الجمهورية العربية السورية
جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

عملي الاصطناع الدوائي

اصطناع الأسبرين

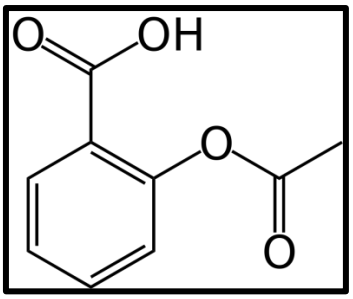
الدكتور: نواف مظفر

الأسبرين

الاسم الكيميائي: أسيتيل حمض الصفصاف.

الصيغة المجملة: $C_9H_8O_4$.

البنية الكيميائية:



الوزن الجزيئي: 180.2 غ/مول.

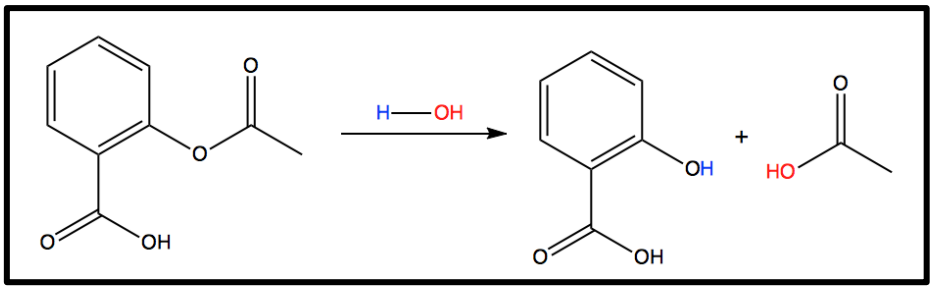
الزمرة الوظيفية: ينتمي إلى زمرة الساليسيلات (التي أستلت وظيفتها الفينولية).

الصفات الفيزيائية:

- ✓ الخواص الحسية: مسحوق بلوري أبيض أو بلورات عديمة اللون، ذات طعم حمضي خفيف.
- ✓ درجة الانصهار: 144°C - 141°.
- ✓ الانحلالية: شحيح الانحلال في الماء، ينحل بسهولة في الإيتانول (96%) والإيتر والكلوروفورم.

الثبات الكيميائي:

يتأثر ثبات الأسبرين بالرطوبة (وجود الماء) حيث يتحلمه الرابط الأستيري للأسبرين في المحاليل المائية ببطأ معطيا حمض الخل وحمض الصفصاف.



الحفظ والتخزين:

يحفظ في عبوات محكمة الإغلاق، في مكان جاف، بعيدا عن الرطوبة.

الاستخدامات الصيدلانية:

- ✓ خافض حرارة.
- ✓ مضاد التهاب.
- ✓ مسكن للألم.
- ✓ مضاد للتخثر.

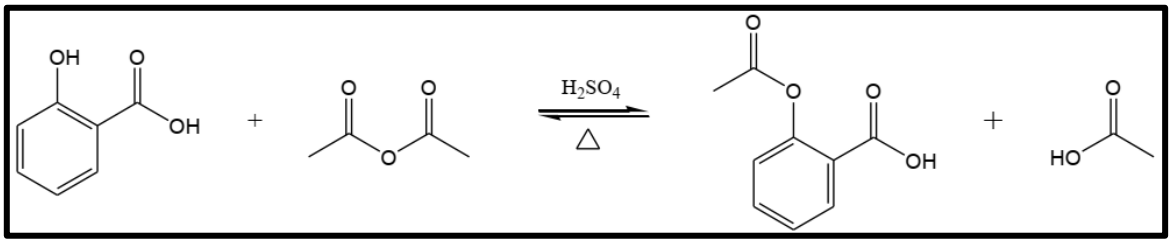
ألية التأثير الدوائي:

مثبط غير انتقائي لأنزيمات السيكلوأوكسجيناز.

اصطناع الأسبرين

مبدأ اصطناع الأسبرين

يعتمد مبدأ اصطناع الأسبرين على تفاعل أسترة بين بلا ماء حمض الخل وحمض الصفصاف لإعطاء الأسبرين وحمض الخل حيث يتم من خلال هذا التفاعل أستلة (إدخال جذر أسيتيل CH_3-CO-) الوظيفة الفينولية في حمض الصفصاف للحصول على الأستر الموافق (الأسبرين).



الشروط الواجب تطبيقها خلال تفاعل اصطناع الأسبرين

تفاعل اصطناع الأسبرين تفاعل أسترة باستخدام بلا ماء الحمض، وهو تفاعل متوازن وعكوس وبطيء ولتسريعه نقوم بما يلي:

1. التسخين: يسرع ويوجه التفاعل بالاتجاه المباشر.
2. التحميض: يحفيز التفاعل ويسرعه.

مكونات التفاعل المراد تطبيقه لاصطناع الأسبرين

المتفاعلات:

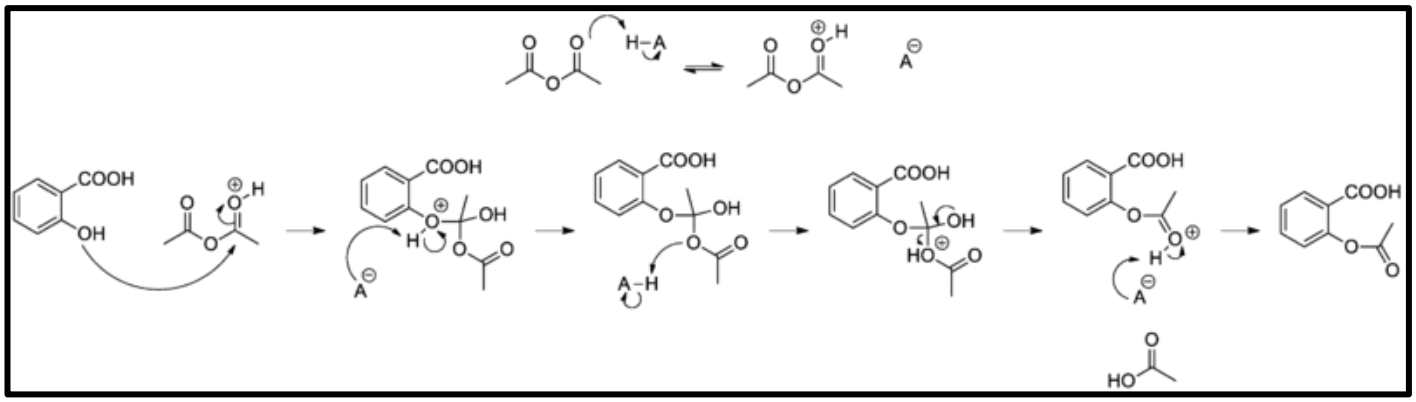
- ✓ المادة المؤستلة: بلا ماء حمض الخل $(CH_3\text{-}CO)_2O$.

تم اختيار بلا ماء حمض الخل عوضا عن حمض الخل لأنه أكثر فعالية كيميائية، مما يجعل التفاعل أسرع وبمردود أفضل.

- ✓ المادة المتأستلة: حمض الصفصاف (عبر المجموعة الفينولية).

وسط التفاعل: يلعب بلا ماء حمض الخل في هذا التفاعل دور مذيب ووسط للتفاعل بالإضافة إلى دوره كمتفاعل.

آلية تفاعل اصطناع الأسبرين



الأدوات المستخدمة في الاصطناع

بياشر، ميجرة، فيول، ممصات، حمام مائي، سددات فلينية، قضيب زجاجي.

الخطوات العملية في الاصطناع

1. زن في فيول (سعته 150 مل) 2 غ من حمض الساليسيليك.
2. أضف 5 مل من بلاماء حمض الخل، تحت الساحبة، إلى حمض الساليسيلك مستعينا بالميجرة مع مراعاة شطف بقايا حمض الساليسيلك العالقة على جدران الفيول إلى قاعدته.
3. أضف باستخدام ممص 6 قطرات من حمض الكبريت المركز إلى الفيول، وحرك بشكل دائري وبلطف حتى تمام الانحلال.
4. أغلق الفيول بفلينة ملائمة، وضعها في حمام مائي ساخن مضبوط عند درجة الحرارة 70°C.
5. اترك الفيول في الحمام المائي بوضع قائم حوالي 15 دقيقة.
6. بعد مضي 15 دقيقة أزل الفيول من الحمام المائي واترك المزيج التفاعلي ليبرد بدرجة حرارة الغرفة.
7. ضع الفيول في الحمام المائي الثلجي، ثم أضف 2 مل من الماء على دفعات، 3-5 قطرة مع التحريك عند كل إضافة، حتى يتحلمه بلا ماء حمض الخل المتبقي.
8. أضف 10 مل أخرى من الماء ثم حرك جيداً بشكل دائري.
9. حك جدران الفيول بالقضيب الزجاجي لحث عملية تشكيل البلورات، في حال عدم تشكل البلورات، ثم تابع تبريد الفيول في الحمام المائي الثلجي إلى حين عدم ملاحظة أي تشكل جديد لبلورات إضافية.
10. فتت كتل البلورات الناتجة بالقضيب الزجاجي في حال تشكلها.
11. رشح الأسبرين الخام فوق ورقة ترشيح.

ملاحظات هامة حول خطوات الاصطناع

- ✓ في الخطوة 3: يلعب حمض الكبريت دور حفاز لتسريع تفاعل الاصطناع.
- ✓ في الخطوة 7 و8:

يضاف الماء إلى وسط التفاعل بهدف حلمهة الكمية المتبقية من بلا ماء حمض الخل من جهة، ولحث الأسبرين على التبلور من جهة أخرى.

إن تفاعل حلمهة بلا ماء الحمض تفاعل ناشر للحرارة، ولذلك يستخدم خلال عملية حلمهة المتبقي منه حمام مائي ثلجي لتبريد وسط التفاعل وذلك بهدف الحد من حلمهة المجموعة الإستيرية في الأسبرين (إذ تسهم الحرارة المنتشرة - بوجود الماء - بحلمهة الرابط الأستيري).

تنقية الأسبرين

- ✓ يمكن فصل المنتج الهدف عن باقي مكونات التفاعل من خلال تباين الخواص الفيزيائية والكيميائية.
- ✓ يمكن تصنيف الشوائب المحتمل تواجدها في الأسبرين المصطنع كما يلي:

1. المواد البدئية: بقايا من حمض الصفصاف وبلا ماء حمض الخل.
2. الحفازات: بقايا من حمض الكبريت.
3. منتجات التفاعل الثانوية: بقايا من حمض الخل.
4. منتجات تدرك الأسبرين: حمض الخل وحمض الصفصاف.

- ✓ صفات المواد المستخدمة في التفاعل:

1. حمض الصفصاف: مسحوق بلوري، شحيح الانحلال في الماء البارد، ينحل بزيادة في الماء الحار، ينحل بسهولة في الإيتانول (96%) والإيتر. يملك وظيفة كربوكسيلية وفينولية حرة.
2. حمض الخل: سائل عديم اللون، ذي طعم حاد، ورائحة مخرشة، يغلي في الدرجة 118°C، يمتزج مع الماء والإيتانول بكل النسب.
3. بلا ماء حمض الخل: سائل عديم اللون، ذو رائحة مخرشة، يغلي بالدرجة 140°C تقريبا، مزوج مع الإيتانول والإيتر والكلوروفورم، ينحل ببطأ في الماء البارد ويتفكك في الماء الحار.
4. الأسبرين: مسحوق بلوري شحيح الانحلال في الماء، ينحل بسهولة في الإيتانول (96%) والإيتر والكلوروفورم.

الخطوات العملية لتنقية الأسبرين

1. اغسل الأسبرين المتوضع فوق ورقة الترشيح ثلاث مرات بمقدار 2 مل من الماء البارد.
2. أفرغ كامل كمية الأسبرين المتوضعة على ورقة الترشيح في بيشر أو فيول صغير، وأضف لها أقل كمية ممكنة من الإيتانول 96% لحل قسم منها، ثم قم بإغلاق البيشر/الفيول باستخدام أداة ملائمة.
3. حرك وسخن محتوى الفيول على صفيحة تسخين بلطف حتى انحلال كامل كمية الأسبرين (في حال عدم انحلال كامل الكمية أضف إلى الفيول كميات صغيرة من الإيتانول وعلى دفعات وتأكد دائما من إغلاقك الفيول عقب كل إضافة).
4. أضف إلى الفيول (وهو على صفيحة التسخين) 0.5 – 2 مل من الماء إلى أن يصبح المحلول عكرا، ثم أضف من جديد بضع قطرات من الإيتانول، ثم حرك وسخن بلطف إلى حين عودة المحلول إلى رواقه (يجب أن يتم ذلك بسرعة) وتأكد دائما من إغلاقك الفيول عقب كل إضافة.
5. أزل الفيول بعد ذلك من أعلى صفيحة التسخين وبرده ببطء إلى درجة حرارة الغرفة، ثم ضعه في الحمام الثلجي ولاحظ ازدياد تشكل بلورات الأسبيرين (استمر بالتبريد إلى حين عدم تشكل بلورات جديدة).
6. رشح الأسبرين واتركه ليجف.

ملاحظات هامة حول عملية التنقية

- ✓ في الخطوة 1: يتم التخلص من حمض الخل وحمض الكبريت وبلا ماء حمض الخل (الذي يتحول بوجود الماء إلى حمض الخل ببطأ) بشكل أساسي وذلك لأنها منحلة ومزوجة مع الماء بشكل كامل، في حين يبقى فوق المرشحة الأسبرين وبقايا حمض الصفصاف غير المتفاعلة.
- ✓ يجب إغلاق الفيول الحاوي على الإيتانول دائما وعدم المبالغة في تسخينه منعا لتطاير كميات معتبرة منه.
- ✓ في الخطوة 4: يتعكر المحلول نتيجة بدء ترسب الأسبرين فيه.
- ✓ يتم التخلص من حمض الصفصاف (بالإضافة إلى آثار الشوائب الأخرى) من خلال إجراء عملية البلورة المتكررة بمزيج من الإيتانول والماء حيث يعتمد ذلك على تفاوت انحلالية الأسبرين وحمض الصفصاف في هذا المزيج الذي يسمح بدوره أن تبقى الكمية الرئيسية من حمض الصفصاف بشكل منحل في حين يسمح للأسبيرين بالتبلور.

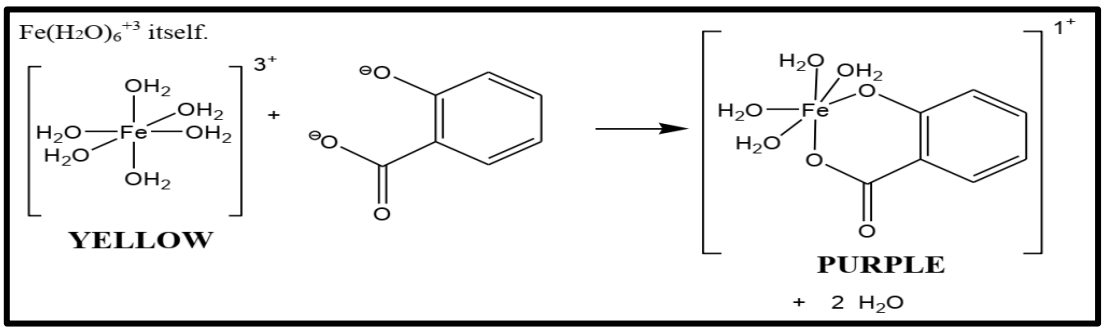
التحقق من نقاوة الأسبرين

- ✓ يسمح دستور الأدوية الأمريكي بتواجد حمض الصفصاف في الأسبرين بنسبة محددة (شائبة حدية) قدرها 0.1%.
- ✓ يتم التحقق من نقاوة الأسبرين بطرائق مختلفة:

1. عبر الترحيل على صفائح TLC حيث من الممكن أن تظهر بقعتان الأولى للأسبرين والأخرى لحمض الصفصاف (على أن يكون بالحدود المسموحة).

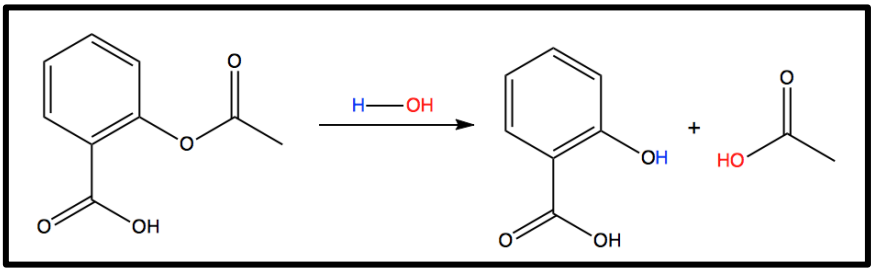
2. باستخدام جهاز HPLC.
3. بتحديد درجة الانصهار: ينبغي أن يتراوح هذا المجال 140°C - 138° ليكون الأسبرين نقيا.
4. بتطبيق اختبار كاشف كلور الحديد:

- ✓ من المعلوم أن شوارد الحديد الثلاثية تشكل مع الوظيفة الفينولية معقدا بنفسجي اللون، وبما أن الوظيفة الفينولية في الأسبرين مؤستلة (غير حرة) فإن هذا اللون لا يمكن أن يظهر إلا في حال احتواء هذا الأخير على شائبة حمض الصفصاف (الذي تكون فيه الوظيفة الفينولية حرة).
- ✓ يطبق الاختبار عبر إضافة ما يقارب 100 ملغ من الأسبرين المصطنع إلى أنبوب اختبار ومن ثم إذابتها بـ 1 مل إيتانول ومن ثم يضاف للمحلول الناتج قطرتين من محلول كلور الحديد 5% فإذا ظهر لون بنفسجي فإن ذلك يدل على وجود حمض الصفصاف والعكس بالعكس.

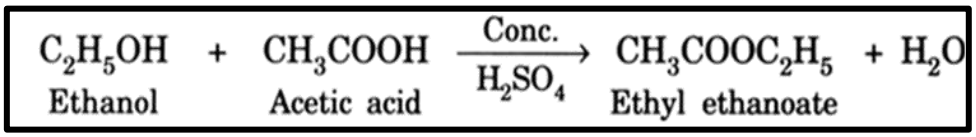


تأكيد ذاتية الأسبرين

يمكن التأكد من ذاتية الأسبرين من خلال حلمهته بوسط حمضي (حمض الكبريت 20%) إلى حمض الصفصاف وحمض الخل فيتشكل لدينا راسب أبيض هو حمض الصفصاف وتنتشر رائحة حمض الخل.



فإذا عولج الراسب المتشكل مع كاشف كلور الحديد فإنه يعطي لونا بنفسجيا (كما ذكر سابقا)، وإذا سخن قليل من الرشاحة الناتجة مع الإيتانول تنتشر رائحة خلات الإيتيل الوصفية (تنتج خلات الإيتيل من تفاعل الأسترة المباشرة الحاصل بين حمض الخل والإيتانول).



حساب المردود المئوي للتفاعل

من معادلات التفاعل نجد أن كل جزيئة من حمض الصفصاف تعطي جزيئة واحدة من الأسبرين

Y: الوزن المضاف من حمض الصفصاف مقدرا بالغرام.

X: المردود النظري ويحسب من جداء الوسطين بالطرفين.

المردود العملي = وزن الأسبرين النقي.

أخيرا نطبق قانون حساب المردود المئوي للتفاعل:

$$\text{المردود المئوي للتفاعل} = \frac{\text{المردود العملي } 100\ X}{\text{المردود النظري}}$$