

**جامعة الشام الخاصة**  
Al-Sham Private University



مقرر: الكيمياء الفيزيائية الصيدلانية

كلية: الصيدلة

مدرس المقرر: د. زكي عجي

الرمز:

تأثير الـ  
pH على  
التفاعل.

حل  
المسائل

الحركية  
الكيميائية

3

تأثير  
المحل على  
التفاعل.

تخترب  
وثبات  
المواد  
الدوائية

تأثير الضوء  
على  
التفاعل

## تأثير الـ pH على التفاعل:

هو من أكثر العوامل المؤثرة على تأثير الأدوية وسرعة التفاعلات حيث لكل مادة دوائية محضرة قيمة لـ pH تدعى بـ **pH الثبات الأعظمي**، مع مراعاة

الثباتية والانحلالية والفعالية العلاجية وملائمة الشكل الصيدلاني وهي من أهم المعلومات التي يجب على الصيدلي معرفتها وتحديدها لتحضير الدواء ضمنها.

اختيار الـ pH  
عامل معقد .

## التحفيز الحمضي القلوبي النوعي:

إذا احتوى قانون سرعة التفاعل في أي حد من حدوده على تركيز شوارد الهيدروجين أو شوارد الهيدروكسيل أو على كليهما معاً هذا يدل على أن التفاعل يخضع لتحفيز حمضي أو قلوي **نوعي**.

نوعي لأن سرعة التفاعل تتأثر بـ **شوارد الهيدروجين**  $H^+$  والهيدروكسيل  $OH^-$  حصراً.

- إذا كان لدينا ارتفاعاً في نسبة **شوارد الهيدروجين** فالتحفيز عائد لـ **شوارد الهيدروجين** أي **تحفيز حمضي نوعي**.
- إذا كان لدينا ارتفاعاً في نسبة **شوارد الهيدروكسيل** فالتحفيز عائد لـ **شوارد الهيدروكسيل** أي **تحفيز قلوي نوعي**.
- إن  $pH$  معتدلة أي أنه إما لدينا تحفيز بـ **شوارد الهيدروجين** و **الهيدروكسيد** معاً أو لا يوجد تحفيز.
- إن أكثر المركبات التي تتعرض بالتحفيز الحمضي - **القلوي النوعي** هي **الأستيرات** (مثل **الأسبيرين**) و **المركبات الحاوية على رابط أميد** (**البنسللين**) **الالدھیدات** (مثل **الكلورامفیناکول**).

كيف نتمكن من معرفة pH الثبات الأعظمي:

إن الطريقة للحصول على pH الثبات الأعظمي هي الطريقة العملية حيث ندرس تخرب الدواء في محاليل مؤقية ذات قيم pH متزايدة ومختلفة ( $1 \leftarrow 7$ ) مثلاً في الأوساط الحمضية، أو ( $7 \leftarrow 12$ ) في الأوساط القلوية ونحسب  $k$  الموافقة لكل قيمة من قيم pH و  $\log k$  و **نأخذ قيمة pH التي تكون عندها  $\log k$  أخفض** ما يمكن (أي التفاعل أبطأ ما يمكن) فتكون هي pH الثبات الأعظمي.

ملاحظة: ليس دائماً يمكننا تحضير الدواء لدى pH الثبات الأعظمي.

## إثراء

بعض الصيادلة يخطئون بإعطاء المرضى مادتين دوائيتين مضافتين لبعضهما رغم اختلافهما بقيمة pH الثبات الأعظمي المحضرتين بها، إذ يمكن لإحدى المادتين أن تتحرب عند تغير قيمة الدّرجة المائية لثباتها.

فمثلاً: مادة البنسلين (البنسلين لا يعطى عن طريق الفم لأنّه يتتحرب في المعدة و pH الثبات الأعظمي له 5.5 لأنّه يحتوي رابط أميدي ( $\text{NH}_2-\text{C=O}$ ) يتتحرب في الأوساط التي يكون pH فيها أقل من 5.5 فعند مزجها مع مادة دوائية أخرى ستتحرب لذلك لا يجب مزج المواد الدوائية.

من أشهر الأدوية التي تتحلل بالتحفيز الحمضي القلوي هي الإسترات، التي تتحلل بتفاعل من الرتبة الأولى يتعلّق بتركيز الإستر كما ويتعلّق بوجود شوارد  $\text{H}^+$  و  $\text{OH}^-$  القانون العام لحملة الإستر:

$$\text{السرعة} = K [E] [\text{H}^+] [\text{OH}^-]$$

1. في حال كان الإستر موجود في وسط مؤقت :

$\text{السرعة} = K [E]$  أي لا يحتوي شوارد هيدروجين أو هيدروكسيل

2. في حال كان الوسط حمضيًّا (أغينا تأثير شوارد الهيدروكسيل):

$\text{السرعة} = K [\text{Ester}] [\text{H}^+]$  يكون القانون:

ويمـا أن **الوسط حمضي فكمـيـة شوارد الهيدروجين كبيرة** لـذا نعتبر تركيزها ثابتـاً

$K_{\text{app}} = K_1 [\text{H}^+]$  وينتج لدينا ثابتـة جديدة

ويصبح القانون :

$$K_{app} [\text{Ester}] = \text{السرعة}$$

والتفاعل من الرتبة الأولى الكاذبة.

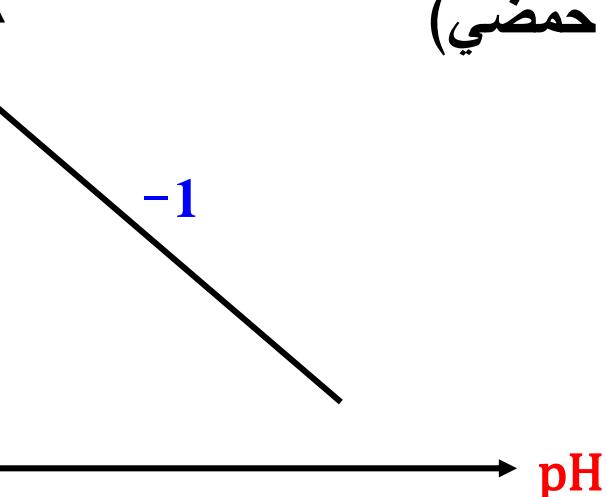
✓ بأخذ لوغاريتم طرفي العلاقة :

$$\log K_{app} = \log K_1 + \log [H^+] = \log K_1 - pH$$

✓ ويرسم العلاقة بين  $pH$  و  $\log K_{app}$  ينتج لدينا خط مستقيم لا يمر من المبدأ و ميله ثابت -1

$\log K_{app}$

-1



ويوضح الرسم كيف أنه بانخفاض  $pH$  الوسط (وسط حمضي) ترتفع قيمة  $\log K_{app}$  (تزداد سرعة التفاعل) و يكون التخرب كبيراً.

3. في حال كان الوسط قلويًّا (أغينا تركيز شوارد الهيدروجين):

يكون تركيز شوارد الهيدروكسيل مرتفعاً، ويكون القانون:

$$\text{السرعة} = K[E] [OH^-]$$

ويمـا أن **الوسط قلويًّا** فكمية شوارد الهيدروكسيل كبيرة لـذا نعتبر تركيزها ثابتـاً

$$K_{app} = K_1 \cdot [OH^-] \quad \text{ويـنـتج لـديـنا ثـابـتـة جـديـدة:}$$

$$K_{app} * [Ester] = \text{الـسـرـعـة} \quad \text{و يـصـبـح الـقـانـون:}$$

**و التـفـاعـل مـن الرـتبـة الأولى الكـاذـبة .**

بأخذ لوغاريتم طرفي العلاقة:

$$\log K_{app} = \log K_2 + \log [OH^-]$$

ولدينا علاقة ثابت الت shredd الذاتي للماء التي تربط بين تركيز  $[H^+]$  و  $[OH^-]$ :

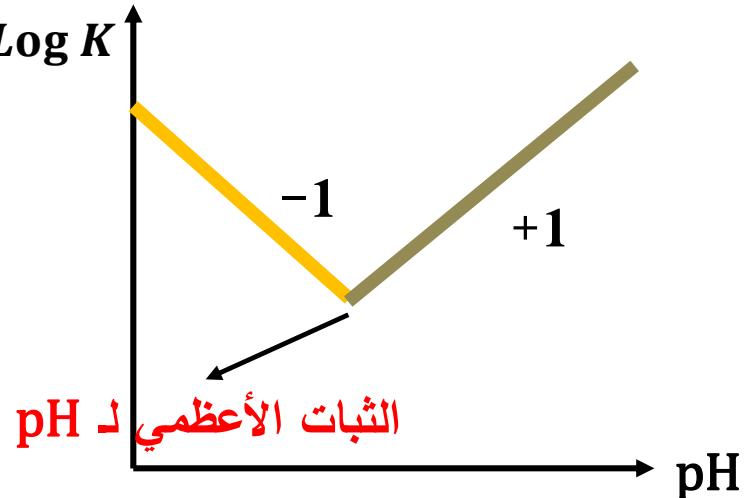
$$K_w = [OH^-] \cdot [H^+]$$

$$[OH^-] = \frac{K_w}{[H^+]}$$

: نعرض :

$$\log K_{app} = \log K_2 + \log K_w - \log [H^+] = \log K_2 K_w + pH$$

إذا رسمنا العلاقة بين  $pH$  و  $\log K_{app}$  ينتج مستقيم لا يمر من المبدأ ميله 1+  
نلاحظ أنه عند ارتفاع قيمة  $pH$  يزداد التخرب.

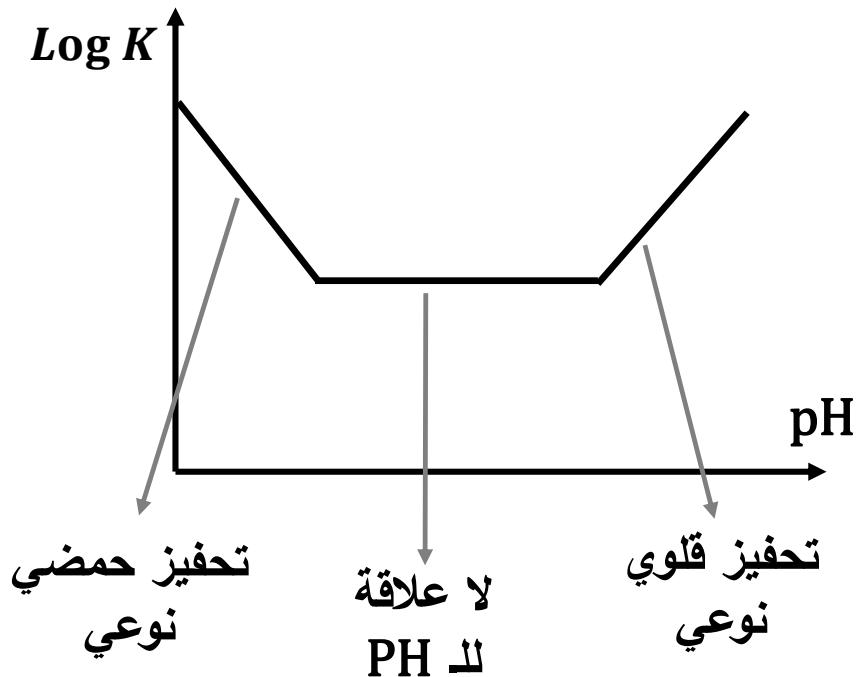


**نقطة تلاقي المستقيمين** تكون تقريباً  $pH$  الثبات الأعظمي.

بشكل عام عندما نتحدث عن تخرّب أي دواء بالأوساط الحمضية أو القلوية يكون لدينا:

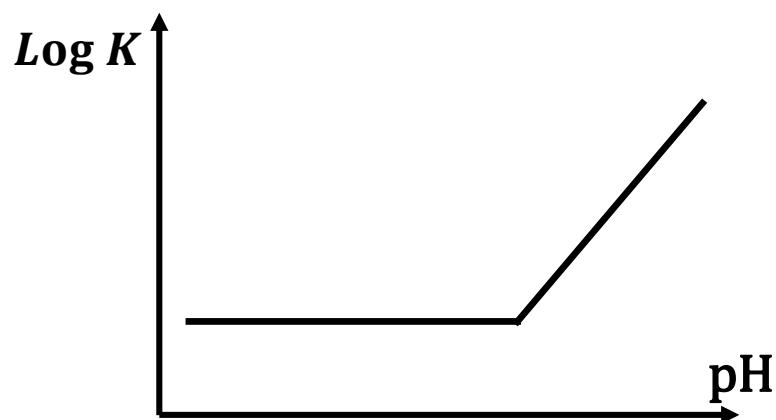
$$K_{app} = K_0 + K_{OH} + K_H + K$$

- : ثابتة التخرّب بتأثير المحفزات الأخرى المستقلة عن الـ  $pH$  (المحل، ...)  $K_0$
- : ثابتة التخرّب بتحفيز شوارد الهيدروكسيد.  $K_{OH}$
- : ثابتة التخرّب بتحفيز شوارد الهيدروجين.  $K_H$
- : ثابتة التخرّب مجموع ثوابت تخرّب المحفزات جميعها.  $K_{app}$
- : بوجود مادة أساسية.  $K$

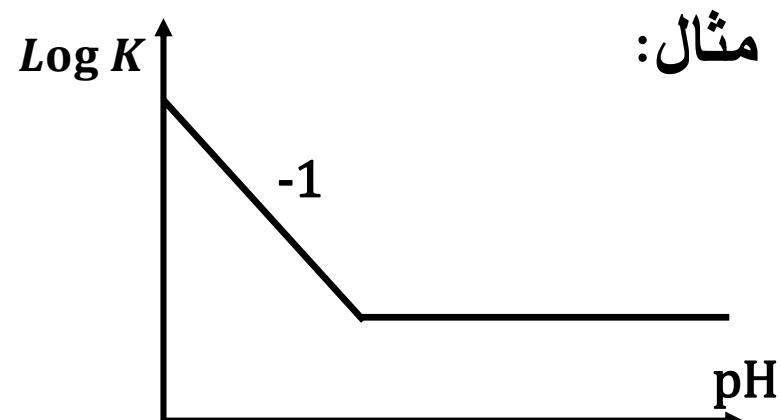


ما هي أنواع التحفيزات التي تتعرض لها المواد التالية :

- من الخط : تخضع المادة لتحفيز حمضي نوعي ثم يخضع لمحفزات أخرى مستقلة عن pH ثم تخضع لتحفيز قلوي نوعي .



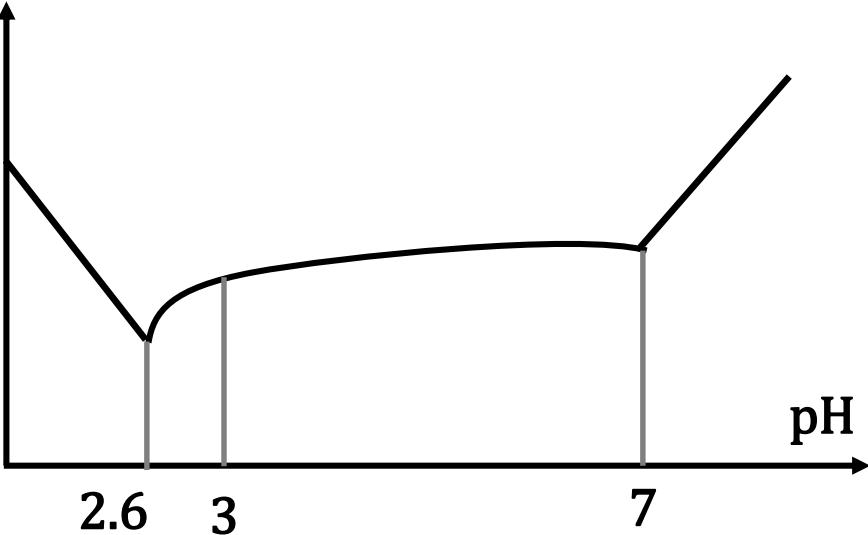
تحفيز قلوي نوعي / تحفيز مستقل عن الا pH



تحفيز مستقل عن الا pH / تحفيز حمضي نوعي

مثال:

## مخطط حلمة الأسبرين :



نلاحظ من المخطط عند الـ pH :

1: يوجد تحفيز حمضي نوعي.

pH 3: التحفيز مستقل عن الـ 7

بعد 7 : مستقيم ميله 1 + فالتحفيز قلوي نوعي.

pH 2.6 : الثبات الأعظمي للأسبرين.

## التحفيز الحمضي القلوي العام:

عندما تكون الشوارد المؤثرة على سرعة التفاعل لها صفة حمضية أو قلوية ولكنها ليست شوارد  $\text{H}^+$  أو  $\text{OH}^-$ .

تستخدم الوقاءات في معظم النظم الصيدلانية للمحافظة على المحلول عند pH محددة و يمكن لأحد مكونات البقاء ( محلول يحوي حمض ضعيف مع ملحه، أو أساس ضعيف مع ملحه، ويحافظ على نسبة الحمض على الأساس ويقي بذلك من تغيرات pH الوسط) أن تتدخل في التحفيز عندها نقول أن التفاعل يخضع لـ تحفيز حامضي عام أو قلوي عام، حيث تكون المركبات المحفزة حامضة أو قلوية ولكن ليست شوارد الهيدروجين أو الهيدروكسيل.

يُخضع لتحفيز حامضي عام أو قلوبي عام، حيث تكون المركبات المحفزة حامضة أو قلوية ولكن ليست شوارد الهيدروجين أو الهيدروكسيل.

-عندما يكون التخرب ناتجاً عن وجود شاردة قلوية و لكن ليست شاردة الهيدروكسيل يدعى التحفيز قلوي عام.

-عندما يكون التخرب ناتجاً عن وجود شاردة حمضية و لكن ليست شاردة الهيدروجين يدعى التحفيز حمضي عام.

**ملاحظة :** شاردة الخلات وشاردة الفوسفات هي شوارد قلوية .

أحياناً يكون التخريب بالأوساط القلوية أو الحمضية العامة أكبر من التخرب في الأوساط القلوية أو الحمضية النوعية .

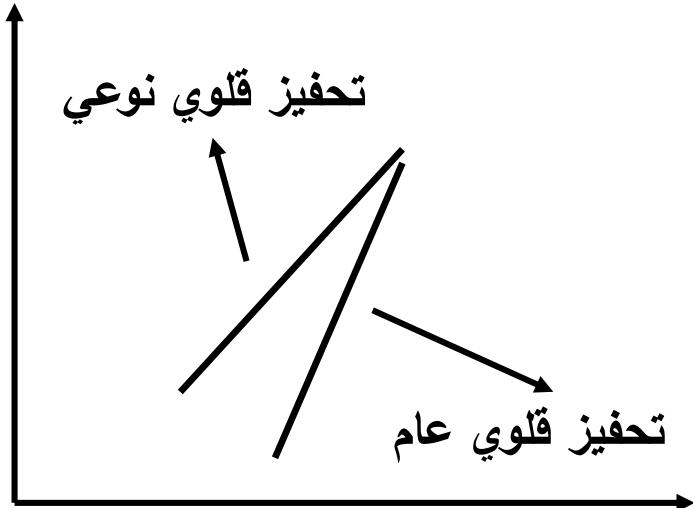
**فمثلاً:** عند حلمة strepozetocin فإن سرعة الحلمة في وقاء الفوسفات تزيد عن السرعة المتوقعة في التحفيز القلوي النوعي، ويعزى ذلك إلى التحفيز القلوي العام بشوارد الفوسفات.

## ملاحظة:

الخط البياني الذي يميز التحفيز القلوي -

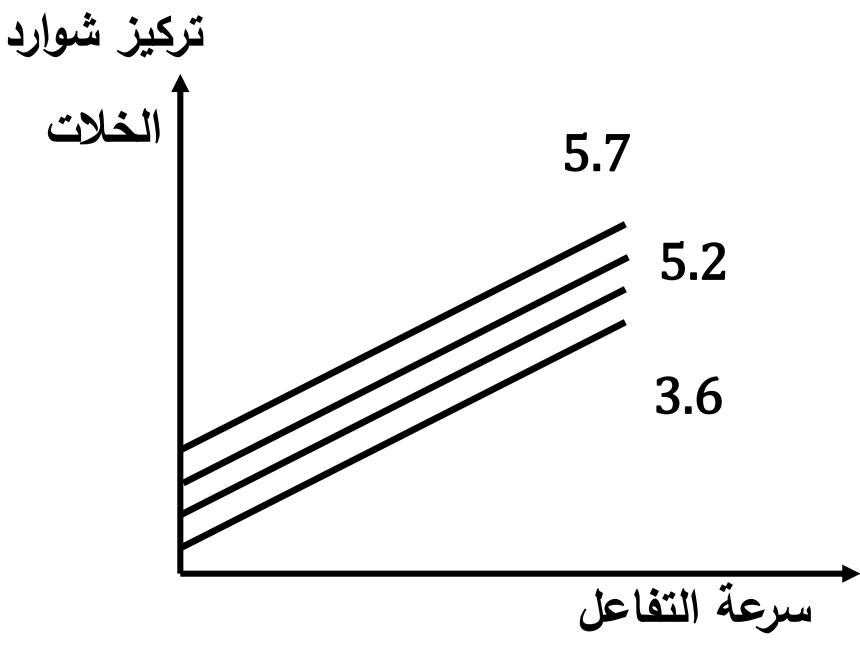
الحمضي العام.

- خط مستقيم ميله سالب ثابت مختلف عن الـ (-1) في التحفيز الحمضي العام.
- خط مستقيم ميله موجب مختلف عن الـ (1+) في التحفيز القلوي العام.



مثال : (تحفيز قلوي عام )

دراسة تخرّب التيامين (فيتامين B1) في وقاء خلات ( حمض الخل + خلات):



تم تعين سلسلة من الوقاعات تكون كلها ذات  $\text{pH}$  واحدة (نسبة الملح إلى الحمض ثابتة)، ولكنها حضرت بزيادة تركيز مكونات الوعاء، وقد وجد أن **التيامين** لم يتأثر عند  $\text{pH} = 3.6$  (يُشار إلى  $\text{pH} = 3.6$  باللون الأحمر) التركيز الأكبر للحمض فالخلات غير موجودة فالتخرب لا يتغير نهائياً مع تغير تركيز الملح لأنه لا يوجد خلات)، أي عندما كان الوعاء مشكلاً بشكل أساسى من حمض الخل، وعند قيم  $\text{pH}$  المرتفعة فإن السرعة تزايدت بتناسب مباشر مع تركيز الخلات و في هذه الحالة فإن شاردة الخلات ( $\text{pH} = 5$ ) عالية أي عند تشكل خلات وكلما ازداد تركيز الوعاء يزداد التخرب والتخرب عائد لشوارد الخلات.

**الخلاصة:** إن تخرب التيامين عائد لتحفيز شوارد الخلات فهو تحفيز قلوي عام..

## ملخص لما سبق:

- التحفيز الحمضي القلوي يعني أن تخريب الدواء يحدث في أوساط حمضية أو قلوية.
- يكون التحفيز نوعياً إذا كان أحد حدود عبارة السرعة شوارد هيدروجين أو هيدروكسيل.
- يكون التحفيز عاماً إذا كانت الشوارد حمضية أو قلوية وليست شوارد هيدروجين أو هيدروكسيل.
- العلاقة بين  $\log K_{app}$  و  $pH$  في التحفيز الحمضي النوعي هي خط مستقيم ميله  $-1$
- العلاقة بين  $\log K_{app}$  و  $pH$  في التحفيز القلوي النوعي هي خط مستقيم ميله  $+1$
- نقطة التقائه الخطين السابقين تقرباً هي  $pH$  الثبات الأعظمي.
- العلاقة بين  $K$  و  $pH$  في التحفيز القلوي العام خط مستقيم ميله مختلف عن الـ  $. 1 +$

## تأثير المحل:

للمحل (الإيتانول، البولي إيتيلين غليكول، ...) أثر هام لنا كصيادلة حيث أنه يغير من فعالية المعقد النشط ويغير من الثوابت الفيزيائية [توتر سطحي، لزوجة،  $pK_a$ ، ...] وله دور كبير في عمليات تحضير الأدوية، ولدراسة تأثير المحل سنتطرق لثلاثة أمور:

- ❖ **قطبية المحل** (عامل الانحلالية - الضغوط الداخلية).
- ❖ **القوة الشاردية للوقاء.**
- ❖ **ثابتة العزل الكهربائي** (قدرة المحل على عزل شوارد المادة الشاردية).

## قطبية المحل

تؤثر قطبية المحل بشكل كبير على سرعة التفاعلات الكيميائية:

$$\text{LogK} = \log K_0 + \text{constant } (\Delta S_A + \Delta S_B - \Delta S^*)$$

ولكن الحد الذي يهمنا في دراستنا هو:

$$(\Delta S_A + \Delta S_B - \Delta S^*)$$

: حيث

S : معامل القطبية (الانحلالية).

A, B : المواد المتفاعلة.

$S^*$  : المعقد النشط وهو الذي يتفاوت ليعطي النواتج (ناتج التفاعل).

$\Delta S_A = (S - S_A)^2$ : معامل القطبية (الانحلالية) كلما زادت القطبية زاد هذا العامل وهو

يساوي الفرق بين قطبية المحل S وقطبية المادة الأولى من المواد المتفاعلة  $S_A$ .

$\Delta S_B = (S - S_B)^2$ : يساوي الفرق بين قطبية المحل  $S$  وقطبية المادة الثانية من المواد المتفاعلة  $.S_B$ .

$\Delta S^* = (S - S^*)^2$ : الفرق بين قطبية المحل  $S$  وقطبية المعقد المنشط (ناتج التفاعل)  $S^*$

- إذا كانت قطبية المحل مشابهة لقطبية المواد المتفاعلة فتكون القيمة  $S - S_A = 0$  و  $S - S_B = 0$  و تكبر قيمة  $\Delta S^*$  مما يؤدي **لإنفاس** سرعة التفاعل.
- إذا كانت قطبية المحل مشابهة لقطبية المعقد النشط (المواد الناتجة) ف تكون القيمة  $S - S^* = 0$  و تكبر قيم  $\Delta S_a$  و  $\Delta S_B$  مما يؤدي **لزيادة** سرعة التفاعل.
- والعكس من ذلك إذا كانت قطبية المحل **بعيدة** عن قطبية المواد الناتجة فهذا يؤدي **لإنفاس** سرعة التفاعل.

نستنتج القاعدة الهامة :

المحل يسرع التفاعل الذي يعطي نواتج قريبة من طبيعته

فالمحل القطبي يسرع التفاعل الذي يعطي نواتج قطبية، والمحل اللاقطي يسرع التفاعل الذي يعطي نواتج لا قطبية.

مثال

□ لدينا التفاعل  $C \rightarrow A+B$  فإذا كانت C أكثر قطبية من A, B فأي المحلولين

التاليين نستخدم لتثبيط التفاعل: الماء أم البنزين؟؟

الحل: نستخدم البنزين لأنه أقل قطبية من الماء.

□ إذا كانت C أقل قطبية من A,B فأي المحلولين نستخدم لتسريع التفاعل: الدي

أوكسان أم دي نترو البنزين؟؟

الحل: نستخدم الدي أوكسان لأنه أقل قطبية من الدي نترو بنزين.



تذكرة :

المواد القطبية هي التي تحتوي زمرة الـ  $\text{NO}$ ,  $\text{OH}$

مثال: يتفاعل بلا ماء حمض الخل مع الكحول الإيتيلي(الإيتانول) ليعطي خلات الإيتيل، أجرينا التفاعل بوجود أكثر من محل وكانت النتائج:

المحل	عامل القطبية	K عند درجة الحرارة 50
الهكسان	7.3	0.0119 الأسرع
$\text{CCl}_4$ (رياعي كلور الفحم)	8.6	0.0113
كلور البنزن	9	0.0053
كلوروفورم	9.3	
البنزن	9.2	
نتروبنزن	10	0.0024

ما هو المحل المناسب بين هذه محلات لتسريع التفاعل؟؟

(نلاحظ ان المواد المتفاعلة أكثر قطبية من المواد الناتجة فالأغوال والحموض أكثر قطبية من الإسترات) فيكون محل المناسب هو الأقل قطبية وهو **الهكسان**.

## ثابتة العزل الكهريائي Dielectric constant

هي القدرة على خلخلة الشوارد وإبعادها عن بعضها، والماء من محلات التي تملك ثابتة عزل كهريائي عالية، وهذا العامل يؤثر في سرعة **التفاعلات الشاردية فقط**، وليس له تأثير على سرعة التفاعلات غير الشاردية. ولا تأثير له على سرعة التفاعلات غير الشاردية.

$$\text{Log } K = \text{Log } K_0 - \frac{Z_a Z_b}{\epsilon} \quad \text{حيث:}$$

$K$  : ثابتة السرعة

$K_0$  : ثابتة السرعة في محل ثابتة العزل الكهريائي له منخفضة جداً.

$Z_a$  : الشحنة التي تحملها الجزيئة الدوائية.

$Z_b$  : الشحنة التي تحملها الجزيئة المهاجمة (في حالات التفاعلات الكيميائية

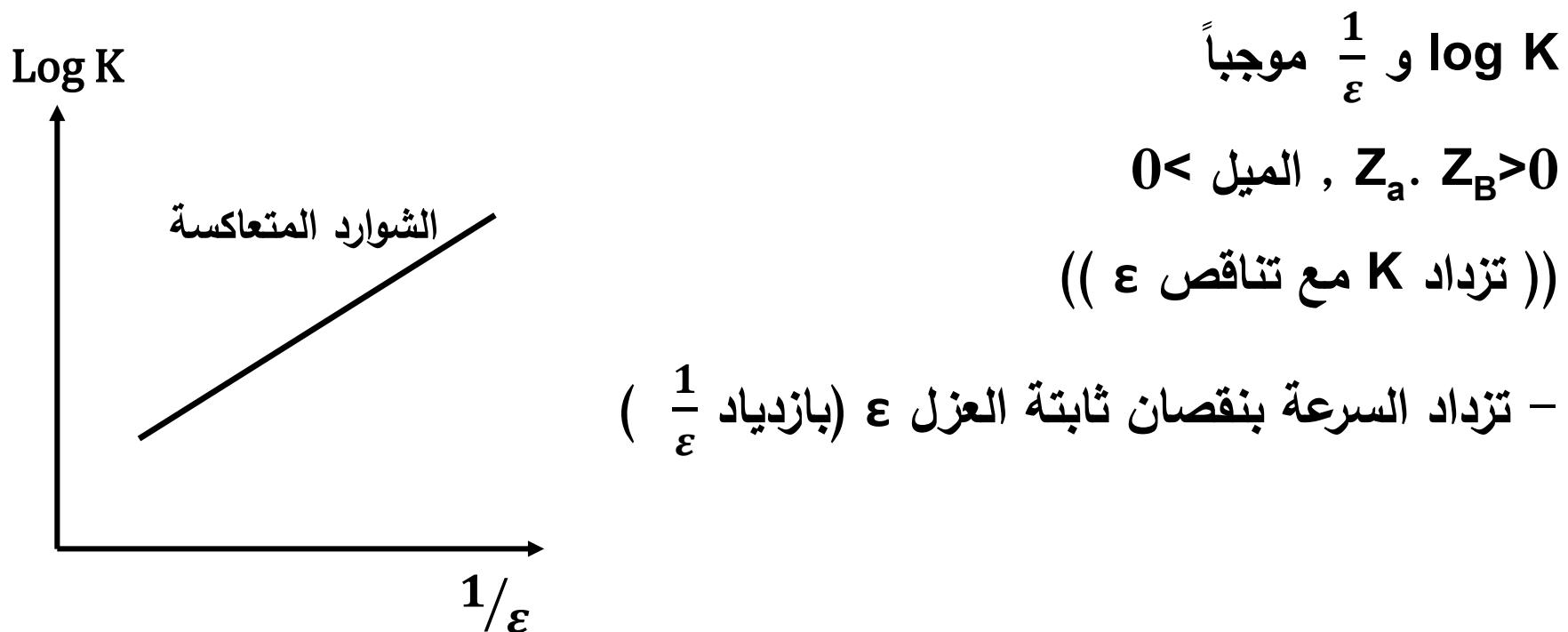
الغير دوائية تكون  $Z_a$  و  $Z_b$  الشحنات التي تحملها المواد المتفاعلة)

$\epsilon$  : ثابتة العزل الكهريائي للمحل.

فإننا ناقش الحالات التالية:

## الحالة الأولى :

إذا كانت التفاعل الشاري يحصل بين شوارد متعاكسة الشحنة (جزئية دواء شحنتها موجبة تهاجمها شوارد الهيدروكسيل): أي أن شحنة المقدار  $Z_a \cdot Z_B$  تكون سالبة، تسبقها إشارة (-) فيصبح ميل المستقيم (لا يمر من المبدأ) الممثل للعلاقة بين



## الحالة الثانية :

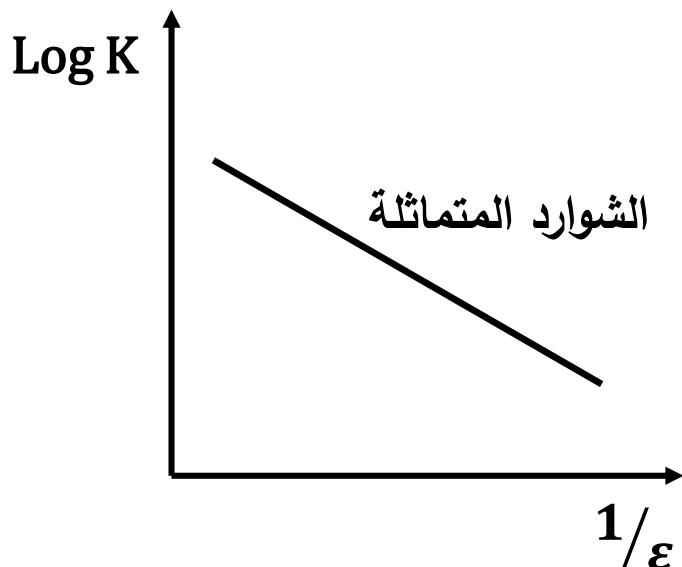
إذا كانت التفاعل الشاردي يحصل بين شوارد متماثلة الشحنة (جزئية دواء سالبة تهاجمها ذرات المعادن): أي أن شحنة المقدار  $Z_A \cdot Z_B$  تكون موجبة، تسبقها

إشارة (-) فيصبح ميل المستقيم الممثل للعلاقة بين  $\log K$  و  $\frac{1}{\epsilon}$  سالباً

$$Z_A \cdot Z_B > 0$$

(( تزداد  $K$  مع ازدياد  $\epsilon$  ))

تزاد السرعة بازدياد ثابتة العزل  $\epsilon$  (بنقصان  $\frac{1}{\epsilon}$ )



نستنتج:

- 1 - الشوارد المتعاكسة تعطي علاقة عكسيّة، فتزداد السرعة مع نقصان ثابتة العزل.
- 2 - الشوارد المتماثلة تعطي علاقة طردية، فتزداد السرعة مع ازدياد ثابتة العزل.

### الحالة الثالثة :

إذا كانت جزئية الدواء معتدلة و هو جمت من قبل شوارد سالبة أو موجبة تعتبر حالة شوارد متعاكسة.

### مثال (1) :

إذا كان لدينا تفاعل بين شاردة صوديوم و شاردة هيدروكسيل، فأي المحلولين نستعمل لزيادة سرعة التفاعل؟ الماء أم البنزن؟  
نستعمل البنزن لأن ثابتة العزل الكهربائي له صغيرة.

### مثال (2) :

إذا كان لدينا تفاعل بين الأسبرين في وسط قلوي و شاردة هيدروكسيل، ما هو الوسط المناسب للثبات ( وليس تسريع التفاعل )؟  
نستعمل وسط ثابتة عزله الكهربائي صغيرة.

مثال(3) :

دواء يحمل شحنة سالبة تهاجمه شوارد النحاس (يتخرب بغزاره بشوارد النحاس)  
يفضل استخدام الماء أم الهاكسان؟

نستخدم المركب الذي له ثابتة عزل عالية.

هام جداً

مثال:

يتخرب الغلوكوز (جزئية معتدلة) في محلول حمضي، درسنا تخربيه في مزيج محلات  
بوضعه في الماء وإضافة الذي أوكسان للماء في كل مرة بنسق مختلفة، فلاحظنا:  
عند زيادة نسبة الذي أوكسان تقل ثابتة العزل الكهربائي للماء، وبالتالي تزداد  
سرعة تخرب الغلوكوز.

الأمثلة السابقة هامة

ثابتة المئوية للدي أوكسان	ثابتة العزل الكهربائي للمحل بدرجة حرارة 100	ثابتة السرعة $K \times 10^5$ $h^{-1}$
0%	55	4,58
10%	48	
30%	35	
50%	22	10,30

هذا التفاعل يسلك سلوك الشوارد المتعاكسة وتزداد سرعته بتناقص ثابتة العزل.

## تأثير الضوء على التفاعل :

إن الضوء يسرع التفاعلات الكيميائية فهو عبارة عن فوتونات (طاقة) وبالتالي عند تعرض الدواء له ستكتسب الجزيئات الدوائية طاقة وتزداد طاقتها الحركية وبالتالي سيزداد عدد التصادمات وتزداد معها التصادمات الفعالة من جهة ومن جهة أخرى سيزداد عدد الجزيئات التي تملك طاقة التنشيط.

لذلك: تحفظ الأدوية في عبوات عاتمة ويجب دوماً إبقاءها في العبوات الكرتونية، ويفضل أن تكون الصيدلية المنزلية معزولة عن الحرارة و غير مصنوعة من البلاستيك.

- هناك تفاعلات لا تحدث بدون وجود الضوء مثل تفاعل التركيب الضوئي والذي ينتج من خلاله السكريات انطلاقاً من الماء وغاز  $\text{CO}_2$  ((أشعة الـ UV (فوق البنفسجية) هي التي تقوم بعملية التركيب الضوئي)).
- إن التعرض للشمس يحول طليعة فيتامين دال الهيروغسترون بوجود الـ UV إلى فيتامين دال والذي بدوره يثبت الكالسيوم على العظام ولكن يجب الانتباه أن **التعرض للشمس لا يكون من وراء الزجاج لأنه يمتص الأشعة فوق البنفسجية.**

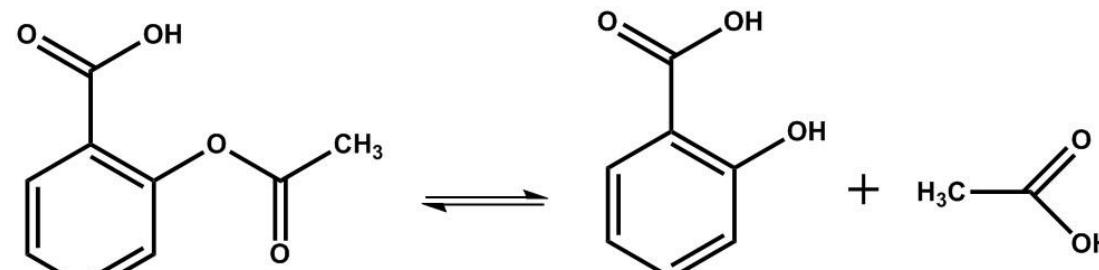
## تخرّب وثبات المواد الدوائية

من أكثر أنواع التخربات التي تتعرض لها الأدوية: الحلمهة - الأكسدة.  
وهنالك أنواع أخرى مثل التفاعلات الجرثومية والتفكّات سنأخذها فيما بعد.

### الحلمهة:

- تفاعل الماء مع:
- الأستر (خلات ايتيل -اسبيرين)
  - أو مع الأميدات (البنسلين- البروكائين - الكلورامفينيكول)
  - أو مع أملاح الحموض الضعيفة أو أملاح الأسس الضعيفة.
- ويهمنا في الصيدلة تفاعلات الحلمهة الروابط الأستيرية والأميدية كون أغلب الأدوية استرات أو أميدات.
- ومن أشهر الأدوية التي تحوي رابط استري الأسبريرين:

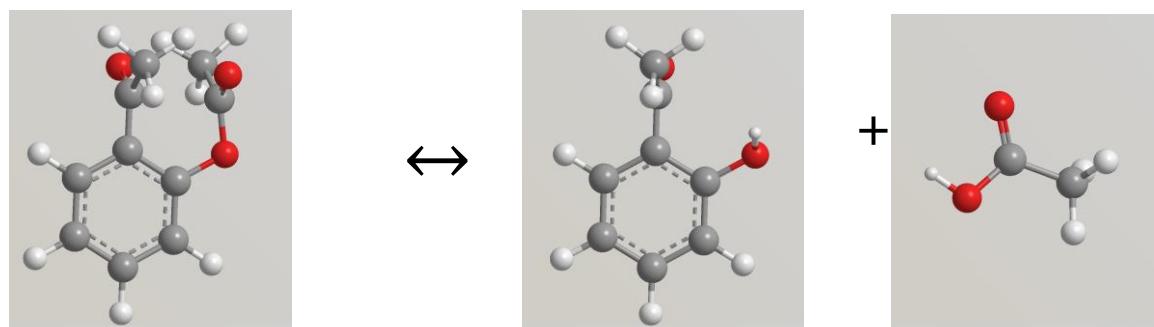
## تفاعل حلمة الأسبرين:



Aspirin - Acetylsalicylic Acid

Salicylic Acid

Acetic Acid



عند تحلمه الأسبيرين يتشكل حمض الخل و حمض الصفصاف، و هو تفاعل من الرتبة الأولى و يمكن أن يخضع لتحفيز بشوارد الهيدروجين أو الهيدروكسيل.

pH الثبات الأعظمي للرابط الأستري ثابت أقل من 6.

pH الثبات الأعظمي للرابط الأميدي ثابت أعلى من 6-7 .

ملاحظة:

## طرق الحماية من الحلمهة:

**1** - وصف الدواء بشكل يكون مسحوب منه الماء "جاف"، مجفف بالتحفظ وعند الاستخدام نحله.

**مثال** : صرف الدواء بشكل بودرة (شرابات الأطفال مثلاً )، وتحفظ هذه الأدوية بعيداً عن الرطوبة.

**ملاحظة:** لا تستخدم هذه الأدوية بعد فترة 10 أيام من حلها.

**2** - وصف الدواء بـ pH أقرب ما يكون لـ pH الثبات الأعظمي (لأنه لا يمكن تحقيق الثبات الأعظمي دائمًا) مع الانتباه للفعالية الدوائية: (لا نضع الدواء في pH تمنع امتصاصه وانحلاله و الفعالية العلاجية )

**مثال:** لدينا العديد من الأدوية ضعيفة القلوية تدعى "قلويادات" ومنها البيلوكاربين (خافض لضغط العين يعطى على شكل قطرات عينية لمعالجة الغلوكوما) يخترق أغشية العين بالشكل غير المت Shard (أساس حر) فقط، أما إذا كان بشكل متشرد فليس له أي تأثير.

□ وعند دراسة معاقة الوقاية (هاندرسون هاسلباخ) وجدنا أنه:

يكون 99% من الدواء غير متشرد (فعال علاجياً) عند  $pH = 9$

$pH = 7$  75% من الدواء غير متشرد عند

$pH = 4$  1% من الدواء غير متشرد عند

ويعطي الدواء أفضل تأثير علاجي عند  $pH=9$  لأنه يكون متشرد بشكل كامل، لكن هذه الـ pH لا تحملها العين وتسبب تحريرها، ولوقاية العين من ذلك نضع مع البيلوكاربين وقاية ذا استطاعة ضعيفة يقي من تغيرات لحدود معينة، مثل وقاية حمض البور  $pH=5$  الذي يفقد فعاليته في العين وترتفع الـ pH شكل تدريجي وبالتالي نحصل على الفعالية العلاجية المطلوبة دون إيذاء العين.

يجب الانتباه إلى اختيار pH المناسب الذي يحافظ على ثبات الدواء وفعاليته العلاجية

ويكون ملائماً للوسط الحيوي و الشكل الصيدلاني.

### 3- طريقة التعقيد:

أي إضافة مواد تشكل معقدات مع الدواء لحماية الوظيفة الكيميائية من هجوم الأنواع المحفزة عن طريق حدوث انشغال فراغي لوظيفة **الكريونيل** الحاسة  $C=O$  فلا تهاجمها الشوارد الأخرى.

مثالها المركبات الهازناتينية التي تحوي حلقة هيكلانتين (مثل الكافيين والتيوفلين) تقوم بإضافتها لمركب البنزوكائين (مخدر موضعي) فتشكل معقدات تحمي وظيفة  $C=O$  الموجودة فيه ( يحدث إعاقة فراغية فيحمي المعقد هذه الوظيفة).

درس العمر النصفي للبنزوكائين عند إضافة مركبات الكافيين، والجدول التالي يوضح كيف يحمي الكافيين وظيفة من التخرب:

نسبة الكافيين	جزء البنزوكائين الحر غير المرتبط بالكافيين	$t_{1/2}$
0	100%	69 min
0.25		
2.5	19%	370min

يوضح الجدول أن التخريب عائد للبنزوكائين الحر غير المرتبط بالكافيين (يزداد عمر النصف بنقصانه)، حيث أنه بقياس عمر النصف نتج مساوته ل 69 دقيقة.

المعقد يزيد من نصف العمر و الثباتية .

#### 4 - تقليل احلال المواد الدوائية:

وذلك بأكثر من طريقة:

- إضافة مواد تقلل الانحلالية (سواغات): مثل إضافة الليمونات أو الديكستروز أو السوربيتول (رافعات قوام تزيد اللزوجة فتقلل الانحلالية).  
الهدف من الإضافة: تقليل الانحلالية.  
يتم إضافة بولي إيتلين غليكول إلى تحاميل الأسبيرين التي يكون قوامها الأساسي حمض الليمون و حمض الطرطر وذلك من أجل زيادة العمر و الثباتية.
- تغيير pH الوسط ( بحيث لا يؤثر على pH الثبات الأعظمي أو على الانحلال أو على الفعالية العلاجية).
- تحضير مشتقات من الدواء أقل انحلاً وانتبه أن تكون فعالة دوائياً.

هي نزع الالكترونات من الجزيئة الدوائية وبالتالي يكون اكتسابها للالكترونات إرجاع (وأصبحت تعرف في العلوم الحديثة بخسارة الهيدروجين)، وتدعى الأكسدة بالأكسدة الذاتية Auto Oxidation عندما يتدخل الأوكسجين فيها (دون نزع الالكترونات). من أشهر المركبات الدوائية التي تتعرض للأكسدة حمض الأسكوربيك vitamin C حيث لديه وظيفتي  $\text{OH}^-$ .

أكثر المركبات المعرضة للأكسدة هي المركبات الحاوية على روابط مضاعفة وخاصة الزيوت ، والفيتامينات لذوبانه بالدهن A, E , D حيث يتواجد فيتامين A في حبوب الفيتامين و زيت السمك وكريمات الجلد، تتضمن عملية الأكسدة تشكيل الجذور الحرة وهي مركبات تحوي مدارات غير مكتملة (مدارات شاغرة) تهاجم الدواء أو خلايا الجسم لتحصل على الالكترونات ويكتمل مدارها فتسبب أكسدة الدواء أو أكسدة خلايا الجسم.

وعملية تشكيل الجذور الحرة هي سلسلة متتالية غير منتهية فعندما يكمل أحد الجذور الحرة مداره سيتشكل جذر حر آخر.

# كيف نحارب الأثر الضار للجذور الحرة؟؟

## ١- استخدام مضادات الأكسدة:

الأدوية ذات القوام الزيتي والكريمات والمراهم ومستحضرات التجميل، المواد الزيتية (زيت كبد الحوت)، المستحلبات جميعها تتأكسد بسرعة..

أكثر مضادات الأكسدة (غالباً تحوي NH, OH ) تحوي جواهر الهيدروجين التي تقدمها للجذر الحر وتكمل مداره فتنعنه من مهاجمة المادة الدوائية.

الزعتر البري مضاهي لمضادات الأكسدة الصناعية.

من مضادات الكسدة أيضاً :

بارا هيدروكسي أنيسول BHA - بروبيل غالات (يوجد في الكريمات وزيت كبد الحوت) - بوتيل هيدروكسي تولوين BHT.

## من الأغذية الغنية بمضادات أكسدة :

الزنجبيل، البروكلي، الباذنجان، الخضار الملونة.

- الانتباه لل pH باستخدام الوقاءات المناسبة (حيث نضعه في pH لا تسرب من الأكسدة).
- استخدام محليل خالية تماماً من المعادن لأنها تحفظ الأكسدة.
- استبعاد الضوء (وضع الدواء في عبوات عاتمة و بعيداً عن ضوء الشمس).
- التخزين في درجات حرارة منخفضة.
- إضافة مواد تشكل معقدات مع المعادن مثل EDTA (يرتبط بالشوارد المعدنية فيمنع التأثير المحفز للأكسدة).
- وضع الأدوية الحساسة للأكسدة بعبوات مخلّة من الأوكسجين واستبدال الأوكسجين بغازات خاملة.

THANK YOU

شكراً لاستماعكم

