

المحاضرة الخامسة

الحركية والثباتية الدوائية

Kinetic and drug stability

تعتبر سرعة حدوث التفاعلات شيئاً هاماً وأساسياً يخص كل إنسان يتعامل مع الدواء بدءاً من المصنع ووصولاً إلى المريض.

إذ على المصنع أن يثبت بوضوح أن الدواء أو الجرعة الدوائية التي ينتجها ثابتة بشكل كافٍ لتخزن فترة لا بأس بها دون أن تتبدل إلى مادة غير فعالة أو مادة سامة وعلى الصيدلي أن يكون على علم بمدى ثبات الأدوية التي يتناولها، وأخيراً على الطبيب والمريض أن يطمئنا إلى أن الدواء الموصوف سوف يصل إلى مكان تأثيره بتركيز كافٍ ليحدث التأثير الفعال المطلوب.

هناك عدد من المبادئ المتعلقة بسرعة حدوث هذه السلسلة من العمليات:

- الثبات وعدم التناثر: إذ تؤدي سرعة حدوث التفاعلات إلى فقد فعالية الدواء من خلال تفككه أو من خلال تحوله إلى شكل آخر أقل فعالية.
- الانحلال: النقطة الهامة هنا سرعة تحول الشكل الصلب للجرعة المأخوذة إلى شكل محلول للدواء.
- عمليات امتصاص الدواء في الجسم، وتوزعه في مختلف أنحاء الجسم مثل الأعضاء المختلفة والأنسجة الدهنية، وأخيراً إطراره خارج الجسم.
- مفعول الدواء على المستوى الجزيئي باستخدام نموذج مهياً لهذا الغرض.

التحطم الكيميائي للأدوية The chemical breakdown of drugs

تتحطم المواد الدوائية في المحاليل كما يمكن أن تتحطم في الأشكال الصيدلانية الصلبة (مثل المضغوطات والمساحيق...).

يمكن بشكل عام التنبؤ بتخرب المواد الدوائية من خلال دراسة البنية الكيميائية للمادة الدوائية والبحث في الزمر الكيميائية المؤلفة لها.

هناك العديد من الطرق التي قد تؤدي إلى تخرب الأدوية أهمها الحلمهة والأكسدة، كما أن زوال الفعالية العلاجية قد يحدث أيضاً نتيجة التماكب isomerization و التخرب الضوئي photochemical decomposition و التماثر polymerization.

يمكن بشكل عام تخفيض تخرب المواد الدوائية من خلال تحسين شروط التصنيع formulation والتخزين storage.

1. حلمهة Hydrolysis

Structure	Chemical class
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RC}-\text{N}-\text{CR} \end{array}$	Imide
$\begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ (\text{CH}_2)_n-\text{NH} \end{array}$	Lactam
$\begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ (\text{CH}_2)_n-\text{O} \end{array}$	Lactone
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{OR}' \end{array}$	Ester
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amide

تتأني العديد من الأدوية من التآرب بالحلمهة ويمكن تلخيصها في الزمر التالية:

الأدوية التي آوي زمرة استر مثل الأسبرين (أستيل ساليسيليك أسيد)، البروكائين...

الأدوية التي آوي زمرة أميد مثل المخدرات الموضعية كالبروكائين، الكلوروأمفينيكول...

الأدوية التي آوي زمرة لاكتام مثل البنسيلين، السيفالوسبورين،...

الأدوية التي آوي زمرة لاكتون مثل الوارفارين والبيلوكابين...

يمكن أن يتسرع تآعل الحلمهة بوجود شوارد الهيدروجين (وساطة حمضية) أو بوجود شوارد الهيدروكسيل (وساطة قلوية).

مسألة: ورد إليك إلى الصيدلية أحد المرضى يسألك أنه عندما فتح علبة الأسبرين التي يآزنها بشكل طبيعي في صيدلية حمام المنزل وجد على سطحها مواد تشبه البلورات بالإضافة إلى رائحة تشبه رائحة الخل، فريد أن يعرف هل تعتبر هذه المضغوطات آمنة الاستعمال؟

الحل: يعاني الأسبرين من الحلمهة بوجود الرطوبة فيتآول إلى حمض الخل وحمض الساليسيليك:

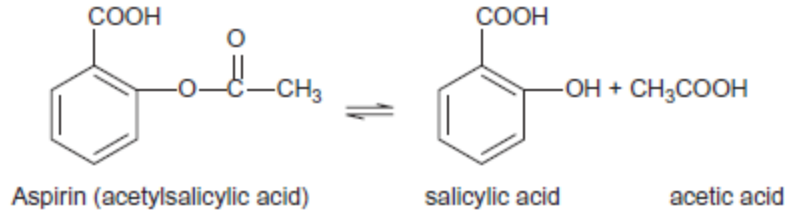


FIGURE 5.20 The degradation of acetylsalicylic acid into salicylic acid and acetic acid in presence of moisture.

وبالتالي تعود رائحة الخل إلى حمض الخل المتشكل، أما البلورات المتشكلة على السطح فهي عبارة عن بلورات حمض الساليسيليك وهو أحد نواتج تآرب الأسبرين السامة لذلك تعتبر هذه المضغوطات غير صالحة للاستعمال.

الوقاية من الحلمهة

يمكن زيادة ثباتية المحاليل من آلال ضبط درجة الحموضة عند درجة الحموضة المثلى الموافقة لأعلى ثباتية، أو من آلال التأثير في ثابت العزل الكهربائي dielectric constant من آلال إضافة المحلات اللامائية non-aqueous solvents مثل الكحول أو الغليسرين أو البروبيلين غليكول.

يمكن حماية الأدوية من الحموضة بضبط pH المحلول على قيمة تجريبية يكون معها المركب ذا أقل ثابتة سرعة. وإذا كان التفاعل يخضع للتحفيز الحمضي القلوي العام فيجب انتقاء الوقاء المستخدم لضبط درجة الحموضة بدقة. يجب أن يوفر الوقاء درجة الحموضة المثلى للثباتية العظمى والفعالية العلاجية العظمى للدواء والتأثيرات الجانبية الأقل عند المرضى.

في معظم الأحيان، تعتمد الفعالية العلاجية للأدوية العينية ضعيفة القلوية كالفلويديات (مثل البيلوكاربين) على التركيز من الأساس الحر إذ أن القرنية تكون أقل نفاذية للجزيئات المتشردة. فمثلاً يكون البيلوكاربين أكثر فعالية إذا ما تم تحضيره بدرجة حموضة 6.5 بالمقارنة مع تحضيره بدرجة حموضة 5، حيث أن كمية المادة المتشردة بدرجة الحموضة 6.5 تعادل 78% بينما تصل حتى 99% بدرجة الحموضة 5.

كذلك تعتبر المحاليل الحمضية مخرشة للعين، لذا يوصى بتحضير القطورات بدرجات حموضة مرتفعة على الرغم من أن بعض المواد الدوائية تكون أقل ثباتاً في مثل هذه الدرجات من الحموضة.

يمكن أيضاً الوقاية من الحموضة وزيادة ثبات الأدوية من خلال التعقيد. فمثلاً يمكن تثبيط حموضة محلول مائي من البنزوكائين عن طريق إضافة الكافئين ليشكل معقداً بنزوكائين-كافئين، ويمكن أن يعزى هذا التأثير إلى البنية الفراغية إذ أن وجود الكافئين ينقص من هجوم مختلف المواد المحفزة لتفاعل التخرّب. حيث بينت الدراسة أن التخرّب يتبع فقط تركيز البنزوكائين المتبقي حراً في المحلول ويمكن زيادة العمر النصفي للدواء وذلك بزيادة الكافئين، مما ينقص من كمية البنزوكائين المعرض للتخرّب، كما هو واضح في الجدول التالي:

النسبة المئوية للكافئين	جزء البنزوكائين الحر	العمر النصفي بالدقائق
0	1	69
0.5	0.56	125
1	0.37	180
2	0.23	320

هناك طريقة أخرى لزيادة ثبات الأدوية هي طريقة إلغاء الانحلال مما يؤدي إلى إنقاص تركيز الدواء في المحلول، ويمكن أن يتم ذلك باستخدام المضافات أو بتغيير درجة حموضة الوسط أو بتشكيل مشتقات غير منحلة. فمثلاً يمكن زيادة ثباتية البنسيلين في معلق البروكائين-بنسيلين من خلال تخفيض انحلاليته باستخدام بعض المضافات مثل السترات أو الدكستروز أو السوربيتول أو الغلوكونات.

كما يمكن الوقاية من الحموضة بنزع الماء حيث يمكن تخزين الأدوية في الحالة الجافة أو تعليقها بشكل بودرة غير منحلة في وسط مناسب، وهنا يجب مراعاة الرطوبة إذ يمكن للأشكال الصيدلانية الجافة أن تتخرب بفعل الرطوبة مثل الأسبرين.

2. الأكسدة Oxidation

يعبر تفاعل الأكسدة عن خسارة الإلكترونات.

قد تتخرب المركبات الدوائية نتيجة عمليات الأكسدة الذاتية autooxidation وهي عبارة عن تفاعل بطيء يتم تحت تأثير الأكسجين الجزيئي بدون وسيط.

كما قد تتم عملية الأكسدة بعملية متسلسلة تتم وفق ثلاث مراحل متتالية هي:

- مرحلة البدء initiation
- مرحلة الانتشار propagation
- مرحلة الانتهاء termination

من بين الأدوية التي تتخرب بالأكسدة نذكر الستيرويدات steroids والستيروولات sterols والحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع polyunsaturated fatty acids والفينوثيازينات phenothiazines وبعض الأدوية الأخرى مثل السيمفاستاتين simvastatin والصادات الحيوية عديدة الروابط المضاعفة polyene antibiotics.

الوقاية من الأكسدة

يجب اتخاذ العديد من الاحتياطات خلال تصنيع وتخزين هذه المركبات الدوائية للوقاية من عملية الأكسدة وذلك يشمل:

- التخلص من الأكسجين في العبوات الصيدلانية وذلك باستعمال تيار من الآزوت أو ثاني أكسيد الكربون.
- تجنب تماس المواد الدوائية مع بعض محفزات عملية الأكسدة مثل المعادن الثقيلة كالحديد أو الكوبالت أو النيكل.
- تخزين المواد الدوائية في درجات حرارة منخفضة.
- إضافة بعض المواد المضادة للأكسدة antioxidants للصيغة الصيدلانية، فمثلاً تستعمل المركبات المرجعة مثل ميتابيسلفيت الصوديوم في الصيغ الصيدلانية للوقاية من الأكسدة.
- فمثلاً تعتبر بعض الأدوية سهلة التأكسد مثل الفيتامين C ويمكن تثبيت محاليله باستبعاد الأكسجين والمعادن الثقيلة وإضافة بعض المثبطات مثل المركبات التي تحوي وظيفة أمينية أو أكثر أو وظيفة حمضية أو أكثر مثل السيستئين أو حمض النيكوتينيك، وقد وجد أن المحاليل تكون أكثر ثباتاً عندما توقي بدرجة حموضة أقل من 6.

3. التماكب Isomerization

يعبر التماكب عن تحول المادة الدوائية إلى مكابها الضوئي أو الهندسي optical or geometric isomers وهي عادة مركبات تملك فعالية علاجية أخفض من الجزيئة الرئيسية.

فمثلاً يفقد الأدرينالين فعاليته في درجات الحموضة المنخفضة نتيجة التماكب، حيث يتحول الأدرينالين من شكله الفعال levorotary إلى الشكل الأقل فعالية.

كذلك يعاني التتراسيكلين من التماكب في درجات الحموضة المنخفضة، حيث يتحول إلى مماكب سام يجب ألا تتجاوز كميته في المستحضر الجواني 3%.

من بين أهم المركبات التي تعاني من التماكب نذكر أيضاً والسيفالوسبورين والفيتامين A.

4. التحرب الضوئي Photochemical decomposition

من أهم المركبات الدوائية التي تعاني من التحرب الضوئي نذكر الفينوثيازينات والهيدروكورتيزون والبردينيزولون prednisolone والريبوفلافين riboflavin وحمض الأسكوربيك وحمض الفوليك.

ويؤدي التحرب الضوئي للمركبات الدوائية إلى فقدان فعالية الدواء بالإضافة إلى مجموعة من التغيرات التي تطرأ على مظهره مثل فقدان اللون أو تشكل الرواسب.

قد يحدث التحرب الضوئي للمواد الدوائية خلال التخزين أو خلال استعمال الدواء. فمثلاً تستطيع أشعة الشمس أن تخترق طبقات الجلد بعمق وتؤدي إلى تحرب الدواء الموجود في الأوعية الشعرية السطحية أو في العين. يمكن تجنب التحرب الضوئي للمواد الدوائية من خلال استعمال الزجاج الملون وحفظ العبوات في الظلام. كما يمكن تغليف المضغوطات tablets باستعمال فيلم من البوليمرات polymer film تحوي مواد قادرة على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية.

5. التماثر Polymerization

يعرف التماثر بأنه اتحاد جزيئين أو أكثر متشابهتين لتشكيل جزيئة معقدة complex molecule. وقد يستمر تفاعل البلمرة ليشكل بوليميرات مرتفعة الوزن الجزيئي، بعضها يسبب ظهور حوادث تحسسية عند حيوانات التجربة.

من بين أهم الأمثلة نذكر: البنيسيلينات الأمينية amino-penicillins مثل أمبسيلين الصوديوم في المحاليل المائية.

6. نزع الماء Dehydration

يتحرب التتراسيكلين من خلال نزع جزيئة ماء من البنية الرئيسية للمركب، مما يؤدي إلى تشكل مركب غير فعال وسام في آن واحد.

كذلك فإن نزع الماء البلوري من الجزيئات الدوائية يؤثر في سرعة امتصاص الشكل الصيدلاني.

7. التداخلات والتنافرات الدوائية Incompatibilities

قد يحدث التحرب نتيجة التداخل الكيميائي بين مركبين أو أكثر في نفس الشكل الصيدلاني. فمثلاً تنتشط الصادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية مثل الجنتاميسين أو الستربتومايسين إذا تم مزجها مع البنسيلين.