

## ثباتية المادة الفعالة Drug stability

### وتحديد العمر على الرف (العمر التخزيني) shelf life determination

بشكل عام وحيثما يكون ممكناً، يجب أن يكون العمر التخزيني لأي دواء 3 سنوات ويجب أن يحتفظ الدواء بـ 95% من سلامته، يمكن أن تزداد ثباتية الأدوية بإضافة سواغات أو مواد معينة، بطريقة التغليف والتعبئة.

من التفاعلات المسرعة التي نقوم بها لتقييم ثباتية شكل صيدلاني:

أولاً: بالنسبة للجسم الصلب

1 – الحرارة: تقيم الثباتية في الدرجات: 4° - 20° - 30° - 40° - 40° مع 75% رطوبة - 50° - 75°.

2 – النقاط الرطوبة: 90% - 75% - 60% - 45% - 30% رطوبة نسبية في درجة حرارة الغرفة.

نحصل عليها من محاليل مشبعة لألاح معينة، عندما نضع هذه المحاليل ضمن حولها جو فيه الرطوبة النسبية المطلوبة:

| محلل مشبع من       | رطوبة نسبية % |
|--------------------|---------------|
| Mg Br <sub>2</sub> | 30            |
| K NO <sub>2</sub>  | 45            |
| NaBr               | 60            |
| NaCl               | 75            |
| K NO <sub>3</sub>  | 90            |

ثانياً: بالنسبة للمحاليل المائية

1 – pH: يفحص على 11 - 9 - 7 - 5 - 3 - 1 في درجة حرارة الغرفة وفي الحرارة 37° C

2 – الأكسدة: نعرضها لـ O<sub>2</sub> في درجة حرارة الغرفة

3 – الضوء: نفحص الثباتية تحت تأثير الـ U. V، عند 254, 366 nm، وكذلك ضمن المجال المرئي.

### آليات تخریب الدواء

يتخریب الدواء وفق أربع آليات رئيسية: الحلمة، الأكسدة، تحفيز التخریب بتأثير الشوارد المعدنية، التخریب الضوئي. بشكل عام يكون تخریب الأدوية من الرتبة الأولى.

إن الحلمة والأكسدة هما أكثرها مشاهدة وحدوثاً، والحلمة هي الأكثر، وإن الضوء والتحفيز بالشوارد المعدنية تحفز بشكل عام الأكسدة.

1 – الحلمة: تهاجم الروابط الاسترية، اللاكتامات، اللاكتونات، الأميدات (لاكتام < استر < أميد < إيميد)، ومعظم الأدوية حاوية على روابط استرية أو أميدية.

الحلمة عبارة عن تفاعل ماء مع المركب الدوائي، وهي من أكثر التفاعلات حدوثاً. يمكن أن تتسرع بزيادة الـ OH و تركيز H<sup>+</sup> (شوارد الهيدرونيوم)، بالضوء، الأكسدة، الحرارة، المعادن و تركيز الدواء.

إن معرفة البنية الكيميائية للدواء تفيد في أخذ إجراءات وقائية للتخفيف من تخریبه.

يوجد ما يسمى الحلحلة وهي مثل الحلمهة ولكن المحلّ هو محلّ آخر غير الماء.

**ملاحظة:** إذا كان تخرب الدواء ينتج نواتج تخرب أكثر قطبية فيجب عندها إضافة محلّ أقل قطبية وذلك لتثبيت الصيغة أكثر، أما إذا كانت منتجات التخرب أقل قطبية فإن المحلّ الأكثر قطبية سيحسن الثباتية. إذا كان المركب عديم الشحنة ولا يؤدي إلى مركبات انتقالية قطبية (عديمة الشحنة) فإن قطبية المحلّ لا تؤثر على التخرب وعندها يمكننا إضافة محلّ لزيادة الانحلالية.

مثلاً: يعطي الأسبرين بالحلمهة حمض + كحول.

يملك الحمض والكحول روابط مع الماء أقوى من روابط الأسبرين مع الماء، فعندها إذا وجد الحمض والكحول في وسط شديد القطبية سيتسرع تفاعل التخرب. لذلك لإنفاص سرعة التخرب لمادة تعطي بالحلمهة مركبات أكثر قطبية منها، يجب إضافة محلّ أقل قطبية أو استبدال المحلّ بمحلّ أقل قطبية.

أقل قطبية ← أقل قابلية للتشرد ← أكثر ثباتية

على العكس إذا كانت المادة الأصلية تعطي بالحلمهة مركبات أقل قطبية منها، فلزيادة الثباتية نضيف محلات أكثر قطبية أو يمكن إضافة مواد معقدة أو مواد تتنافس مع المادة الدوائية على الماء.

**2 – الأكسدة:** قد تخرب: الألدهيدات، الفينولات، السكاكر، الدسم غير المشبعة، الفلويديات.

المادة المؤكسدة هي التي تأخذ الكترولونات.

الأكسدة هي خسارة الكترولونات أو خسارة H (آلية عمل بولي هيدروكسي فينول التي ينتمي إليها الهيدروكينون).

الأكسدة تترافق مع تشكل جذور حرة (أولاً تكون العملية بطيئة لتشكيل أول جذر حرّ ثم تصبح سريعة) ولذلك فالجذور الحرة غير ثابتة، تأخذ أي الكترولونات لتكمل مدارها وتصبح ثابتة.

مضادات الأكسدة تقوم بنزويد الوسط بالالكترولونات أو بشوارد الهيدروجين (في الكيمياء العضوية)، وبالتالي تجد هذه الجذور الحرة الكترولونات فتصبح ثابتة (توقف الجذور الحرة).

يجب على مضادات الأكسدة أن تتأكسد بسرعة أكبر من المادة الدوائية.

**3 – العوامل الممخلبة:** عوامل تقوم بمخلبة المعادن التي تؤثر على تخزين المادة منها EDTA "إثيلين دي أمين تترأ أسيتيك أسيد".

**4 – التخرب الضوئي:** تتأثر تفاعلات الأكسدة بالضوء، وكلما نقص طول الموجة كلما زادت طاقتها، لهذا فإن الـ U. V تخرب أكثر من المرئي.

| الأشعة        | IR          | visible   | UV        |
|---------------|-------------|-----------|-----------|
| طول الموجة nm | 750 – 10000 | 400 – 750 | 200 – 400 |
| الطاقة        | <36 – 1     | 72 – 36   | >72       |

- ضوء الشمس الطبيعي: 290 – 780 nm فقط و 290 – 320 هي الضارة والمسببة لحروق الشمس.

- المصابيح المتألقة (فلوروسينات) تعطي أشعة بطول موجة 320 – 380 nm.

- مصابيح التنغستن تعطي ضوء بطول موجة < 390 nm.

يمكن زيادة حماية أي دواء من الضوء باستخدام الزجاجات الشفافة التي تمتص % 80 من الأشعة (290-320 nm) أو الزجاجات العاتمة التي تمتص أكثر من % 95 من الإشعاعات الضارة، أما البلاستيك فهو يمتص % 50 فقط من الإشعاعات الضارة، كما يمكن حماية الأدوية بأوراق الألمنيوم و blister.

## 5 - تأثير pH

معظم الأدوية تكون ثابتة ضمن الـ pH من 8 - 4 فوجود مواد ذات pH متطرف حمض قوي أو أساس قوي تزيد من تخراب الدواء. أحياناً: معظم الأدوية حموض أو أسس ضعيفة ولا تنحل إلا إذا تشردت وهنا يزداد احتمال تخرابها (عندما تكون متشردة) وهذا يخلق مشكلة لأن معظم الأدوية قليلة الانحلال ولا تنحل إلا إذا تشردت وعندها يكون ضرورياً إضافة محل مزوج مع الماء غير الماء يعمل على:

1 - إضعاف تشرد المادة الدوائية

2 - إنقاص الـ pH في حال كانت المادة الدوائية تحتاج pH متطرف لكي تنحل وبالتالي عدم ثباتها

3 - أيضاً تنقص من فعالية الماء عند إضافة محل ثانٍ مثل 20% PG في كلور ديازيبوكسيد HCl (حقن)، فمثلاً الكحول ينقص من فعالية الماء وبالتالي تقل ثابتة عزله مما يقلل من تأثير الماء المخرب.

**ملاحظة:** إذا كان مجال pH الثباتية كبير بشكل كاف فمن الأفضل أن تكون قدرة الوقاء في المستحضرات الحقنية ضعيفة للتخلص من صعوبة الوصول إلى pH الفيزيولوجي 7.4.

من المحاليل الدارئة المستعملة: أسيتات - سيترات - لاكتات - فوسفات - أسكورات (مضاد أكسدة داخلي).

## تقييم الثباتية

إن الاختبارات المجراة المستخدمة في مرحلة ما قبل الصياغة لتأكيد ثباتية الدواء، يجب أن تجرى في شكل محلول وفي الحالة الصلبة حيث أن نفس الدواء (المح) سيستعمل في كبسولة وشكل حقني مثلاً (انظر أول فقرة الثباتية حول ذلك).

### الثباتية في الحالة الصلبة

- يحدث العديد من حالات التخراب الدوائي بشكل عام في وسط محلول ولكن يجب تمييزها عن الحالة الصلبة مثل المضغوطات والمحافظ.

- هناك معلومات محددة عن التخراب في الصلب نتيجة تعقيد الصيغ وصعوبة الحصول على معلومات كمية، لكن هذا النقص في المعلومات لا يجب أن يفسر بأن هذا المجال ليس هاماً وخاصة مع شيوع استخدام المضغوطات والمحافظ.

- في كل الصيغ الصلبة هناك قسم من الرطوبة المتبقية (من الدواء والسواغات) وبنسبة جيدة حوالي 2% w/w مطلوبة للضغط الجيد وهذا الماء الحر يتصرف كناقل لتفاعلات كيميائية بين الدواء والسواغات. إن أفلام الرطوبة الممتصة تشبع الدواء بالمقارنة مع المحاليل الممددة التي نلاقيها في محاليل الحقن. إن التوازن الشاردي مختلف تماماً وإن المقارنة بلا معنى، ولا يجب أن تقارن أو تسقط النتائج بشكل عفوي على الحالة الصلبة.

## Hygroscopicity

أكثر المواد الدوائية تخسر أو تمتص رطوبة أو لا تتأثر حسب RH (الرطوبة النسبية). إن المواد التي لا تتأثر بالرطوبة تسمى nonhygroscopic، بينما تلك التي تكون في توازن حركي مع الماء في الجو تسمى hygroscopic. إن RH تختلف حسب الطقس وحسب درجة الحرارة الهواء وهذا ما يؤدي إلى اختلافات في RH وبالتالي تؤثر على الدواء والسواغات غير المحميين (وكذلك اختلافات الرطوبة النسبية الموجودة بين الليل والنهار) ولذلك يجب أن يخفف مستوى الرطوبة في الهواء (صيدلانياً) لأقل من 50% والمواد الـ hygroscopic كثيراً مثل الفوارة التي تخزن وتحفظ برطوبة نسبية تحت 40%.

إن الأقراص والمضغوطات يجب أن تكون محبة للماء لتسهيل الترتيب والتبليل وعملية التفتت وذوبان الدواء. كما يجب أن تكون hygroscopic بشكل متوازن حتى تضمن الثبات الفيزيائي والكيميائي في الظروف المناخية المعقولة. إن التعليب والتغليب الجيدين يمكن أن يساهما في زيادة الحماية من الرطوبة (العبوات الزجاجية، Blister، والمواد المجففة) وإن مرحلة ما قبل الصياغة تعتبر هامة

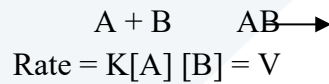
للدواء ولمجموعة السواغات لاختيار التغليف الجيد. إن الأملاح (أملاح المواد الفعالة) يجب أن تختار بألا تكون hygroscopic ويجب أن يكون امتصاص المواد > 0.5% ماء في > 95% RH.

## حركية Kinetics التفاعلات

حركية التفاعل هي عبارة عن دراسة معدل حدوث التفاعل (سرعة حدوث التفاعل) وتسمح بتحديد العمر اللازم حتى يحدث التخراب في الدواء (تفيد في التنبؤ بحدوث التخراب في وقت معين).

من خلال دراسة حركية تفاعل ما نستطيع أن نتنبأ بأننا إذا وضعنا دواء ما في الغرفة بشروط معينة فما هو الوقت اللازم لكي يتخراب.

### 1- رتبة التفاعل Order of reaction



Rate = معدل التفاعل ، V = سرعة التفاعل

إن هذا التفاعل من المرتبة الأولى بالنسبة لـ A و من المرتبة الأولى بالنسبة لـ B لكن من المرتبة الثانية بالنسبة للمركبين.

- إن رتبة التفاعل تحدد تجريبياً فقط ولا يمكن تحديدها من المعادلة نظرياً.

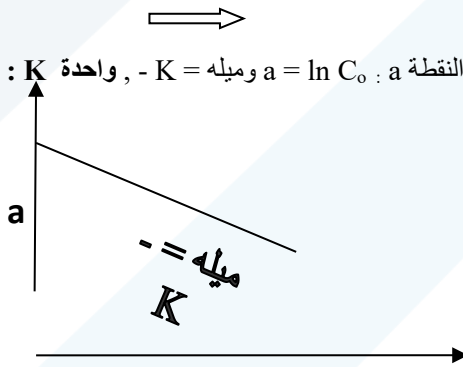
### 1-1 المرتبة الأولى

تفاعل من المرتبة الأولى عبارة عن:  $dc / dt = - KC$  وتدل إشارة (-) على تناقص التركيز، نأخذ التكامل:

$$dc / c = - Kdt$$

$$\ln C = \ln C_0 - Kt \quad (Y = a + b x) \ln C_0 - \ln C = Kt$$

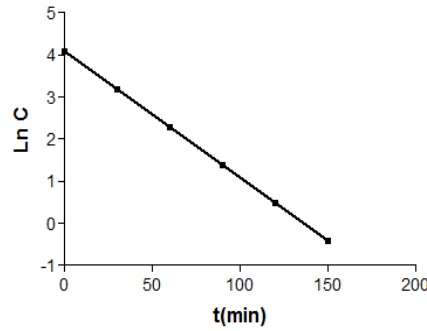
يكون الخط البياني خط مستقيم لا يمر من المبدأ، يقطع محور العينات في النقطة  $a = \ln C_0$  ، وميله  $-K$  ، وحدة  $K$  : وقت<sup>-1</sup>



مثال: إذا كان لدينا:

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

الحل

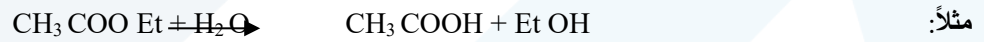


$$\text{الميل} = \ln C/t = (1.39 - 4.09)/90 = - 0.03$$

$$\Rightarrow -K = - 0.03 \quad \Rightarrow K = 0.03 \text{ (min)}^{-1}$$

وهو معدل التفاعل أي أن الدواء يتخرب بنسبة 3 % في الدقيقة.

### ☒ تفاعلات المرتبة الأولى الكاذبة



$$\text{Rate} = K [\text{CH}_3 \text{ COOEt}] [\text{H}_2 \text{O}]$$

$$\text{Rate} = K' = K[\text{H}_2\text{O}] \quad \text{إن } [\text{H}_2\text{O}] \text{ تركيزها كبير وتتغير بشكل طفيف جداً فيمكننا أن نعتبرها ثابتة ونضع } K' = K[\text{CH}_3 \text{ COOEt}]$$

تنطبق عليها: حلمة المركبات في المحاليل المائية، تعامل معاملة المرتبة الأولى (الميل = -K).

### 2-1- الرتبة الثانية

في تفاعلات المرتبة 1 و المرتبة 0 الجزيئة حتى تتفاعل أو تتخرب يجب أن يكون لديها طاقة كافية كي تتخرب، أما في تفاعلات المرتبة 2 فهنا يوجد جزئتان تصطدمان أو تضربان ببعضهما فيحصل التفاعل. مثل:



$$\boxed{1/C = 1/C_0 + Kt}$$

المعادلة:

إذا رسمنا الخط البياني: خط مستقيم لا يمر من المبدأ، يقطع محور العينات في النقطة  $1/C_0$ ، ميله = K، واحدة K هنا تركيز<sup>-1</sup>. وقت<sup>-1</sup>.

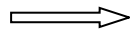
مثال:

|         |      |      |     |      |      |      |
|---------|------|------|-----|------|------|------|
| t (day) | 0    | 30   | 60  | 90   | 120  | 150  |
| C       | 100  | 2.17 | 1.1 | 0.74 | 0.56 | 0.46 |
| 1/C     | 0.01 | 0.46 | 0.9 | 1.35 | 1.78 | 2.72 |

### 3-1 الرتبة صفر

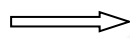
سرعة التفاعل مستقلة تماماً عن التركيز.  
 (-) تدل على تناقص التركيز مع الزمن.

$$dc / dt = - K$$



$$dc = - K dt$$

$$dc = - K dt$$



$$C_0 - C = Kt$$

$$C = C_0 - Kt$$

$$(y = a + b x)$$

$$a = C_0$$

$$\text{الميل} = - K$$

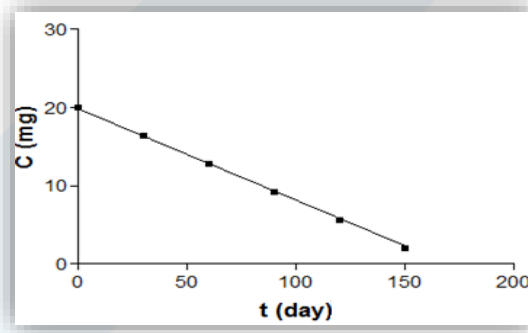
واحدة  $k$  هنا هي تركيز. وقت<sup>-1</sup>

مثال: تحرر دواء من لصاقة جلدية Patch:

| t (day)                                      | 0  | 30   | 60   | 90  | 120 | 150 |
|--|----|------|------|-----|-----|-----|
| C (µg)<br>كمية الدواء المتبقية<br>في اللصاقة | 20 | 16.4 | 12.8 | 9.2 | 5.6 | 2   |

$$\text{الميل} = (9.2 - 20) / 90 = -0.12$$

$$K = 0.12 \mu\text{g} \cdot \text{day}^{-1}$$



### نصف العمر

هو الوقت اللازم كي ينقص التركيز إلى النصف (يبقى من التركيز البدئي نصفه).

| مرتبة التفاعل |                        | $t_{1/2}$            | K                     |
|---------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| 1             | $\ln C = \ln C_0 - Kt$ | $t_{1/2} = 0.693/K$  | $0.693/t_{1/2}$       |
| 2             | $1/C = 1/C_0 - Kt$     | $t_{1/2} = 1/C_0 K$  | $1/C_0 \cdot t_{1/2}$ |
| 0             | $C = C_0 - Kt$         | $t_{1/2} = C_0 / 2K$ | $C_0 / 2t_{1/2}$      |

\* وضعنا بدل  $C_0 / 2$ : C وعوضنا.

مثال:

وجد أحد الباحثين في دراسة سرعة تخرب حمض الأسكوربيك بفعل الأوكسدة في شكل سائل بحوي مزيج من الفيتامينات أن: التفاعل الخاص بأوكسدة Vit. C هو تفاعل من المرتبة 1 " ظاهرياً " و أعطى المعلومات التالية عن تركيز الفيتامين مع الزمن بالتخزين في الدرجة C 25 بقي من Vit. C % 92 بعد مرور 26 أسبوع، احسب نصف عمر الفيتامين في هذا المستحضر.

الحل:

$$C_0 = 100, C = 92, t = 26 \text{ نعوض في:}$$

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

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

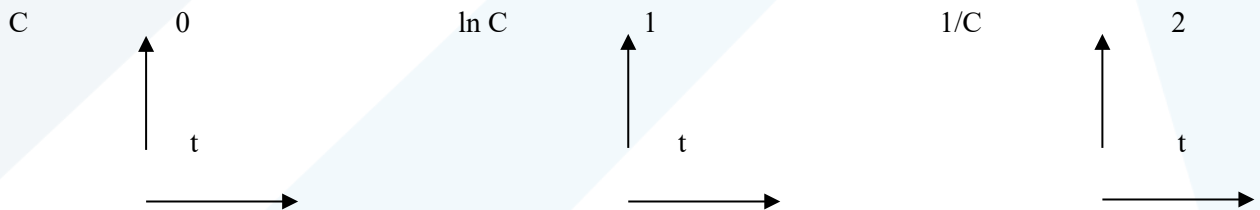
$$26 K = 4.605 - 4.52 = 0.036 \quad K = 0.0032 \text{ week}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 0.693 / K = 0.693 / 0.0032 = 216 \text{ week}$$

### تحديد رتبة التفاعل

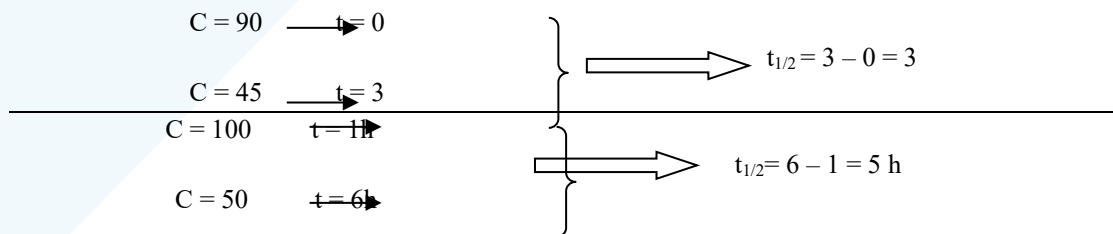
تحدد رتبة التفاعل تجريبياً، يكون لدينا الزمن والتركيز، توجد طريقتان:

1 - نحسب  $1/C, C, \ln C$  ونرسم الخط البياني لكل منها مع الزمن فالمخطط الذي يعطينا خط مستقيم هو الذي يحدد رتبة التفاعل.



2- من نصف العمر: عندنا التراكيز ووقتها و  $t_{1/2}$  (الوقت الذي ينقص فيه التركيز إلى النصف)

فمثلاً:



نحسب K في كل نقطة وعندما تبقى K ثابتة فهي تدل على رتبة التفاعل.

مثال:

| t (hour) | 0  | 10  | 20  | 30  | 40  | 50  | 60  |
|----------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| C (mg/l) | 10 | 6.2 | 3.6 | 2.2 | 1.3 | 0.8 | 0.6 |

ما هي رتبة التفاعل وفق الطريقة الأولى؟

مثال:

|                |    |    |    |    |    |
|----------------|----|----|----|----|----|
| $C_0$          | 10 | 8  | 6  | 4  | 2  |
| $t$ at $C_0$   | 0  | 5  | 11 | 18 | 32 |
| $t$ at $C_0/2$ | 12 | 18 | 24 | 32 | 45 |
| $t_{1/2}$      | 12 | 13 | 13 | 14 | 13 |

تعتبر قيمة  $t_{1/2}$  قيمة ثابتة ومستقلة عن التركيز وتغيراتها ناتجة عن خطأ تجريبي، وبما أن  $t_{1/2}$  ثابتة فالتفاعل من المرتبة 1 ( $t_{1/2}$  مستقل تماماً عن التركيز).

للتأكيد أنه من المرتبة 1 نفي أنه من المرتبة 0 أو 2 عن طريق حساب  $K$ .

|                             |       |       |       |       |       |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $K = 1 / t_{1/2} \cdot C_0$ | 0.008 | 0.009 | 0.012 | 0.017 | 0.038 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|

$K$  غير ثابتة وقيمها متباعدة فالتفاعل ليس من المرتبة 2.

|                      |       |       |       |       |       |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $K = C_0 / 2t_{1/2}$ | 0.416 | 0.307 | 0.230 | 0.142 | 0.076 |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|

$K$  غير ثابتة وقيمها متباعدة فالتفاعل ليس من المرتبة 0.

إذاً تأكدنا أن التفاعل هو من المرتبة 1.

عندما  $t_{1/2}$  غير ثابتة فإن ذلك ينفي كون التفاعل من المرتبة الأولى.

$$K = 0.693 / t_{1/2} = 0.693 / 13 = 0.053 \text{ h}^{-1}$$

وسطي الساعات =  $t_{1/2}$

### تأثير الحرارة على التفاعلات

إن معدل التفاعل يتناسب مع التصادمات في وحدة الزمن وبما أن التصادمات تزداد مع زيادة درجة الحرارة فإن سرعة التفاعل تزداد مع زيادة درجة الحرارة. تزداد سرعة العديد من التفاعلات ضعفين أو ثلاثة أضعاف عند ارتفاع في درجة الحرارة بمقدار 10 درجات مئوية.

معادلة Arrhenius: تعتمد على التصادمات والحرارة وطاقة التنشيط.

$$-E_a / RT$$

$$K = Ae$$

$K$  = ثابتة التفاعل



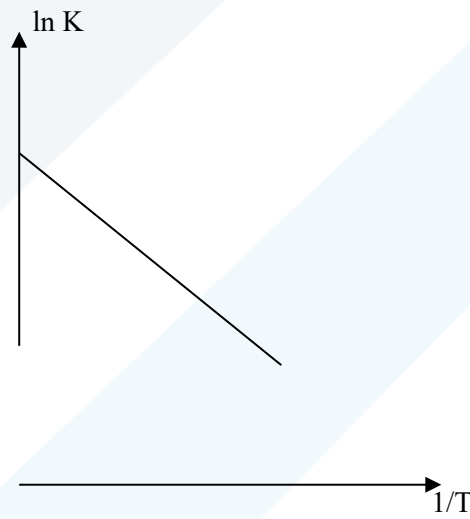
$A$  = عامل التكرار (ثابت أرهينوس) يرتبط بمجموعة من الثوابت ضمنه منها: رقم التصادم، عامل التوجيه، الثابت الذي يربط بين عدد الذرات المتفاعلة وثابت سرعة التفاعل.

$E_a$  = طاقة التنشيط (أدنى طاقة لازمة لحدوث التفاعل).

$R$  = ثابتة الغازات.  $T$  = الحرارة المطلقة.

إذا أخذنا اللوغاريتم: (1)  $\ln K = \ln A - E_a / R \cdot [1/T]$

نقسم على 2.303: (2)  $\text{Log } K = \text{Log } A - E_a / 2.303 [1/T]$



في الحالة (1): المستقيم يقطع محور العينات في  $\ln A$  والميل  $-E_a / R$

في الحالة (2): المستقيم يقطع محور العينات في  $\text{Log } A$  والميل  $-E_a / 2.303 R$

### هذا هو مبدأ التفاعلات المسرّعة

مثلاً: نريد معرفة تخرب Vit. C في الحرارة العادية فنقوم بتسريع تفاعله، نحفظه في الدرجة 70 ونقوم بالتفاعل في الدرجة 80 فنحصل على  $K$  في درجتى حرارة مختلفتين مما يمكننا من معرفة  $K$  في درجة حرارة الغرفة أو درجة الحرارة المطلوبة.

\* كل المركبات الدوائية تتخرب مع الوقت، وصيغة الدواء الجيدة هي تلك الصيغة التي تتطلب وقتاً طويلاً كي تتخرب، فلذلك تقيّم ثباتية أي مركب بإجراء فحوص الثباتية المسرّعة حيث أن هذه الظروف تنشط أو تحفز التخرب و تنقص الوقت اللازم لإحداث التخرب في الظروف العادية التي نريدها لكن هذا لا يمنع إجراء تجربة في الظروف العادية لتأكيد النتائج فلا بد من إجراء التفاعلات المسرّعة.

هذا الخط المستقيم عند رفع درجة الحرارة يمكن أن يتغير فيمكن أن يغير التفاعل رتبته وبالتالي سيتغير ميل المستقيم وبالتالي يجب الحذر من تغير رتبة التفاعل برفع الحرارة ومن حدوث تفاعلات لا تحدث في الظروف العادية.

### أهداف التفاعلات المسرّعة

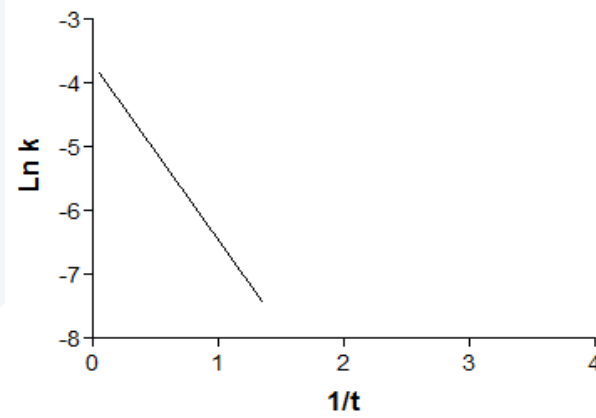
1 – التنبؤ بالعمر التخزيني Shelf Life

2 - انتقاء الصيغة الأفضل للمادة مثلاً ما هو الأفضل لـ Vit. C : شراب، معلق، مضغوطات، استخدام سواغات معينة،....، فهي تجري للمادة الدوائية وللسواغات.

مثال: احسب ثابتة سرعة التفاعل من المعطيات التالية:

$$R = 1.987 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} / \text{deg}$$

| T (C) | K (day) <sup>-1</sup> | T (K) | 1/t x 10 <sup>-3</sup> | ln K  |
|-------|-----------------------|-------|------------------------|-------|
| 70    | 0.0196                | 343   | 2.92                   | -3.93 |
| 60    | 0.0082                | 333   | 3                      | -4.8  |
| 50    | 0.0028                | 323   | 3.1                    | -5.88 |
| 40    | 0.0011                | 313   | 3.2                    | -6.8  |
| 25    | !?                    | 298   | 3.36                   |       |



$$\ln K = -8.5 \quad K \approx 2.13 \times 10^{-4} \text{ (day)}^{-1} \quad \Rightarrow \quad \text{مقلوب الدرجة } 25 = 0.00336$$

$$K = 2.13 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1} \quad \text{excl} \quad \text{هذه القيمة تجريبية أما بـ}$$

تخرّب هذا المركب من المرتبة 1

العمر التخزيني حتى يتخرّب 10 % (أي يبقى 90 % منه سليم)

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

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

$$\text{day} 495 \times 10^{-4} \times t \quad \Rightarrow \quad 0.9 = -$$

كيف نجد A و E<sub>a</sub> !؟

Ln A عبارة عن تقاطع المستقيم مع ع ع.

الميل = E<sub>a</sub> / R - وبالتعويض في المعادلة نحصل على Ln K .

تقدير العمر التخزيني

$$Q_{10} = K (T + 10) / K (T)$$

أي:

$$Q_{10} = \exp \left[ -\frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T+10} - \frac{1}{T} \right) \right]$$

Q عبارة عن النسبة ما بين سرعتي تفاعل في درجتين حرارتين مختلفتين.

تأخذ Q قيمة مختلفة:

2: تدل على أن طاقة التنشيط 12.2 كيلو كالوري / مول

3: تدل على أن طاقة التنشيط 19.4 كيلو كالوري / مول

4: تدل على أن طاقة التنشيط 24.5 كيلو كالوري / مول

وبشكل عام:

$$Q_{\Delta T} = \frac{k(T+\Delta T)}{k_T} = Q_{10}^{(\Delta T/10)}$$

$$Q_{\Delta T} = K (T + \Delta T) / K (T) = Q_{10}^{\Delta T/10} = t_{90} (T_1) / t_{90} (T_2)$$

فحتى نحسب العمر التخزيني ليبقى 90% من الدواء سليم في الدرجة

$$(T_2)_{90} = t_{90} (T_1) / Q^{(\Delta T/10)}$$

عادةً تكون قيمة  $Q = 3$  الحرارة القديمة / القديمة – الجديدة  $\Delta T$

$$T_{90}(T_1)$$

$$T_{90}(T_2) = \frac{T_{90}(T_1)}{Q^{(\Delta T/10)}}$$

إن التخزين في درجة حرارة منخفضة يزيد من عمر الدواء.

#### تطبيقات ومسائل

**المسألة (1):** يتبع تدرك دواء سرطان جديد حرائك من المرتبة 1 وله ثوابت:

ثابتة سرعة التفاعل =  $0.0001/h$  عند الدرجة  $60^\circ$

و  $0.0009/h$  عند الدرجة  $80^\circ$

فما هو مقدار التنشيط  $E_a$  ؟

**الحل:**



$$\log K_1 = \log A - (E_a / 2.303 RT_1)$$

$$\log K_2 = \log A - (E_a / 2.303 RT_2)$$

$T_1, T_2$  حرارة مطلقة

$$) E_a (T_2 - T_1 \quad K_2$$

$$\log = (*)$$

$$2.303 RT_1 T_2 \quad K_1$$

$$E_a = 25.651 \text{ Kcal / mol} \quad \text{بالتعويض}$$

من المعادلة (\*) ما هو معدل تخرب المادة في الدرجة  $25^\circ$

لدينا كل شيء عدا  $K_1$  مع مراعاة

$$K_1 \quad T_1 = 25$$

$$T_2 = 80 \quad K_2$$

حساب  $A$  من الخط البياني من التقاطع مع محور العينات.

**المسألة (2):** يبلغ العمر التخزيني لأحد الصادات 48 ساعة في البراد، فما هو العمر التخزيني التقديري في درجة حرارة الغرفة  $25^\circ$   $C$  علماً أن  $R = 1.987 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} / \text{deg}$  ؟

**الحل:**

$$Q = 3 \text{ دائماً}$$

$$t_{90}(T_2) = t_{90}(T_1) / Q_{10}^{(\Delta T / 10)} = 48 / 3^{(25-5/10)} = 48 / 9 = 5.33 \text{ h}$$

التفاعلات التي تتمتع بطاقة تنشيط ضعيفة هي أكثر قابلية للتخرب.

معظم التفاعلات التخريبية طاقة تنشيطها 30 – 10 كيلو كالوري / مول.

**المسألة (3):** يبلغ العمر التخزيني لأحد الأدوية 6 ساعات في درجة حرارة الغرفة، كم يكون العمر التخزيني له بالبراد  $5^\circ C$  ؟

**الحل:**

$$t_{90}(T_2) = t_{90}(T_1) / Q_{10}^{(\Delta T / 10)} = 6 / 3^{5-25/10} = 6 / 3^{-2} = 6 \times 9 = 54 \text{ h}$$

أي زاد العمر التخزيني للدواء.

**المسألة (4):** يبدي محلول عيني لدواء موسع للحدقة تركيزه 5 mg/ml تدركاً من الرتبة 1 بمعدل  $0.0005 \text{ day}^{-1}$  ، كم سيبقى من الدواء بعد 120 يوم؟

**الحل:**

$$\longrightarrow \ln A = \ln 5 - 0.0005 \times 120 \quad A = 4.71 \text{ mg / ml}$$

- ما هي المدة التي يستغرقها الدواء كي يتدرك إلى 90% من تركيزه الأصلي؟

$$\ln 4.5 = \ln 5 - 0.0005 \times t \quad \longrightarrow \quad t = \ln 5/4.5 / 0.0005 = 210.72 \text{ day}$$

ملاحظة: إن الملاحظات هي مثال عن المستحضرات الصيدلانية التي تتبع عادة حرائك من الرتبة صفر.

---

انتهت المحاضرة

المراجع المعتمدة

Michael E. Aulton: Pharmaceutics, The Science Of Dosage Form Design, 2<sup>nd</sup> edition, 2002



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY