المحاضرة السادسة

المزائج والمحاليل

مزائج سهلة الانصهار(الأصهريةEutectic Mixtures)

في الصناعات المعدنية وبعيداً عن الصيدلة يوجد ما يُسمى ب" السبائك "وهي عبارة عن مزيج معدنين، أي أنه لا يتم استخدام معدن بمفرده بل يُفضّل مزجه مع معادن أخرى..

مثال :الذهب يضاف له النحاس أو البلاتين عند صياغته.

عند مزج المعادن مع بعضها تتشكل السبيكة التي تتغير خواص الروابط فيها وبالتالي تتغير خواصها الفيزيائية.

- من الخواص الفيزيائية التي تتغير عند مزج المعادن:

1. الصلابة.

درجة الانصهار :التي تنخفض وهي تعتبر الغاية الأساسية من عملية المزج لأنه كما هو معلوم أن نقطة انصهار أي مزيج أخفض من نقطة انصهار مكوناته، ومن ثم يؤدي ذلك إلى سهولة التعامل مع المزيج.

مثال:

- الأسبرين ينصهر بالدرجة. 132
- الغلوكوز ينصهر بالدرجة. 146

عند مزج الأسبرين مع الغلوكوز فإن المزيج الناتج ينصهر في درجة أقل من درجة انصهار كلاً من الأسبرين والغلوكوز، أي انه ينصهر في درجة حرارة أقل من. 132

قاعدة عامة :درجة انصهار المزيج الناتج أقل من درجة انصهار كل مكون على حدى

استخدام ال Eutectic Mixture في المجال الصيدلاني

يوجد حالات معينة في المواد الكيميائية والصيدلة .. هناك مواد عند مزجها تنخفض فيها درجات الانصهار جداً جداً.

مثال :ليكن لدينا المادتين الدوائيتين A و: B

المادة A درجة انصهارها110°C .

المادة B درجة انصهارها. 140°C

فعند مزج المادتين يتشكل لدينا المزيج الأصهري الذي درجة انصهاره أخفض من درجة انصهار المادتين.

• نقوم بتغيير نسبة من المادتين حتى نصل إلى نسبة معينة(ليست نسبة ثابتة بل تختلف حسب المركبات) تكون فيها نقطة الانصهار أقل ما يمكن ← أي كلما تغيرت النسبة بين A و B كلما انخفضت درجة الانصهار.

يوجد العديد من المواد التي تشكل مزائج أصهرية، ولكن ليست جميع المواد تستطيع أن تشكل هذه المزائج ، ومن أهم المواد التي تشكل مزائج أصهرية عندما نمزجها مع العديد من المواد الدوائية:

1. المنتول:

يعد من أبرز المواد التي تشكل مزائج سهلة الانصهار مع المواد الدوائية.

يوجد في النعنع.

يستخدم في الأشكال الدوائية (شرابات، السُّعال، العلكة، المراهم).

أمثلة:

المينثول يشكل مزيج مع التستوسترون، ينصهر في الدرجة. 40

المينثول يشكل مزيج مع الكوليسترول، ينصهر في الدرجة. 40

المينثول يشكل مزيج مع الكافور، ينصهر في الدرجة(25 درجة حرارة الغرفة.).

تفيد هذه المزائج في حالة الأدوية الجلدية، لأننا لا نستطيع إدخال المادة الدوائية بشكلها الصلب وإنما بشكل مزائج سهلة الانصهار كي تخترق جدار الأدمة (تحسين نقل الدواء عبر الجلد عن طريق تشكل Eutectic Mixture :.).

أمثلة:

1. الليدوكائين:

• مخدر موضعي.

• ينصهر في الدرجة. 64

2. البريلوكائين:

• مخدر موضعي أيضاً.

• ينصهر في الدرجة. 46

• عند مزج الليدوكائين مع البريلوكائين يتشكل لدينا مزيج أصهري(زيتي القوام ينصهر في درجة حرارة الغرفة.)

المحاليل solutions

عبارة عن مزائج متجانسة فيزيائياً وكيميائياً مؤلفة من مادتين أو أكثر وهي متجانسة من ناحية المكونات لا من ناحية الطور.

المحاليل الثنائية: Binary Solutions

مزيج من مادتين فقط. وهي عبارة عن مادة منحلة داخل مُحل.

• المادة المنحلة : (Solute) موجود بكمية أقل. قد تكون صلبة أو سائلة أو غازية.

• المادة المحلة : (Solvent) موجودة بكمية أكبر.

⇦مما يعطينا تسعة أنواع للمحاليل.

المُحِل	المنحل	المثال
غاز	غاز	الهواء.
غاز	سائل	سحاب، ضباب.
غاز	صلب	دخان (عبارة عن ذرات كربون ضمن غاز CO_2) بخار اليود في الهواء.
سائل	غاز	جميع أنواع المشروبات الغازية، القشدة المخفوقة.
سائل	سائل	حليب، ماء وكحول.
سائل	صلب	محلول كلوريد الصوديوم المائي (محاليل ملحية، محاليل سكرية).
صلب	غاز	حجر الخفان، الهيدروجين كحفاز ضمن معدن البلاديوم.
صلب	سائل	الزيوت العطرية المنحلة في البارافين (الشموع المعطرة).
صلب	صلب	بلاستيك + معادن (مزيج الذهب والفضة).

ملاحظات:

• ترد الأشكال الصيدلانية غالباً بالشكل السائل ضمن السائل أو الصلب ضمن السائل.

• ومن أهم الأشكال الصيدلانية السائلة: شرابات، معقمات، القطرات بأشكالها(عينية، أنفية، أذنية)، أدوية الإبر والحقن.

تصنف الأشكال الصيدلانية السائلة حسب طريقة إعطائها إلى:

1. فموية(: Oral)
   - تؤخذ عن طريق الفم.
   - قوامها مائي مثل الشرابات والإليكسيرات.
   - المحل المستخدم غالباً هو الماء.
2. .موضعية: (Topical)
   - تستخدم على الجلد والأغشية المخاطية.
   - المحل المستخدم غالباً هو الماء أو مزيج ماء وكحول.
3. أذنية: (Otic)
   - قوامها لزج(حتى تمتزج مع الصملاخ وكي لا تعود للخارج.)
   - المحل المستخدم لزج، مثل الغليسرين أو البروبلين غليكول.
4. عينية: (Ophthalmic)

ماء معقمة تماماً وخالية من أي جزيئات تجنباً لتخريش العين وتكون معادلة للتوتر الحيوي(الضغط الحلولي للسائل الدمعي.)

5. الحقن(الزرق: (Parental))

مواصفاتها مماثلة للمحاليل العينية بالإضافة إلى أن تأثيرها يجب أن يكون مباشر باعتبارها أدوية إسعافية.

6. أنفية: (Nasal)

المحل المستخدم ماء مع قليل من الملح.

ملاحظة هامة جداً: القطرات العينية وأدوية الحقن تُعد من الأشكال الصيدلانية التي تتميز عن غيرها بأنها تتمتع بصفات معينة مثل العقامة التامة وأن تكون معادلة للضغط الحلولي.

ميزات و مساوىء الأشكال الصيدلانية السائلة:

ميزات Advantages	مساوىء Disadvantages
A. سهلة الاستعمال عند الأطفال وكبار السن.	A. صعبة الحمل والتنقل لأنها كبيرة الحجم.
B. المادة الفعالة متجانسة ومنتظمة تماماً (مثال: الجرعة الدوائية في أول ملعقة من الدواء = الجرعة الدوائية في آخر ملعقة من الدواء).	B. ثباتيتها قليلة لأنها سريعة التخرب بسبب قوامها المائي.
C. سريعة التأثير لأنها سريعة الامتصاص (مرحلة الانحلالية منتهية وبالتالي بداية سريعة بالفعالية).	C. طعمها غير مستساغ (لا يمكن إخفاء الطعم السيء).
D. سهولة التحكم بالجرعة (يمكن إعطاء ملعقة أو نصف ملعقة أو قطرتين..)	D. سهلة الانسكاب والارتشاح.
E. يمكن استخدامها بعدة طرق (فموي، حقن..)	

طرق تصنيف المحاليل

1. اعتماداً على حجم الجزيئات المنحلة.
2. اعتماداً على الترموديناميك.
3. اعتماداً على نوعية المحل.

أولاً :اعتماداً على حجم الجزيئات المنحلة

1-المحاليل الحقيقية :هي مزيج من مادتين أو أكثر تكون المادة المنحلة فيه إما شوارد أو جزيئات حجمها أقل من 10 أنغستروم وهي دائماً متجانسة ولا يمكن رؤية جزيئاته عبر المجهر بأي نوع من المجاهر(سواء الضوئية أو الالكترونية)فهي منحلة تماماً وتمر من جميع الفلاتر(ورق الترشيح والأغشية نصف النفوذة.)

2-التبعثر الغروي :تكون المادة المنحلة فيه إما شوارد أو جزيئات حجمها يتراوح بين5000- 10 أنغستروم، لا يمكن رؤية جزيئاته عبر المجهر الضوئي إلا أنه يمكن رؤيتها بالمجهر الالكتروني، منها ما هو متجانس ومنها ما هو غير متجانس(أي يمكن أن تترسب مع الزمن حيث ينفصل الطورين عن بعضهما البعض)، تمر جزيئاتها عبر ورق الترشيح، بينما لا تعبر الأغشية نصف النفوذة.

3-التبعثر الغروي الخشن :وهو عبارة عن تجمعات من الجزيئات أو الشوارد حجم جزيئاتها كبير أكثر من 0.5ميكرون، وهي دائماً غير متجانسة ويمكن رؤية جزيئات المادة عبر المجاهر الضوئية والالكترونية، ولا تمر عبر الغشية نصف النفوذة ولا عبر ورق الترشيح.

ثانياً : اعتماداً على الترموديناميك

1- **محاليل مثالية :**هي المحاليل التي:

·لا تبدي أي تغير في خواصها عند المزج فهي لاتنشر ولا تمتص الحرارة .فمثلاً عند مزج الماء والكحول يسخن الوعاء لأن التفاعل ناشر للحرارة، كما ينقص الحجم النهائي للمزيج عن مجموع حجمي الماء والكحول وبالتالي فالمحلول ماء-كحول غير مثالي.

·يكون الحجم النهائي للمحلول مساوياً مجموع حجوم مكوناته.

·يتميز المحلول المثالي بوجود علاقة خطية بين ضغط بخار المحل فوق المحلول والكسر المولي للمحل (نسبته الجزيئية في المحلول)أي ينطبق عليه قانون راؤول.

وينص قانون راؤول على أن:

ضغط بخار أي محل فوق المحلول يساوي ضغط بخار المحل النقي ضرب الكسر المولي للمحل .فإذا كان لدينا محلول مؤلف من مادتين A و B:

ضغط بخار المادة A فوق المحلول=ضغط بخار المادة النقية A X الكسر المولي للمادة A.

وكذلك: ضغط بخار المادة B فوق المحلول=ضغط بخار المادة النقية B X الكسر المولي للمادة B.

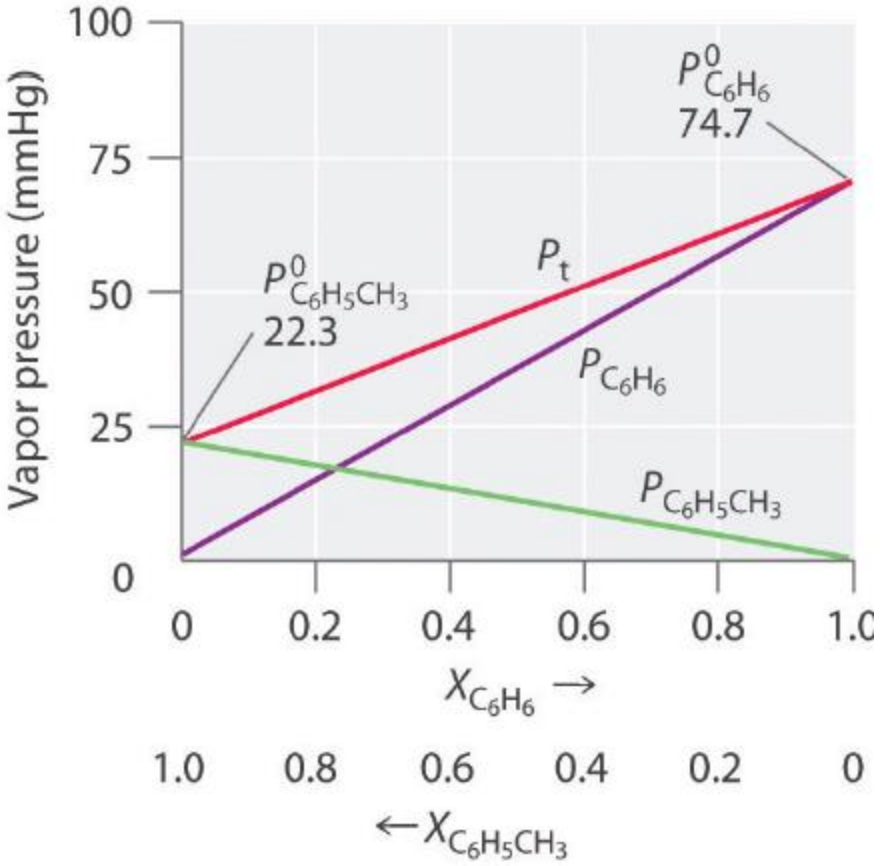
وبالتالي كلما زادت نسبة المادة A في المحلول يزداد ضغط بخار المادة A فوق المحلول أي أن العلاقة بين ضغط بخار المادة فوق المحلول والكسر المولي هي علاقة خطية في المحلول المثالي.

الكسر المولي: هو نسبة عدد مولات المادة على عدد المولات الكلية للمحلول.

ويكون ضغط بخار المزيج هو مجموع ضغط بخار المادة A فوق المحلول + ضغط بخار المادة B. (قانون دالتون)

مثال للتوضيح:

مخطط ضغط البخار لمزيج البنزن والتولوين:



يوضح المخطط تغير ضغط بخار كل من البنزن والتولوين فوق المحلول مع تغير نسبة كل منهما ففي البداية كان المحلول مؤلفاً من 100 % بنزن 74.7 (باسكال)ثم تمت إضافة التولوين فنلاحظ تناقص ضغط البخار مع تناقص نسبة البنزن في المحلول.

كذلك الأمر بالنسبة للتولوين فعند تناقص نسبته يتناقص ضغط بخاره فوق المحلول.

وبما أن تناقص ضغط بخار المحلول يكون بشكل خطي، يمكن اعتبار المحلول مثالياً.

2- المحاليل الحقيقية:

لا تحقق المحاليل الحقيقية قانون راؤول حيث تبدي انحرافاً ويكون هذا الانحراف إما موجباً أو سالباً.

الانزياح الموجب عن قانون راؤول: يكون ضغط بخار المحلول الناتج أكبر من ضغط بخار المحلول فيما لو كان مثالياً.

الانزياح السالب عن قانون راؤول: يكون ضغط بخار المحلول الناتج أقل من ضغط بخار المحلول فيما لو كان مثالياً.

متى يكون الانزياح موجباً ومتى يكون سالباً؟

يتعلق ضغط بخار المحلول بالروابط بين الجزيئات حيث كلما كانت الروابط أقوى كان ضغط البخار أقل ففي حالة الانزياح السالب تكون الروابط المتشكلة في المحلول الجديد أقوى من الروابط القديمة وبالتالي ضغط البخار أقل، أما في الانزياح الموجب فتكون الروابط المتشكلة أضعف من الروابط القديمة وبالتالي ضغط البخار أعلى.

- أمثلة عن الانزياح الموجب :إيتانول-ماء، رباعي كلور الفحم-ميتانول.
- أمثلة عن الانزياح السالب :ميتانول-ماء، ثلاثي كلور الميتان-البروبانول.

كيف يمكن تفسير أن مزيج الهكسان-هبتان مثالي ومزيج الماء مع الإيتانول غير مثالي؟

يعتبر مزيج الهكسان-هبتان مثالياً لأن:

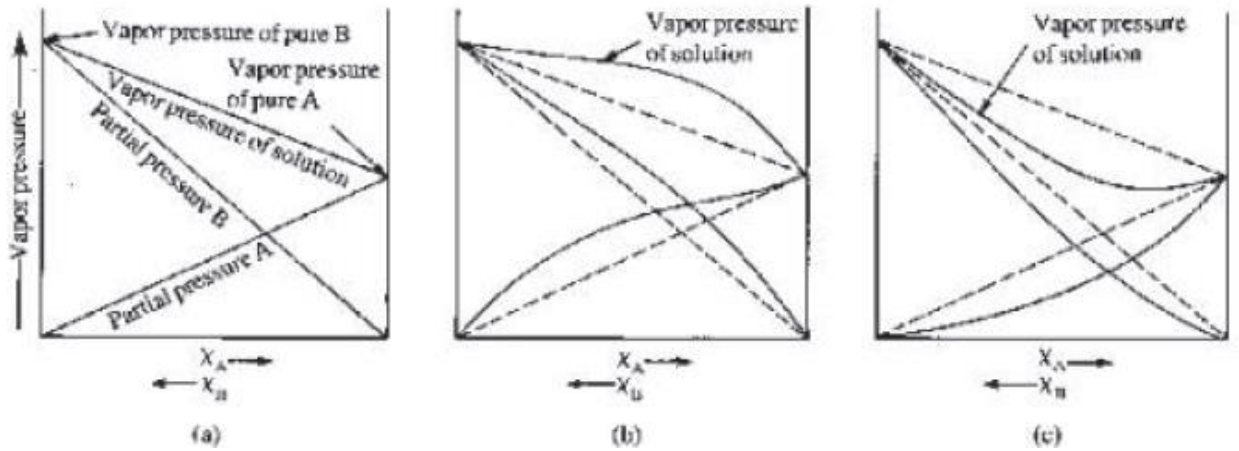
الوزن الجزيئي للهكسان والهبتان متقارب جداً.

الروابط بين جزيئات الهكسان هي روابط فاندرفالس(لوندن)وكذلك الأمر بين جزيئات الهبتان، وبالتالي فعند المزج تبقى قوى الروابط نفسها لا تتغير.

بينما في حالة مزيج الماء مع الإيتانول:

٠تكون الروابط بين جزيئات الماء روابط هيدروجينية وكذلك الأمر بين جزيئات الإيتانول، إلا أن الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الماء أقوى من الروابط بين جزيئات الإيتانول، وبالتالي يؤدي المزيج إلى تشكل روابط بين الماء والإيتانول أضعف من الروابط القديمة وبالتالي يكون ضغط البخار أعلى والانزياح موجب.

بينما عند مزج ثلاثي كلور الإيتان وخلات الإتيل تكون الروابط الجديدة قوية جداً والانزياح سالب.



بالتدقيق في الشكل السابق نلاحظ في نهاية المنحني وجود علاقة خطية بين السائلين(حيث يبدو الخط وكأنه مستقيم)حيث تكون نسبة إحدى المكونات قليلة جداً ونسبة المكون الآخر كبيرة جداً، تسمى هذه المحاليل بالمحاليل الممددة جداً.

تعتبر المحاليل الممددة جداً محاليل مثالية، معظم المحاليل الصيدلانية هي محاليل ممددة ومنه أغلب المحاليل الصيدلانية هي محاليل مثالية.

ثالثاً :اعتماداً على نوع المادة المنحلة

- المادة المنحلة متشردة . electrolytes كالمحاليل الملحية·
- المادة المنحلة غير متشردة non electrolytes كالأسس الضعيفة والحموض الضعيفة وأملاح الحموض الضعيفة وأملاح الأسس الضعيفة.
- مواد ضعيفة التشرد . weak electrolytes كالمحاليل السكرية·

الخواص الفيزيائية للمحاليل

يعتمد تغير هذه الصفات على تركيز المادة المنحلة:

1. انخفاض ضغط البخارvapor pressure lowering
2. ارتفاع نقطة الغليان boiling point elevation
3. انخفاض نقطة التجمد freezing point depression
4. الضغط الحلولي osmotic pressure.

بشكل عام فإن ضغط البخار ونقطة الغليان من الثوابت الهامة للمحاليل ولكن تطبيقاتها الصيدلانية قليلة بسبب صعوبة قياس ضغط البخار وتأثر نقطة الغليان بالضغط الجوي.

بشكل عام يكون ضغط بخار المحل النقي أعلى من ضغط بخاره بعد حل المواد المختلفة فيه ويتعلق الانخفاض في ضغط البخار بنسبة المادة المنحلة .وبالتالي ترتفع نقطة غليان المزيج وتزداد نقطة الغليان مع ازدياد تركيز المادة المنحلة.

بينما تملك نقطة التجمد والضغط الحلولي العديد من التطبيقات الصيدلانية.

انخفاض درجة التجمد

لماذا نضع الملح فوق الثلج عند تراكم الثلج في مكان ما؟

لأن الملح يؤدي إلى انخفاض درجة تجمد الماء وبالتالي يؤدي إلى سرعة ذوبانه.

تعطى انخفاض درجة التجمد بعلاقة فان هوف:

$$\Delta T_f = i\, K_f\, m$$

ΔT_f القيمة المطلقة لنقصان درجة الانجماد.
m التركيز المولي للمادة المنحلة.
i عامل التشرد (عدد الشوارد).
K_f ثابتة الانخفاض المولية وتساوي للماء 1.86.
نلاحظ أن كل من عدد الشوارد و K_f هما ثوابت لذلك ولسهولة الاستخدام نجمعهم بثابتة واحدة هي L_{iso} وتعطى في المراجع وهي خاصة لكل مادة.
فتصبح العلاقة بالشكل التالي:

$$\Delta T_f = L_{iso}\, m$$

تطبيق

أحسب نقطة انخفاض درجة تجمد محلول يحوي 0.9 % من كلوريد الصوديوم؟ مع العلم أن L_{iso} هي 4.3

$$\Delta T_f = 4.3\ (9/58.5) = 0.5$$

أي أن المحلول يتجمد في درجة الحرارة 0.5 - درجة مئوية، لأن درجة تجمده انخفضت بمقدار0.5
ملاحظة :يعتبر محلول 0.9 %من كلوريد الصوديوم في الماء معادلاً تماماً للسوائل الحيوية كالدمع والمصل.

تعتبر نقطة التجمد طريقة هامة تحسب منها نسبة المادة المعادلة للتوتر التي نريد إضافتها ليكون المحلول معادلاً للتوتر الحلولي للمحاليل الحيوية.

العمل الحلولي

يعرف بأنه العمل المقدم من جملة عندما تمر من تركيز إلى تركيز آخر مختلف عنه عبر غشاء نصف نفوذ، حيث تسعى الجزيئات دوماً للانتقال من التركيز الأعلى إلى التركيز الأدنى حتى يتساوى التركيز بين المحلولين.

. تكون المحاليل عادةً إما معادلة للتوتر isotonic أو منخفضة التوتر hypertonic أو عالية التوتر

يلعب الضغط الحلولي دوراً هاماً في الحياة لأن الأغشية الخلوية تلعب في بعض الأحيان دور أغشية نصف نفوذة مما يسمح بحدوث المبادلات الخلوية من وإلى الخلية .فعند غطس الخلية في محلول ذي ضغط حلولي أضعف من ضغطها فإنها تنتبج بسبب دخول الماء إلى داخلها وقد تتمزق وتنفجر، كما وبالعكس قد تنكمش الخلية إذا وضعت في محلول ذي ضغط حلولي أعلى من ضغطها .لذا لابد أن تكون المستحضرات الصيدلانية المعدة للتماس مع الأنسجة الخلوية أن تكون معادلة لتوتر الأنسجة الخلوية، كما أن السوائل الصيدلانية المعدة للحقن يجب أن تعادل بتوترها كما ذكرنا سابقاً محلول كلوريد0.9 %.

تعتمد مخابر الكيمياء الحيوية على قياس الضغط الحلولي باستخدام كريات الدم الحمراء حيث تحدد نسبة الرسابة عند وضع هذه الكريات مع كل نسبة جديدة من المحلول المدروس وذلك داخل أنابيب شعرية خاصة ومدرجة بتدريج مناسب.

أما المصانع الصيدلانية فتعتمد على قياس درجة انخفاض انجماد السوائل بحسب نسبة المواد المنحلة فيها والتي تؤثر تأثيراً مباشراً على قيمة الضغط الحلولي ولقد تبني أن انخفاض درجة تجمد الدم هي° 0.52 - م، بينما تصل في البول إلى° 2.3 - م لغناه بالأملاح المنحلة.

ماذا يعني توازن الضغط الحلولي Isotonicity؟

يعبر الضغط الحلولي للسوائل المائية عن كمية المواد المنحلة وهو يرتبط بشكل مباشر بكمية الجزيئات أو الشوارد بغض النظر عن حجمها أو وزنها الجزيئي .وبالتالي فإن 1 مول من أي مادة منحلة في كغ من الماء تولد ضغطاً حلولياً قدره 17000 مم زئبقي أو ما يعرف 1000 ميلي أوزمول/كغ من الماء وباختصار نقول 1000ميلي أوزمولmOsmols .

نقول عن محلول ما أنه متوازن الضغط عندما يكون ضغطه الحلولي مساوي للضغط الحلولي لسوائل الجسم 290ميلي أوزمول .ولقياس الضغط الحلولي لمحلول ما يمكن الاعتماد على قياس انخفاض درجة التجمد لكونهما متناسبتين بشكل خطي، حيث أن كل 1 ميلي أوزمول يؤدي إلى تغير freezing point depression في درجة الانجماد بمقدار° 0.0018 م.

بشكل عام نهتم بدراسة الضغط الحلولي لدى تحضير محاليل الحقن الوريدي والقطورات العينية والتي يجب أن تملك درجة انجماد° 0.52 - م حتى تكون متوازنة الضغط الحلولي مع الدم أو الدمع.

من المهم أن تكون محاليل الحقن الوريدي والقطورات العينية متوازنة الضغط الحلولي مع سوائل الجسم لتجنب التخريش ومن أجل زيادة الفعالية العلاجية .فإذا تم تحضير محلول hypotonic (أي ضغطه الحلولي أقل من الضغط الحلولي لسوائل الجسم)وتم حقن هذا المحلول عن طريق الوريد فإن الماء قد ينفذ إلى داخل كريات الدم الحمراء، مما يؤدي إلى زيادة حجمها وقد يسبب انحلالها .أما إذا تم تحضير محلول hypertonic (ضغطه الحلولي أعلى من الضغط الحلولي لسوائل الجسم)وتم حقن هذا المحلول عن طريق الوريد فإن الماء سوف يخرج من الخلايا من أجل تمديد المحلول مما يؤدي إلى تقلص هذه الخلايا.

بشكل عام يمكن تحويل المحاليل منخفضة الضغط الحلولي hypotonic بإضافة بعض المواد أهمها كلوريد الصوديوم وتحسب الكمية الدقيقة الواجب إضافتها بالاستناد إلى العلاقة التالية:

$$W = \frac{0.52 - a}{b}$$

حيث W وزن المادة الواجب إضافتها مقدرة بالغرام/100مل.

a درجة انجماد المحلول منخفض الضغط الحلولي قبل تعديله.

b درجة انجماد محلول 1% (وزن/حجم w/v) من المادة المستعملة لتعديل الضغط الحلولي.

مثال أول

إذا علمت أن انخفاض درجة انجماد محلول من كبريتات المورفين 1 % وزن/حجم هو° 0.08 م وأن انخفاض درجة انجماد محلول 1 % وزن/حجم من كلوريد الصوديوم هو . 0.576 فما هي كمية كلوريد الصوديوم بالغرام اللازم إضافتها إلى محلول كبريتات المورفين من أجل تحضير 50 مل محلول 1 % وزن/حجم متوازن الضغط الحلولي مع الدم؟

بتطبيق العلاقة السابقة نجد أن كمية كلوريد الصوديوم هي 0.7638 غرام 100 /مل أي أنه يجب حل0.5 غرام من كبريتات المورفين مع 0.3819 غرام من كلوريد الصوديوم في 50 مل من الماء المقطر للحصول على محلول متوازن الضغط الحلولي مع الدم.

مثال ثاني

ورد إلى الصيدلاني وصفة لتحضير 10 مل من محلول متوازن الضغط الحلولي من قطرة عينية0.5 % كلورامفينيكول .ما كمية كلوريد الصوديوم الازم إضافتها من أجل تحضير محلول متوازن الضغط الحلولي مع الدمع؟

بالعودة إلى دساتير الأدوية نجد أن انخفاض درجة انجماد محلول 1 % من الكلو ا رمفينيكول هي° 0.06 م، أي أن انخفاض درجة انجماد محلول 0.5 % هي° 0.03 م.

بتطبيق العلاقة السابقة نجد أن كمية كلوريد الصوديوم هي 0.8506 غرام 100 /مل، أي ما يعادل85.06 مغ 10 /مل.

نهاية المحاضرة السادسة

المحاضرة السابعة

المحاليل (2)

أهم المحلات المستعملة في الصيدلة

1. الماء

يتميز الماء ببعض الخواص المميزة أهمها:

- ترتبط جزيئات الماء بروابط هيدروجينية قوية مما يمنحها درجة غليان مرتفعة.
- ارتفاع ثابت العزل الكهربائي للماء مما يمنحها القدرة على عزل الشحنات المتعاكسة بسهولة كبيرة . هذا ما يفسر قدرة الماء على حل مختلف الأملاح.

يملك الغليسيرين ثابت عزل كهربائي مرتفع أيضاً، وبشكل عام كلما ازدادت قطبية المحل، كلما ازداد ثابت العزل الكهربائي له.

بشكل عام يكون الماء قادراً على حل المركبات القطبية وغير قادر على حل المركبات غير القطبية hydrophobic.

2. الكحولات

الإيتانول، هو ثاني أهم محل مستعمل في الصناعة الصيدلانية حيث تنحل الزيوت الطيارة والقلويدات والغليكوزيدات بشكل جيد في الكحول .يتميز الكحول بقدرته على تثبيط نمو الجراثيم والكائنات الحية الدقيقة المختلفة .تستعمل المزائج بين الماء والكحول بنسب مختلفة وتسمى hydroalcoholic solvents

الغليسيرين وهو محل جيد مستعمل في الصناعة الصيدلانية .يتميز الغليسيرين بتراكيز مرتفعة بخواصه الحافظة وهو قادر على حل العديد من الأملاح والببسين والمواد العفصية والصموغ والنشاء.

البروبلين غليكول، يستعمل كبديل عن الغليسيرين .وهو يمتزج مع الماء والأسيتون والكلوروفورم بكل النسب يستعمل أيضاً كمادة حافظة تمنع نمو الخمائر.

الكحول الإيزوبروبيلي، يملك خواص شبيهة بالإيتانول، لذا فهو يستعمل كبديل عنه في العديد من المستحضرات الصيدلانية .يفسر ذلك بأن الكحول الإيزوبروبيلي التجاري لا تتجاوز كمية الماء فيه1 % ، بينما تصل هذه الكمية في الكحول التجاري إلى .5 % يجب التنويه إلى أنه لا يمكن استعمال الكحول الإيزوبروبيلي في المستحضرات الداخلية الاستعمال.

بشكل عام كلما ازداد ثابت العزل الكهربائي للمحل كلما ازدادت قدرته على حل الأملاح المختلفة، يبين الجدول التالي انحلال ملحي يوديد البوتاسيوم وكلوريد الصوديوم في مختلف المحلات:

Table 13-2. Solubilities of Potassium Iodide and Sodium Chloride in Several Alcohols and Acetone[a]

Solvent	g KI/100 g Solvent	g NaCl/100 g Solvent	
Water	148	35.9	
Glycerin	...	8.3	(20°)
Propylene glycol	50	7.1	(30°)
Methanol	17	1.4	
Acetone	2.9		
Ethanol	1.88	0.065	
1-Propanol	0.44	0.0124	
2-Propanol	0.18	0.003	
1-Butanol	0.2	0.005	
1-Pentanol	0.089	0.0018	

[a] All measurements are at 25°C unless otherwise indicated.

بشكل عام لا يستعمل الإيتانول المطلق بشكل كبير في الصناعة الصيدلانية بل يستعاض عنه بمزائج الكحول مع الماء بنسب مختلفة، وبشكل عام يمكن حساب ثابت العزل الكهربائي للمزيج تقريبياً بالاعتماد على نسبة المزج، فمثلاً إذا حضرنا مزيج كحول :ماء 60:40 يمكن حساب ثابت العزل الكهربائي من العلاقة التالية:

$$\varepsilon_{(\text{mixture})} = 0.6\left(\varepsilon_{(\text{alcohol})}\right) + 0.4\left(\varepsilon_{(\text{water})}\right)$$
$$\varepsilon_{(\text{mixture})} = 0.6(25) + 0.4(80) = 47$$

تبلغ القيمة الحقيقية لثابت العزل الكهربائي للكحول 60% القيمة 43 وهي قريبة جداً من القيمة التقريبية الناتجة عن العلاقة السابقة.

يملك الغليسيرين ثابت عزل كهربائي 46 وهي قريبة من قيمة ثابت العزل الكهربائي للكحول 60% وبالتالي يمكن التنبؤ بأن انحلالية ملح ما (مثل كلوريد الصوديوم...) في الغليسيرين يجب أن تكون مساوية لانحلاليته في الكحول 60%، وبالحقيقة فإن انحلالية كلوريد الصوديوم في الغليسيرين هي 8.3 غرام/100غرام وانحلاليته في الكحول 60% هي 6.3 غرام/100غرام. وتكون النتيجة أكثر مطابقةً في حال تمت المقارنة بين w/v وليس w/w.

على الرغم من أن ثابت العزل الكهربائي قادر على تفسير قدرة مزيج من المحلات على حل الأملاح المتشردة، إلا أنه لا يستطيع تفسير قدرة هذه المزائج على حل المركبات غير المتشردة (غير القطبية). بشكل عام تسطيع مزائج المحلات cosolvent systems زيادة انحلالية المركبات غير المتشردة في المحلات القطبية وذلك من خلال زيادة الأنتروبي.

ملخص هام حول الانحلالية

بداية يجب الانتباه إلى أن الانحلالية تتعلق بالعديد من العوامل المتغيرة بشكل مستمر وبالتالي هناك العديد من الحالات التي تستثنى من هذه الخواص العامة للانحلالية:

- كلما ازداد التشابه في البنية بين المادة المنحلة والمحل كلما ازدادت الانحلالية من مبدأ أن الشبيه يحل شبيهه like dissolve like فمثلاً يكون الفينول غير منحل تقريباً في إيتر البترول بينما يكون شديد الانحال في الغليسيرين.
- تنحل المركبات العضوية الحاوية على مجموعات قطبية نتيجة تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء من أهم هذه المجموعات القطبية SO_3H، NH_2، CO، NO_2، OH،COOH. وبالمقابل لا تنحل المركبات ضعيفة القطبية في الماء ومنها مركبات الفحوم الهيدروجينية وكلما ازداد طول السلسلة الكربونية كلما انخفضت الانحلالية.

بشكل علم فإن إدخال ذرة هالوجين إلى المركب يخفض من انحلاليته لأن ذلك يؤدي إلى زيادة الوزن الجزيئي للمركب بدون التأثير في خواصه القطبية.

- كلما ازداد عدد المجموعات القطبية في المركب كلما ازدادت الانحلالية(بشرط عدم التأثير في بقية بنية الجزيئة)، فمثلاً يكون البيروغالول أكثر انحلالاً في الماء من الفينول.

كما أن مكان توضع هذه المجموعات في الجزيئية يؤثر في انحلاليتها فمثلاً يكون الريزورسينول (m-dihydroxybenzene) أكثر انحلالاً من الكاتيشول (o-dihydroxybenzen) ويكون الكاتيشول أكثر انحلالاً من الهيدروكينون (p-dihydroxybenzen).

- تكون المتماثرات والمركبات مرتفعة الوزن الجزيئي قليلة الانحلال بشكل عام.
- بشكل عام تكون المركبات العضوية مرتفعة درجة الانصهار قليلة الانحلال .يمكن تفسير ذلك بأن درجة الانصهار ترتبط بالقوى بين الجزيئات وهي نفس القوى التي تمنع تبعثر المادة المنحلة ضمن المحل.
- تكون المركبات cis أكثر انحلالاً من المركبات trans .

Table 13-3. Demonstration of Solubility Rules

Chemical Compound	Solubility[a]
Aniline, $C_6H_5NH_2$	28.6
Benzene, C_6H_6	1430.0
Benzoic acid, C_6H_5COOH	275.0
Benzyl alcohol, $C_6H_5CH_2OH$	25.0
1-Butanol, C_4H_9OH	12.0
t-Butyl alcohol, $(CH_3)_3COH$	Miscible
Carbon tetrachloride, CCl_4	2000.0
Chloroform, $CHCl_3$	200.0
Fumaric acid (*trans*-butenedioic acid)	150.0
Hydroquinone, $C_6H_4(OH)_2$	14.0
Maleic acid, *cis*-butenedioic acid	5.0
Phenol, C_6H_5OH	15.0
Pyrocatechol, $C_6H_4(OH)_2$	2.3
Pyrogallol, $C_6H_3(OH)_3$	1.7
Resorcinol, $C_6H_4(OH)_2$	0.9

[a] Milliileters of mL of water required to dissolve 1 g of solute.

الطرق المستعملة لزيادة انحلال المركبات ضعيفة الانحلال

تعاني العديد من المركبات الدوائية من انخفاض توافرها الحيوي بسبب قلة انحلالها في الأوساط المائية .يمكن الاستعانة بالعديد من الطرق من أجل تحسين انحلالية هذه المركبات منها:

- التحكم بدرجة حموضة الوسط من خال استعمال حموض قوية أو أسس قوية أو استعمال المحاليل الموقية Buffers.
- استعمال المحلات المساعدة على الانحلال cosolvents.
- استعمال العوامل الفعالة على السطحsurfactants.
- تشكيل المعقدات complexation.
- التحكم في حالة المواد الصلبة solid state manipulation.

التحكم بدرجة حموضة الوسط

إن أغلب المركبات الدوائية هي حموض عضوية ضعيفة أو أسس عضوية ضعيفة .عندما تحضر هذه المركبات بشكل صيدلاني أو تدخل إلى العضوية الحية فإن جزءاً منها يتفكك إلى شوارد يكون أكثر انحلالاً في الأوساط المائية، وتتعلق درجة حموضة الوسط في هذه الحالة بدرجة تفكك هذه المركبات الدوائية.

الأسس الضعيفة :مثل الأمينات.

الحموض الضعيفة :مثل الحموض الكربوكسيلية والإميدات والسلفوناميدات والفنولات والثيولات والإنولات.

يمكن من خال ضبط درجة حموضة الوسط باستعمال حموض قوية أو أسس قوية زيادة عدد الشوارد المتشكلة وبالتالي تحسين الانحلالية.حيث يمكن من خال إضافة الحمض القوي أو الأساس القوي إلى الوسط توجيه التفاعل نحو تشكل عدد أكبر من الشوارد.

بالنسبة للمركبات الدوائية التي تعتبر أسس ضعيفة، تستعمل الحموض القوية من أجل توجيه التفاعل نحو التشرد الكامل للأساس الضعيف في الوسط المائي.

وبالعكس تستعمل الأسس القوية من أجل جعل تشرد الحموض الضعيفة كاملاً في محاليلها المائية.

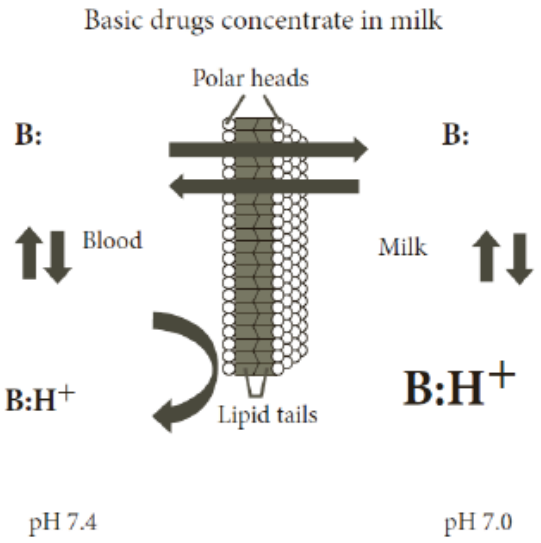
تكمن الفكرة من استعمال المحاليل الموقية لتحسين انحال المركبات الدوائية قليلة الانحلال من خلال الحفاظ على درجة الحموضة المثلى لتشرد هذه المركبات الدوائية.

من بين المركبات الدوائية التي يتم تحضيرها باستعمال محاليل موقية نذكر سلفات الأميكاسين التي تحضر باستخدام وقاء سيترات درجة حموضته 3.5-5.5 ، والميدازولام هيدروكلورايد باستعمال وقاء درجة حموضته 3. بشكل عام فإن أغلب المركبات الدوائية التي تتشرد بدرجة حموضة بين 2-8 تحضر باستعمال محاليل موقية.

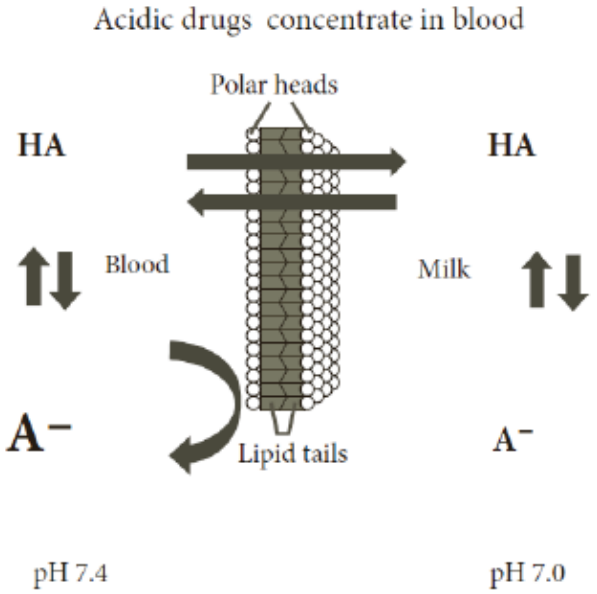
تطبيق دوائي:

هل يمكن استعمال البسودوافدرين عند الأم المرضع، أي هل يمكن للدواء أن يعبر من البلازما إلى حليب الأم؟

إذا علمت أن البسودوافدرين مركب قلوي ودرجة حموضة البلازما 7.4 ، بينما درجة حموضة حليب الأم7.



بما أن حليب الأم أقل درجة حموضة من البلازما أي أن الكمية المتشردة من الدواء في حليب الأم أكبر من الكمية المتشردة في البلازما وبالتالي انحلاله في حليب الأم أكبر أي أن الدواء ينتقل إلى حليب الأم ولا يجوز استعمال هذا الدواء عند المرضعات.

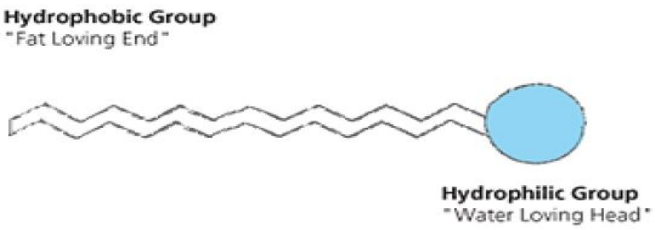


استعمال المحلات المساعدة إلى الانحلال

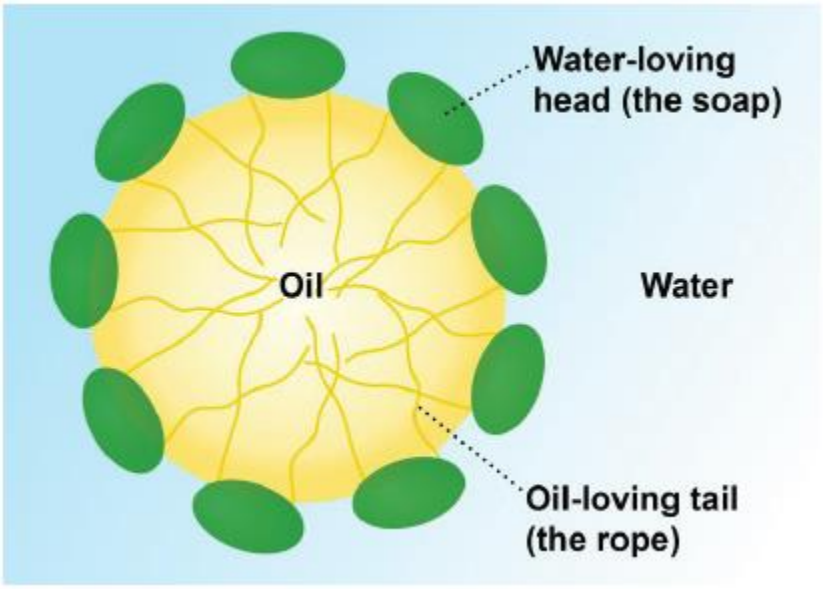
إن أحد أهم الطرق المستعملة لزيادة الانحلال تكمن في استعمال مزيج من الماء مع محلات عضوية قابلة للامتزاج مع الماء .يعتمد المبدأ على أن ضعف انحلال المادة الدوائية في الماء يعود إلى الاختلاف الكبير في القطبية بين المركب الدوائي والماء، وبالتالي فإن إضافة محل آخر للماء يخفض من قطبيته ويقلص الفارق في القطبية بين المحل والمادة الدوائية يساهم في زيادة الانحال .يستعمل لهذا الغرض مزيج الماء(ثابت العزل الكهربائي= 78)، مع الإيتانول(ثابت العزل الكهربائي=24)، أو بروبلين الغليكول(ثابت العزل الكهربائي= 32)، أو الغليسيرين(ثابت العزل الكهربائي=42) فمثلاً يحضر الكلور ديازيبوكسيد باستعمال البروبلين غليكول25 % ، الديازيبام باستعمال 10 % إيتانول مع 40 % بروبلين غليكول، والديجوكسين باستعمال 10 % إيتانول مع40 % بروبلين غليكول.

استعمال العوامل الفعالة على السطح

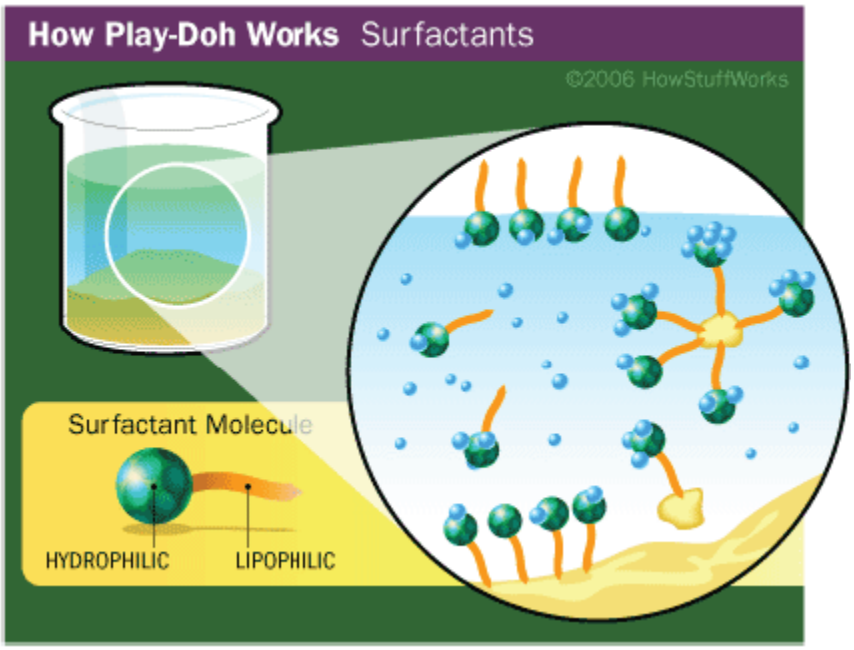
إن العوامل الفعالة على السطح هي مركبات تحوي جزءاً قطبياً محباً للماء وآخراً غير قطبياً كاره للماء.



تعمل هذه المركبات على تشكل المذيلات.



حيث تتبعثر المواد الصلبة غير القطبية ضمن هذه المسيلات المتشكلة ويزداد انحلالها.



بشكل عام يجب استعمال المواد الفعالة على السطح بتراكيز كبيرة فوق التركيز الحدي لتشكل المسيلات CMC من أجل تحسين الانحلال بشكل جيد وملموس .كما أن تمديد المحلول سوف يؤدي إلى ترسب المواد المنحلة نظراً لانخفاض تركيز العوامل الفعالة على السطح نتيجة التمديد إلى ما دون التركيز الحدي لتشكل المسيلات.

بشكل عام لا تستعمل هذه الطريقة لتحضير الأشكال الصيدلانية التي تستعمل عن طريق الفم، لأن التراكيز اللازم استعمالها من المواد الفعالة على السطح لتحسين الانحلال كبيرة وتترافق مع العديد من التأثيرات الجانبية.

تشكيل المعقدات

يمكن من خال تشكيل معقد بين جزيئات المادة الدوائية ومادة أخرى زيادة انحلالية المادة الدوائية قليلة الانحلالية.

يتم ذلك بآليتين مختلفتين:

- تعتمد الآلية الأولى على تشكيل معقدات متراصة stacking complex بين المادة الدوائية والمادة الثانية المشكلة للمعقد بحيث ترتبط هذه المادة مع المجموعات غير القطبية في المادة الدوائية ويمنعها من التماس مع الماء.

تسمى هذه الطريقة في بعض الأحيان طريقة اشتقاق المركبات الدوائية drug derivatization، حيث يمكن للإنزيمات أو إفرازات الجسم الأخرى أن تحطم هذا الارتباط من أجل تحرير المادة الدوائية .تتميز هذه الطريقة بأنها لا تستعمل فقط من أجل تحسين انحلال المركب الدوائي، بل تستعمل أيضاً من أجل الإقلال من انحلال بعض المركبات وبالتالي إطالة تأثيرها الدوائي، كما تستعمل مع المركبات الدوائية التي تتميز بطعمها المر حيث يتأخر انحلال المركب الدوائي إلى ما بعد مروره من الفم، كذلك يمكن الاستفادة من هذه الطريقة لتقليل كمية المادة الدوائية الحساسة في المحلول وبالتالي إطالة فترة ثبات المستحضر الصيدلاني.

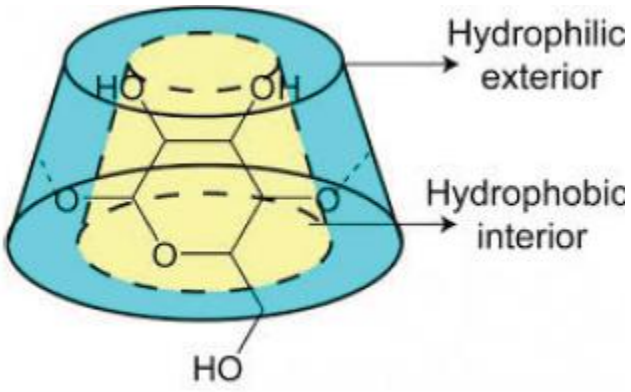
من أهم المجموعات التي يمكن اشتقاقها نذكر المجموعات الهيدروكسيلية، المجموعات الكربوكسيلية، الحموض الأمينية الأولية والثانوية.

تسمى هذه المركبات بطلائع الأدوية pro grug لأنها بشكلها المعقد غير فعالة دوائياً ولابد من تحطيم هذا المعقد لتحرير المركب الدوائي الفعال حيوياً.

تعتمد الآلية الثانية على تشكيل معقدات تضمين inclusion complex ، بحيث تتوضع المادة الدوائية داخل تجويف المادة المشكلة للمعقد .يجب أن تتميز المواد المستعملة لتشكيل المعقدات باحتوائها على بنية

داخلية كارهة للماء وبنية خارجية محبة للماء، ومن بين أهم المواد المستعملة لتشكيل المعقدات نذكر السيكلودكسترين cyclodextrines.

يعتبر السيكلودكسترين متماثر للغلوكوز الذي يتميز بانحلاله الجيد في الماء، كما يحوي تجويف كبير قادر على احتجاز المركبات غير القطبية .يتواجد السيكلودكسترين بثلاث أشكال هي α و ß و γ ، يستعمل السيكلودكسترين بشكل كبير لزيادة انحلال المركبات الستيروئيدية.

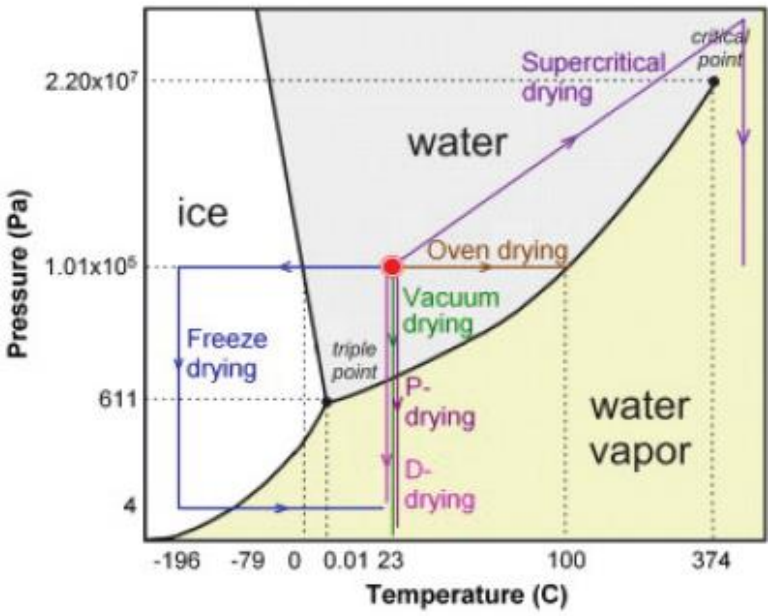


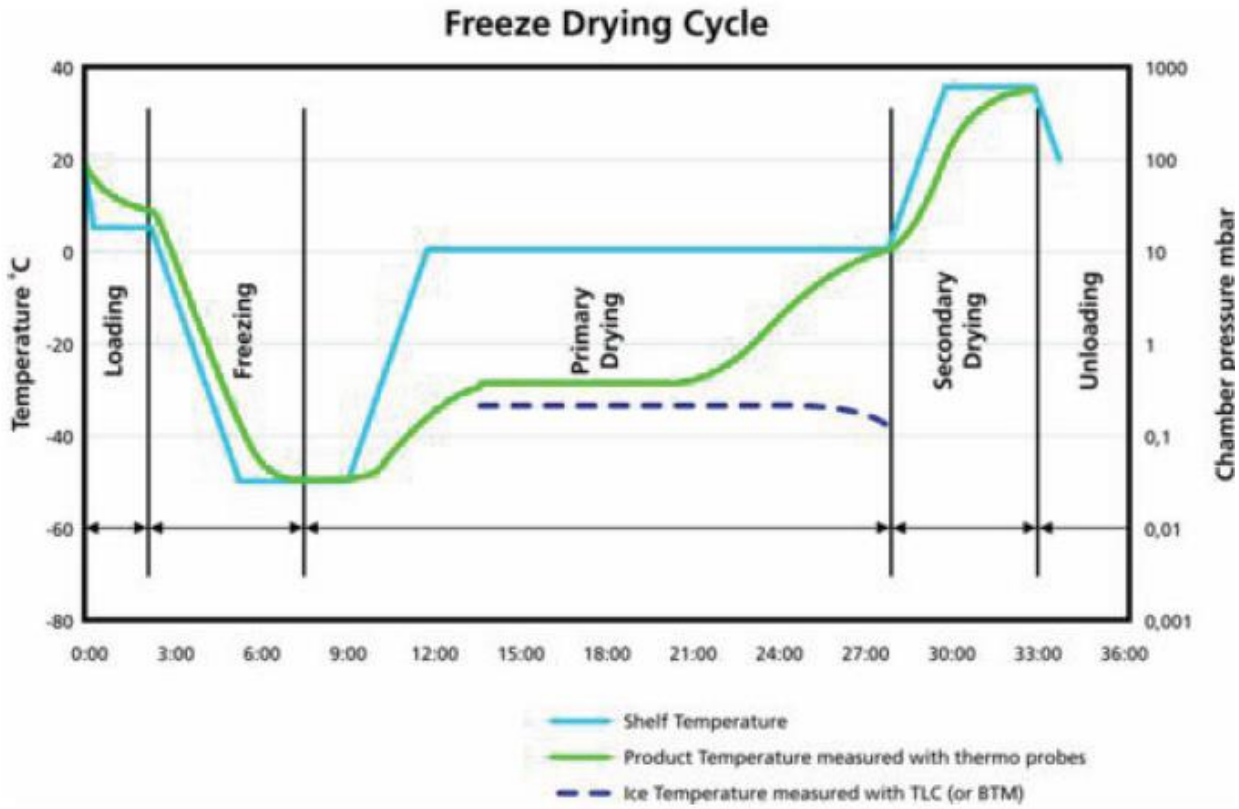
التحكم في حالة المواد الصلبة

يسمح تخفيض قوى التجاذب بين جزيئات المواد الصلبة بتحسين انحلالها، ويمكن أن يتم ذلك من خال تحضير أجسام صلبة ذات درجات انصهار منخفضة مما يؤدي إلى تحسين انحلاليتها وتوافرها الحيوي . بشكل عام تتميز الأشكال الصلبة الأقل ترتيباً بانخفاض درجات انصهارها مثل المواد الصلبة عديمة الشكل . كما يسمح تحضير مزائج eutectic mixtures بخفض درجة انصهار المواد الصلبة مما يزيد من انحلالها

هناك العديد من الطرق التي يمكن اتباعها لتحضير مواد صلبة عديمة الشكل تعتمد على أحد مبدأين هما التبخير co-evaporation.أو الترسيب co-precipitation .

- **الترسيب** :يمكن الحصول على مواد صلبة عديمة الشكل من خال التحكم في الزمن بحيث لا يتم ترك الوقت الكافي للجزيئة حتى تنتظم، يشمل ذلك إجراء الترسيب السريع للمادة الصلبة من المحل من خلال التبريد السريع.
- **التبخير**: مثل استعمال التجفيد lyophilization لتحضير المواد الصلبة، حيث يتم خال هذه العملية إجراء تجميد سريع للعينة السائلة الحاوية على المادة الصلبة المنحلة ومن ثم يتم تعريضها للتخلية vacuum مما يسمح بتبخير الماء في درجات حرارة منخفضة .تتميز المواد الصلبة المتشكلة بأنها عديمة الشكل amorphous . وذات مسامات عالية وسطح نوعي مرتفع.





توزع المادة الدوائية بين محلين غير قابلين للامتزاج

كأبسط مثال عن ذلك توزع المادة الدوائية بين طور مائي والأوساط الحيوية الزيتية.

إذا تم وضع محلين غير قابلين للامتزاج بتماس مع بعضهما البعض وكان أحدهما يحوي على مادة منحلة (لكنها تتميز قابلة للانحلال في كلا المحلين بنسب مختلفة)فإن المادة ستتوزع بين الطورين .يتم هذا التوزع وفقاً لمعامل التوزع partition coefficient الذي يعرف بأنه نسبة انحلالية المادة في الطورين الزيتي Co إلى انحلاليتها في الطور المائي C_W.

$$P = Co/Cw$$

يتم التعبير عن عامل التوزع عادةً باللوغاريتم العشري log P ، فكلما ازدادت قيمة اللوغاريتم العشري كلما ازدادت انحلالية المادة في الطور الزيتي.

يتم حساب عامل التوزع لمختلف المواد الدوائية بالاعتماد على استعمال الأوكتان كطور لامائي، كما تم استعمال الإيزوبوتانول أو الهكسان في بعض التجارب الأخرى.

انتشار المادة الدوائية في المحلول

تنتشر المواد الدوائية بشكل تلقائي من المناطق مرتفعة الكثافة في المحلول إلى المناطق الأقل تركيزاً .تعطى سرعة الانتشار بعلاقة فيك fick's first law:

$$J = -D\ (d_c/d_x)$$

حيث J هي سرعة انتشار المادة الدوائية، dc/dx يعبر عن تدرج التركيز، D هو عامل الانتشار. تدل الإشارة السالبة في العلاقة السابقة إلى أن الانتشار يتم في اتجاه تخفيض التركيز.

لخاصة انتشار المواد الدوائية أهمية في الصيدلة حيث أنها تحدد مقدار انحال المادة الدوائية وانتشارها عبر الأغشية الحيوية وعبر الأنسجة المختلفة مثل الجلد.

نهاية المحاضرة السابعة