آخرو تسمى هذه الحالة تعدد شكل بلوري كاذب -pseudo polymorphism solvate.

التأثير في الانحلالية: إن أي مادة دوائية تحتجز بلوراتها جزءاً من ماء التبلور, فمثلاً يكون الغلوتاميد و الكافئين و التيوفللين anhydrate أكثر من انحلالية hydrate.

أما في حال كان سائل التبلور هو سائل آخر غير الماء فإن المادة الدوائية التي تحتجز بلوراتها جزءاً من سائل التبلور تكون أكثر انحلالية منها في حال عدم احتوائها على شيء من سائل التبلور أي أن solvate أكثر انحلالية من nonsolvate.



تؤثر الانحلالية بشكل مباشر في التوافر الحيوي للمركبات الدوائية حيث تكون المركبات الأكثر انحلالاً أكثر توافراً . فمثلاً يكون امتصاص مونو إيتانول بردينيزولون رباعي خلات البوتيل crystal solvate أعلى من الشكل anhydrous و بالتالي يكون توافره الحيوي أعلى .

سؤال :إذا أجرينا للسبيرانولاكتون عملية تبلور في الميتانول, فإنه سيتبلور محتجزاً داخل بلوراته جزءاً من المحل فنحصل على ما يعرف crystal solvate و عند التسخين للتخلص من محل التبلور تتحول هذه البلورات إلى شكل جديد, فماذا نسمي هذه الحالة ؟

تسمى polymorphism solvate وذلك لأن خسارة البلورة لجزيئات المحل أدت إلى التحول إلى شكل بلوري جديد , و هذا يدل على أن المحل قد ساهم في تماسك البلورة إما من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع البلورة أو من خلال كونه جزءاً من الشبكة التي تقوم بتشكيل الروابط الهيدروجينية .

تبلل سطح المواد الصلبة wetting of solid surfaces

نقصد بالتبلل هو انتشار السائل على سطح المواد الصلبة spreading wetting

تعبر علاقة يونغ young's equation عن القوى المؤثرة في القطرة على سطح المادة الصلبة:

$$\gamma_{S/A} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/A} \cos \theta$$

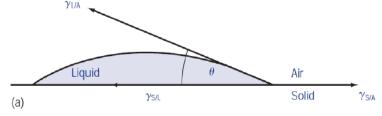
حيث $\gamma_{\rm S/A}$ تعبر عن التوتر السطحي للمادة الصلبة و $\gamma_{\rm S/L}$ تعبر عن التوتر السطحي للسطح الفاصل بين المادة الصلبة و المادة السائلة و المادة السائلة و المادة السائلة و المادة السائلة و $\gamma_{\rm L/A}$ تعبر عن التوتر السطحي للمادة السائلة، و $\gamma_{\rm L/A}$

يتم التعبير عن التبلل بعامل الانتشار S وهو يعطى بالعلاقة:

$$S = \gamma_{L/A} (\cos \theta - 1)$$

من أجل الانتشار التام للسائل على سطح المادة الصلبة يجب أن يكون S أكبر من أو يساوي الصفر، وبالتالي فإذا كانت زاوية التماس أكبر من الصفر تكون قيمة عامل الانتشار سلبية. أي أنه ومن أجل التبلل التام للمادة الصلبة لابد أن تكون زاوية التماس تساوي الصفر.





يبدو واضحاً من الشكل السابق أنه إذا كانت زاوية التماس أكبر من 90°م فهناك حتماً صعوبة في تبلل المادة الصلبة.

إن تحديد قدرة المادة الصلبة على التبلل أحد أهم العوامل التي يجب مراعاتها أثناء تحضير العديد من الأشكال الصيدلانية أهمها المعلقات.

تتميز العديد من المركبات الدوائية الفعالة و السواغات بأنها مركبات غير محبة للماء منها ستيارات المغنزيوم و الألمنيوم و حمض الساليسيليك و الفنيل بوتازون و بالميتات الكلور أمفينيكول .

يمكن بشكل عام تحسين تبلل هذه المركبات باستعمال العوامل الفعالة على السطح و هي عبارة عن مركبات قادرة على خفض التوتر السطحي للمادة السائلة كما أنها تدمص على سطح المادة الصلبة و تخفض من التوتر السطحي في السطح الفاصل بين المادة الصلبة و السائلة , مما يؤدي إلى خفض زاوية التماس و تحسين تبعثر المادة الدوائية .

الذوبان (الانحلال)

هو عدد الغرامات أو المولات من المادة المنحلة في 100 غرام من الماء.

تعبر علاقة نويز – ويتني noyes-whitney عن سرعة انحلال المادة الصلبة :

حيث أن d_w/d_t هي سرعة الانحلال (كمية المادة الصلبة المنتقلة إلى المحل) , C_s تركيز الاشباع للمادة الصلبة في المحل المستعمل , Δ_s هو السطح النوعي للمواد الصلبة التي تكون على تماس مع المحل المستعمل , Δ_s هي سماكة طبقة الانتشار , Δ_s هو عامل الانتشار DIFFUSION COEFFICIENT للمادة المنحلة , يمكن من خلال العلاقة السابقة التنبؤ بما يلى :

$$\frac{d_w}{d_t} = \frac{DA}{\delta}(C_S - C)$$



- تنخفض سرعة الانحلال بانخفاض عامل الانتشار D أي بزيادة اللزوجة
- تزداد سرعة الانحلال بتناقص أبعاد المادة الصلبة (زبادة النعومة) بسبب زبادة السطح النوعي A .
- تزداد سرعة الانحلال بالخض (إما داخل الجهاز الهضمي أو في الوعاء) نتيجة انخفاض سماكة طبقة الانتشار δ .
- تزداد سرعة الانحلال بانخفاض تركيز المادة المنحلة إما من خلال زيادة حجم السائل المستعكل أو تناقص كمية المادة الصلبة .
 - تتغير سرعة الانحلال من خلال التأثير في التركيز الاشباعي للوسط من خلال التحكم بدرجة الحموضة .

نميز نوعيم من البلورات: البلورات الشاردية و البلورات التشاركية, حيث تكون البلورات الشاردية أكثر انحلالاً من البلورات التشاركية.

يعتبر الماء من المحلات الجيدة جداً لحل البلورات الشاردية لسببين:

1- يعد الماء من المحلات التي تملك ثابت عزل كهربائي مرتفع تساوي 78 و لذلك فهو يمتلك القدرة على عزل الشوارد عن سطح البلورة نتيجة إحاطته بها مما يمنع من ارتباطها مع البلورة و بالتالي تنقل إلة المحل و تنحل.

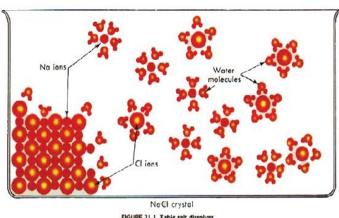
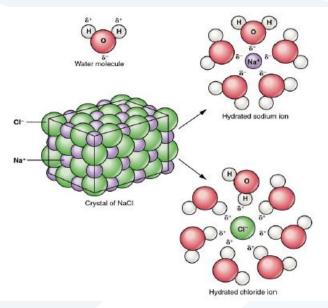


FIGURE 21-1. Table salt dissolves in water because polar water molecules gradually surround and isolate the sodium and chloride ions.

ملاحظة: يوجد داخل البلورة قوى تجاذب بين الشوارد مما يجعلها متماسكة بالإضافة إلى وجود قوى تجاذب بين الماء و الشوارد السطحية على القوى القوى بين الماء و الشوارد السطحية على القوى داخل بلورة الماء حتى يحدث الانحلال.

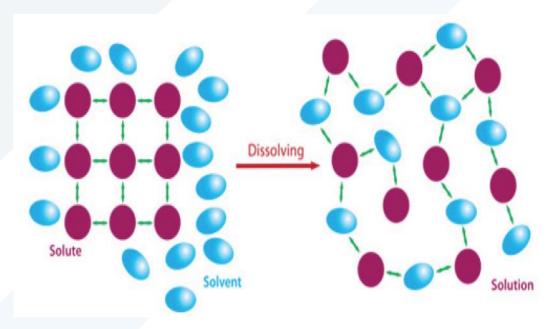
2- كما أنه يفصل الشوارد عن بعضها البعض بسبب قطبيته حيث يجذب قطبه الموجب الشوارد السالبة و
 قطبه السالب الشوارد الموجبة مما يؤدي إلى حصول الإماهة .



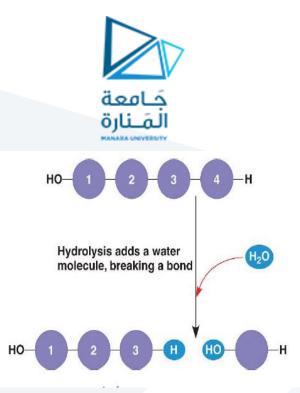


أما البلورات التشاركية فإن الماء يستطيع حلها بآليتين:

1- إما أن يشكل روابط هيدروجينية معها و بالتالي يسبب الانحلال .



2- أو أن يتفاعل معها تفاعل حلمهة.



بلورات المواد غير القطبية مثل النفتالين لا تنحل في الماء نهائياً لأن الروابط الموجودة في النفتالين هي روابط فاندرفالس بينما الروابط الموجودة بين جزيئات الماء هي روابط هيدروجينية إذا هناك اختلاف في الطبيعة بين الماء و النفتالين بعكس البنزن مثلاً الذي ينحل فيه النفتالين بسبب التشابه في الروابط (روابط فاندرفالس) ومن هنا جاءت قاعدة الشبيه يحل شبهه .