



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

تعيين رتبة التفاعل

يمكن تعيين رتبة التفاعل بعدة طرق أهمها :

- 1- طريقة الإضافة : يمكن إضافة المعلومات المتجمعة من دراسة الحركية عن طريق مكاملة المعادلات التي تصف مختلف رتب التفاعل , وعندما نجد المعادلة التي تبقى عندها k ثابتة خلال حدود التجربة فإن التفاعل يعتبر من هذه الرتبة .
- 2- الطريقة البيانية : إذا نتج خط مستقيم عندما نمثل التركيز بدلالة الزمن فإن التفاعل يكون من الرتبة صفر . بينما يكون التفاعل من الرتبة الأولى إذا كان $\log(a-x)$ بدلالة الزمن على شكل خط مستقيم و يكون التفاعل من الرتبة الثانية إذا كان $1/(a-x)$ بدلالة الزمن خطاً مستقيماً (في حال كانت التراكيز البدئية متساوية) .
- 3- طريقة نصف العمر : يكون نصف العمر في تفاعلات التربة صفر متناسباً مع التركيز البدئي a أما العمر النصفى لتفاعل الرتبة الأولى فهو مستقل عن التركيز البدئي , في حين أن العمر النصفى لتفاعل المرتبة الثانية يكون متناسباً مع $1/a$ (في حال كانت التراكيز البدئية متساوية) .

العمر النصفى	تكامل معادلة السرعة	الرتبة
$t_{1/2} = a/2K$	$x = Kt$	0
$t_{1/2} = 0.693/K$	$\text{Log } a/(a-x) = Kt/2.303$	1
$t_{1/2} = 1/aK$	$x/a - (a-x) = Kt$	2

العوامل المؤثرة في الأشكال الصيدلانية Factors influencing drug stability

تتعلق سرعة التفاعل الكيميائي بالعديد من العوامل منها درجة حموضة الوسط وتركيز الشوارد في المحلول و العديد من العوامل الخارجية مثل درجة الحرارة والأكسجين والضوء .

وبالتالي فإن فهم تأثير مجمل هذه العوامل في سرعة التفاعل يساهم في تحديد الشروط المثلى من أجل زيادة فترة المركبات الكيميائية المختلفة و أهمها الأدوية .

أولاً: العوامل المؤثرة في ثبات الأشكال الصيدلانية السائلة

- **درجة الحموضة PH** : تؤثر درجة حموضة الوسط السائل بشكل كبير في تخرب المواد الدوائية القابلة للحلمية , وبالتالي من الممكن تجنب تخرب العديد من المواد الدوائية وإطالة فترة ثباتها من خلال تحضير محاليل بدرجات حموضة مثلى باستعمال محاليل الـ buffers .

وبالتالي فإن سرعة التفاعل لا تتعلق فقط بتأثير شوارد الهيدروجين و الهيدروكسيل في الوسط , بل تتعلق أيضاً بتركيب الـ buffers المستعمل , فمثلاً فإن سرعة حلمية الكودئين في وقاء فوسفاتي 0.05M و بدرجة حموضة 7 تكون أسرع بحوالي 20 مرة بالمقارنة مع المحلول غير الموقى و الذي يملك نفس درجة الحموضة . كذلك الأمر بالنسبة لتفاعلات التخرب بالأكسدة لبعض الأدوية مثل البردينزولون و المورفين في محاليلها , فهي تتعلق بدرجة حموضة الوسط .

كما أن التخرب الضوئي للعديد من المركبات الدوائية مثل السيبروفلوكساسين فهو يتعلق أيضاً بدرجة حموضة الوسط .

- درجة الحرارة :

بشكل عام يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى زيادة معدل حلمية المركبات الدوائية في محاليلها المختلفة . و يستعمل هذا التأثير كأحد أهم العوامل في دراسات الثبات الدوائي و قد بينت التجربة أن سرعة تفاعل ما تتضاعف على الأقل عند ارتفاع درجة الحرارة بمقدار 10°م فقط . و العلاقة بين ثابت سرعة التفاعل و درجة الحرارة بمعادلة آرينوس :

$$K = Ae^{-\Delta Ea/RT}$$

حيث: A: هي ثابتة أرينوس (وتسمى عامل التكرار).

R: ثابتة الغاز وتساوي $1.987 \text{ Cal.Mole}^{-1}.\text{deg}^{-1}$.

ΔEa : هي طاقة التنشيط.

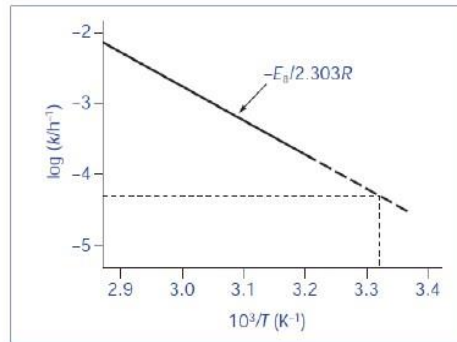
T: درجة الحرارة المطلقة.

ومعادلة أرينوس يمكن أن تكتب بالحالة اللوغارتمية بالشكل التالي:

$$\text{Log K} = \text{log A} - (\Delta Ea/2.303 RT)$$

إذا تم رسم الخط البياني بين $\log K$ و $1/T$ نحصل على خط مستقيم ميله $-\Delta Ea/2.303 R$ ويتقاطع مع محور العينات في نقطة هي لوغاريتم ثابتة أرينوس ($\log A$).

Figure 3.5 A typical Arrhenius plot showing the determination of a rate constant at room temperature by extrapolation of data at high temperatures.



يبدو واضحاً من الشكل السابق أنه يمكن تعيين بعض النقاط في درجات الحرارة المرتفعة $70 - 40^\circ \text{C}$ ثم يمدد الخط لدرجات الحرارة العادية $25 - 20^\circ \text{C}$. وعندما تحسب Ea من الخط يمكن أن تستعمل للحسابات اللازمة لمعرفة سرعة تفاعل معينة لأن علاقة أرينوس يمكن أن تكتب لدرجات حرارة بحيث نتخلص من الثابتة (A):

$$\text{Log } k_2/k_1 = Ea (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2) \quad \text{حيث:}$$

k_1 ثابتة السرعة في الدرجة T_1

k_2 ثابتة السرعة في الدرجة T_2

فإذا أردنا معرفة سرعة تفاعل تخرب في الدرجة العادية من الحرارة فما علينا إلا أن نجري التفاعل في درجات حرارة عالية لتسريع التفاعل كأن نحسب سرعة التفاعل K_{80} في الدرجة 80°C , ثم نجري التفاعل في درجات حرارة عالية لتسريع التفاعل في الدرجة 70°C (K_{70}) و يحسب من علاقة أرينوس السابقة ΔEa طاقة التنشيط لهذا التفاعل.

د. سميرة سليمان

الكيمياء الفيزيائية

وبمعرفة مقدار طاقة التنشيط يمكن حساب ثابت سرعة التفاعل في الدرجة 25 م° (K₂₅)

التي لم يكن بالمقدور الحصول عليها بالشروط العادية بسبب طول زمن التفاعل . وبالتالي وبالاعتماد على هذه المعادلة يمكننا حساب ثابت سرعة التفاعل التخريبي لدواء يحتاج لبضع سنين ليتخرب في الدرجة العادية من الحرارة .

مثال 1 :

يتبع تدرك دواء سرطان جديد حرائك من الرتبة الأولى وله الثوابت التالية :

ثابتة سرعة التفاعل = 0.0001 عند الدرجة 60 م°

= 0.0009 عند الدرجة 80 م°

فما هو مقدار طاقة التنشيط ؟

الحل :

$$\text{Log } k_2/k_1 = E_a (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2)$$

$$\text{Log } 0.0009/0.0001 = E_a (353 - 333) / 2.303 * 1.987 * 353 * 333$$

$$E_a = 25.664 \text{ Kcal/mol}$$

مثال 2 :

أحسب طاقة تنشيط تفاعل يكون بالدرجة 110 م° أسرع بمرتين من تمامه بالدرجة 100 م° :

الحل :

$$\text{Log } k_2/k_1 = E_a (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2)$$

أي

$$\text{Log } 2 = E_a (383 - 373) / 2.303 * 1.987 * 383 * 373$$

$$E_a = 19680 \text{ cal}$$

ثانياً : العوامل المؤثرة في ثبات الأشكال الصيدلانية الصلبة

الرطوبة moisture : تنحل المواد الدوائية الحساسة للرطوبة في الأشكال الصيدلانية الصلبة في حال تشكل طبقة من الرطوبة على الطبقة الخارجية للشكل الصيدلاني الصلب . وبالتالي يصبح الدواء ضمن وسط سائل يتأثر بكافة العوامل التي سبق ذكرها . يجب في هذه الحالة اختيار تغليف مناسب للشكل الصيدلاني الصلب يقي من تأثير الرطوبة خلال تخزين الدواء .

السواغات excipients : تملك بعض السواغات محتوى عالي من الرطوبة مثل النشاء و البوفيدون مما يزيد من تركيز الماء في الشكل الصيدلاني الصلب وبالتالي يؤثر في ثبات المواد الدوائية .

كما تحدث في بعض الأحيان تداخلات كيميائية بين السواغات و المواد الدوائية مما يؤدي إلى خفض ثبات هذه الأدوية . فمثلاً تؤدي أملاح الستيارات المستعملة كمزلاقات lubricants أثناء تحضير المضغوطات إلى تحفيز تفاعلات الحلمهة القلوية , كذلك فإن البولي أوكسي اتيلين غليكول المستعمل في تحضير التحاميل يسبب تخرب الأسبرين .

درجة الحرارة : يفسر تأثير درجة الحرارة بالاستناد إلى علاقة أرينوس السابقة , إلا أن بعض الصعوبات تحدث في حال كانت الأشكال الصيدلانية تنصهر لدى تعرضها لدرجات الحرارة المرتفعة مثل التحاميل أو في حال سبب ارتفاع درجة الحرارة تغير الشكل البلوري لأحد السواغات المستعملة .

الضوء و الأوكسيجين : تحفظ الأشكال الصيدلانية الصلبة الحاوية على مواد دوائية حساسة للضوء و الأوكسيجين بنفس الطريقة الموصى بها مع الأشكال الصيدلانية السائلة .

د. سميرة سليمان

الكيمياء الفيزيائية

دراسة الثبات و تحديد فترة الصلاحية stability testing and calculating of shelf-life

من المهم أن تبقى الصيغة الصيدلانية المحضرة ثابتة في الأوعية أو الأغلفة المستعملة , و يقصد بذلك أن تبقى المواد الدوائية محافظة على خواصها الفيزيائية و الكيميائية و العلاجية و ألا تتلوث جرثومياً و ألا تتشكل مواد سامة خلال فترة الحفظ . من أجل التأكد من ذلك لا بد من إجراء دراسات ثبات دقيقة على الشكل الصيدلاني بصيغته النهائية .

من اجل تحديد فترة الصلاحية لا بد من معرفة ثابت سرعة التفاعل في درجة حرارة التخزين , وبما أن أغلب تفاعلات التخرب الدوائي بطيئة نسبياً و بالتالي فإن مراقبة تطور التخرب في درجة حرارة التخزين الطبيعية قد يستغرق العديد من الأشهر, لذا يستعاض عن ذلك بدراسات الخرب المسرع و ذلك بالاعتماد على علاقة أرينوس . حيث تعتمد هذه الدراسات على رفع درجة حرارة التفاعل و بالتالي إمكانية تحديد الشروط المثلى لتحضير المركب الدوائي (الصيغة الصيدلانية المثالية) و تحديد شروط الحفظ المناسبة .

تتم هذه العملية وفق عدة خطوات هي :

- 1- تحديد رتبة التفاعل من خلال رسم النتائج التي تم الحصول عليها في مختلف درجات الحرارة و خلال فترات زمنية مختلفة .
 - 2- يحسب بعدها ثابت سرعة التفاعل .
- تحدد فترة الصلاحية بالاعتماد على ثابت سرعة التفاعل من خلال تحديد الزمن اللازم لتخرب كمية محددة من المادة الدوائية . مثلاً بالنسبة للتفاعلات التي تتبع الرتبة الأولى , يحدد الزمن اللازم لفقدان 10% من فعالية المركب الدوائي و تعطى بالعلاقة :

$$t_{90} = 0.105/k_1$$

مثال :

لنفرض أن التركيز البدئي لدواء يتخرب تبعاً لحركية من الرتبة الأولى هو 94 وحدة/مل . و أن ثابت سرعة التخرب k الناتج عن مخطط أرينوس هو $2.09 \times 10^{-5} \text{ hr}^{-1}$ بدرجة حرارة الغرفة 25°م . لنفرض أن النتائج التجريبية أوضحت أنه عندما ينخفض التركيز إلى أقل من 45 وحدة/مل فإن الدواء يصبح ليس بالقوة الكافية ويجب سحبه من الأسواق . ما هو تاريخ انتهاء الفعالية الواجب تدوينه على هذا المنتج ؟

$$t = 2.302 / k \log C_0 / C$$
$$t = 2.303 / 2.09 \times 10^{-5} \log 94 / 45$$
$$t = 3.5 \times 10^4 \text{ hr} = 4 \text{ years}$$

لا يمكن استخدام درجات الحرارة المرتفعة للمنتجات الحاوية على عوامل معلقة مثل المتيل سليلوز الذي يتخثر بدرجات الحرارة المرتفعة , البروتين الذي تغير الحرارة من طبيعته , المراهم و التحاميل التي تنصهر في درجات الحرارة المرتفعة .
يشمل تخرب المستحلبات على تجمع و تلاحق الكريات , و تكون بعض المستحلبات أكثر ثباتاً في درجات الحرارة المرتفعة حيث تزداد الحركة البراونية .

د. سميرة سليمان

الكيمياء الفيزيائية