



كلية: الصيدلة	مقرر: الكيمياء الفيزيائية الصيدلانية
الرمز:	مدرس المقرر: د. زكي عجي



تأثير الـ pH على التفاعل:

هو من أكثر العوامل المؤثرة على تخرّب الأدوية و سرعة التفاعلات حيث لكل مادة دوائية محضرة قيمة للـ pH تدعى بـ pH **الثبات الأعظمي**، مع مراعاة

الثباتية والانحلالية والفعالية العلاجية و ملائمة الشكل الصيدلاني وهي من أهم المعلومات التي يجب على الصيدلي معرفتها وتحديدّها لتحضير الدواء ضمنها.

اختيار الـ pH
عامل معقد .

التحفيز الحمضي القلوي 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 بشوارد الهيدروجين H^+ والهيدروكسيل OH^- **حصراً**.

□ إذا كان لدينا ارتفاعاً في نسبة **شوارد الهيدروجين** فالتحفيز عائد لشوارد الهيدروجين أي **تحفيز حمضي نوعي**.

□ إذا كان لدينا ارتفاعاً في نسبة **شوارد الهيدروكسيل** فالتحفيز عائد لشوارد الهيدروكسيل أي **تحفيز قلوي نوعي**.

□ الـ pH معتدلة أي أنه إما لدينا تحفيز بشوارد الهيدروجين و الهيدروكسيد معاً أو لا يوجد تحفيز.

□ إن أكثر المركبات التي تتخرب بالتحفيز الحمضي - القلوي النوعي هي الأستيرات (مثل الأسبيرين) و المركبات الحاوية على رابط أميدي (البنسلين) الالدهيدات (مثل الكلورامفينيكول).

كيف نتمكن من معرفة pH الثبات الأعظمي:

إن الطريقة للحصول على pH الثبات الأعظمي هي الطريقة العملية حيث ندرس تخرب الدواء في محاليل موقية ذات قيم pH متزايدة ومختلفة (1 ← 7) مثلاً في الأوساط الحمضية، أو (7 ← 12) في الأوساط القلوية ونحسب k الموافقة لكل قيمة من قيم pH و Logk و **نأخذ قيمة pH التي تكون عندها Logk 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 تتخرب عند تغير قيمة الـ pH المناسبة لثباتها.

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

من أشهر الأدوية التي تتخرب بالتحفيز الحمضي القلوي هي الإسترات، التي تتخرب بتفاعل من الرتبة الأولى يتعلق بتركيز الإستر كما ويتعلق بوجود شوارد H^+ و OH^- القانون العام لحلمهة الاستر:

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

1. في حال كان الاستر موجود في وسط موقى :

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

2. في حال كان الوسط حمضياً (ألغينا تأثير شوارد الهيدروكسيل):

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

وبما أن الوسط حمضي فكمية شوارد الهيدروجين كبيرة لذا نعتبر تركيزها ثابتاً

وينتج لدينا ثابتة جديدة $K_{app} = K_1 [H^+]$

ويصبح القانون :

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

والتفاعل من الرتبة الأولى الكاذبة.

✓ بأخذ لوغاريتم طرفي العلاقة :

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

✓ ويرسم العلاقة بين pH و $\log K_{app}$ لينتج لدينا خط مستقيم لا يمر من

المبدأ و ميله ثابت -1

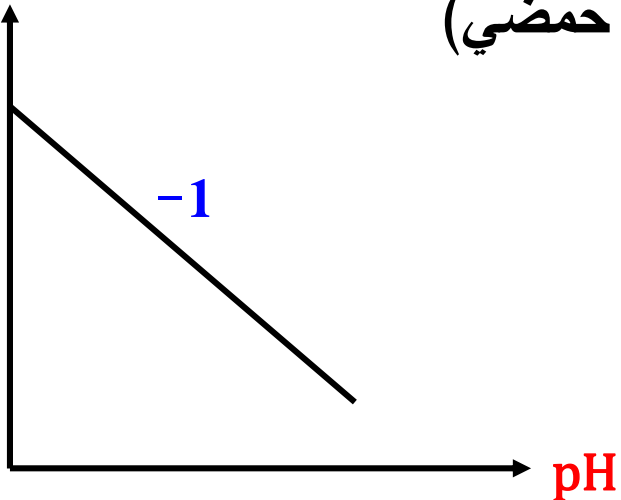
ويوضح الرسم كيف أنه بانخفاض pH الوسط (وسط حمضي)

ترتفع قيمة $\log K_{app}$ (تزداد

سرعة التفاعل) و يكون التخرب

كبيراً.

$\text{Log } K_{app}$



3. في حال كان الوسط قلويّاً (ألغينا تركيز شوارد الهيدروجين):

يكون تركيز شوارد الهيدروكسيل مرتفعاً، ويكون القانون:

$$\text{السرعة} = K[E] [OH^-]$$

وبما أن الوسط قلويّاً فكمية شوارد الهيدروكسيل كبيرة لذا نعتبر تركيزها ثابتاً

$$K_{app} = K_1 \cdot [OH^-] \quad \text{وينتج لدينا ثابتة جديدة:}$$

$$\text{السرعة} = K_{app} * [Ester] \quad \text{و يصبح القانون:}$$

و التفاعل من الرتبة الأولى الكاذبة .

بأخذ لوغاريتم طرفي العلاقة:

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

ولدينا علاقة ثابت التشرذ الذاتي للماء التي تربط بين تركيز $[\text{H}^+]$ و $[\text{OH}^-]$:

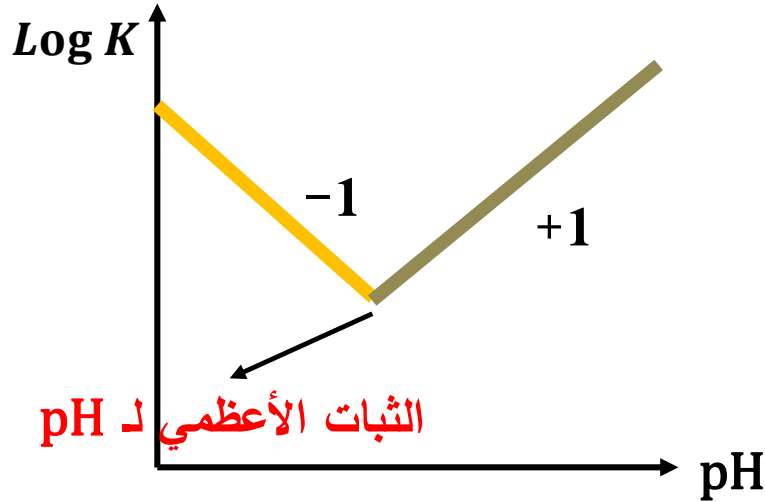
$$K_w = [\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+]$$

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

نعوض :

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

وإذا رسمنا العلاقة بين pH و $\log K_{\text{app}}$ ينتج مستقيم لا يمر من المبدأ **ميله +1** نلاحظ أنه عند **ارتفاع** قيمة الـ 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:

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

K_0 : ثابتة التخرّب بتأثير المحفزات الأخرى المستقلة عن الـ pH (المحل، ...)

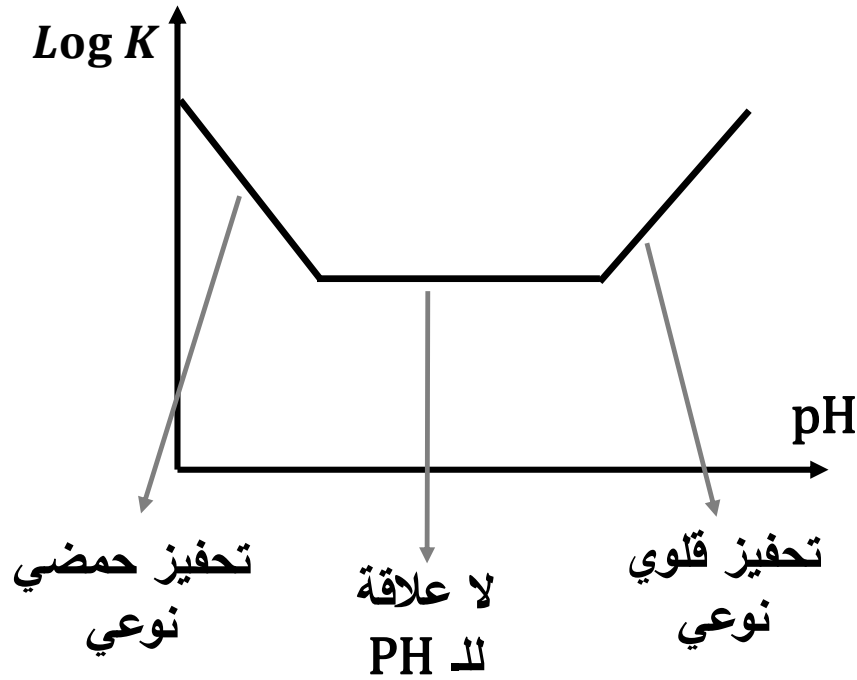
K_{OH} : ثابتة التخرّب بتحفيز شوارد الهيدروكسيد.

K_H : ثابتة التخرّب بتحفيز شوارد الهيدروجين.

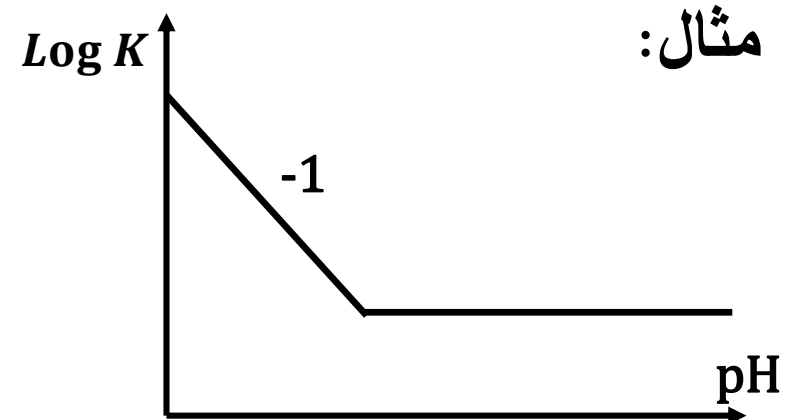
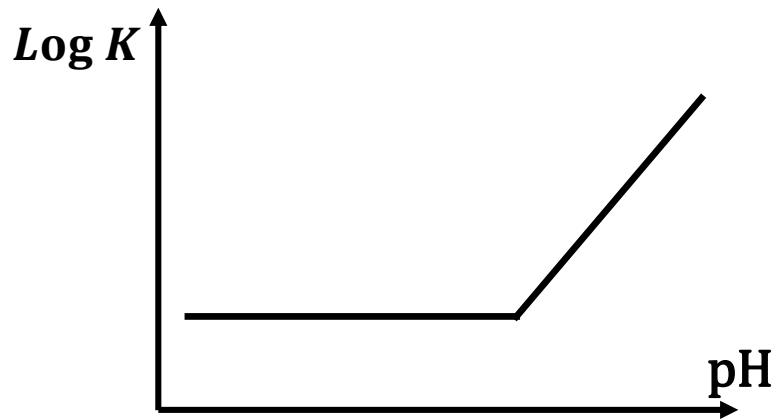
K_{app} : ثابتة التخرّب مجموع ثوابت تخرّب المحفزات جميعها.

K : بوجود مادة أساسية.

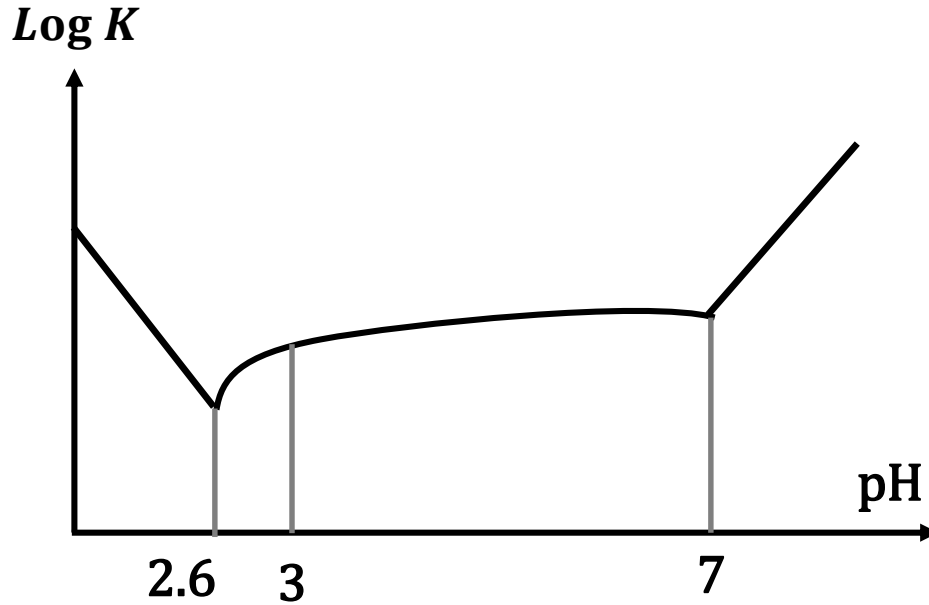
ما هي انواع التحفيز التي تتعرض لها
المواد التالية :



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



مخطط حلمة الأسبيرين :



نلاحظ من المخطط عند الـ pH :

2.6 → 1 : يوجد تحفيز حمضي نوعي.

7 → 3 : التخرب مستقل عن الـ pH

بعد 7 : مستقيم ميله +1 فالتحفيز قلوي نوعي.

2.6 : pH الثبات الأعظمي للأسبيرين.

التحفيز الحمضي القلوي العام:

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

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

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

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

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

ملاحظة : شاردة الخلايا وشاردة الفوسفات هي شوارد قلوية .

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

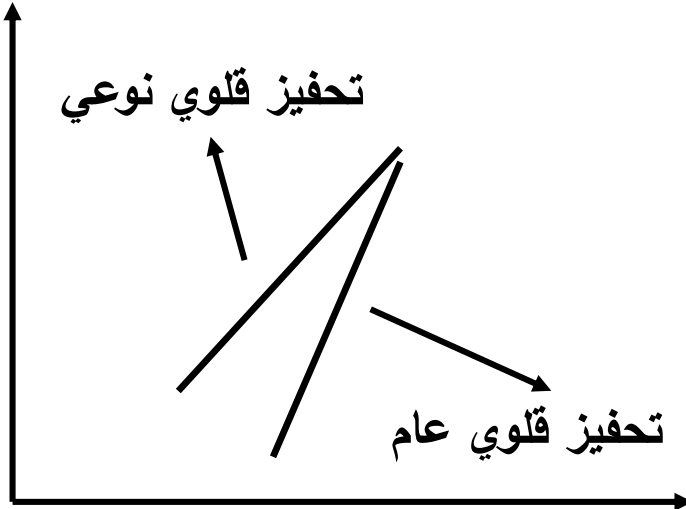
فمثلاً: عند حلمة streptozetocin فإن سرعة الحلمة في وقاء
الفوسفات تزيد عن السرعة المتوقعة في **التحفيز القلوي النوعي**، و يعزى ذلك
إلى التحفيز القلوي العام بشوارد الفوسفات.

ملاحظة:

الخط البياني الذي يميز التحفيز القلوي _

الحمضي العام.

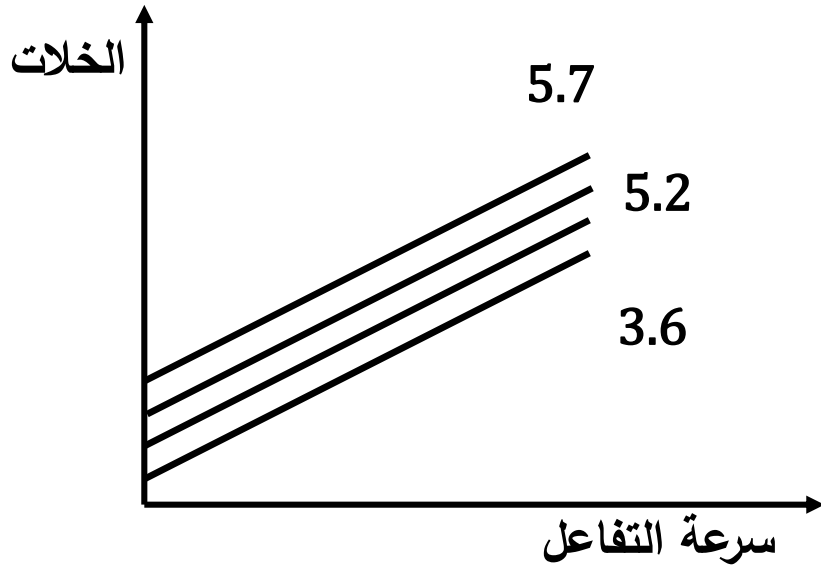
- خط مستقيم ميله سالب ثابت مختلف عن الـ (1-) في التحفيز الحمضي العام.
- خط مستقيم ميله موجب مختلف عن الـ (1+) في التحفيز القلوي العام.



مثال : (تحفيز قلوي عام)

دراسة تخرب التيامين (فيتامين B1) في وقاء خلايا (حمض الخل + خلايا):

تركيز شوارد



تم تعيين سلسلة من الوقاءات تكون كلها ذات pH واحدة (نسبة الملح إلى الحمض ثابتة)، ولكنها حُضرت بزيادة تركيز مكونات الوقاء، وقد وجد أن **التيامين لم يتأثر عند pH= 3.6** حمضية منخفضة أي التركيز الأكبر للحمض فالخلاات غير

موجودة فالتخرب لا يتغير نهائياً مع تغير تركيز الملح لأنه لا يوجد خلاات)، أي عندما كان الوقاء مشكلاً بشكل أساسي من حمض الخل، وعند قيم الـ pH المرتفعة فإن السرعة تزايدت بتناسب مباشر مع تراكيز الخلاات و في هذه الحالة فإن شاردة الخلاات (PH=5 عالية أي عند تشكل خلاات وكلما ازداد تركيز الوقاء يزداد التخرب والتخرب عائد لشوارد الخلاات) هي حفاز قلوي عام.

الخلاصة: إن تخرب التيامين عائد لتحفيز شوارد الخلاات 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 التقاء الخطين السابقين تقريباً هي pH الثبات الأعظمي.

- العلاقة بين $\log K$ و pH في التحفيز القلوي العام خط مستقيم ميله مختلف عن الـ $+1$.

تأثير المحل:

للمحل (الإيتانول، البولي إيثيلين 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:

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

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 يتفكك 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 $S - S_B = 0$ وتكبر قيمة ΔS^* مما يؤدي **لإنقاص** سرعة التفاعل.

○ إذا كانت قطبية المحل مشابهة لقطبية المعقد النشط (المواد الناتجة) فتكون القيمة $S - S^* = 0$ وتكبر قيم ΔS_a و ΔS_B مما يؤدي **لزيادة** سرعة التفاعل.

○ والعكس من ذلك إذا كانت قطبية المحل **بعيدة** عن قطبية المواد الناتجة فهذا يؤدي **لإنقاص** سرعة التفاعل.

نستنتج القاعدة الهامة :

المحل يسرع التفاعل الذي يعطي نواتج قريبة من طبيعته

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

مثال

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

التاليين نستخدم لتثبيط التفاعل: الماء أم البنزن؟؟

الحل: نستخدم البنزن لأنه أقل قطبية من الماء.

□ إذا كانت C أقل قطبية من A,B فأَي المحلين نستخدم لتسريع التفاعل: الذي

أوكسان أم دي نترو البنزن؟؟

الحل: نستخدم الذي أوكسان لأنه أقل قطبية من الذي نترو بنزن.

هام

تذكرة :

المواد القطبية هي التي تحتوي زمر الـ NO, OH

مثال: يتفاعل بلا ماء حمض الخل مع الكحول الايتيلي(الإيثانول) ليعطي خلات الايتيل، أجرينا التفاعل بوجود أكثر من محل وكانت النتائج:

المحل	عامل القطبية	K عند درجة الحرارة 50
الهكسان	7.3	0.0119 الأسرع
CCl ₄ (رباعي 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 المحلات لتسريع التفاعل؟؟

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

ثابتة العزل الكهربائي Dielectric constant

هي القدرة على خلخلة الشوارد وإبعادها عن بعضها، والماء من المحلات التي تملك ثابتة عزل كهربائي 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.

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

حيث:

K : ثابتة السرعة

K₀ : ثابتة السرعة في محل ثابتة العزل الكهربائي له منخفضة جداً.

Z_a : الشحنة التي تحملها الجزيئة الدوائية.

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

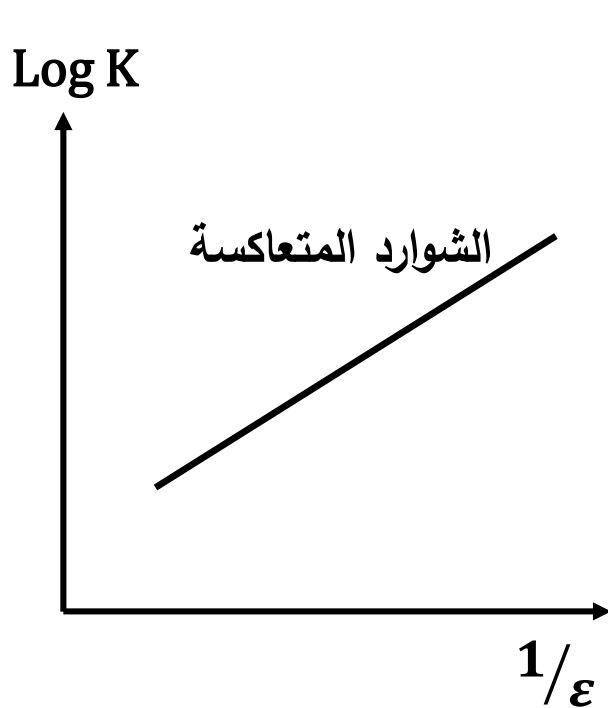
الغير دوائية تكون Z_a و Z_b الشحنات التي تحملها المواد المتفاعلة)

ε : ثابتة العزل الكهربائي للمحل.

فلنناقش الحالات التالية:

الحالة الأولى :

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



$\log K$ و $\frac{1}{\epsilon}$ موجباً

$Z_a \cdot Z_B > 0$, الميل < 0

((تزداد K مع تناقص ϵ))

- تزداد السرعة بنقصان ثابتة العزل ϵ (بازدياد $\frac{1}{\epsilon}$)

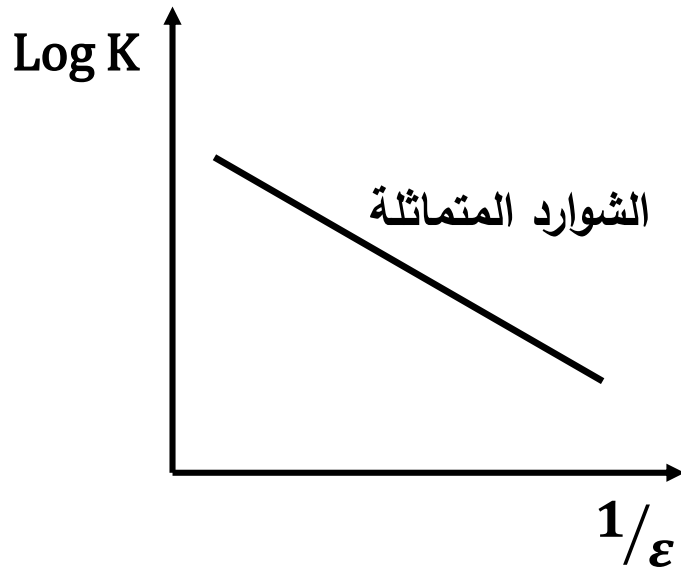
الحالة الثانية :

إذا كانت التفاعل الشاردي يحصل بين شوارد متماثلة الشحنة (جزيئة 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 $\frac{1}{\varepsilon}$ سالباً

$$Z_A \cdot Z_B > 0 \text{ الميل } > 0$$

((تزداد K مع ازدياد ε))



تزداد السرعة بازدياد ثابتة العزل ε (بنقصان $\frac{1}{\varepsilon}$)

نستنتج:

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

الحالة الثالثة :

إذا كانت جزيئة الدواء معتدلة وهوجمت من قبل شوارد سالبة أو موجبة تعتبر حالة شوارد متعاكسة.

مثال (1) :

إذا كان لدينا تفاعل بين شاردة صوديوم وشاردة هيدروكسيل، فأَي المحلين 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 وشاردة 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 بغزارة بشوارد النحاس)
يفضل استخدام الماء أم الهكسان؟

نستخدم المركب الذي له ثابتة عزل عالية.

الأمثلة السابقة هامة

هام جداً

مثال:

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

النسبة 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 إبقائها في العبوات الكرتونية، ويفضل أن تكون الصيدلية المنزلية معزولة عن الحرارة و غير مصنوعة من البلور.

- هناك تفاعلات لا تحدث بدون وجود الضوء مثل تفاعل التركيب الضوئي والذي ينتج من خلاله السكريات انطلاقاً من الماء وغاز CO_2 ((أشعة الـ UV (فوق البنفسجية) هي التي تقوم بعملية التركيب الضوئي)).
- إن التعرض للشمس يحول طليعة فيتامين دال الهيروغسترول 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.

تخرب وثبات المواد الدوائية

من أكثر أنواع التخريبات التي تتعرض لها الأدوية: الحلمهة – الأكسدة.
وهناك أنواع أخرى مثل التفاعلات الجرثومية والتفككات سنأخذها فيما بعد.

الحلمهة:

تفاعل الماء مع:

□ الأستر (خلات ايتيل –اسبرين)

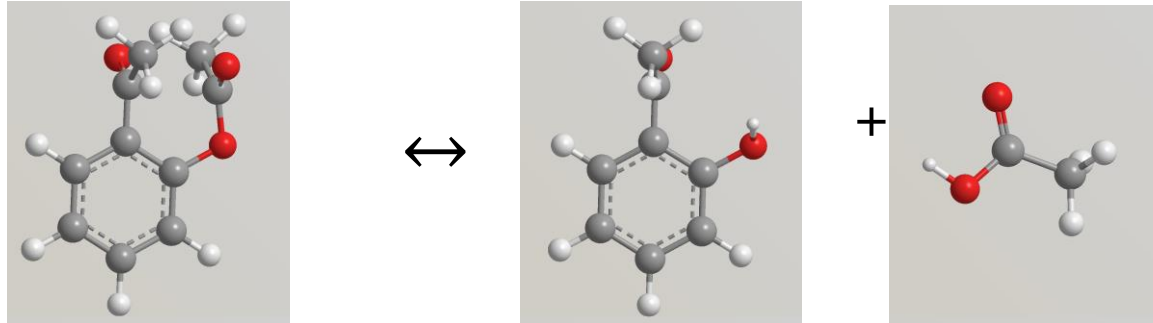
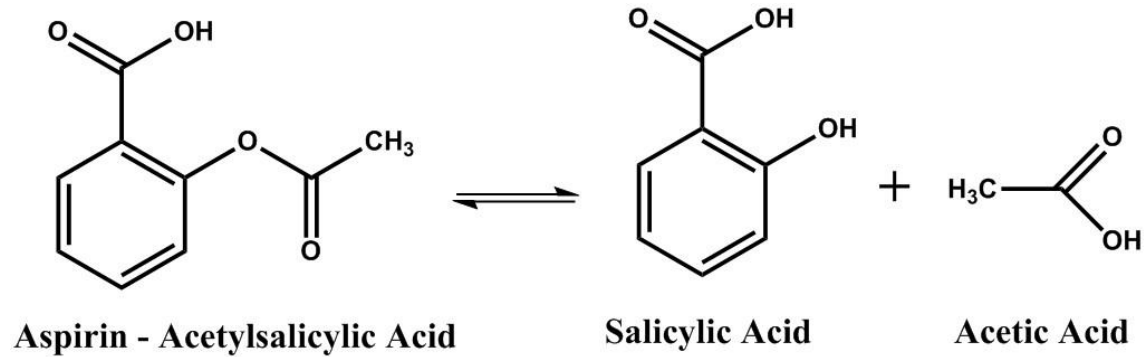
□ أو مع الأميدات (البنسلين –البروكائين – الكلورامفينيكول)

□ أو مع أملاح الحموض الضعيفة أو أملاح الأسس الضعيفة.

ويهمنا في الصيدلة تفاعلات الحلمهة الروابط الأسترية والأميدية كون أغلب الأدوية استرات أو أميدات.

ومن أشهر الأدوية التي تحوي رابط استري الأسبيرين:

تفاعل حلمهة الأسبرين:



عند تحلله 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 بالتثليج 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 دائماً) مع الانتباه للفعالية الدوائية: (لا نضع الدواء في pH تمنع امتصاصه وانحلاله و الفعالية العلاجية)

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

□ وعند دراسة معادلة الوقاء (هاندرسون هاسلباخ) وجدنا أنه:

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

75% من الدواء غير متشرد عند $\text{pH} = 7$

1% من الدواء غير متشرد عند $\text{pH} = 4$

ويعطي الدواء أفضل تأثير علاجي عند $\text{pH} = 9$ لأنه يكون متشرد بشكل كامل، لكن هذه الـ pH لا تتحملها العين وتسبب تخريشها، ولوقاية العين من ذلك نضع مع البيلوكاربين وقاء ذا استطاعة ضعيفة يقي من تغيرات لحدود معينة، مثل وقاء حمض البور $\text{pH} = 5$ الذي يفقد فعاليته في العين وترتفع الـ pH بشكل 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 الكربونيل الحساسة $C=O$ فلا تهاجمها الشوارد الأخرى.

مثالها المركبات الهكزانتيكية التي تحوي حلقة هيكزانتيكية (مثل الكافئين والتيوفيلين) نقوم بإضافتها لمركب البنزوكائين (مخدر موضعي) فتتشكل معقدات تحمي وظيفة $C=O$ الموجودة فيه (يحدث إعاقة فراغية فيحمي المعقد هذه الوظيفة).

دُرس العمر النصفى للبنزوكائين عند إضافة مركبات الكافئين، والجدول التالي يوضح كيف يحمي الكافئين وظيفة من التخرب:

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

يوضح الجدول أن التخريب عائد للبنزوكائيين الحر غير المرتبط بالكافيين (يزداد عمر النصف بنقصانه)، حيث أنه بقياس عمر النصف نتج مساواته لـ 69 دقيقة.

المعقد يزيد من نصف العمر و الثباتية .

4- تقليل انحلال 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 إيثيلين 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 انحلالاً 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 OH .

أكثر المركبات المعرضة للأكسدة هي المركبات الحاوية على روابط مضاعفة وخاصة الزيوت ،والفيتامينات لذوابة بالدم A , E , D حيث يتواجد فيتامين A في حبوب الفيتامين و زيت السمك وكريمات الجلد، تتضمن عملية الأكسدة تشكل 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 تشكل الجذور الحرة هي سلسلة متتالية غير منتهية فعندما يكمل أحد الجذور الحرة مداره سيتشكل جذر حر آخر.

كيف نحارب الأثر الضار للجذور الحرة؟؟

1- 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 OH, NH) تحوي جواهر الهيدروجين التي تقدمها للجذر الحر وتكمل مداره فتمنعه من مهاجمة المادة الدوائية. الزعتر البري مضاهي لمضادات الأكسدة الصناعية.

من مضادات الكسدة أيضاً :

باراهيدروكسي 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 لـ pH باستخدام الوقاءات المناسبة (بحيث نضعه في pH لا تسرع من الأكسدة).

– استخدام محاليل خالية تماماً من المعادن لأنها تحفز 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 مخلّاة من الأوكسجين واستبدال الأوكسجين بغازات خاملة.

THANK YOU

شكراً لاستماعكم

