

المحاضرة السادسة

الحركية والثباتية الدوائية (تتمة)

Kinetic and drug stability

حركية التفاعلات الكيميائية Kinetics of chemical reactions in solution

تصنف التفاعلات الكيميائية وفق رتبة التفاعل، وتعرف رتبة التفاعل بأنها عبارة عن عدد المواد المتفاعلة التي يحدد تركيزها سرعة التفاعل الحاصل.

من أهم رتب التفاعل الكيميائي:

- تفاعل من الرتبة صفر zero-order أي أن سرعة التفاعل تحدث بشكل مستقل عن تركيز المواد المتفاعلة.
- تفاعل من الرتبة الأولى first-order أي أن تركيز أحد المواد المتفاعلة هو من يحدد سرعة التفاعل.
- تفاعل من الرتبة الثانية second-order أي أن تركيز مادتين اثنتين من المواد المتفاعلة هو ما يحدد سرعة التفاعل.

بشكل عام يمكن أن يحدث تفاعل تحطم المواد الدوائية بالعديد من الطرق في آن واحد مما يجعل من الصعب تحديد رتبة التفاعل وثابت سرعة التفاعل. كما قد يبدي نفس الدواء رتب تفكك مختلفة وذلك تحت شروط مختلفة، فمثلاً يتخرب الماء الأكسجيني بوجود شوارد اليود بتفاعل من الرتبة الأولى، بينما يتبع تخرب محاليله المركزة التربة صفر.

إن سرعة تخرب المادة الدوائية A تعبر عن تغير تركيز هذه المادة بفواصل زمنية محددة ويعبر عنها $-d[A]/dt$ حيث أن إشار السالب ترمز إلى تناقص التركيز مع الزمن، وبشكل عام يمكن أن نكتب dx/dt حيث أن x هي عبارة عن كمية المادة المتفاعلة خلال الفاصل الزمني t. للتأكد من تساوي القيمتين السابقتين لنفترض أن التركيز البدئي للمادة A هو عبارة عن 1 مول/دسم³ وإذا كان تركيز المادة المتفاعلة خلال الزمن t هو x مول/دسم³ فإن كمية المادة المتبقية دون تفاعل هي حتماً (a - x) مول/دسم³ وبالتالي فإن سرعة التفاعل هي:

$$-d[A]/dt = -d(a - x)/dt$$

وبما أن a قيمة ثابتة وبالتالي يمكن الاستغناء عنها في المعادلة السابقة والقول أن:

$$-d[A]/dt = -d(a - x)/dt = dx/dt$$

وبالتالي عندما يكون هذا التغير يتبع الرتبة الأولى من التفاعل أي أن سرعة التفاعل تعتمد على تركيز أحد المواد المتفاعلة ولتكن المادة A فإن سرعة التفاعل تعطى بالعلاقة:

$$dx/dt = k [A]$$

حيث أن k هي ثابت سرعة التفاعل.

تفاعلات الرتبة صفر Zero-order reactions

تكون في هذه الحالة سرعة التفاعل ثابتة ومستقلة عن تركيز المواد المتفاعلة. بحيث تعطى سرعة التفاعل بالعلاقة:

$$d_x/d_t = k_0$$

وبتكامل العلاقة السابقة يكون:

$$x = k_0 t$$

ويكون المنحني البياني الذي يربط بين كمية المادة المتفاعلة مع الزمن خطياً، ميله هو ثابت سرعة التفاعل k_0 .
تعطى واحدة ثابت سرعة التفاعل كمية/زمن.

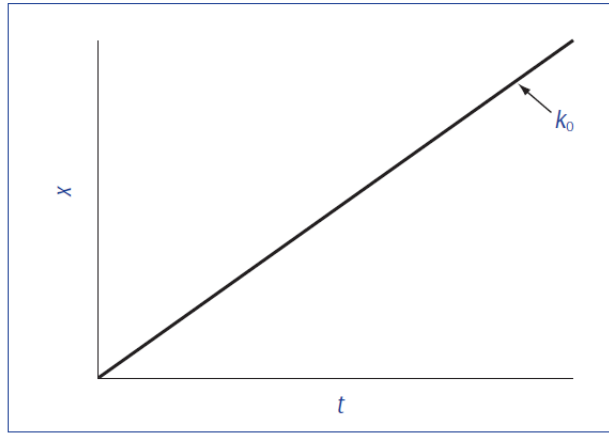


Figure 3.1 Plot of the amount decomposed against time for a zero-order reaction.

فمثلاً إن فقدان اللون في مركب عديد الكبريت (تناقص الامتصاص الضوئي بطول موجة 500 nm) يتبع إلى الرتبة صفر، بشكل عام فإن أغلب تفاعلات تخرب الأشكال الصيدلانية الصلبة والمعلقات تتبع الرتبة صفر من التفاعل.

تعتبر المعلقات نمطاً من أشكال التفاعلات ذات الرتبة صفر إذ أن تخرب الدواء يعتمد على درجة انحلال الدواء، لذلك فإن تفكك جزء من الدواء وتحوله من شكله المعلق إلى شكله المنحل سوف يؤدي إلى بقاء تركيز الدواء ثابتاً في المحلول. وإن هذا التركيز يبقى في حالة توازن ضمن شروط ثابتة من المحل ودرجة الحرارة ومن الجدير بالذكر الإشارة إلى أن كمية الدواء تبقى ثابتة في المحلول بالرغم من تفككه وتخربه مع الزمن وذلك لأن الدواء الصلب المعلق في المحلول يعمل عمل المستودع أو الخزان المسؤول عن هذا الثبات. وتعتبر معادلة هذا التفاعل صفر ظاهرياً، ذلك لأن معلق الأدوية يشكل خزاناً يزود المحلول بتركيز ثابت من الدواء، وعندما تتحول كافة الجزيئات المعلقة في المحلول إلى جزيئات منحلة عندها تتحول الجملة إلى تفاعل من الرتبة الأولى.

مثال 1

يتلاشى معلق للدواء (125مغ/مل) بالحرائك من الرتبة صفر مع ثابتة سرعة تفاعل هي 0.5مغ/مل/سا. ما هو تركيز الدواء السليم المتبقي بعد 3 أيام (72 ساعة)؟

الحل:

$$C = -(0.5 \text{ mg/ml/hr})(72\text{hr}) + 125\text{mg/ml}$$

$$C = 89\text{mg/ml}$$

مثال 2

ما هي المدة التي يستغرقها المعلق السابق للوصول إلى 90% من التركيز الأصلي؟

الحل:

$$90\% * 125\text{mg/ml} = 112.5\text{mg/ml}$$

$$t = (C_0 - C)/K_0 = (125\text{mg/ml} - 112.5\text{mg/ml})/0.5\text{mg/ml.hr}$$

$$t = 25\text{hr}$$

تفاعلات الرتبة الأولى First-order reactions

ترتبط سرعة التفاعل بتركيز أحد المواد المتفاعلة وتعطى بالعلاقة:

$$d_x/d_t = k_1(a - x)$$

وبتكامل العلاقة السابقة يكون:

$$k_1 = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a - x}$$

أي:

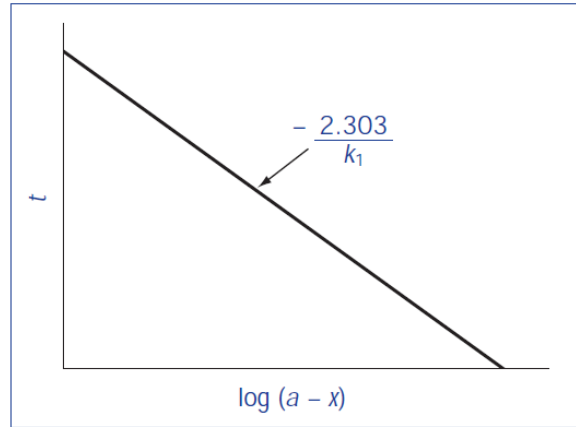
$$t = \frac{2.303}{k_1} \log a - \frac{2.303}{k_1} \log (a - x)$$

وبالتالي فإن التمثيل البياني للزمن مقابل لوغاريتم الكمية المتبقية من المادة يكون عبارة عن خط ميله هو عبارة

عن $-2.303/k_1$

وتكون واحدة ثابت سرعة التفاعل عبارة عن مقلوب واحدة الزمن time^{-1}

Figure 3.2 Plot of log amount of reactant remaining against time for a first-order reaction



في حال كان التفاعل من الرتبة الثانية أي أن سرعة التفاعل تتعلق بتركيز مادتين متفاعلتين، وكان عدد المواد المتفاعلة مادتين، إلا أن أحدهما يوجد بشكل فائض فإن التفاعل في هذه الحالة يتبع أيضاً الرتبة الأولى من التفاعل. يفسر ذلك بأن التغيرات التي تطرأ على المادة الفائضة تكون قليلة وتعتبر مهملة أمام التغيرات التي تطرأ على المادة المتفاعلة الأخرى ويسمى التفاعل في هذه الحالة تفاعل رتبة أولى كاذبة -pseudo first-order reaction.

إن زمن نصف التفاعل half-life لتفاعلات الرتبة الأولى هو $t_{0.5} = 0.693/k_1$ وبالتالي فهو مستقل عن التركيز البدئي للمواد المتفاعلة.

يعبر الزمن النصف عن الزمن الذي تستغرقه نصف كمية المواد المتفاعلة للتخرب وتتفكك. وبالتالي يستعمل الرمز $t_{0.5}$ للدلالة عنه. وعند الوصول إلى هذا الزمن يكون $x = a/2$, and $(a - x) = a - a/2 = a/2$ لذلك يكون:

$$t_{0.5} = \frac{2.303}{k_1} \log \frac{a}{a/2}$$

and hence

$$t_{0.5} = \frac{2.303}{k_1} \log 2 = \frac{0.693}{k_1}$$

مثال 1

تمت مراقبة تخرب الدواء X خلال فواصل زمنية محددة وحسب تركيز المادة المتبقية في كل زمن، ثم سجلت النتائج في الجدول التالي:

t(min)	0	30	60	90	120	150
--------	---	----	----	----	-----	-----

24.3 9.82 4.01 1.63 0.67

(C) 59.7

lnC 4.09 3.19 2.29 1.39 0.49 -0.41

أحسب ثابت سرعة التفاعل إذا علمت أن التخرب يتبع الرتبة الأولى من التفاعل، وفسر على ما تدل القيمة الناتجة.

الحل:

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

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

يعبر ثابت سرعة التفاعل عن معدل تخرب الدواء مع الزمن، أي أن الدواء يتخرب بنسبة 3% في الدقيقة.

مثال 2

يبيد محلول عيني لدواء موسع لحدقة العين تركيزه 5 مغ/مل تدرّكاً من الرتبة الأولى بمعدل 0.0005/يوم. كم سيبقى من الدواء بعد 120 يوماً؟

الحل:

$$\ln C = -(0.0005/\text{day})(120) + \ln(5\text{mg/ml})$$

$$\ln C = -0.065 + 1.609$$

$$\ln C = 1.549$$

$$C = 4.71\text{mg/ml}$$

مثال 3

في المثال 2، ما هي المدة التي يستغرقها الدواء لكي يتدرّك إلى 90% من تركيزه الأصلي؟

الحل:

$$90\% \text{ of } 5\text{mg/ml} = 4.5\text{mg/ml}$$

$$\ln 4.5\text{mg/ml} = -(0.0005/\text{day})t + \ln(5\text{mg/ml})$$

$$t = (\ln 4.5 \text{ mg/ml} - \ln 5 \text{ mg/ml}) / (-0.0005/\text{day})$$

$$t = 211 \text{ days}$$

مثال 4

يحتوي محلول دوائي على 500 وحدة/مل عند التحضير، تم تحليله بعد 40 يوم فوجد أنه يحتوي على 300 وحدة/مل، فإذا افترضنا أن التحرب هو من الرتبة الأولى ففي أي وقت سوف يتخرب نصف التركيز الأساسي؟

الحل:

$$K = (2.303/40) \cdot \log 500/300 = 0.0128 \text{ day}^{-1}$$

$$t = (2.303/0.0128) \cdot \log 500/250 = 54.3 \text{ days}$$

أي أن العمر النصفى للدواء هو 54.3 يوم حيث يتفكك 250 وحدة/مل خلال هذه الفترة من الزمن، بعدها تتفكك نصف الكمية المتبقية 125 وحدة/مل خلال 54.3 يوم التالية، بعدها سوف يتفكك 62.5 وحدة/مل خلال 54.3 يوم...

إذاً يجب أن ندرك الآن لماذا استخدمنا مفهوم العمر النصفى للدواء بدلاً من الزمن اللازم لتفكك كامل الدواء. إذ أن التفاعل يستغرق زمناً لانهائياً ليتفكك الدواء بالكامل، إضافة إلى أن الزمن اللازم لكامل التفكك ليس له معنى. وبالتالي يستعمل العمر النصفى للتعبير عن سرعة التفاعل.

تعيين رتبة التفاعل

يمكن تعيين رتبة التفاعل بعدة طرق أهمها:

1. طريقة الإضافة: يمكن إضافة المعلومات المتجمعة من دراسة الحركية عن طريق مكاملة المعادلات التي تصف مختلف رتب التفاعل، وعندما نجد المعادلة التي تبقى عندها K ثابتة خلال حدود التجربة فإن التفاعل يعتبر من هذه الرتبة.
2. الطريقة البيانية: إذا نتج خط مستقيم عندما نمثل التركيز بدلالة الزمن فإن التفاعل يكون من الرتبة صفر. بينما يكون التفاعل من الرتبة الأولى إذا كان $\log(a-x)$ بدلالة الزمن على شكل خط مستقيم. ويكون التفاعل من الرتبة الثانية إذا كان $1/(a-x)$ بدلالة الزمن خطاً مستقيماً (في حال كانت التراكيز البدئية متساوية).
3. طريقة نصف العمر: يكون نصف العمر في تفاعلات التربة صفر متناسباً مع التركيز البدئي a أما العمر النصفى لتفاعل الرتبة الأولى فهو مستقل عن التركيز البدئي، في حين أن العمر النصفى لتفاعل الرتبة الثانية يكون متناسباً مع $1/a$ (في حال كانت التراكيز البدئية متساوية).

الرتبة	تكامل معادلة السرعة	العمر النصفى
--------	---------------------	--------------

$t_{1/2}=a/2K$	$x=Kt$	0
$t_{1/2}=0.693/K$	$\text{Log } a/(a-x)=Kt/2.303$	1

دراسات الثبات المسرع

لقد بينت التجربة أن سرعة تفاعل ما تتضاعف على الأقل عند ارتفاع درجة الحرارة بمقدار 10°م فقط. وتعطى العلاقة بين ثابت سرعة التفاعل ودرجة الحرارة بمعادلة أرينوس Ahraenius :

$$K = Ae^{-\Delta Ea/RT}$$

حيث: A: هي ثابتة أرينوس (وتسمى عامل التكرار). ΔEa : هي طاقة التنشيط.

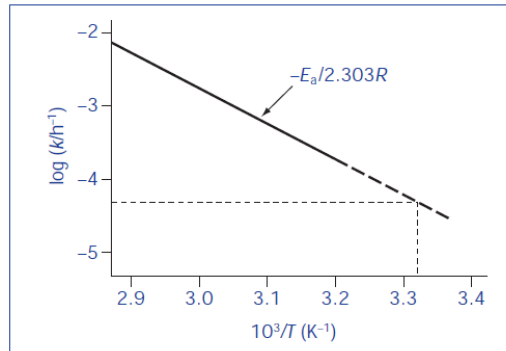
R: ثابتة الغاز وتساوي 1.987 $\text{Cal.Mole}^{-1}.\text{deg}^{-1}$. T: درجة الحرارة المطلقة.

ومعادلة أرينوس يمكن أن تكتب بالحالة اللوغارتمية بالشكل التالي:

$$\text{Log } K = \text{log } A - (\Delta Ea/2.303 RT)$$

إذا تم رسم الخط البياني بين $\log K$ و $1/T$ نحصل على خط مستقيم ميله $-\Delta Ea/2.303 R$ وينقطع مع محور العينات في نقطة هي لوغاريتم ثابتة أرينوس ($\log A$).

Figure 3.5 A typical Arrhenius plot showing the determination of a rate constant at room temperature by extrapolation of data at high temperatures.



يبدو واضحاً من الشكل السابق أنه يمكن تعيين بعض النقاط في درجات الحرارة المرتفعة 40-70°م ثم يمدد الخط لدرجات الحرارة العادية 20-25°م. وعندما تحسب Ea من الخط يمكن أن تستعمل للحسابات اللازمة لمعرفة سرعة تفاعل معينة لأن علاقة أرينوس يمكن أن تكتب لدرجتي حرارة بحيث نتخلص من الثابتة (A):

$$\text{Log } K_2/K_1 = Ea (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2)$$

حيث:

K_1 ثابتة السرعة في الدرجة T_1

K_2 ثابتة السرعة في الدرجة T_2

فإذا أردنا معرفة سرعة تفاعل تخرب في الدرجة العادية من الحرارة فما علينا إلا أن نجري التفاعل في درجات حرارة عالية لتسريع التفاعل كأن نحسب سرعة التفاعل K_{80} في الدرجة 80°م ، ثم نجري التفاعل في الدرجة 70°م (K_{70}) وبحسب من علاقة أرينوس السابقة مقدار ΔE_a طاقة التنشيط لهذا التفاعل. وبمعرفة مقدار طاقة التنشيط يمكن حساب ثابت سرعة التفاعل في الدرجة 25°م (K_{25}) التي لم يكن بالمقدور الحصول عليها بالشروط العادية بسبب طول زمن التفاعل. وبالتالي وبالاتماد على هذه المعادلة يمكننا حساب ثابت سرعة التفاعل التخريبي لدواء يحتاج لبضع سنين ليتخرب في الدرجة العادية من الحرارة .

مثال 1

يتبع تدرّك دواء سرطان جديد حرائك من الرتبة الأولى وله الثوابت التالية:

ثابتة سرعة التفاعل = 0.0001 عند الدرجة 60°م .

= 0.0009 عند الدرجة 80°م .

فما هو مقدار طاقة التنشيط؟

الحل:

$$\log K_2/K_1 = E_a (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2)$$

$$\log 0.0009/0.0001 = E_a (353 - 333) / 2.303 * 1.987 * 353 * 333 \quad \text{أي:}$$

$$E_a = 25.664 \text{ Kcal/mol}$$

مثال 2

أحسب طاقة تنشيط تفاعل يكون بالدرجة 110°م أسرع بمرتين من تمامه بالدرجة 100°م :

$$\log K_2/K_1 = E_a (T_2 - T_1) / 2.303 R (T_1 T_2) \quad \text{الحل:}$$

أي:

$$\log 2 = E_a (383 - 373) / 2.303 * 1.987 * 383 * 373$$

$$E_a = 19680 \text{ cal}$$

دراسات الثبات وتحديد فترة الصلاحية Stability testing and calculating of shelf-life

من المهم أن تبقى الصيغة الصيدلانية المحضرة ثابتة في الأوعية أو الأغلفة المستعملة، ويقصد بذلك أن تبقى المواد الدوائية محافظة على خواصها الفيزيائية والكيميائية والعلاجية وألا تتلوث جرثومياً وألا تتشكل مواد سامة

خلال فترة الحفظ. من أجل التأكد من ذلك لابد من إجراء دراسات ثبات دقيقة على الشكل الصيدلاني بصيغته النهائية.

من أجل تحديد فترة الصلاحية لابد من معرفة ثابت سرعة التفاعل في درجة حرارة التخزين، وبما أن أغلب تفاعلات التخرب الدوائي بطيئة نسبياً وبالتالي فإن مراقبة تطور التخرب في درجة حرارة التخزين الطبيعية قد يستغرق العديد من الأشهر، لذا يستعاض عن ذلك بدراسات التخرب المسرع وذلك بالاعتماد على علاقة أرينوس. حيث تعتمد هذه الدراسات على رفع درجة حرارة التفاعل وبالتالي إمكانية تحديد الشروط المثلى لتحضير المركب الدوائي (الصيغة الصيدلانية المثالية) وتحديد شروط الحفظ المناسبة.

تتم هذه العملية وفق عدة خطوات هي:

1. تحديد رتبة التفاعل من خلال رسم النتائج التي تم الحصول عليها في مختلف درجات الحرارة وخلال فترات زمنية مختلفة.

2. يحسب بعدها ثابت سرعة التفاعل.

تحدد فترة الصلاحية بالاعتماد على ثابت سرعة التفاعل من خلال تحديد الزمن اللازم لتخرب كمية محددة من المادة الدوائية. مثلاً بالنسبة للتفاعلات التي تتبع الرتبة الأولى، يحدد الزمن اللازم لفقدان 10% من فعالية المركب الدوائي وتعطى بالعلاقة: $t_{90} = 0.105/k_1$

مثال: لنفرض أن التركيز البدئي لدواء يتخرب تبعاً لحركية من الرتبة الأولى هو 94 وحدة/مل. وأن ثابت سرعة التخرب K الناتج عن مخطط أرينوس هو $2.09 \times 10^{-5} \text{ hr}^{-1}$ بدرجة حرارة الغرفة 25°م. لنفرض أن النتائج التجريبية أوضحت أنه عندما ينخفض التركيز إلى أقل من 45 وحدة/مل فإن الدواء يصبح ليس بالقوة الكافية ويجب سحبه من الأسواق. ماهو تاريخ انتهاء الفعالية الواجب تدوينه على هذا المنتج؟

$$t = 2.302/K \log C_0/C$$

$$t = 2.303/2.09 \times 10^{-5} \log 94/45$$

$$t = 3.5 \times 10^4 \text{ hr} = 4 \text{ years}$$

لا يمكن استخدام درجات الحرارة المرتفعة للمنتجات الحاوية على عوامل معلقة مثل الميتيل سليولوز الذي يتخثر بارتفاع الحرارة المرتفعة، البروتين الذي تغير الحرارة من طبيعته، المراهم والتحاميل التي تتصهر في درجات الحرارة المرتفعة.

يشمل تخرب المستحلبات على تجمع وتلاصق الكريات، وتكون بعض المستحلبات أكثر ثباتاً في درجات الحرارة المرتفعة حيث تزداد الحركة البراونية.