

المحاضرة الثامنة

علم الحركة الكيميائية

مقدمة عامة عن البحث

يعد علم الحركة الكيميائية من أهم الأبحاث الكيمياء الفيزيائية الصيدلانية الذي يعطينا بعض العناصر الإجابة عن السؤال " كيف تحدث التفاعلات الكيميائية؟!"

وسوف نتعرف في هذا البحث عن عدة مفاهيم رئيسية من أهمها:

1. مفهوم سرعة التفاعل.
2. مفهوم رتبة التفاعل :دراسة كل رتبة من رتب التفاعل مع قوانينها وتطبيقاتها.
3. العوامل المؤثرة في سرعة التفاعل.
4. التخربات الكيميائية التي تحدث بالأدوية.
5. طرق الوقاية من الأكسدة والحلمهة (بالتخزين والتصنيع)

أهمية علم الحركة الكيميائية في مجال الصيدلة

- نحتاج علم الحركة منذ البدء بعملية تحضير الدواء وإجراء التفاعلات اللازمة لتصنيع المادة الأولية كي نعلم آلية التفاعل وسرعته والعوامل المؤثرة في سرعته، فيصبح بإمكاننا التدخل في أي مرحلة لتسريعه، مثال:

إذا كان التفاعل بناءً ← نقوم بتسريعه.

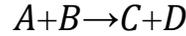
إذا كان التفاعل تخريب ← نقوم بتثبيطه.

- كي نحصل على المادة الدوائية بوفرة مما يزيد الإنتاج.
- بعد الحصول على المادة الدوائية تأتي مرحلة وضعها في المستحضر الصيدلاني المناسب مما يتوجب علينا معرفة شروط الثبات المثلى لهذه المادة ضمن هذا المستحضر كي لا تتفكك، مثل: ال pH ، المحل المناسب، التركيز المناسب من المادة ... إلخ
- ثم بعد تحضير المادة الدوائية ووضعها في الشكل الصيدلاني المناسب تأتي مرحلة وضع هذا الدواء على الرف، فمن مهامنا كصيادلة معرفة تاريخ صلاحية الدواء (عمر الدواء على الرف shelf life ، العمر النصفي، معرفة العوامل الخارجية المؤثرة على تخرب الدواء (الحرارة، بالرطوبة، الضوء .. إلخ) حتى نعلم كيفية حفظه وتخزينه.
- ولمعرفة عمر الدواء على الرف (تاريخ صلاحيته) يجب معرفة الزمن اللازم لتخربه وآلية التخرب، ولتعيين هذا الزمن يلزم معرفة رتبة التفاعل الحاصل، فكل رتبة من الرتب قوانين خاصة لا يمكن تطبيقها على سواها.

سرعة التفاعل Rate of Reaction

من أهم الصفات التي تميز تفاعل عن آخر هي سرعة التفاعل فمثلاً تفاعل انفجار الديناميت سريع جداً على عكس تفاعل تشكل الصدأ على الحديد والذي هو بطيء جداً.

ليكن لدينا التفاعل:



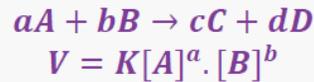
تكون سرعة هذا التفاعل عبارة عن تناقص تراكيز المواد المتفاعلة أو تزايد تراكيز المواد الناتجة خلال واحدة الزمن.

نستطيع القول أن السرعة هي عدد الجزيئات الغرامية التي تنقص من A أو B ، أو عدد الجزيئات التي تزيد عند C و D خلال واحدة الزمن.

$$v = \frac{-d[A]}{dt} = \frac{-d[B]}{dt} = \frac{+d[C]}{dt} = \frac{+d[D]}{dt}$$

حيث \pm تدل على زيادة أو نقصان.

أما حسب قانون فعل الكتلة mass law action فإن سرعة أي تفاعل تتناسب مع تركيز المواد المتفاعلة مرفوعاً كل منها إلى قوة تعادل عدد الجزيئات الداخلة في التفاعل.



حيث K ثابتة سرعة التفاعل Rate Constant ، وهي نوعية في حال كانت شروط التفاعل ثابتة ونسميها Specific Rate Constant ، تتغير بتغير الشروط مثل (المحل ودرجة الحرارة والتراكيز).

رتب التفاعل Order of Reaction

من القانون السابق (قانون فعل الكتلة) إذا رسمنا الخط البياني لتغيرات السرعة بتغير التراكيز الداخلة في التفاعل نجد أنها علاقة خطية ، وجميع المواد التي تشكل خطية المستقيم يكون لها علاقة برتبة التفاعل.

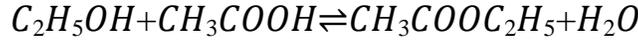
في التفاعل السابق كانت عبارة السرعة هي

$$V=K[A]^a.[B]^b$$

نقول أن التفاعل من الرتبة a بالنسبة للمادة المتفاعلة A ، ومن الرتبة b بالنسبة لـ B ، ومن الرتبة a+b بالنسبة للتفاعل ككل.

مثال:

تفاعل الايتانول مع حمض الخل لينتج خلات الايتيل:



وتكون السرعة

$$v = k[CH_3COOH] \cdot [C_2H_5OH]$$

فنكون عبارة السرعة هي

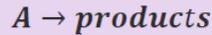
$$\frac{-d[CH_3COOH]}{dt} = \frac{-d[C_2H_5OH]}{dt} = \frac{+d[CH_3COOC_2H_5]}{dt}$$

نرى أن التفاعل من الرتبة الأولى بالنسبة لحمض الخل ومن الرتبة الأولى بالنسبة للايتانول ومن الرتبة الثانية بالنسبة للتفاعل ككل.

المثال السابق مثال بسيط، حيث لا يمكننا في كل التفاعلات تحديد الرتبة مباشرة ولتحديدها سنتعرف على قوانين رتب التفاعل.

1. تفاعلات الرتبة الصفر zero order reaction:

أهم ما يميز هذه التفاعلات أن سرعتها ثابتة وليس لها علاقة بتراكيز المواد المتفاعلة، وهي الرتبة الوحيدة التي تتفرد بهذه الميزات.



✦ السرعة ثابتة مهما كان التركيز $V = K$

$$-\frac{d[A]}{dt} = K$$

$$d[A] = -Kdt$$

نجري:

$$\int_{A_0}^A d[A] = -K \int_0^t dt$$

$$A - A_0 = -Kt$$

نتخلص من إشارة السالب:

$$A_0 - A = +Kt$$

حيث:

A: التركيز المتبقي بلحظة معينة t.

A₀: التركيز الابتدائي.

t: الزمن المتبقي للتفاعل.

K: ثابتة سرعة التفاعل النوعية.

يمكّننا القانون السابق من إيجاد قيمة K حسابياً، أما لحسابها بيانياً نرى أن المعادلة السابقة يمكن كتابتها بالشكل $A = A_0 - Kt$

وهي معادلة مستقيم بين A و t لا يمر بالمبدأ إلا إذا كانت $A_0 = 0$ ، ويمر بالنقطة A_0 وميله يساوي -K. الخط المستقيم يدل على تغيرات التركيز المتبقي بتغير الزمن

**حساب نصف العمر للمادة: Half Time**

نصف العمر: هو الزمن اللازم لإنهاء نصف التفاعل.

وجد العلماء أن حساب الزمن اللازم لانتهاء التفاعل يكون بلا معنى بسبب الاضطراب أحياناً للانتظار سنين طويلة حتى ينتهي التفاعل (بعض التفاعلات بطيئة جداً) لذا أصبحوا يحسبون الأعمار الجزئية مثل العمر على الرف، ونصف العمر وهو الزمن اللازم لتفاعل 50% من المادة المتفاعلة أو بمعنى آخر الزمن اللازم لإتمام نصف التفاعل.

• يتم حساب نصف العمر من القانون التالي:

$$A_0 - A = +Kt_{\frac{1}{2}}$$

وفي منتصف التفاعل يكون التركيز المتبقي يساوي نصف التركيز البدئي:

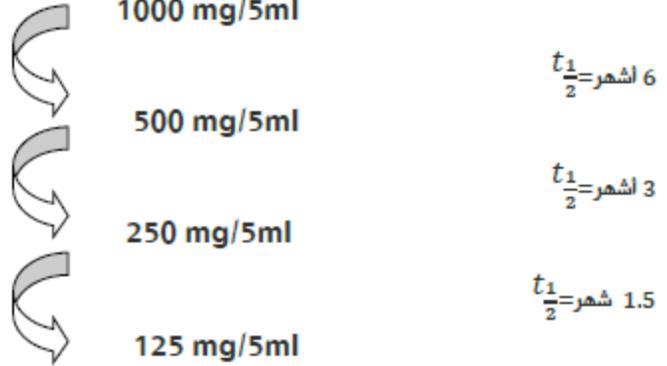
$$A_0 - \frac{A_0}{2} = k \cdot t_{\frac{1}{2}}$$

$$t_{1/2} = \frac{A_0}{2k}$$

حيث العلاقة بين A_0 و $t_{1/2}$ علاقة طردية ، اي ان:

عمر النصف في الرتبة صفر يتعلق بالتركيز البدئي.

مثال: تركيز شراب أطفال بدئي 1000 mg/5ml



ملاحظة: بما أن تناقص التركيز مع الزمن خطي فإن التفاعل ملتصبي.

استنتاج واحدة k في تفاعلات الرتبة صفر:

$$-d[A] = K \cdot dt$$

$$k = \frac{-d[A]}{dt}$$

$$k = \frac{\text{mol/L}}{\text{sec}}$$

واحدة k هي $\text{mol.l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

ملاحظة هامة جدا

واحدة k والتي تساوي $\text{mol.l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ليست ثابتة دائماً. أي أن واحدة التركيز ممكن أن تكون (mol.l^{-1} , $\text{g}/100\text{ml}$, $\text{mg}/100\text{ml}$...). وكذلك بالنسبة لواحدة الزمن.. ممكن أن تكون (بالثانية، ساعة، شهر، يوم، سنة...)
 ← في مسائل الحركية لا نحول ولا نغير الواحدات نهائياً، بل نستخدمها كما هي معطاة.

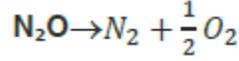
مثال: واحدة k في المثال السابق (شراب الأطفال):

$$K = 0.01 \text{mg} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot (\text{شهر})^{-1}$$

أهم تفاعلات الرتبة صفر:

• أغلب التفاعلات التي تجري على سطوح الأجسام الصلبة هي تفاعلات من الرتبة صفر.

مثل: تفكك N_2O على مسحوق من الذهب ليعطي الأوكسجين والنروجين.

**مثال (1):**

إذا بدأنا بتركيز 0.85 g/ml وحسبت k فكانت 0.0064 g/ml.h أحسب $t_{1/2}$ لهذا التفاعل.

الحل: واحدة k تدلنا على أن التفاعل من الرتبة 0

$$t_{1/2} = \frac{A_0}{2k} = \frac{0.85}{2(0.0064)} = 66.4 \text{ h}$$

مثال (2)

ليكن لدينا 1.5 mol من غاز ما.. يتفكك هذا الغاز بثابتة سرعة، $k = 0.001 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

احسب الزمن اللازم حتى ينخفض التركيز (% 50 أي عمر النصف).

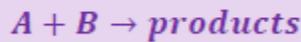
الحل:

إن واحدة k تدلنا على أن التفاعل من الرتبة صفر ← لذلك نطبق قانون الرتبة صفر.

$$t_{1/2} = \frac{A_0}{2K} = \frac{1.5}{2(0.001)} = 1.50.002 = 750 \text{ h}$$

2. تفاعلات الرتبة الأولى First order reaction:

هو التفاعل الذي تتعلق سرعته مباشرة مع تركيز مادة واحدة فقط من المواد المتفاعلة أي أن المواد الأخرى لا تؤثر على السرعة مهما تغير تركيزها.



فمثلا إذا أردنا زيادة سرعة التفاعل نزيد تركيز المادة A حيث أنه مهما زدنا تركيز المادة B لا تتأثر السرعة، (أي أن التفاعل من الرتبة صفر بالنسبة لـ B).

$$V = K[A]$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = K[A]$$

$$-\frac{d[A]}{[A]} = K dt$$

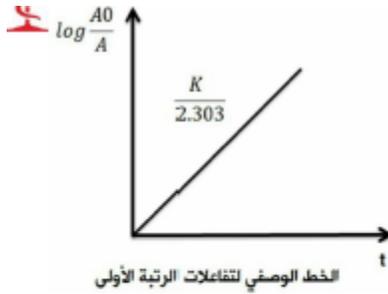
$$-\int_{A_0}^A \frac{d[A]}{[A]} = K \cdot \int_0^t dt$$

$$-Ln \frac{[A]}{[A_0]} = Kt$$

لإلغاء إشارة الناقص نقلب الكسر:

$$Ln \frac{[A_0]}{[A]} = Kt$$

$$\rightarrow \log \frac{A_0}{A} = \frac{kt}{2.303}$$



نستطيع من هذا القانون إيجاد قيمة k حسابياً، ولحساب K بيانياً:

هذه المعادلة $\log \frac{A_0}{A} = \frac{kt}{2.303}$ هي معادلة مستقيم يمر من المبدأ، وميله $\frac{k}{2.303}$

وهي تعبر عن العلاقة بين t و $\log \frac{A_0}{A}$.

ملاحظة:

الخطوط البيانية الوصفية (التي يمكن من خلالها حساب k) (المحاور الأفقية تعبر دائماً عن الزمن، أما المحاور العمودية تتعلق بالتركيز).

حساب عمر النصف:

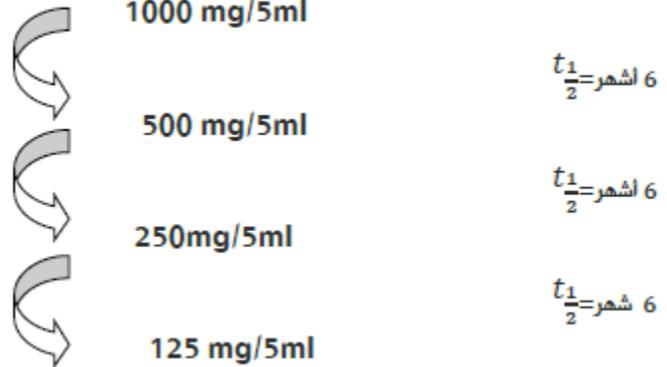
$$A = \frac{A_0}{2} \text{ حيث } \ln \frac{[A_0]}{[A]} = Kt \text{ انطلاقاً من القانون}$$

$$\rightarrow Kt_{1/2} = \ln 2 \rightarrow t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \ln \frac{A_0}{A_0/2} = Kt_{1/2}$$

$$\rightarrow t_{1/2} = \frac{0.693}{k} = \text{constant}$$

إذاً: أهم ما يميز تفاعلات الرتبة الأولى أن نصف العمر ثابت، وليس له علاقة بالتركيز البدئي

مثال: تركيز شراب أطفال بدئي 1000 mg/5ml:



ملاحظة: دائماً عندما نتحدث عن أي عنصر في الطبيعة ونذكر أن له عمر نصف ثابت يكون تفكك هذا العنصر من الرتبة الأولى، ومن العناصر المعروفة أن لها عمر نصف ثابت هي العناصر المشعة وواحدة النشاط الإشعاعي هي الكوري.

تفكك عنصر مشع ↔ تفاعل من الرتبة الأولى.

استنتاج واحدة k في تفاعلات الرتبة الأولى:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A] \rightarrow k = \frac{d[A]}{[A] \cdot t} \rightarrow k = \frac{\text{mol/l}}{\frac{\text{mol}}{\text{l}} \cdot \text{s}}$$

← واحدة k لتفاعلات الرتبة الأولى هي مقلوب الزمن ($\text{min}^{-1}, \text{day}^{-1}, \text{sec}^{-1}$).

يحتوي محلول دوائي 500ml/Iu عند التحضير ، تم تحليله بعد 40 يوم، فوجد أنه يتبقى 300ml/Iu فإذا افترضنا أن التخرب من الرتبة الأولى ففي أي وقت سوف يتخرب نصف التركيز الأساسي (احسب عمر النصف).

الحل:

بما أن التفاعل من الرتبة الأولى نقوم بتطبيق قوانين الرتبة الأولى..
لحساب عمر النصف يجب حساب k أولاً..

$$\text{Log} \frac{A_0}{A} = \frac{K \cdot t}{2.303}$$

$$\text{Log} \frac{500}{300} = \frac{K(40)}{2.303}$$

$$k = 0.128 \text{ DAY}^{-1}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{0.128} = 5.42 \text{ DAY}$$

3. الرتبة صفر الكاذبة Pseudo zero order reaction:

تطبق قوانينها على المعقدات فقط، وهي نفسها قوانين الرتبة صفر.

- نلجأ إلى صنع المعقدات في حال كانت المادة:
- ذات انحلالية ضعيفة.
- تتخرب بسرعة عند الانحلال (عند تعليقها نخفف من تخربها أي نزيد الثباتية).

في المعقدات يتخرب الجزء المنحل من المادة بتفاعل من الرتبة الأولى، وينحل جزء من المادة المعقدة ليعوض الجزء الذي تخرب من المادة، وكأن تركيز المادة المنحلة أصبح ثابتاً (كمية المادة المنحلة تبقى ثابتة بالرغم من تفككها وتخربها مع الزمن وذلك لأن المادة المعقدة في المحلول تعمل عمل خزان أو مستودع مسؤل عن الثبات).

• لدينا في تفاعلات الرتبة الأولى $K[A]$ = السرعة

• وبما أن التركيز أصبح ثابتاً ← $K[A]$ = ثابت

وتسمى K_{app} الظاهرية (Apparent) أو تدعى K^0

وبالتالي:

$$V = K_{app}$$

لذلك نطبق عليها قوانين تفاعلات الرتبة صفر.

♦ لحساب K_{app} نطبق القانون:

$$K_{app} = k[A]$$

حيث: K ثابتة السرعة لتفاعل الرتبة الأولى.

$[A]$ تركيز المادة المنحلة (التي تتخرب).

مسألة

في وصفة لتحضير الأسبرين السائل تركيزه $6.5g/100ml$ علماً أن انحلال الأسبرين بالدرجة $25^\circ C$ هي $0.33g/100ml$ ، وثابتة سرعة تخربه من الرتبة الأولى $K_1 = 4.5 \times 10^{-6} sec^{-1}$

والمطلوب:

1. احسب ثابتة سرعة التفاعل من الرتبة صفر K_{app} واحسب العمر النصفى لهذا المستحضر.
2. حدد عمر السائل المعلق الموصوف عندما يتخرب منه 10% ويتبقى 90% من التركيز البدئي (shelf life) في الدرجة $25^\circ C$.

الحل:

$$1) K_{app} = k[A] \rightarrow K_{app} = 4.5 \times 10^{-6} \times 0.33 = 1.5 \times 10^{-6} g/100ml. sec^{-1}.$$

$$T_{1/2} = A_0/2K = 6.5/2(1.5 \times 10^{-6}) = 2.16 \times 10^6 sec$$

$$2) A_0 - A = k. t_{90} \rightarrow A_0 - 0.9A_0 = K. t_{90} \rightarrow 0.1A_0 = K. t_{90} \rightarrow \\ 0.1 \times 6.5 = 1.5 \times 10^{-6} \times t \\ \rightarrow t = 4.3 \times 10^5 sec$$

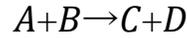
نهاية المحاضرة الثامنة

المحاضرة التاسعة

الحركية الدوائية 2

4. تفاعلات الرتبة الثانية second order reaction

هي التفاعلات التي تتعلق سرعتها بتركيز مادتين من المواد المتفاعلة
ليكن لدينا التفاعل التالي:



• نميز حالتين:

$$[B] \neq [A] \quad V = K \cdot [A] \cdot [B]$$

فتكون السرعة متعلقة بكل من A و B ، وهذه الحالة قوانينها معقدة (لن ندرسها الآن).

$$[B] = [A] \quad V = K \cdot [A]^2$$

القانون: (غير مطالبين بالاستنتاج)

$$\frac{1}{A} - \frac{1}{A_0} = K \cdot t$$

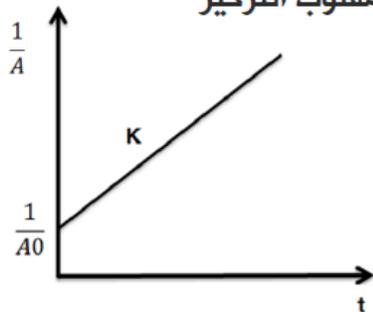
نستطيع من هذا القانون إيجاد قيمة k حسابياً، ولحساب K بيانياً فإن:

هذه المعادلة $\frac{1}{A} = \frac{1}{A_0} + K \cdot t$ تعبر عن العلاقة الطردية بين مقلوب التركيز

المتبقي 1/A والزمن t.

وهي معادلة مستقيمة لا يمر من المبدأ ميله موجب ويساوي

+k ويمر من مقلوب التركيز $\frac{1}{A_0}$.



حساب نصف العمر:

$$A = \frac{A_0}{2} \text{ حيث } \frac{1}{A} - \frac{1}{A_0} = K \cdot t \text{ انطلاقاً من القانون } t$$

$$\frac{1}{\frac{A_0}{2}} - \frac{1}{A_0} = K t_{\frac{1}{2}} \rightarrow \frac{1}{A_0} = K t_{\frac{1}{2}}$$

$$\rightarrow t_{1/2} = \frac{1}{k[A_0]}$$

تميز تفاعلات الرتبة الثانية بأن الزمن النصفى يتناسب عكساً مع التركيز البدني.

استنتاج واحدة k في تفاعلات الرتبة الثانية:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A]^2 \rightarrow k = \frac{-d[A]}{[A]^2 dt} = \frac{\text{mol/l}}{[\frac{\text{mol}}{l}]^2 \cdot \text{sec}}$$

$$\rightarrow k = l \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

مثال على تفاعلات الرتبة الثانية:

يتفاعل دي إيتيل اسيتات $C_2H_5 - COO - C_2H_5$ مع هيدروكسيد البوتاسيوم KOH ، بدأنا التفاعل بتركيز 0.05 mol/l لكلا المادتين المتفاعلين، ينقص تركيز هيدروكسيد البوتاسيوم بمقدار 0.0088 mol/l خلال فترة 35 دقيقة.

المطلوب:

- 1) احسب K ثابتة السرعة النوعية
- 2) احسب عمر النصف للتفاعل $t_{1/2}$

الحل:

$$1) \frac{1}{A} - \frac{1}{A_0} = K \cdot t$$

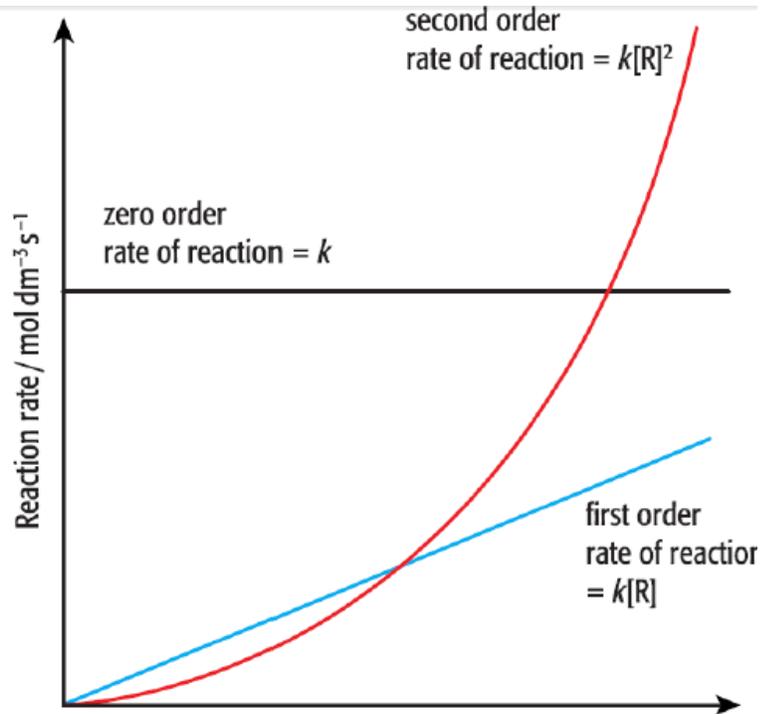
$$\frac{1}{(0.05 - 0.0088)} - \frac{1}{0.05} = 35 \cdot k \rightarrow k = 0.122 \text{ mol}^{-1} \cdot l \cdot \text{min}^{-1}$$

$$2) t_{1/2} = \frac{1}{[A_0]k} = \frac{1}{0.05 \times 0.122} = 164 \text{ min}$$

ارسم محورين بحيث يكون المحور العامودي يعبر عن السرعة والمحور الأفقي يعبر عن التركيز مناقشاً فيه أنواع رتب التفاعل الثلاث.

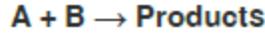
الحل:

1. نرسم الخط الذي يعبر عن تفاعل الرتبة صفر (السرعة إما أن تزداد مع زيادة التركيز أو تبقى ثابتة ولا يوجد تناقص للسرعة كلما ازداد التركيز).
 2. علاقة السرعة بالتركيز في تفاعلات الرتبة الأولى علاقة طردية (كلما زاد التركيز مرة تزداد السرعة مرة أيضاً، ازداد التركيز مرتين تزداد السرعة مرتين أيضاً... وهكذا). وهي عبارة عن خط مستقيم يمر من المبدأ.
 3. في تفاعلات الرتبة الثانية كلما زاد التركيز مرة تزداد السرعة مرتين (مربع السرعة)، وإذا ازداد التركيز 3 مرات فإن السرعة تزداد 9 مرات..
- ازداد مرتين تزداد السرعة 4 مرات.. وهكذا (الضعف يعني $2 \times$ وهو يختلف عن التربيع أي لا نقول عن السرعة في تفاعلات الرتبة الثانية أنها تزداد للضعف كلما ازداد التركيز مرة بل يكون تزايدها عبارة عن المربع).



تحديد الرتبة الفردية

- الرتبة الفردية: هي إسهام كل مادة من المواد الداخلة في التفاعل برتبة التفاعل الكلية.
- فرتبة التفاعل الثانية تدل على رتبة التفاعل ككل ولا يمكن من خلالها تمييز الرتب الفردية لكل مادة من المواد المتفاعلة.
- فليكن لدينا التفاعل التالي من الرتبة الثانية:



يمكن أن يكون قانون السرعة:

$$* V = K [A]^2 \text{ أي أن السرعة تتعلق بتركيز المادة A فقط (A من الرتبة الثانية و B من}$$

الرتبة صفر)

$$* V = K [B]^2 \text{ أي أن السرعة تتعلق بتركيز المادة B فقط (A من الرتبة صفر و B من}$$

الرتبة الثانية)

$$* V = K [A] \cdot [B] \text{ أي أن السرعة تتعلق بتركيز المادتين A و B (A من الرتبة الأولى و B من}$$

الرتبة الأولى)

إذا أردنا زيادة سرعة التفاعل يجب أن نعرف الرتبة الفردية لكل مادة حتى نعلم أي المواد يجب زيادتها: (A) أو (B) أو كليهما) حتى يسرع التفاعل.

لمعرفة الرتبة الفردية نقوم بسلسلة من التجارب على التفاعل نفسه حيث تحديد الرتبة الفردية لا يتم إلا تجريبياً.

١ **فأولاً:** نثبت تركيز كل من المواد A و B.

٢ **ثانياً:** نثبت تركيز أحد المتفاعلات (A) وندرس تغير سرعة التفاعل بتغير تركيز المتفاعل الآخر (B).

٣ **بتجربة أخرى** نثبت تركيز المتفاعل (B) وندرس تغير سرعة التفاعل بتغير تركيز المتفاعل (A).

مثال 1:

قمنا بالتجربة التالية:

التجربة	[A] mol/l	[B] mol/l	السرعة mol.l ⁻¹ .s ⁻¹
1	0.1	0.1	0.02
2	0.1	0.2	0.04
3	0.2	0.1	0.04
4	0.2	0.2	0.08

← ماهي رتبة التفاعل بالنسبة لكل مادة من المواد؟ وماهو قانون سرعة التفاعل الكلي؟
 في 1 و 2 ثبتنا تركيز A وضاعفنا تركيز B فنلاحظ أن السرعة تضاعفت وهذا يدل على أن التفاعل من الرتبة الأولى بالنسبة لـ B.
 في 1 و 3 ثبتنا تركيز B وضاعفنا تركيز A فنلاحظ أن السرعة تضاعفت وهذا يدل على أن التفاعل من الرتبة الأولى بالنسبة لـ A.
 التفاعل ككل يكون من الرتبة الثانية وقانون السرعة الكلي هو:

$$V = K [A] \cdot [B]$$

مثال 2:

التجربة	[A] mol/l	[B] mol/l	السرعة $\text{mol.l}^{-1}.\text{s}^{-1}$
1	0.01	0.02	0.12
2	0.01	0.03	0.12
3	0.04	0.07	1.9
4	0.03	0.09	1.1

في 1 و 2 ثبتنا تركيز A وغيرنا تركيز B فنلاحظ أن السرعة لم تتغير وهذا يدل على أن التفاعل من الرتبة صفر بالنسبة لـ B.

في هذه الحالة لنانظر إلى التركيز B (ليس بالضرورة أن نثبت تركيز B لدراسة A) وذلك لأن B لا تؤثر أبداً على السرعة.

في 1 و 3 ضاعفنا تركيز A أربع مرات فنلاحظ أن السرعة ازدادت 16 مرة ($\frac{1.9}{0.12}$) وهذا يدل على أن التفاعل من الرتبة الثانية بالنسبة لـ A ($V = K [A]^2$).

في 1 و 4 ضاعفنا تركيز A ثلاث مرات فازدادت السرعة 9 مرات ($\frac{1.1}{0.12}$) وهذا يتوافق مع قانون الرتبة الثانية بالنسبة لـ A.

نستنتج أن التفاعل الكلي من الرتبة الثانية وقانون السرعة: $V = K [A]^2$

التفاعل متعلق بتركيز A فقط ولا علاقة له بتركيز B، أي أننا إذا نريد زيادة السرعة نقوم بزيادة تركيز A فقط.

طرق تعيين رتبة التفاعل

أولاً: طريقة الإضافة:

1

☑ نجري التفاعل ونقوم بحساب التركيز المتبقي من المادة A خلال فواصل زمنية محددة t، وبعد الحصول على المعلومات الثلاثة (A و A₀ و t) نقوم بتطبيق قوانين الرتب الثلاث (صفر – الأولى – الثانية) عليها وعندما نجد القانون الذي تكون فيه k ثابتة في شروط التجربة (خلال الفواصل الزمنية التي أجرينا التجربة عليها) يكون التفاعل من الرتبة الموافقة لهذا القانون.

▪ (ملاحظة: الفاصل الزمني حسب سرعة التفاعل فقد يكون دقائق، أيام، أو شهور..)

✳ ماقمنا به في تجربة العملي: (تجربة تحديد سرعة تفاعل إمامة خللات الإيتيل):

✳ أضفنا H₂O إلى خللات الإيتيل الذي يتميه في وسط حمضي ليعطي حمض الخل والإيتانول، ثم عايرنا بالصدود وحسبنا كمية حمض الخل الناتج (خللات الإيتيل المتميهة ولمعرفة كمية خللات الإيتيل المتبقية (التي لم تتميه) نطرح من التركيز البدئي لخللات الإيتيل كمية الخللات الإيتيل المتميهة.

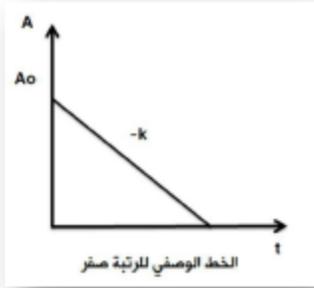
✳ طبقنا قانون الرتبة الأولى باستخدام المعطيات (A و A₀ و t) ووجدنا أن قيمة K ثابتة.

ثانياً: الطريقة البيانية:

2

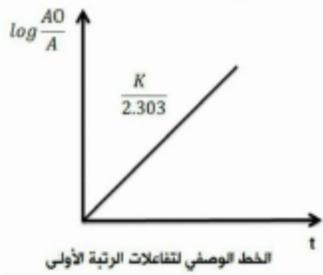
☑ تعتمد على تمثيل المعطيات بشكل بياني حيث يتم قياس تركيز المواد المتفاعلة المتبقية خلال فترات زمنية محددة ثم نقوم برسم النتائج التي حصلنا عليها بيانياً من أجل حساب الميل ومعرفة رتبة التفاعل ونميز الحالات التالية:

الحالة الأولى:



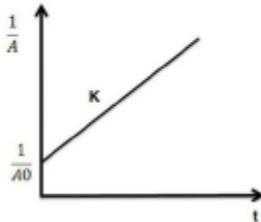
إذا كانت العلاقة بين الزمن t والتركيز A خط مستقيم لا يمر من المبدأ ميله ثابت $-K$ ، فالفاعل من الرتبة صفر.

الحالة الثانية:



إذا كانت العلاقة بين $(\text{Log } \frac{A_0}{A})$ والزمن t خط مستقيم يمر من المبدأ وميله $\frac{K}{2.303}$ فالفاعل من الرتبة الأولى.

الحالة الثالثة:



إذا كانت العلاقة بين مقلوب التركيز $\frac{1}{A}$ والزمن t خط مستقيم ميله $+K$ ولا يمر من المبدأ ويتقاطع مع مقلوب التركيز البدئي $\frac{1}{A_0}$ فالفاعل من الرتبة الثانية.

3

ثالثاً: طريقة نصف العمر:

☑ يتناسب نصف العمر بشكل عام مع $\frac{1}{A^{n-1}}$ حيث:

n: رتبة التفاعل.

A: تركيز المواد المتفاعلة.

▲ الرتبة صفر: n = 0

$T_{1/2} \sim \frac{1}{A^{0-1}} = A$ (نصف العمر في الرتبة صفر يتناسب طردياً مع التركيز).

▲ الرتبة الأولى: n = 1

$T_{1/2} \sim \frac{1}{A^{1-1}} = 1$ (نصف العمر في الرتبة الأولى ثابت).

▲ الرتبة الثانية: n = 2

$T_{1/2} \sim \frac{1}{A^{2-1}} = \frac{1}{A}$ (نصف العمر في الرتبة الثانية يتناسب عكساً مع تركيز المادة الفعالة).

الثباتية وحساب عمر الدواء على الرف Shelf Life

☑ أهم غاية من معرفة رتب التفاعلات هي معرفة عمر الدواء على الرف (صلاحية الدواء).

☑ عمر الدواء على الرف:

هو الزمن اللازم لتخرب 10% من الدواء ويبقى 90% منه بالشكل الفعال ويرمز له بـ t_{90} ويكون $A = 0.9A_0$ ، إلا إذا ذكر ضمن معطيات المسألة غير ذلك فقد يعطى عمر الدواء على الرف كمعلومة عن صلاحيته.

تطبيق

دواء بتركيز $A_0 = 1.2 \text{ mg/ml}$ ، ثابتة تخرب هذا الدواء $k = 0.03 \text{ mg.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ، احسب عمر الدواء على الرف t_{90} ؟

الحل: حسب واحدة K نستنتج أن التفاعل من الرتبة صفر.

$$A_0 - A = k t_{90}$$

$$A_0 - 0.9A_0 = k t_{90}$$

$$0.1A_0 = k t_{90}$$

$$0.1 \times 1.2 = 0.03 t_{90}$$

$$t_{90} = 4 \text{ hours}$$

الطرق المتبعة في دراسة الثبات المسرعة هي:

☞ **رفع درجة الحرارة:** وهي من أهم هذه الطرق حيث:

- يشترط أن يكون تخرب الدواء حرارياً فإذا كان الدواء لا يتأثر بالحرارة فالطريقة غير مجدية.
- إحدى سيئات هذه الطريقة أنه لا يمكن تطبيقها على كل الأشكال الصيدلانية مثل

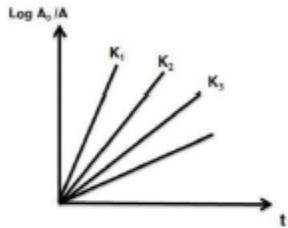
(التحاميل - المراهم - المعلقات التي يتغير قوامها عند ارتفاع درجة الحرارة).

☞ **الرطوبة:** (وضع الأدوية في عبوات مفتوحة).

☞ **الضوء:** (تعريض الدواء لأشعة أو الضوء المصطنع).

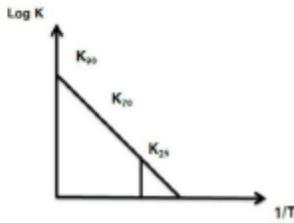
يجب أن ننتبه إلى أن كل دواء له شروط تخرب معينة خاصة فيه وتختلف عن الأدوية الأخرى.

◀ كان العالم أرينوس أول من قام بدراسة تخرب الدواء بدرجات حرارة مرتفعة:



1. أخذ مادة دوائية ورفع درجة حرارتها لـ 90 درجة ثم قام بمعايرتها بفواصل زمنية مختلفة وقام بحساب K ثم جعل درجة حرارتها 70 درجة وعابرها وقام بحساب K ... وهكذا.

2. ثم رسم مخطط يمثل العلاقة بين $\text{Log } K$ ومقلوب درجة الحرارة المطلقة فنتج خط مستقيم ويسمى هذا المخطط مخطط أرينوس.



3. ومن مخطط أرينوس يمكن استنتاج K ثابت سرعة التفاعل في درجة الحرارة 25°C.

تطبيق

← كان التركيز الابتدائي لدواء 200 mg/ml وثابتة السرعة النوعية الحاصلة من مخطط أرينوس وبالدرجة 25°C ، $k = 3 \times 10^{-5} \text{ hour}^{-1}$ ، و حدود الصلاحية لهذا الدواء 150 mg/ml. ما هو تاريخ الصلاحية الواجب تسجيله على العبوة؟

لحل:

من واحدة K نستنتج أن التفاعل من الرتبة الأولى.

$$\log \frac{A_0}{A} = \frac{k \cdot t}{2.303} \rightarrow t = \log \frac{A_0}{A} \cdot \frac{2.303}{k}$$

$$t = \log \frac{200}{150} \cdot \frac{2.303}{3 \times 10^{-5}} = 9500 \text{ h} = 1.1 \text{ Year}$$

العوامل المؤثرة على سرعة التفاعل

✓ هناك عدة عوامل تؤثر على سرعة التفاعل سواء كان التفاعل تفاعل بناء أو تفاعل تخريب، ومن أهمها:

1. درجة الحرارة.

2. تركيز المواد المتفاعلة.

3. الضغط: عامل أساسي وهام يؤثر على سرعة التفاعل فقط عندما تكون المواد المتفاعلة عبارة عن غازات .. أما عندما تكون المواد المتفاعلة سوائل أو أجسام صلبة فإن تأثير الضغط يكون ضئيل.

4. سطح التماس.

5. الحفازات.

6. درجة الـPH: والتي تعد من أخطر العوامل المؤثرة على سرعة التفاعل، وذلك لأن الـPH لها علاقة ب:

(1) الانحلالية.

(2) الثباتية: عند اختيار الـPH لأي شكل صيدلاني يجب الانتباه إلى أن تلك الدرجة المختارة من الـPH لا يتخرب الدواء عندها.

3) ملائمة الشكل الصيدلاني: كل شكل من الأشكال الصيدلانية يكون فعال دوائياً عند PH معين.

4) الفعالية: بما أن PH يؤثر على التشرد، لذلك حتى يكون الدواء فعال دوائياً يجب أن يكون بالشكل غير المتشرد (أي يجب أن يكون محبباً للدسم حتى يستطيع عبور غشاء الخلية، علماً بأن الشكل المتشرد يكون محبباً للماء).

عند دراسة تفاعلات التخریب غالباً ما نهتم بالعوامل التي تبطن من سرعة التفاعل.

7. **المحل:** هناك بعض المواد إذا وضعناها في محل قطبي تؤدي إلى حدوث تفاعل بينما إذا وضعت في محل غير قطبي لا يحدث التفاعل.

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.

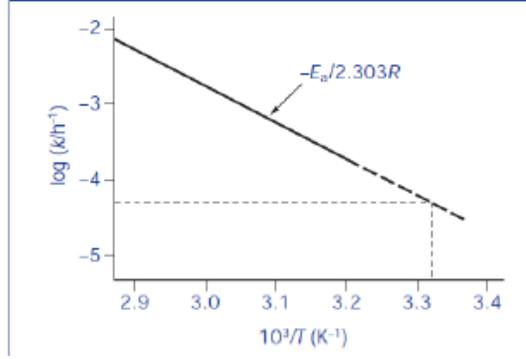
R: ثابتة الغاز وتساوي $1.987 \text{ Cal.Mole}^{-1}.\text{deg}^{-1}$. T: درجة الحرارة المطلقة.

ومعادلة أرينوس يمكن أن نكتب 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 $-\Delta Ea/2.303 R$ ويتقاطع 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 انه يمكن تعيين بعض النقاط في درجات الحرارة المرتفعة 40-70°م ثم يمدد الخط لدرجات الحرارة العادية 20-25°م. وعندما تحسب E_a من الخط يمكن أن تستعمل للحسابات اللازمة لمعرفة سرعة تفاعل معينة لأن علاقة أرينوس يمكن أن تكتب لدرجتي حرارة بحيث نتخلص من الثابتة (A):

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

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°C ، ثم نجري التفاعل في الدرجة 70°C (K_{70}) ويحسب من علاقة أرينوس السابقة مقدار ΔE_a طاقة التنشيط لهذا التفاعل. وبمعرفة مقدار طاقة التنشيط يمكن حساب ثابت سرعة التفاعل في الدرجة 25°C (K_{25}) التي لم يكن بالمقدور الحصول عليها بالشروط العادية بسبب طول زمن التفاعل. وبالتالي وبالاعتماد على هذه المعادلة يمكننا حساب ثابت سرعة التفاعل التخريبي لدواء يحتاج لبضع سنين ليتخرب في الدرجة العادية من الحرارة .

مثال 1

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

ثابتة سرعة التفاعل = 0.0001 عند الدرجة 60°C .

= 0.0009 عند الدرجة 80°C .

فما هو مقدار طاقة التنشيط؟

الحل:

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

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

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

مثال 2

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

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

أي:

$$\text{Log}2 = Ea (383 - 373) / 2.303 * 1.987 * 383 * 373$$

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

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. بحسب 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°C. 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 المتيل سليولوز الذي يتخثر

بدرجات 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.

نهاية المحاضرة التاسعة