

جامعة حماة-كلية الصيدلة

مقرر الصيدلة الفيزيائية

السنة الثالثة

مدرس المقرر د. عادل علوش

مدخل إلى اختبار ثبات الدواء

بشكل عام :

يجري تصميم وتطوير المستحضرات الصيدلانية بشكل يؤهلها البقاء محافظة على فعاليتها وأمنيتها وتقبلها من قبل المريض خلال فترة محددة يجب عدم تجاوزها.

ثباتية الأدوية :

تعتبر من أهم معالم الجودة لما لها من تأثير في إطالة عمر الشكل الصيدلاني على الرف و الحفاظ على أمانه وفعاليتة .

وتهدف اختبارات الثبات إلى:

تقديم الأدلة على عدم حصول تغير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع تقدم الزمن نتيجة تأثير العوامل البيئية المختلفة :

كدرجة الحرارة

والرطوبة

والضوء

وهي عوامل يمكنها أن تسرع من التفاعلات التخريرية التي تشمل جزيئة المادة الدوائية او تؤثر في اداء الشكل الصيدلاني او تسرع النمو الميكروبيولوجي.

تضع اختبارات الثبات تاريخاً محدداً لوجوب إعادة اختبار جودة المادة الدوائية أو لتحديد عمر المستحضر الصيدلاني على الرف
:(shelf-life)

وهو المدة الزمنية (period) المتوقع خلالها أن يبقى الدواء سليماً ضمن شروط التخزين والاستعمال الموسومة على العبوة.
تحدد اختبارات الثبات بنهايتها الشروط المثلى للتخزين (The Best Conditions for storage).

في حين أن تاريخ انتهاء الصلاحية expiry date يعبر عن تاريخ موسوم على العبوة يعين من خلالها المدة التي يتوقع أن يبقى فيها المستحضر محافظاً على مواصفاته المعتمدة طالما أنه موجود على الرف ضمن شروط الحفظ وبعده لا يجوز استخدامه.

إن بقاء الدواء سليماً هو :

تعبير نسبي المقصود منه أن العمر على الرف هو الزمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتوى المادة الفعالة المنصوص عنه في الدساتير، وذلك ابتداءً من تاريخ تحضير الدواء، شريطة أن لا تكون هناك منتجات تخرّب (Degradation products) لها فعالية مغايرة أو معاكسة للمادة الدوائية أو ذات تأثير سمي، حيث إنه وفي حالات عديدة تبقى المادة الفعالة ضمن حدود المقايسة (Assay) .

إلا أنّ الشكل الصيدلاني الحاوي على هذه المادة الفعالة يبقى عاجزاً عن أداء وظيفته، نظراً لحدوث تخرّب فيزيائي، وهذا يمنع استعمال هذا الدواء، كحدوث تخرّب المستحلبات، أو تزنج الأسس المرهمية الدسمة،

للعمليات الميكانيكية وما يرافقها من حرارة وضغط - و التي
تتعرض لها المادة الدوائية أثناء صياغتها وتحضيرها في شكل
صيدلاني- أثر بالغ في إضعاف ثبات المادة الفعالة ضمن
المستحضر الصيدلاني

قد يسبب التخرّب الكيميائي للمادة الفعالة ضعفاً في الفعالية مثل حدوث تفاعل حلمهة لحلقة B-lactam في مركب بنزيل بنسلين وخسارة الفعل المضاد للحوية وقد تنشأ في بعض الحالات منتجات تخرّب ذات طبيعة سمية مثل تشكّل مركب Epianhydrotetracycline من تخرّب تتراسكلين Tetracycline مما يمنع استخدامه.

التخرب الفيزيائي:

تتناول التغيرات الفيزيائية كلاً من الخواص الحسية للمستحضر كاللون والطعم والرائحة إضافة إلى تأثر المظهر وزيادة القساوة وتغير أبعاد الجزيئات.

يؤثر التخرب الفيزيائي على اناقة الشكل الصيدلاني ويسبب عدم تجانس في موحديه الجرعات إضافة لتأثر التوافر الحيوي وخاصة في المضغوطات عند عدم تفككها

نذكر من التخرّبات الفيزيائية على سبيل المثال:

المحالييل الفموية:

تغير الطعم او اللون ، فقدان النكهة، وجود نكهة غير مقبولة من مكونات العبوة البلاستيكية، ترسّبات.

المحالييل الحقنية: تغير لون المحلول ، وجود ترسبات نتيجة

تفاعلات مع الحاوية أو السدادة، وجود أشعار whisker أو تغيمات clouds ناتجة عن تغيرات كيميائية أو إشباع المحلول البدئي.

المستعلقات: وجود تكتلات caking أو ترسبات settling أو

نمو بلّورات crystal growth.

المستحلبات:

أ- تكدس (Aggregation) الطور الداخلي أو التهام كرياتة

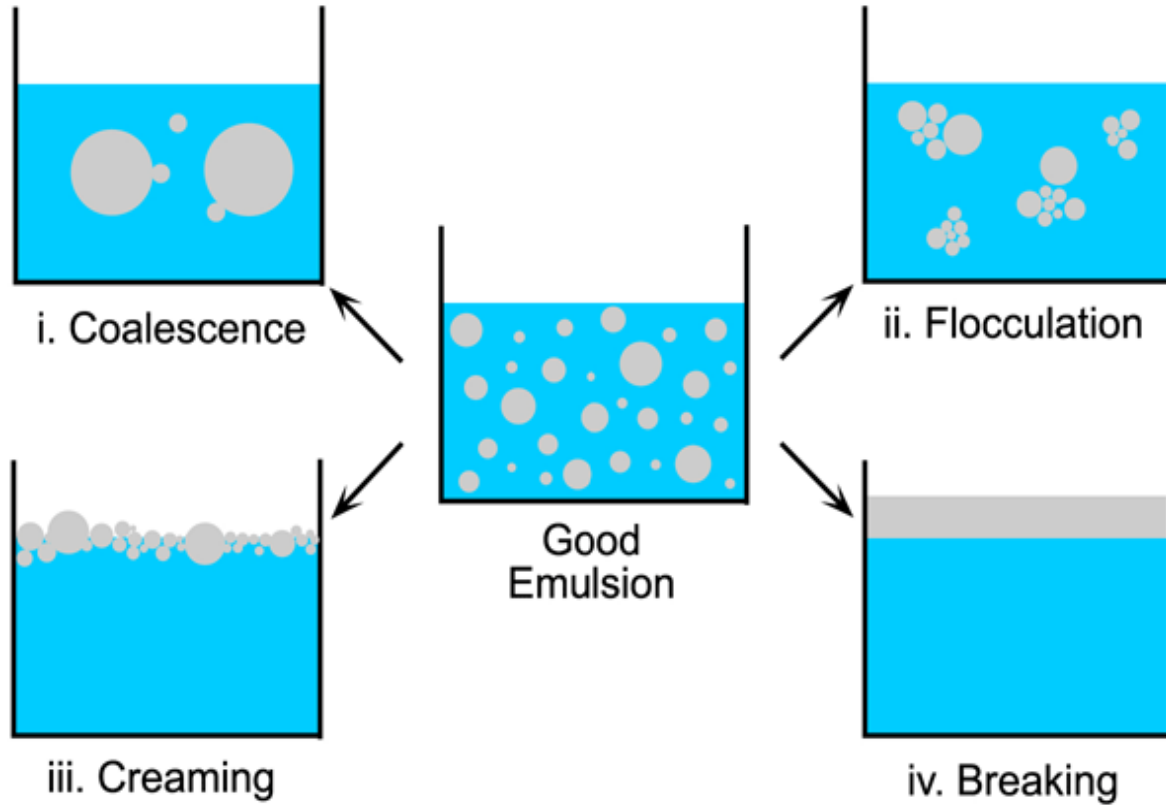
(Coalescence) ، وتعرف الظاهرة بالتندف (Flocculation) إذا

لم يتحطم الفلم الفاصل ،بينما تعرف الظاهرة بالتحطم أو الانكسار

(Breaking) أو التصدع (Cracking) إذا تحطم الفلم الفاصل .

ب- تشكل كريات كبيرة ترتفع إلى أعلى المستحلب (تصبح كثافة الطور الداخلي أقل من الطور الخارجي) أو ما يعرف بالتقشد (Creaming) أو تسقط إلى أسفله لتشكل طبقة مركزة أو ما يعرف بالترسب (Sedimentation).

ج- تحول جزء من الطور الداخلي أو كله إلى شكل غير مستحلب.



المراهم والتحاميل: ظهور روائح تزنج، اختلاف في أبعاد
الجزئيات، عدم اتّساق المرهم، تكتلات وسيلان bleeding مما
يغير في معدل التحرّر.

المضغوطات: زيادة قساوة، تغير زمن التفتت ومعدل الإطلاق
والذوبان، مظهر المضغوظة الخارجي.

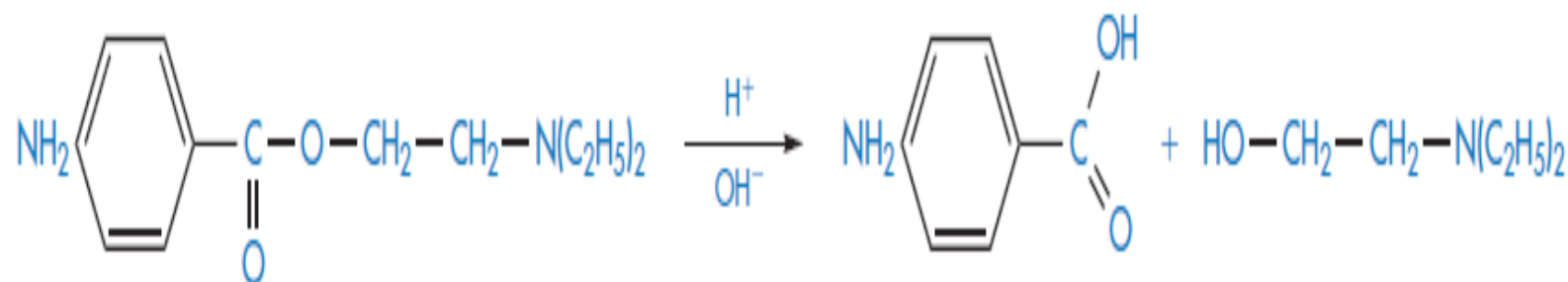
المحافظ: تشققات في جسم المحفظة، تغير زمن التفتت ومعدل
الإطلاق والذوبان، مظهر المحفظة الخارجي.

التحرب الكيمياء:

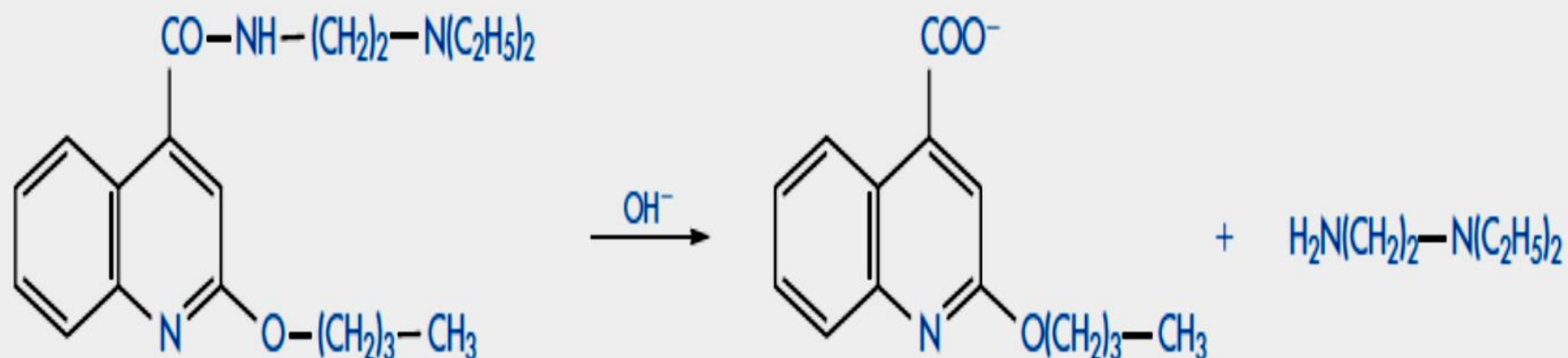
الإماهة Hydrolysis:

- الأيسترات كالأسبرين والأميدات كالكلورأمفينيكول و اللاكتامات كالبنسلينات و الإيميدات والكاربامات.
- تتم الإماهة في وسط حمضي أو قلوي.
- قد يحصل تفاعل الحلمهة بمساعدة الرطوبة الجوية في الأشكال الصيدلانية الصلبة.
- يتم تثبيت الوسط بإضافة محاليل موقية أو بإضافة مذيب لا مائي بهدف تغيير ثابتة العزل الكهربائي.
- قد تحدث في بعض الحالات حلمهة أنزيمية (Enzymatic Hydrolysis) كما هو الحال في بعض الأدوية ذات المنشأ الطبيعي كحلمهة الغليكوزيدات المقوية للقلب في نبات الديجيتال.

Structure	Chemical class
$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{RC} - \text{N} - \text{CR} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Imide
$\begin{array}{c} \text{RCH} - \text{CO} \\ \qquad \\ (\text{CH}_2)_n - \text{NH} \end{array}$	Lactam
$\begin{array}{c} \text{RCH} - \text{CO} \\ \qquad \\ (\text{CH}_2)_n - \text{O} \end{array}$	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



Scheme 4.2 Hydrolysis of the ester group of procaine.



Scheme 4.3 Hydrolysis of the amide linkage of cinchocaine.

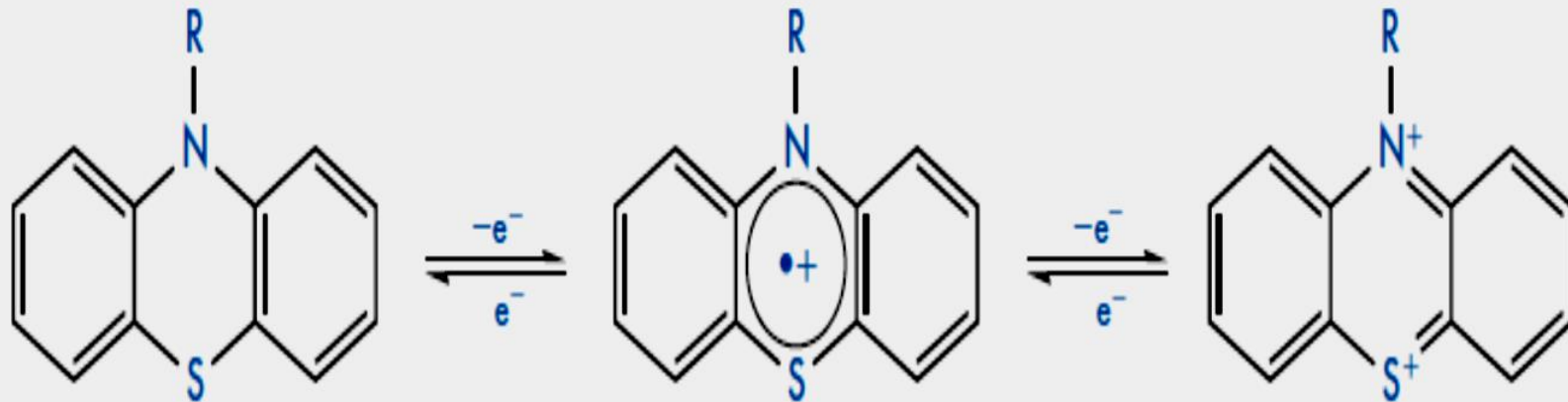
الأكسدةOxidation:

- إزالة إلكترونات أو الذرات الموجبة كهربائياً أو بإضافة ذرات سالبة كهربائياً.
- يمكن أن يحدث تفاعل أكسدة ذاتي دون وساطة و ببطء (وهي تفاعل تسلسلي غير عكوس، تتأكسد فيه المادة الدوائية ببطء بوجود أكسجين الهواء مؤدية إلى تشكل البيروكسيدات كما هو ملاحظ في الإيثر المخدر).



Scheme 4.4 Simplified oxidation scheme involving a chain process.

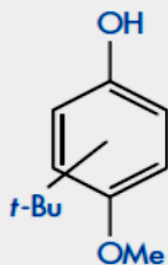
تعتبر الستيرويدات و الستيروئيدات و الحموض الدسمة عديدة عدم الإشباع و الفينوثيازين و سيمفاستاتين و المضادات الحيوية من زمرة بولي إين (امفوتيريسين B و نيستاتين و ناتاميسين) وحمض الأسكوربيك و المورفين و الريبوفلافين و سلفات الحديدوز حساسة للأكسدة و هي تفاعلات تخريرية في الغالب.



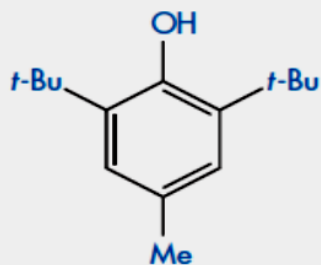
Scheme 4.5 Oxidation of phenothiazines.

- ترتبط تفاعلات الأكسدة هذه ارتباطاً مباشراً بقيمة باهاء (pH) الوسط.

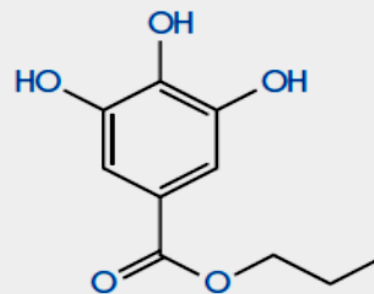
- يتم الوقاية من الأكسدة باستخدام النتروجين ضمن الحاويات الصيدلانية و تجنب التماس مع المعادن الثقيلة و التخزين ضمن درجات حرارة منخفضة و إضافة مضادات أكسدة للشكل الصيدلاني. يوضح الشكل التالي بعض مضادات الأكسدة شائعة الاستخدام:



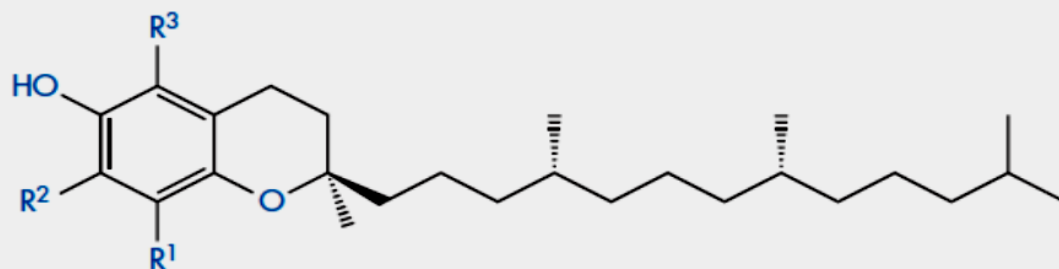
Butylated hydroxyanisole (BHA)



Butylated hydroxytoluene (BHT)



Propyl gallate



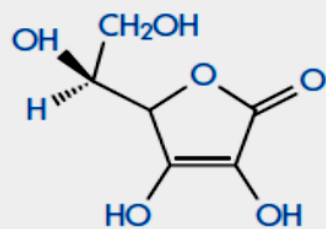
Vitamin E

α -Tocopherol ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$)

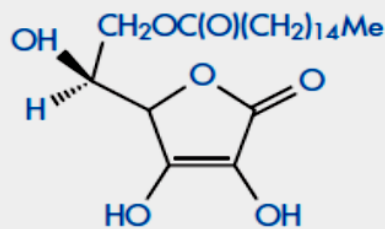
β -Tocopherol ($R^1 = R^3 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$)

γ -Tocopherol ($R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$)

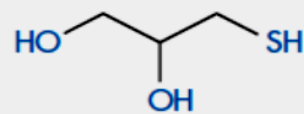
δ -Tocopherol ($R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{H}$)



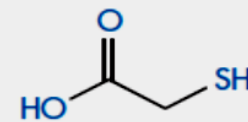
Ascorbic acid
(vitamin C)



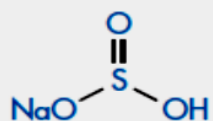
Ascorbyl palmitate



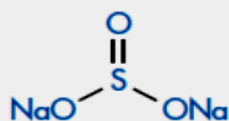
Thioglycerol



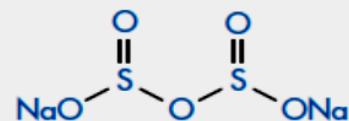
Thioglycolic acid



Sodium bisulfite



Sodium sulfite

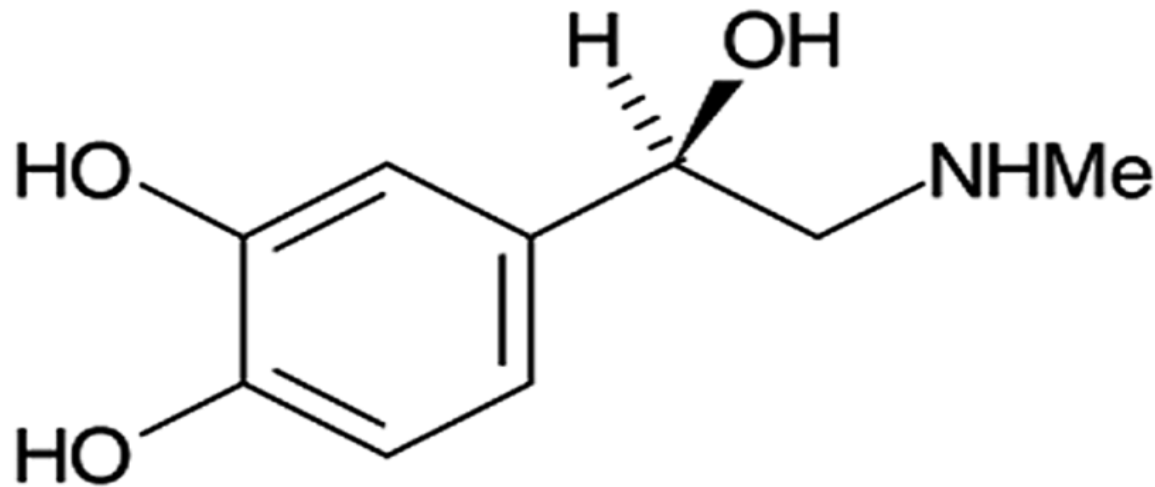


Sodium metabisulfite

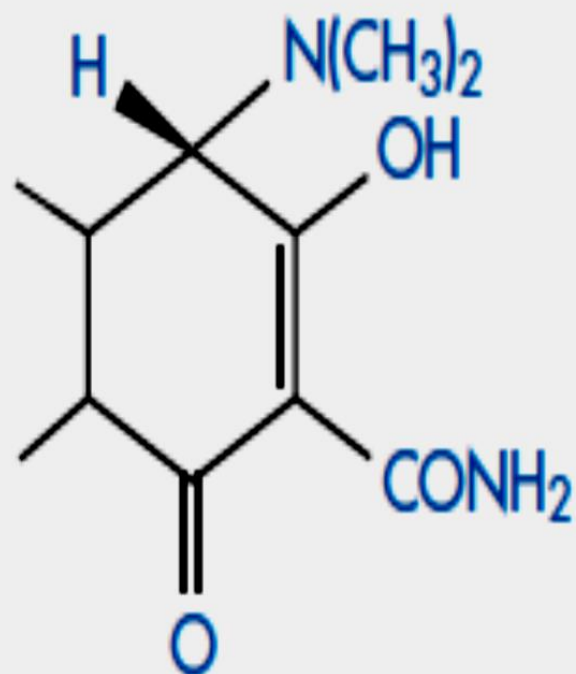
Scheme 4.6 Structures of some common antioxidants.

التصاوغ (isomerisation):

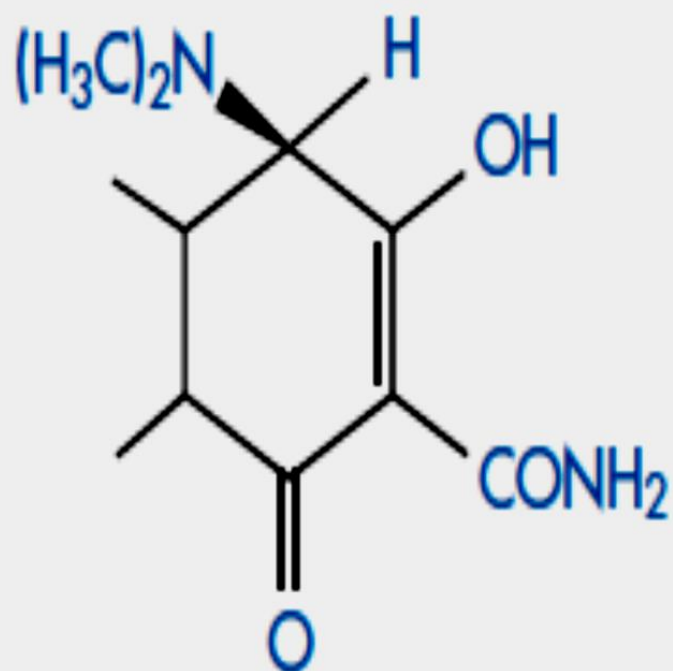
- تحول الدواء لمصاوغه الضوئي الذي يكون أقل فعالية من المصاوغ الأصلي.
- الأدرينالين (تفاعل تراسم racemisation في وسط حمضي حيث أن فعالية الشكل levo هي أكثر بخمسة عشر ضعفا من الشكل Dextro).



- التتراسيكلينات في محلولها الحمضي حيث يتشكل مركب 4-epi- Tetracycline ذي الفعالية المضادة الحيوية الأقل من المركب الأصلي (يسمى ذلك تصاوغ صنوي Epimerisation و هنا يكون هناك أكثر من مركز عدم تناظر في الجزيئة الكيميائية الواحدة، حيث يحصل تراسم نوعي على مركز واحد. وقد لا يحصل التوازن بين المصاوغين، حيث إن وجود عدد من المراكز الفعالة ضوئياً قد يؤدي إلى تفضيل مصاوغ عن غيره. تكون الدورانات البصرية للمصاوغين غير متساوية أو متعاكسة، وهذا يعني أن الفعالية الضوئية لمزيج المصاوغين في حال التوازن لن تكون صفراً.



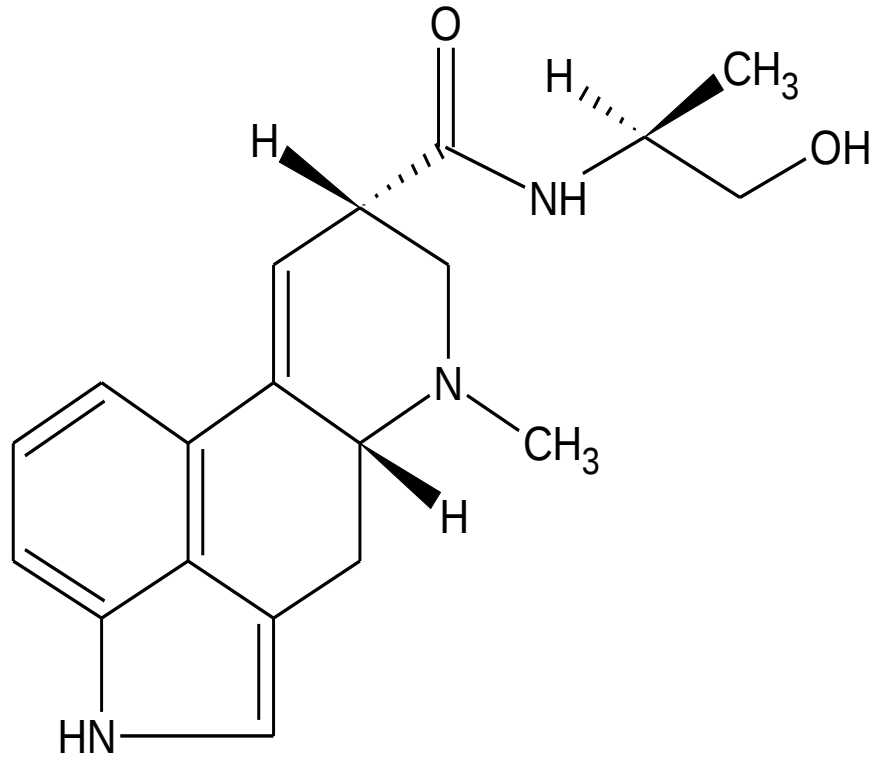
Partial structure of
4-epi-tetracycline



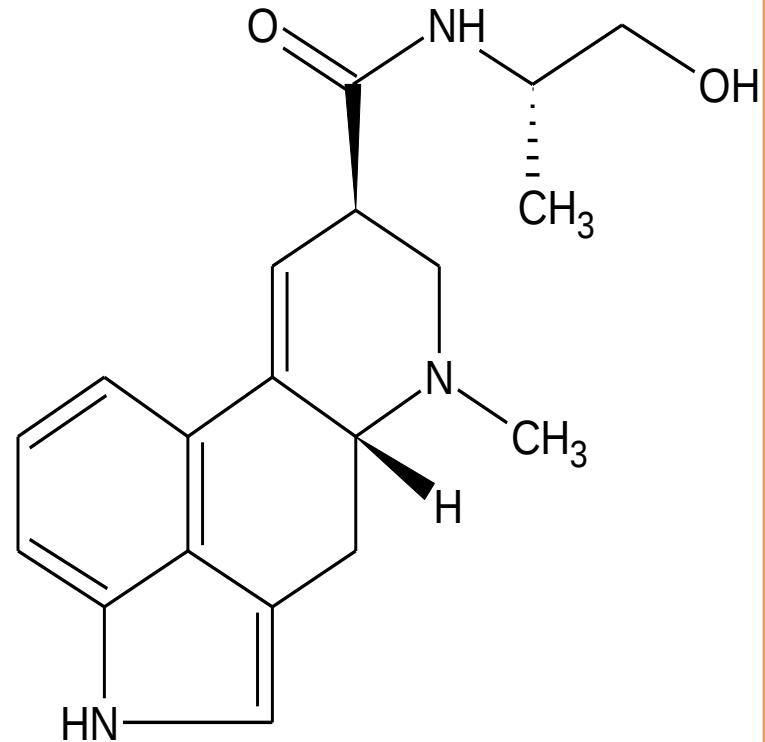
Partial structure of
natural tetracycline

Scheme 4.7 Epimerisation of tetracyclines.

- وبشكل مماثل يخضع مركب أرغوميترين Ergometrine إلى تصاوغ صنوي في محلوله المائي عند ذرة الكربون رقم (8) متحولاً إلى مركب أرغوميترين Ergometrine الذي يملك فعالية فارماكولوجية ضعيفة جداً.

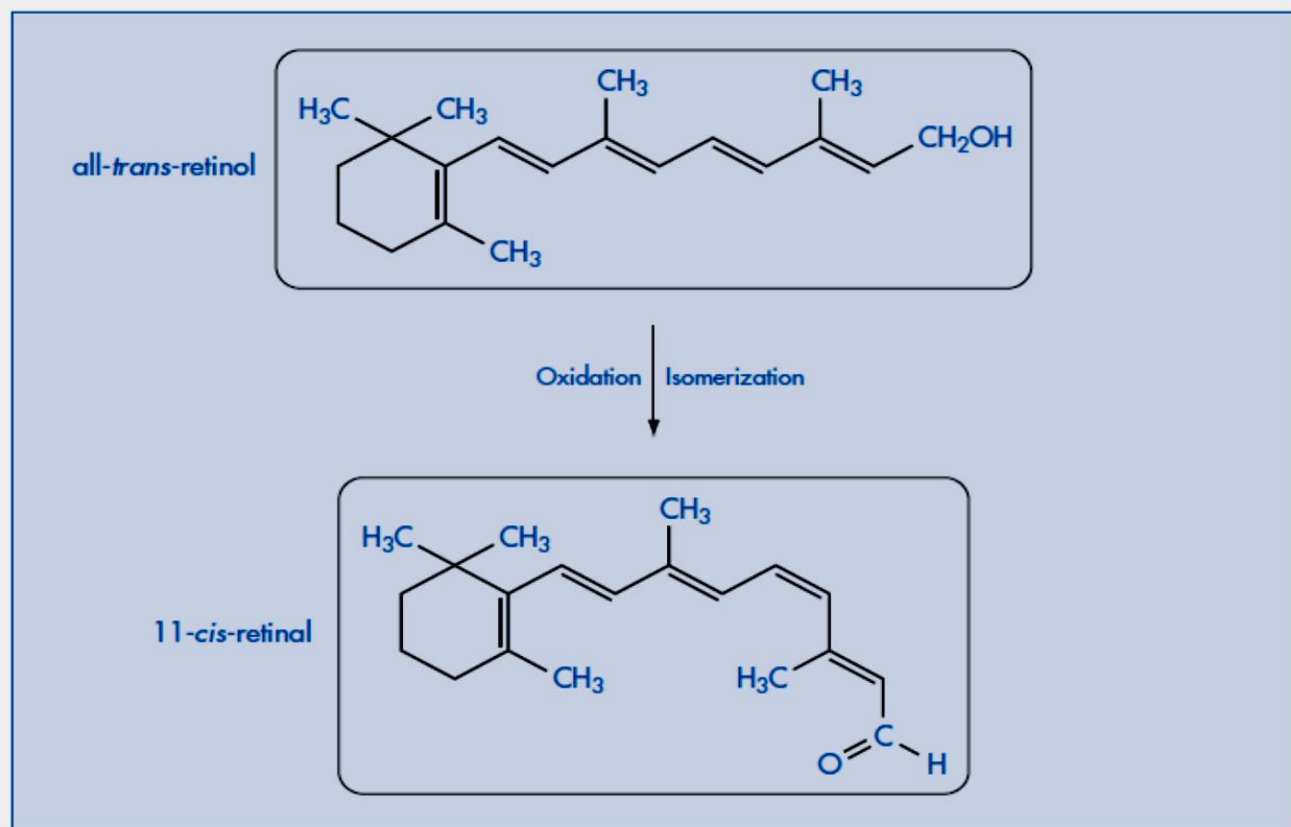


Ergometrine



Ergometrine

- فيتامين A (تصاوغ من نمط Cis-trans) إن الشكل الأكثر فعالية للفيتامين (A) هو الشكل (All-Trans)، وعند إذابة بالميتات الفيتامين (A) في الماء فإنها لا تتأكسد فقط، بل يتشكل أيضا متصاوغان أقل فعالية هما:

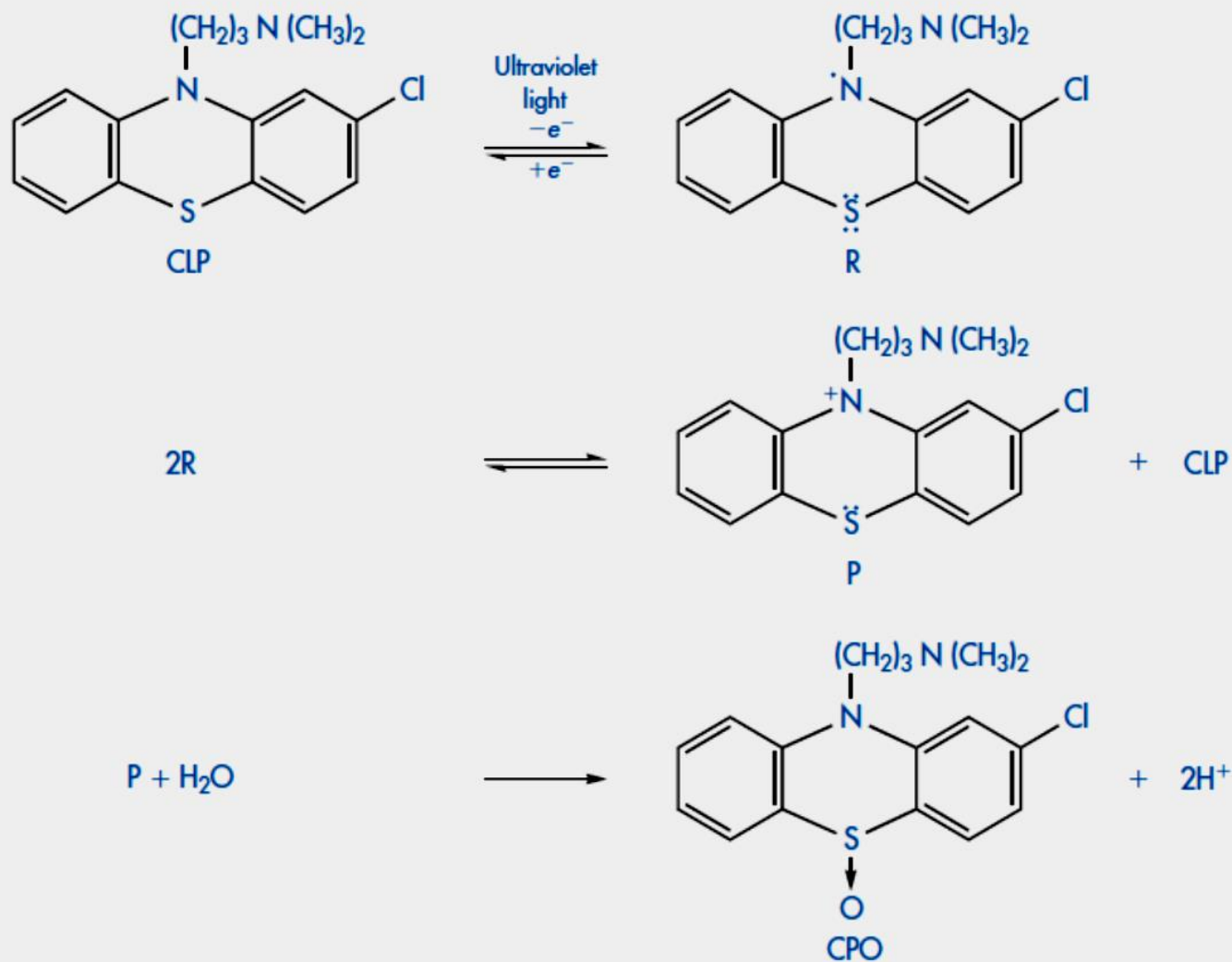


Scheme 4.9 Isomerisation of vitamin A.

- قد يؤدي تفاعل التراسم في بعض الحالات إلى حدوث تأثيرات فارماكولوجية معاكسة أو مركبة أو حتى تأثيرات سمية. وقد تختلف المصاوغات المرآتية بعضها عن بعض في إلفتها للمستقبلات الخلوية التي قد يكون لها تأثيرات معاكسة حيث يكون لأحد المصاوغين المرآتين التأثير العلاجي بينما يكون للمصاوغ الآخر التأثيرات الجانبية أو السمية.

التخرب الضوئي:

- التفاعلات الكيميائية المحفزة بالضوء (photochemical Reactions).
- الفينو ثيازين و الهيدروكورتيزون و البريدنيزولون و الريبوفلافين و حمض الأسكوربيك و حمض فوليك.
- يمكن أن يحدث أثناء التخزين و أثناء الاستخدام.
- من الأمثلة كلوربرومازين، فروسيميد furosmide، ميثوتريكسات. كما أن هناك بعض التفاعلات الكيميائية التي يحرزها الإشعاع (Radiation) مثلما يحصل في تخرب حقن أنسولين insulin عند تعرضها للتعقيم بالأشعة.



Scheme 4.10 The effect of ultraviolet light on chlorpromazine (CLP).

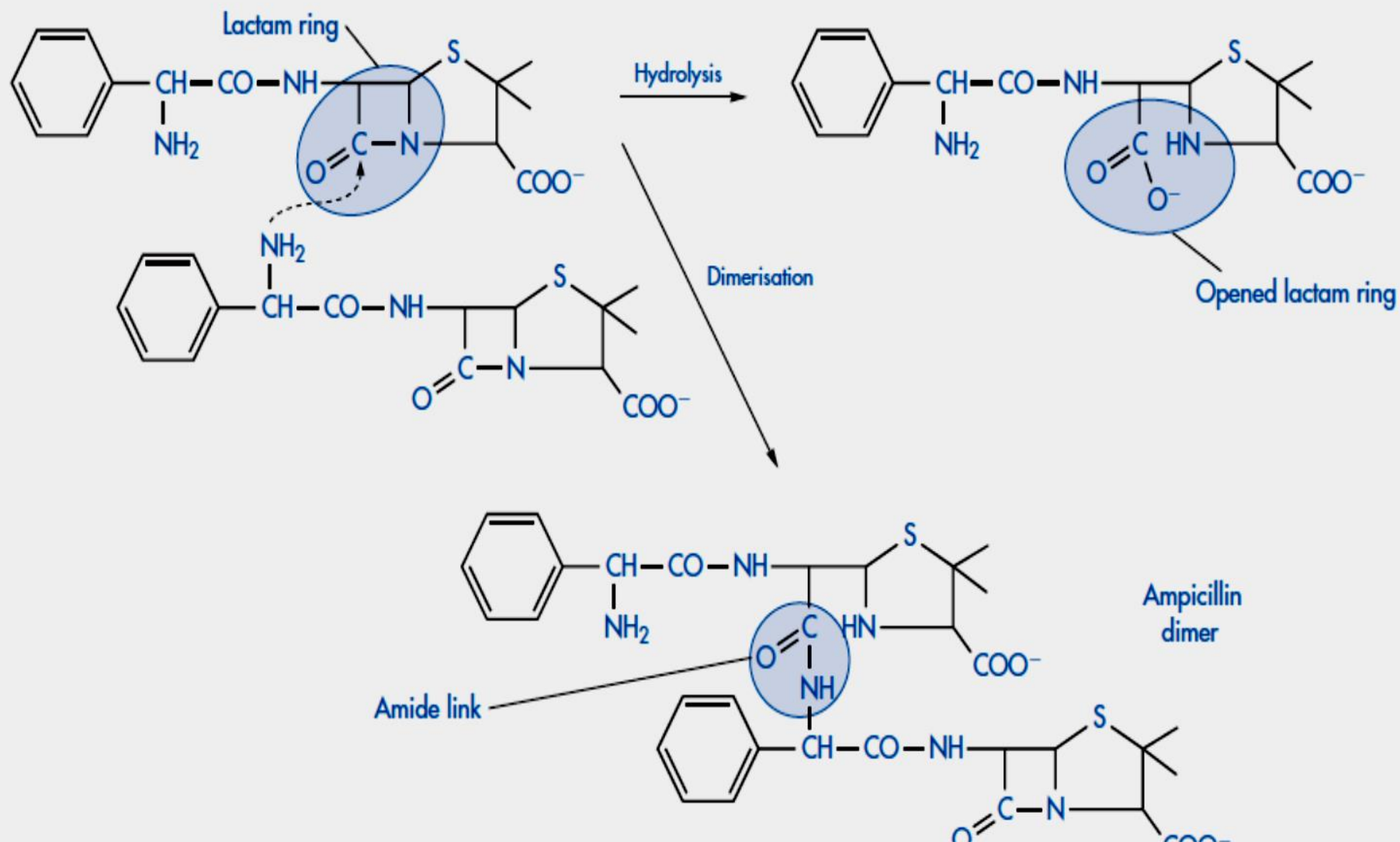
The first step of the photodegradation is the loss of an electron to yield the semiquinone free radical R. Further stages in the degradation yield the phenazathonium ion P, which is thought to react with water to yield chlorpromazine sulfoxide (CPO). The chlorpromazine sulfoxide is itself photolabile and further decomposition occurs. Other products of the photooxidation include chlorpromazine *N*-oxide and hydroxychlorpromazine.

Reproduced from F. H. Merkle and C. A. Discher, *J. Pharm. Sci.*, 53, 620 (1964).

- ضوء الشمس يمكنه اختراق الجلد لعمق كافٍ مسبباً تخبثاً ضوئياً للأدوية التي تدور ضمن الشعيرات و ضمن العين.
- يتم الوقاية من هذا التخبث باستخدام حاويات عاتمة من الزجاج الملون والتخزين بعيداً عن الضوء و باستخدام تلبس المضغوطات بالبولىمير الذي يمتص UV.

البلمرة polymerisation:

- تعني ارتباط جزيئة كيميائية أو أكثر من جزيئات متشابهة لمركب ما وتشكيل جزيئة أكثر تعقيداً.
 - من الأمثلة:
- ✓ تكون بارافورمالدهيد paraformaldehyde لدى تخزين محلول هيدرات الفورمالدهيد Formaldehyde Hydrate.
- ✓ تبلمر ناتج عن تخرب الغلوكوز وهو 5-Hydroxy Furfural إلى مركب ملون.
- ✓ يتخرب أمبسلين الصوديوم ضمن وسط مائي بالحلمهة الأمينية الذاتية ليشكل ثنائي البلمر، الذي يمكن أن يتابع البلمرة إلى بلمر أكبر . ويعتقد أن الطفح الجلدي الناجم عن بنسلينات أمينية هو تفاعل فرط حساسية مصاحب لوجود مثل هذه البلمرات.



Scheme 4.12 Dimerisation and hydrolysis of ampicillin.

Reproduced from H. Bundgaard, *Acta Pharm. Suec.*, 13, 9 (1976).

نزع الماء dehydration:

- مثال عن تفاعل تخريري بسبب نزع الماء فهو مركب أتروبين Atropin، الذي ينتج عنه مركب Apoatropine.

نزع الكربوكسيل Decarboxylation:

- يحصل في العديد من المركبات الدوائية التي تمتلك مجموعة حمضية مثل تخرب حمض الأمينوساليسيليكو أملاحه في محاليله المائية وتشكيل مركب 3- Aminophenol، الذي يمكن أن يتأكسد بدوره متحولاً لمركبات ملونة.

حركية التفاعلات

سرعة تفاعل التخرّب ضمن المحاليل:

يمكن تصنيف التفاعلات حسب مرتبة التفاعل و هو عدد الأنواع المتفاعلة التي يحدد تركيزها السرعة التي يحدث عندها التفاعل.

تعرف سرعة تفاعل التخرّب لدواء A من خلال تغير التركيز خلال فترة زمنية t أي $d[A]/dt$ — حيث تشير إشارة السالب إلى تناقص التركيز. وغالباً ما يعبر عن النسبة بـ dx/dt حيث x هو كمية الدواء الذي تفاعل خلال الفترة t.

تفاعلات المرتبة صفر (Zero-Order Reactions):

هي تفاعلات تخرب تكون فيها السرعة ثابتة ومستقلة عن تركيز أي من المواد المتفاعلة وتعطى سرعة التفاعل بالعلاقة :

$$dx/dt=k_0$$

وبإجراء التكاملات المطلوبة تصبح العلاقة :

$$x=k_0t$$

وهي معادلة مستقيم ميله k_0 :

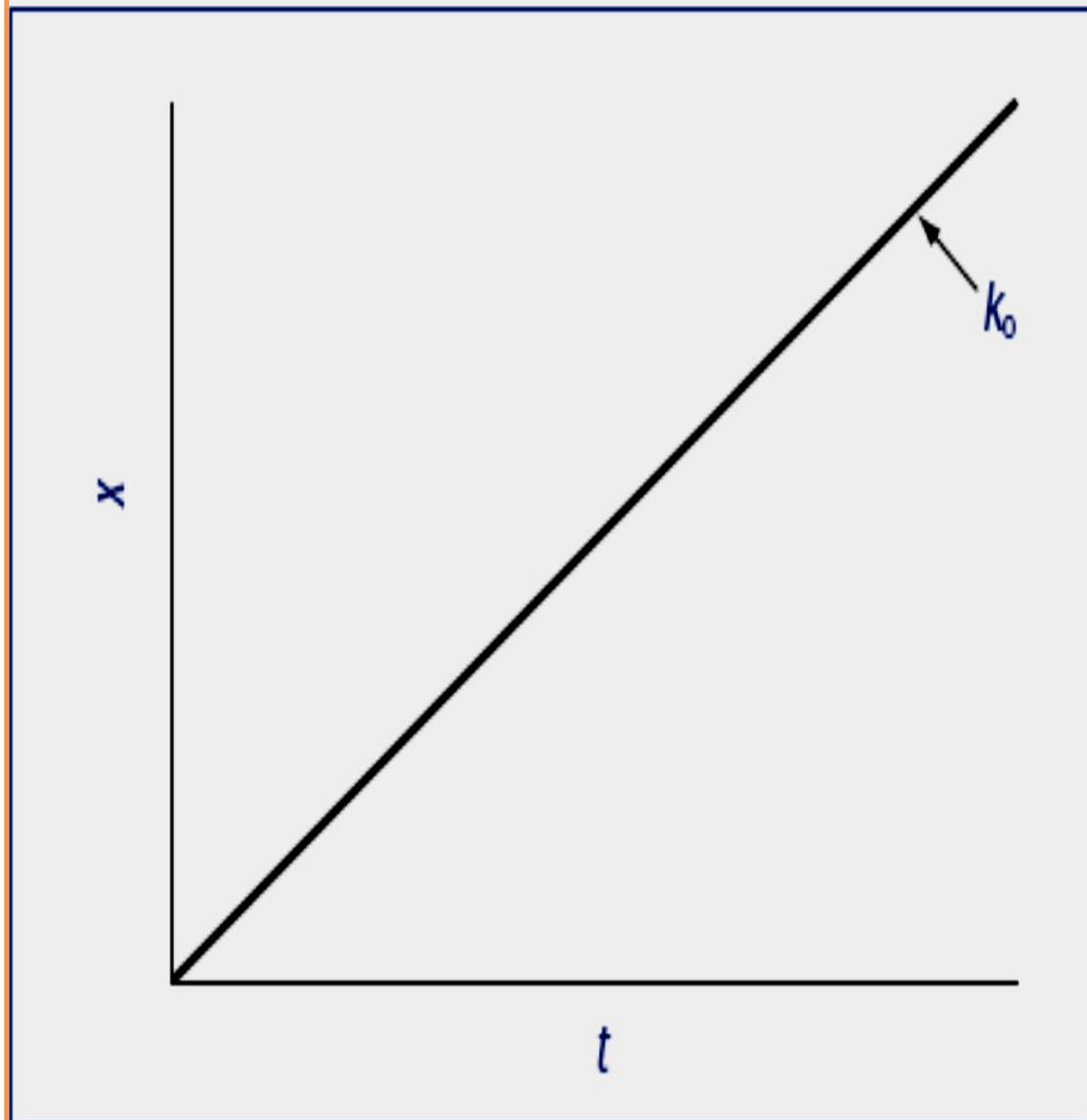


Figure 3.1 Plot of the amount decomposed against time for a zero-order reaction.

حيث تكون واحدة k_0 هي تركيز. زمن^١

مثال: إذا كانت ثابتة السرعة k_0 لتفاعل من الدرجة صفر تبلغ 0.01 مول/الساعة فإنه بعد 10 ساعات سيتخرب 0.1 مول من المادة.

تخضع الكثير من تفاعلات التخرب ضمن الطور الصلب والمستعلقات إلى تفاعلات الدرجة صفر.

تشاهد تفاعلات الدرجة صفر:

في التخرب الفوتوكيميائي لمركب كلوربرومازين chlorpromazine في محلوله المائي، وكذلك في بعض التفاعلات التخريبية المحرّضة أنزيمياً، وفي بعض المستعلقات المائية للأدوية ذات الذوبانية الضعيفة مثل الأسبرين Aspirin، حيث يوجد جزء منه في المحلول بشكل مشبع، والذي يتعرض للحلمهة بتفاعل من الدرجة الأولى.

وبتقدم عملية الحلمهة تذوب بعض الجزيئات الموجودة بشكل صلب بحيث يبقى المحلول مشبعاً.

وإن تركيز الدواء يبقى في المحلول ثابتاً ولذلك حين يحدث ذوبان فوري للمادة الدوائية فإن سرعة التخرّب لا تعتمد على تركيز الدواء،

وبالتالي فإن حلمهة مثل هذه المعلقات تتبع حركية المرتبة صفر حتى ذوبان كامل الكمية ضمن المحلول وعندها ستتبع حركية التفاعل من المرتبة الأولى.

مثال: يحوي مستحضر مائي سائل للأسبيرين ما مقداره

6,5g/100 ml وليكن 325mg/5 ml . تكون ذوبانية الأسبيرين في الدرجة 25°C 0,33g/100ml وهذا يعني ان المستحضر النهائي سيكون معلق. يحوي المستحضر مكونات اخرى مما يجعل درجة حموضة 6. يكون ثابت سرعة تخرب الأسبيرين من المرتبة الاولى $4,5 \cdot 10^{-6} \text{S}^{-1}$. احسب ثابت سرعة التخرب من الدرجة صفر وحدد عمره على الرف t_{90} معتبراً ان المستحضر فعال طالما ان تركيز الأسبيرين انخفض إلى 90 % من التركيز البدئي وذلك في درجة الحرارة 25°C .

الجواب:

$$dx/dt=K^{\circ} \quad , \quad dx/dt= K_1.X$$

$$K^{\circ} = K_1.X$$

ثابت السرعة من المرتبة الأولى x تركيز الأسبيرين ضمن المحلول $K^{\circ} =$

$$K^{\circ}=4,5.10^{-6} \times 0,33/100=1,5.10^{-6} \text{g}/100 \text{ ml}.\text{sec}^{-1}$$

$$t_{90}=0,1x \text{ التركيز البدائي } /K^{\circ}$$

$$t_{90}=0,1x(6,5\text{g}/100 \text{ ml })/1,5.10^{-6}\text{g}/100\text{sec}^{-1}=4,3.10^5=5 \text{ day}$$

كما يشاهد مثل هذا النموذج من حرائك التفاعل في الأقراص التي تكون فيها المادة الفعالة بشكل صلب وتذوب تدريجياً بشكل بطيء أو سريع بالرطوبة أو آثار الماء الموجود بشكل يماثل معدل تخرّب هذه المادة في محلولها.

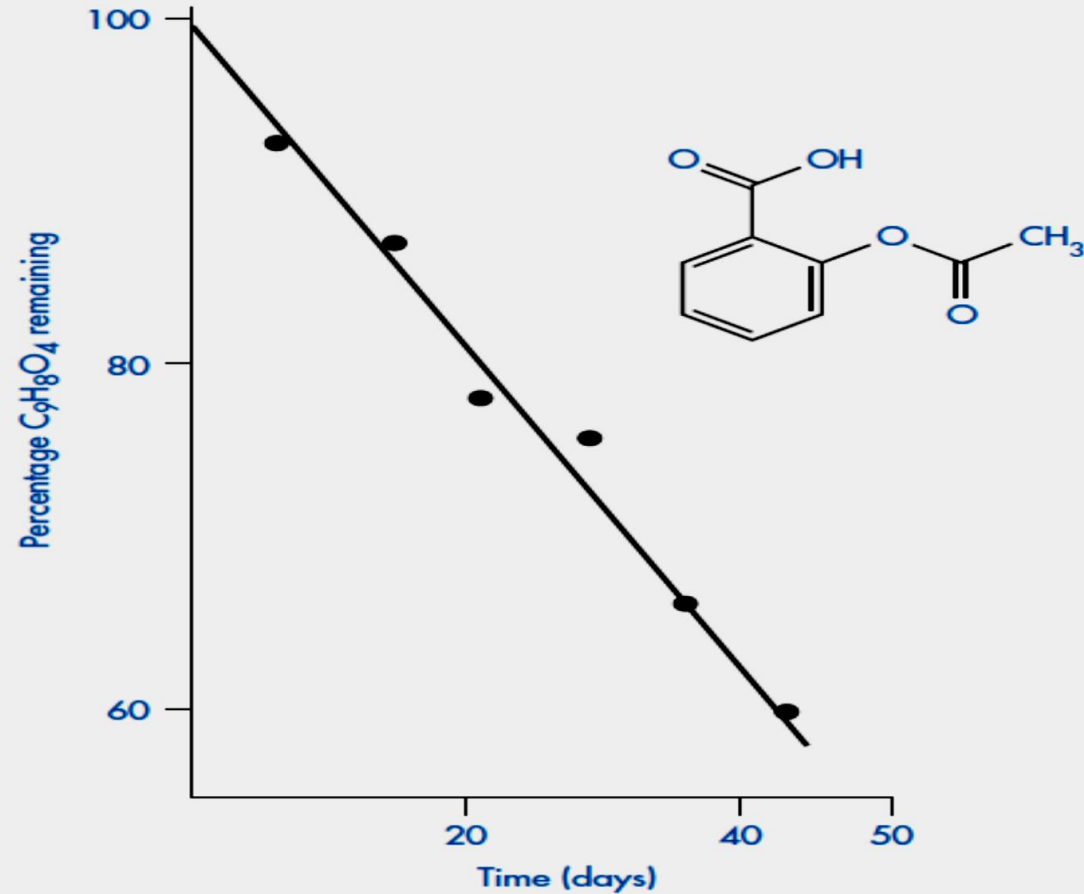


Figure 4.1 Hydrolysis of a suspension of acetylsalicylic acid at 34°C.

Reproduced from K. C. James, *J. Pharm. Pharmacol.*, 10, 363 (1958) with permission.

تفاعلات الدرجة الأولى First-order Reactions():

وهي تفاعلات تتعرض لها بشكل رئيس جزيئات المواد التي تتحلل أو تتخرب تلقائياً. سرعة تفاعلات المرتبة الأولى متناسبة طرذاً عند كل زمن وبدرجة الحرارة المعطاة مع تركيز مادة واحدة متفاعلة. تعطى معادلة سرعة التفاعل بالعلاقة:

$$dx/dt = k_1(a-x)$$

بإجراء التكامل:

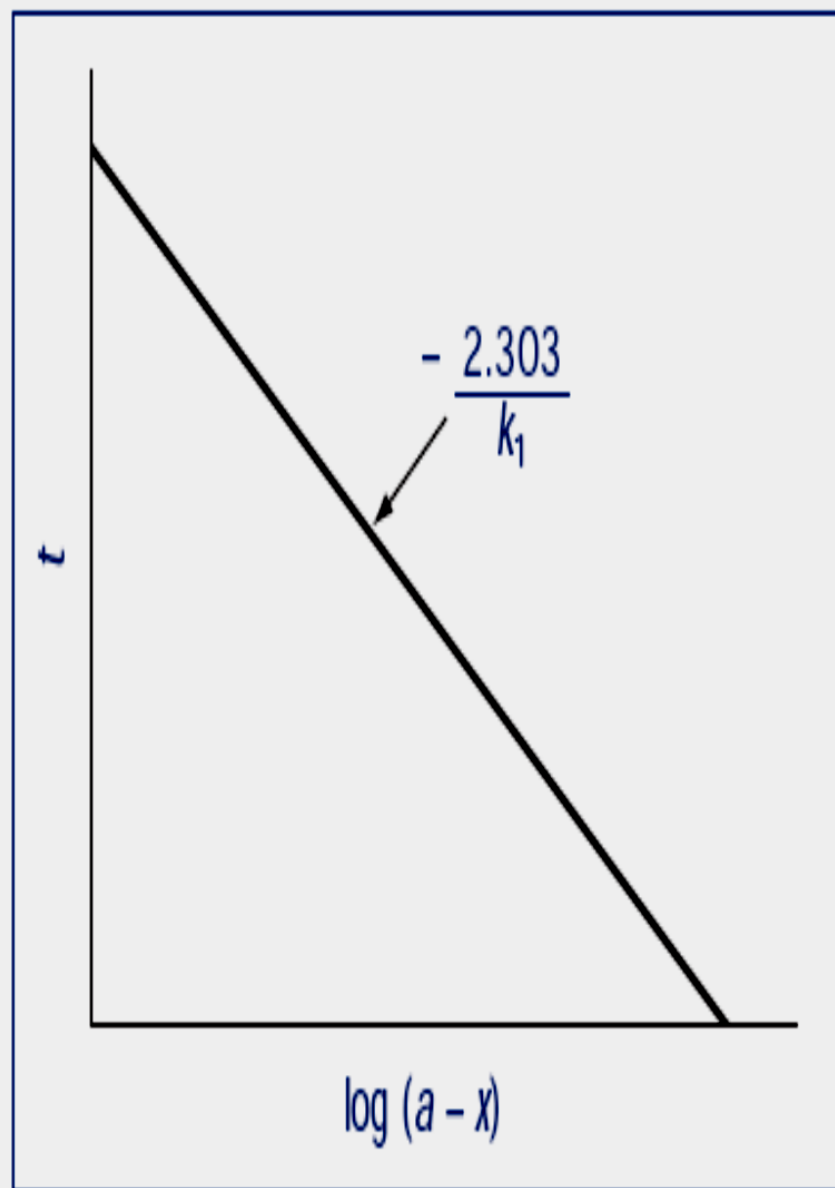
$$K_1 = (2.303/t) \log (a/a-x)$$

و بإعادة ترتيب المعادلة:

$$t = (2.303/ K_1) \log a - (2.303/ K_1) \log (a-x)$$

هي معادلة خط مستقيم ميله $(2.303/ K_1)$ - و تكون واحدة K_1 زمن^١.

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



فإذا أردنا حساب الزمن اللازم لتناقص تركيز مادة بنسبة (50%)
لتفاعل رتبته من الدرجة الأولى يمكننا تطبيق العلاقة السابقة بعد
تبديل t بـ $t_{0.5}$ و x بـ $a/2$:

$$t_{0.5} = (2.303 / K_1) \log a - (2.303 / K_1) \log (a - a/2)$$

$$t_{0.5} = (2.303 / K_1) \log 2 = 0.693 / K_1$$

يعتمد $t_{0.5}$ على ثابتة سرعة التفاعل (K_1)، وهو مستقل تماماً عن
التركيز البدئي للمادة المتفاعلة.

فإذا كانت ثابتة سرعة تفاعل حلمهة الأسبيرين Aspirin

(0.013 h^{-1}) فإن :

$$t_{0.5} = 0.693/0.0133 = 52.1$$

أي الزمن المستغرق لتخرب نصف الكمية الأسبيرين هو (52,1) ساعة.

مثال: يمثل الجدول التالي نتائج حلمة هوماتروبين ضمن محلول
HCl 0,226 M عند الدرجة 90° .

Percentage homatropine remaining	93.4	85.2	75.9	63.1	52.5	41.8
Time (h)	1.38	3.0	6.0	8.6	12	17

احسب كل من K و $t_{0.5}$.

الحل: التفاعل من الدرجة الأولى و ذلك لأن العلاقة خطية بين لوغاريتم التركيز المتبقي و الزمن.

Log percentage remaining	1.97	1.93	1.88	1.80	1.72	1.62
Time(h)	1.38	3.0	6.0	8.6	12	17

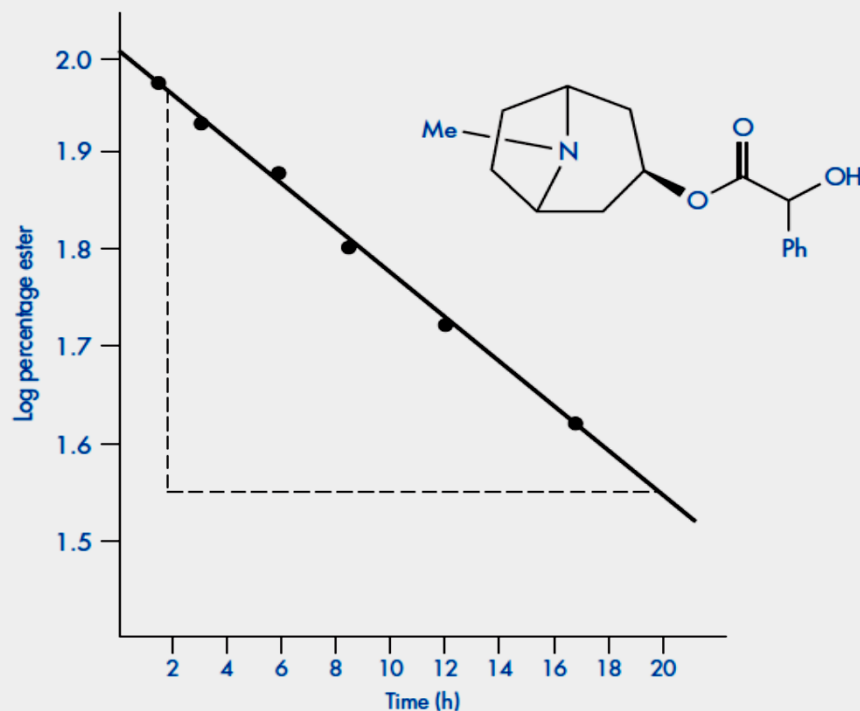


Figure 4.2 First-order plot for hydrolysis of homatropine in hydrochloric acid ($0.226 \text{ mol dm}^{-3}$) at 90°C . Data from M. H. Krasowska, S. Schytt Larsen and K. Ilver, *Dansk. Tidsskr. Farm.*, 42, 170 (1968) with permission.

$$-(K_1/2.303) = -(1.96 - 1.55)/(20 - 2) = - 2.278 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$K_1 = 5.25 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

The half-life of the reaction is 13.2 h.

$$t_{0.5} = 0.693/k_1$$

$$ht_{0.5} = 13.2$$

ملاحظة: في المثال السابق تم رسم $\log(a-x)$ بدلالة t وبالتالي فإن الميل سيساوي:

$$-(K_1/2.303) \text{ بدلاً من } -(2.303/ K_1)$$

التفاعلات من الدرجة الأولى الكاذبة (pseudo-First order Reactions)

وهي تفاعلات يكون فيها الماء شريك تفاعل للمادة المراد دراسة تخرّبها، أي أن حركية التفاعل هي من المرتبة الأولى للمادة المدروسة، لكن هناك متفاعل آخر يدخل التفاعل هو الماء. فمثلاً تفاعل الحلمهة (Hydrolysis) يفترض أن يكون من الدرجة الثانية، لأن سرعة التفاعل تعتمد على تركيز كل من المادة المتحلّمة والماء. وعلى اعتبار أن الماء يبقى تركيزه كبيراً فإن هذا التركيز يبقى ثابتاً خلال التفاعل. لذلك أطلق على حركية مثل هذه التفاعلات بالدرجة الأولى الكاذبة.

If there are two reactants and one is in large excess, the reaction may still follow first-order kinetics because the change in concentration of the excess reactant is negligible. This type of reaction is a pseudo first-order reaction.

يشمل هذه النوع من التفاعلات العديد من تفاعلات تخرب بعض الأدوية الحساسة للماء في المحاليل مثل الأسبرين وبروكائين هيدروكلوريد، في حين تتعرض الأشكال الصيدلانية الصلبة ونصف الصلبة إلى تفاعلات تخريرية بشكل أعقد مما هو عليه الحال في تفاعلات الدرجة الأولى والأولى الكاذبة، مع ذلك يمكن تصنيفها على هذا الأساس.

التفاعلات من الدرجة الثانية (Second Order Reactions):

وفيها تتناسب سرعة التفاعل مع تركيز مادتين متفاعلين، وتعطى سرعة التفاعل بالعلاقة:

$$dx/dt = k_2(a-x)(b-x)$$

حيث a و b تمثل التراكيز البدائية للمواد المتفاعلة A و B . و

$$k_2 = \frac{2.303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \quad \text{بالتكامل:}$$

$$t = \frac{2.303}{k_2(a-b)} = \log \frac{b}{a} + \frac{2.303}{k_2(a-b)} \log \frac{(a-x)}{(b-x)}$$

و بر رسم الزمن مقابل $\log [(a-x)/(b-x)]$ نحصل على خط
مستقيم ميله $2.303/k_2(a-b)$

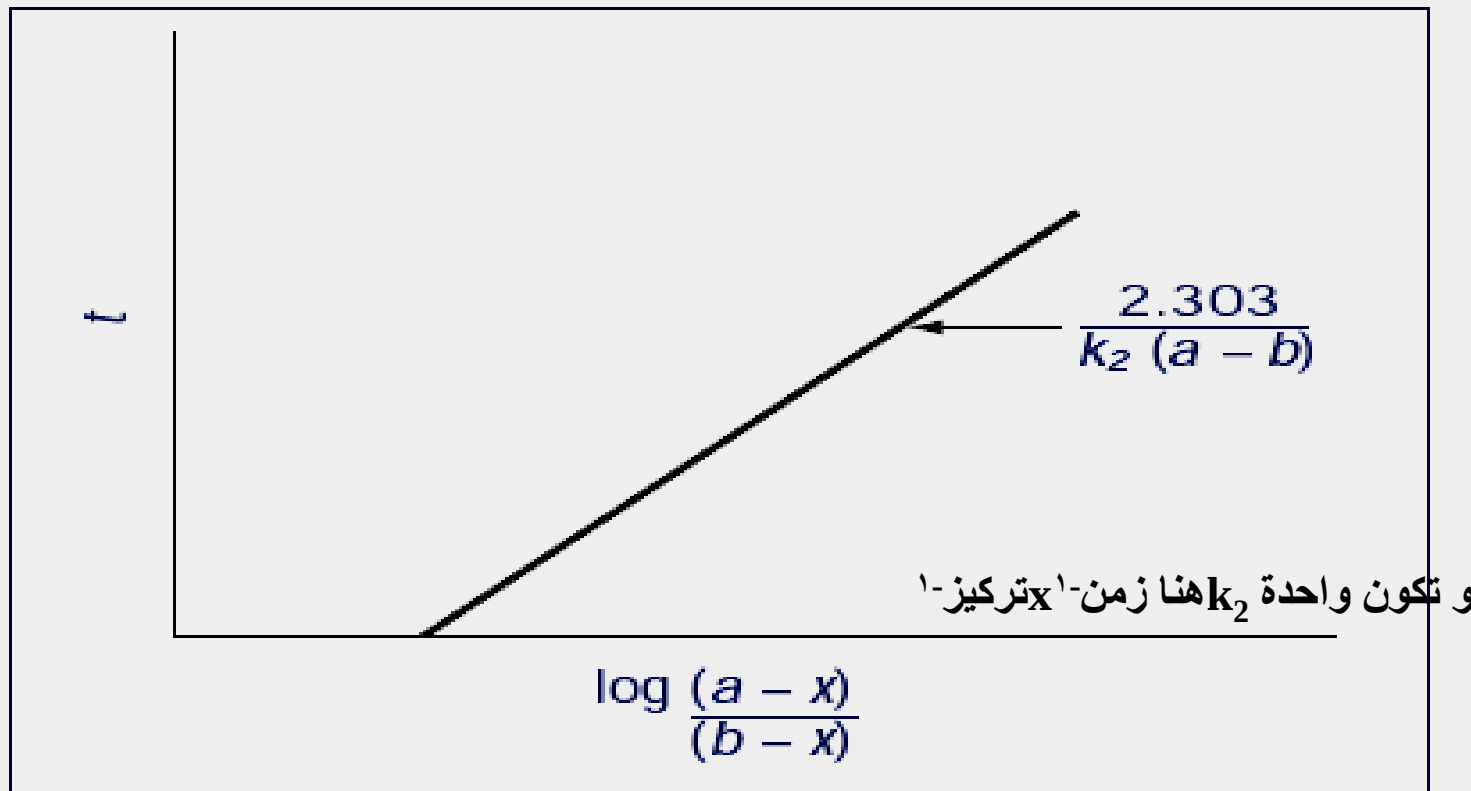


Figure 3.3 Plot of log (amount of reactant A remaining/amount of reactant B remaining) against time for a second-order reaction.

يعتمد هنا نصف العمر على التركيز البدائي للمواد المتفاعلة.

قليل ما تشاهد تفاعلات الدرجة الثانية في تخرب الأدوية، حيث إنها تفاعلات تخريرية محرضة بوجود مواد أخرى كالحممة الموسطة بالحموض أو الأسس.

وتعتمد سرعة التفاعل فيها على كل من تركيزي أيونات المادة المتحلمة وأيونات الشريك من أيونات الهيدروجين أو أيونات الهيدروكسيل كما هو الحال في :

حلمة مركب كلوربوتول chlorbutol في محاليله الحاوية هيدروكسيد الصوديوم، حيث تعتمد سرعة التفاعل على تركيز أيونات chlorbutol وأيونات (OH^-) .

الحركية المعقدة (complex kinetics):

وهي تفاعلات لأكثر من متفاعلين في الوقت نفسه بأكثر من طريق تخرب أو وفق خطوات تفاعل تسلسلية.

من الأمثلة على ذلك:

- التفاعلات العكوسة من نمط $A \rightleftharpoons B$ حيث A يعطي B وفق ثابت K_f (بالاتجاه المباشر) و B يعطي A وفق ثابت K_r (بالاتجاه العكوس). مثال : بعض التفاعلات العكوسة التي تشاهد مثلاً في تخرب مركب كلورثيازيد. و برسم العلاقة بين الزمن و $\log[(A_0 - A_{eq}) / (A - A_{eq})]$ (حيث A_0 و A و A_{eq} تمثل التركيز البدئي و التركيز في اللحظة t و التركيز لحظة التوازن للمتفاعل A) نجد أن العلاقة خطية و الميل $2.303 / (k_f + k_r)$. يمكن حساب كل من k_r و k_f بعد حساب K ثابت التوازن حيث $K = k_f / k_r$.

● تقدم التفاعل يكون مشمولاً بتفاعلات موازية لها أكثر من اتجاه،

مثل التخرّب بالأوكسدة والتصاوغ معاً،

الذي يتعرض له الفيتامين A . و هنا يمكن تقييم قيم K_A و K_B لكل
طريق بتحديد ثابت سرعة التفاعل التجريبي K_{exp} و نسبة تراكيز
النواتج.

*التجربات التي تظهر على شكل مراحل وسيطية

(التفاعلات المتتالية). تتحول المادة A إلى مركب وسيط B و الذي يتحول بدوره إلى مركب C و هنا يوجد ثابت تفاعل لكل خطوة و لا يوجد معادلة بسيطة للتعبير عن ذلك.

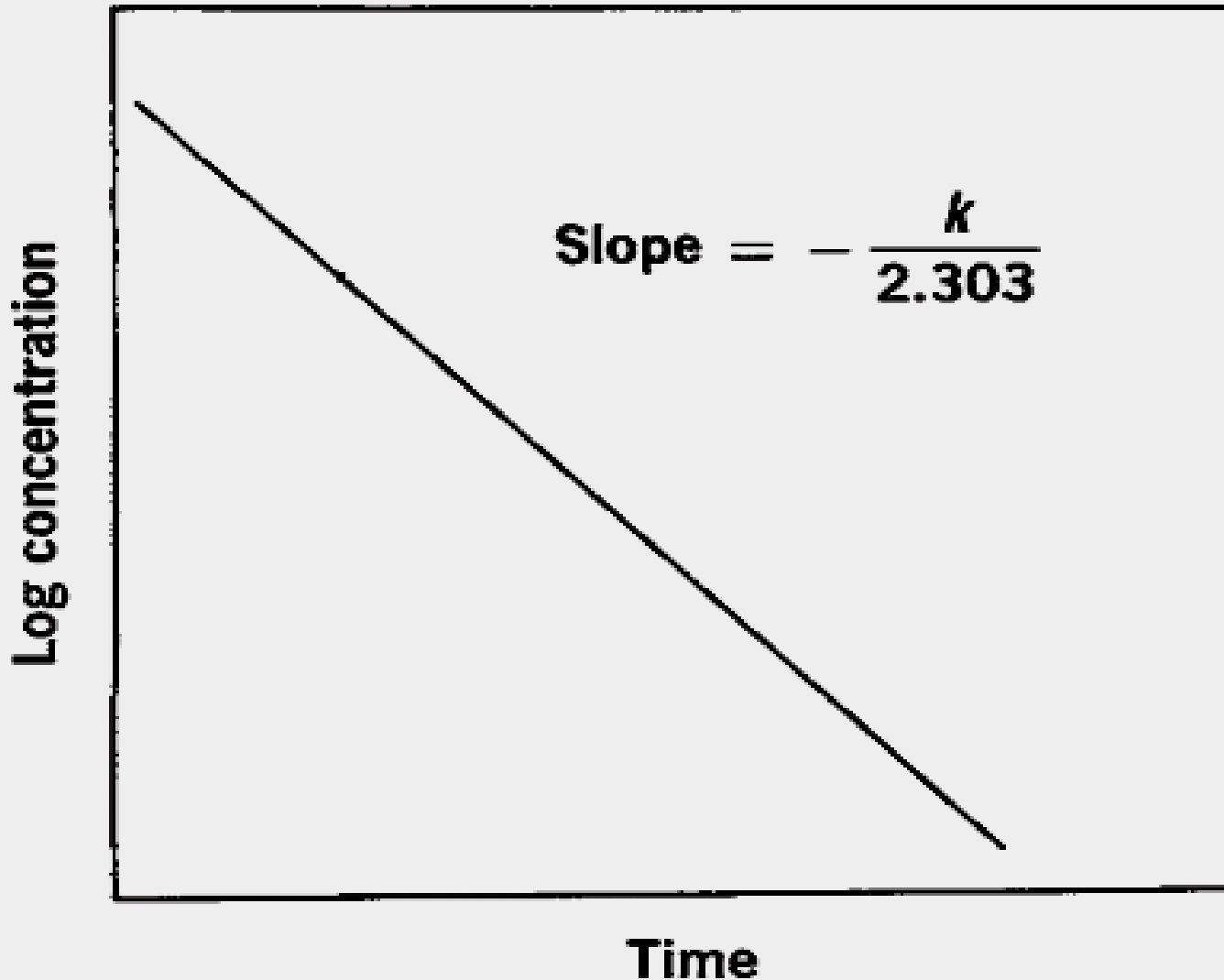
طرق تحديد مرتبة التفاعل: Determination of Order of reaction

هناك عدة طرق لتحديد درجة التفاعل:

1- طريقة الاستبدال substitution method: في هذه الطريقة، يتم تعويض معطيات التخرّب أثناء الدراسة الحركيّة ضمن مختلف معادلات سرع التفاعلات .

ويتم حساب K فإذا كانت قيمته ثابتة (بحدود مقبولة تجريبياً) لمعادلة تفاعل من درجة ما فهو يتبع هذه الدرجة.

2- طريقة الرسم Graphic Method: هنا يتم رسم معطيات التركيز بدلالة الزمن كما في الشكل التالي:



ومن ثم نلجأ للقواعد التالية:

* في حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم التركيز بدلالة الزمن يكون التفاعل من الدرجة صفر.

* في حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم لو غاريتم $(a-x)$ بدلالة t يكون التفاعل من الدرجة الأولى.

* حال الحصول على خط مستقيم عندما نرسم لو غاريتم $1/(a-x)$ بدلالة t يكون التفاعل من الدرجة الثانية (عندما تكون التراكمات البدئية متساوية).

- طريقة عمر النصف Half-Life Method :

يتناسب عمر النصف طردياً مع التركيز البدئي في معادلات التفاعل من الدرجة صفر ويكون مستقلاً عن التركيز في معادلات التفاعل من الدرجة الأولى. وأمّا في معادلة التفاعل من الدرجة الثانية فيتناسب عمر النصف طردياً مع مقلوب التركيز البدئي في حال $a=b$. وبشكل عام يتناسب عمر النصف $t_{0.5}$ التفاعل ما عندما يكون تركيز كل المواد الداخلة في التفاعل متساوياً مع النسبة $1/a^{n-1}$ حيث n هي مرتبة التفاعل.

-هناك نموذج آخر يعتمد على المعادلة:

$$\log t_{0.5} = \log \left[\frac{2^{n-1} - 1}{k(n-1)} \right] + (1 - n) \log C_0$$

حيث يتم تحديد نصف العمر لسلسلة من التراكيز المختلفة للدواء C_0 و n يعبر عن مرتبة التفاعل حيث يتم حسابه من الميل بعد رسم $\log t_{0.5}$ بدلالة $\log C_0$.

مثال: تم تحديد حركية تخرّب دواء ضمن محلول مائي باستخدام سلسلة من التراكيز المختلفة وفق الجدول التالي حيث تم حساب نصف عمر الدواء:

C_0 (mol dm ⁻³)	4.625	1.698	0.724	0.288
$t_{0.5}$ (min)	87.17	240.1	563.0	1414.4

و المطلوب حساب مرتبة التفاعل و ثابت سرعة التفاعل

الحل: بعد رسم $\log t_{0.5}$ بدلالة $\log C_0$ من القيم التالية:

$\log C_0$	0.665	0.230	-0.140	-0.540
$\log t_{0.5}$	1.94	2.38	2.75	3.15

نحصل على الرسم البياني التالي الذي يمكننا من حساب الميل:

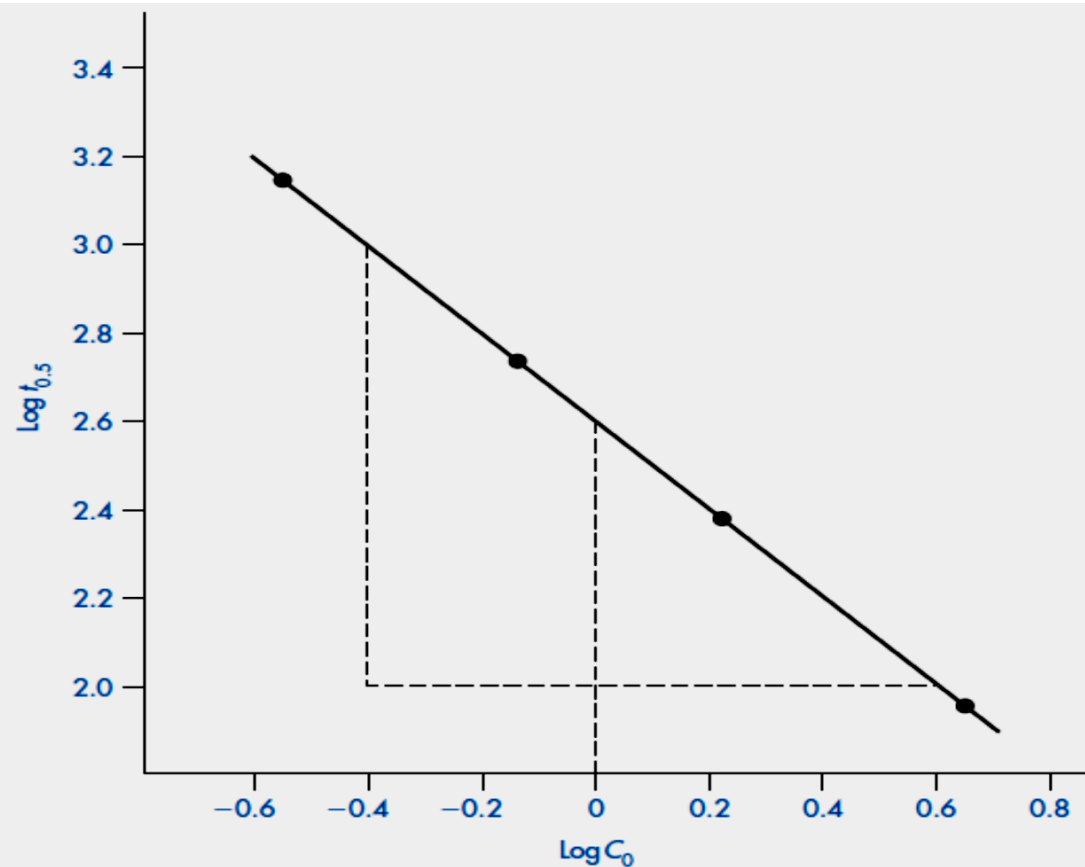


Figure 4.2 Example 4.2: plot of log of half-life ($t_{0.5}$) against log of initial drug concentration (C_0).

حيث $1-n = -1.01$ و بالتالي فإن $n = 2.01$ أي أن التفاعل من الدرجة الثانية.

من الشكل البياني فإنه عندما تكون $\log C_0 = 0$ فإن $\log t_{0.5} = 2.6$ أي أن

$\log[(2-1)/k] = 2.60$ و بالتالي فإن :

$$k = 2.51 \times 10^{-3} \text{ (mol dm}^{-3}\text{)}^{-1} \text{ *min}^{-1}$$

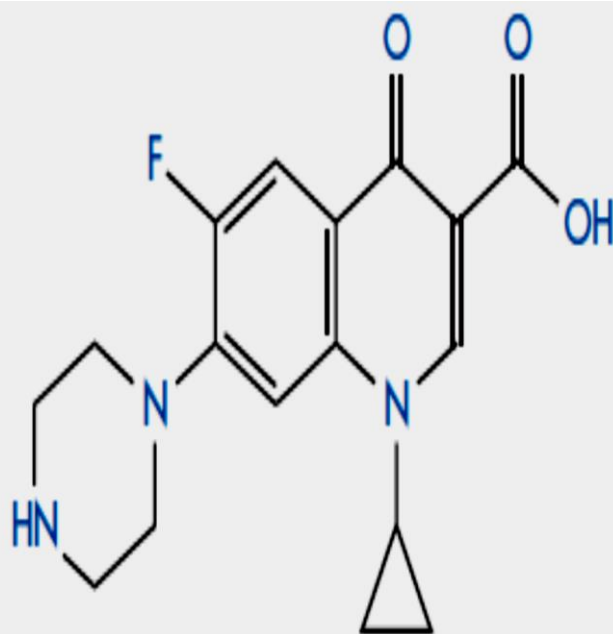
العوامل المؤثرة على ثباتية الدواء ضمن الأشكال السائلة

درجة الحموضة:

تمتلك درجة الـ pH تأثيراً على تخرّب المركبات التي تتحلّمه بوسط مائي و يمكن تخفيف هذا الأثر باستخدام محاليل موقية. يجب الانتباه إلى أن سرعة التفاعل تتأثر بمكونات المحاليل الموقية بحد ذاته، فعلى سبيل المثال تزداد نسبة حلمهة الكودئين ضمن محلول موقى فوسفاتي بتركيز 0.05M و بدرجة حموضة 7 بمقدار 20 مرة فيما لو كان الوسط غير موقى وبنفس درجة الحموضة.

يعتبر تفاعل الأكسدة لبعض الأدوية مثل برينيزولون و مورفين ضمن المحلول المائي متعلقاً بدرجة الحموضة أيضاً بسبب تأثير pH على كمون الأكسدة/إرجاع لهذا الدواء .

كما وتؤثر درجة الحموضة على التخرب الضوئي للميدازولام وسيبروفلوكساسين حيث يكون الأخير أكثر حساسية للتخرب الضوئي عند pH قلوية خفيفة في حين تزداد ثباتيته ويكون بشكل ثنائي الشحنة عند pH بين 3 و 4.



Structure XIV Ciprofloxacin

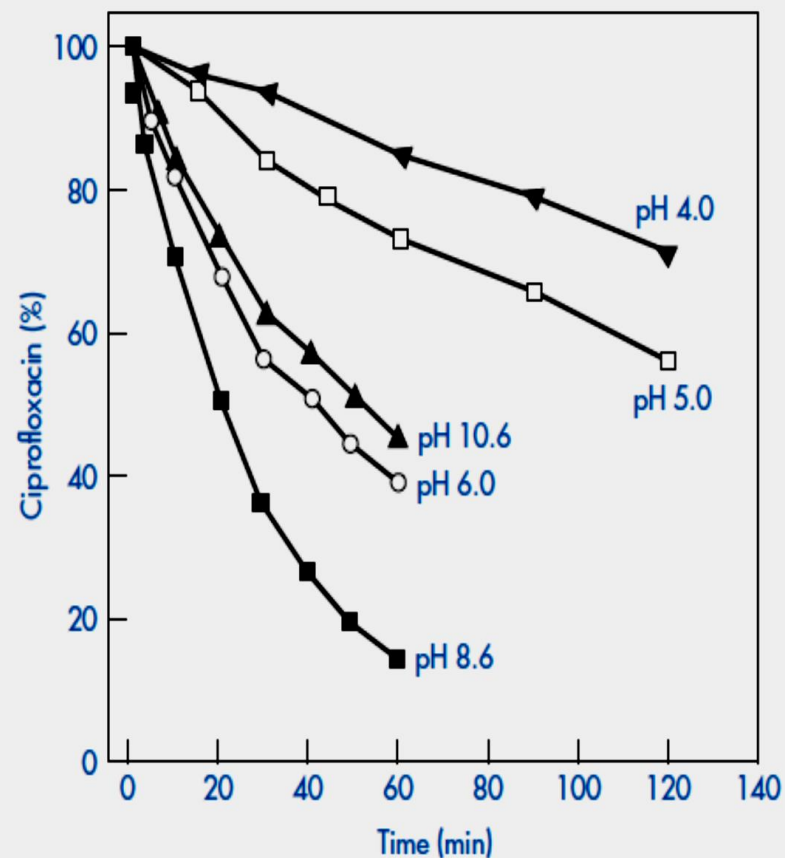
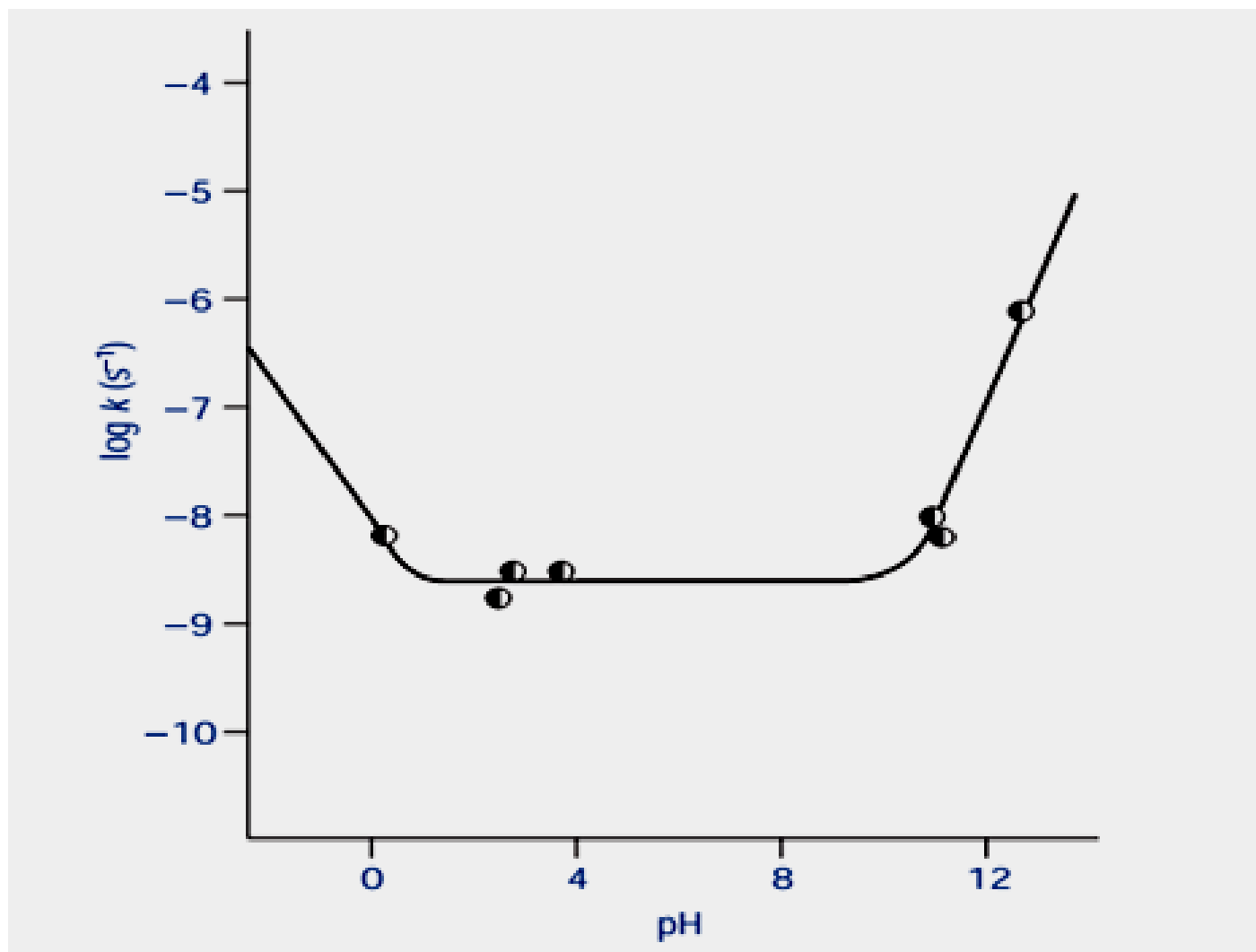


Figure 4.11 The effect of pH on the photodegradation of ciprofloxacin. Radiation source: mercury lamp at wavelength of 313 nm.

Reproduced from K. Tornainen, S. Tammilehto and V. Ulvi, *Int. J. Pharm.*, 132, 53 (1996).

يمكن أن نحدد درجة الحموضة الموافقة للثبات الأعظم بغض النظر عن مكونات المحلول الموقي عن طريق حساب K لسلاسل من تراكيز مختلفة من المحلول الموقي عند قيم pH مختلفة ومن ثم يتم حساب قيمة K الموافقة للتركيز .

من المحلول باستخدام تقنية extrapolation (تمديد الخط المستقيم وتقاطعه مع محور التراتيب) (التنبؤ أو التوقع). بعد ذلك نرسم قيم K الناتجة بدلالة pH فنحصل على مرتسم profile يمثل علاقة K بدرجة الحموضة عند عدم وجود المحلول الموقي.



درجة الحرارة :

في معظم التفاعلات الكيميائية عدا الفوتوكيميائية والإشعاعية يسبب ارتفاع درجة الحرارة زيادة في سرعة التفاعل . ففي تفاعلات الحلمهة تزداد سرعة التفاعل بمعدل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف كلما ازدادت درجة الحرارة (10) درجات.

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303RT}$$

تعطي علاقة Arrhenius وصفاً لتأثير درجة الحرارة على ثابتة سرعة التفاعل ::

K: ثابتة سرعة التفاعل في درجة حرارة ترموديناميكية.

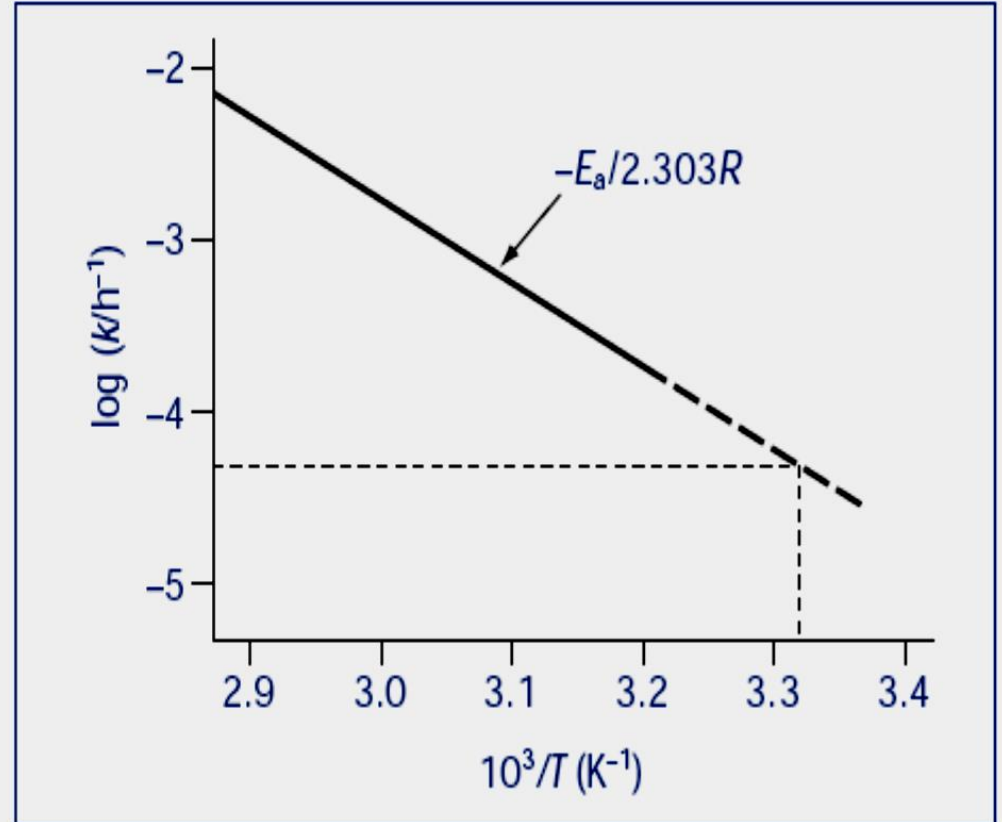
T: درجة الحرارة المطلقة لدرجة معينة من التفاعل (محددة تجريبياً) و تقدر بالكالفن.

Ea: طاقة التنشيط التي يمتلكها جزيء تكفيه للبدء بالتفاعل مع شريك و تقدر ب (جول/مول).

R: ثابتة الغازات العامة (٨.٣١٤ جول/مول. كالفن).

تفيد علاقة Arrhenius كثيراً في التنبؤ بثبات مركب ما في درجة حرارة الغرفة عبر تطبيق درجات حرارة عالية وملاحظة سرعة التخرّب (اختبارات الثبات المسرّعة). حيث يمكن برسم لوغاريتم ثابت السرعة كتابع لمقلوب الحرارة الحصول على علاقة خطية بميل $E_a/2.303R$ - . و إذا فرضنا أن درجة التفاعل لن تتغير بتغير درجة الحرارة فيمكن هنا قياس ثابت سرعة التفاعل بدرجة حرارة عالية حيث يحدث التفاعل بسرعة نسبياً و من تمديد الخط البياني و تقدير ثابت السرعة بدرجة حرارة الغرفة حيث يحدث التفاعل ببطء. و هذه من الطرق المستخدمة لتسريع قياسات الثباتية أثناء مرحلة تطوير الصيغة. عملية الـ Extrapolation .

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



أما طاقة التنشيط فتحسب من خلال الميل.

مثال: تم تحديد القيم التالية لثوابت وساطة حمضية

acid- catalytic constants K_{H^+} لدواء مضاد للالتهاب:

Temp (°C)	95	90	85	75	65
$10^3 k_{H^+} (\text{mol dm}^{-3})^{-1} \text{s}^{-1}$	8.15	4.85	2.76	1.02	0.29

المطلوب حساب ثابت السرعة في الدرجة 25 و طاقة التنشيط.

عند الدرجة 25 تكون قيمة K $T=298$ و بالتالي $1/T$ مساوية
لـ $0,003355 \text{ K}^{-1}$.

وبالتالي فإن $\log k$ يساوي -5.85 أي أن $K=1.41 \times 10^{-6} \text{M}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$.

الميل يساوي -5944 و بالتالي $E_a = 113 \text{Kjoul/mol}$.

كما و تتأثر الثباتية بكل من القوة الشاردية للمحلول و تأثير المذيب و الأوكسجين

(الحفظ بوجود النتروجين) و الضوء (استخدام الزجاج العاتم).

التنبؤ بالعمر على الرف من معطيات حركية التفاعل:

تسمح علاقة Arrhenius بالتنبؤ عن عمر دواء ما على الرف فيما لو عرفت ثابتة سرعة التفاعل (K_t) بدرجة حرارة معينة وأمكن معرفة طاقة التنشيط (E_a).

يعتمد المبدأ على تسريع التخرّب برفع درجة الحرارة وفق الخطوات التالية:

1. تحديد درجة التفاعل برسم معطيات الثباتية عند عدة درجات حرارة حسب المعادلات التي تربط التخرّب بالزمن عند كل درجة تفاعل حتى الحصول على علاقة خطية.

2. يتم حساب ثابت سرعة التفاعل k عند كل درجة حرارة من خلال الميل و من ثم يتم رسم لو غاريتم K مقابل مقلوب الحرارة حسب علاقة أرينوس.

$$\log k = \log A - E_a/2.303R$$

3. يتم حساب قيمة k عند درجة الحرارة المطلوبة من الرسم البياني.

4. إذا كان المطلوب فقط تقريب لقيمة k عند درجة الحرارة T_1 فهنا

يمكن التقدير من القياسات عند درجة أعلى T_2 باستخدام:

$$\log \left[\frac{k_2}{k_1} \right] = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{2.303 R T_2 T_1}$$

حيث K_1 و K_2 يقابل ثابت السرعة عند درجة الحرارة T_1 و T_2 . و هنا
يمكن اعتبار أن:

$$E_a = 75 \text{ kJ mol}^{-1}$$

5- يمكن الآن حساب العمر على الرف بعد معرفة قيمة K بالاعتماد على درجة مقبولة من التخرّب.

فعلى سبيل المثال من أجل التخرّب الذي يتبع لحركية من المرتبة الأولى فإن الوقت اللازم لتخرّب 10% من الفعالية يعطى بالعلاقة

$$t_{90} = 0.105/k_1$$

مثال:

إن ثابت سرعة حلمهة السلفاسيتاميد في الدرجة 120 هو $9 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ و تبلغ طاقة التنشيط 94 kJ mol^{-1} فإذا علمت أن التفاعل من الدرجة الأولى فاحسب ثابت السرعة في الدرجة 25.

الحل: نطبق المعادلة :

$$\log \left[\frac{k_2}{k_1} \right] = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{2.303 R T_2 T_1}$$

ينتج ما يلي:

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{k_{120}}{k_{25}} \right] &= \frac{94 \times 10^3 \times (393 - 298)}{2.303 \times 8.314 \times (393 \times 298)} \\ &= 3.98 \end{aligned}$$

و بإزالة اللوغاريتم ينتج:

$$k_{120}/k_{25} = 9.55 \times 10^3$$

و بالتالي:

$$k_{25} = 9 \times 10^{-6} / 9.55 \times 10^3 = 9.4 \times 10^{-10} \text{ s}^{-1}.$$

مثال : حساب العمر على الرف

يبلغ التركيز البدئي لمادة فعالة ضمن محلول مائي قيمة قدرها $5.0 \times 10^{-3} \text{ g cm}^{-3}$. و قد أصبح التركيز بعد ٢٠ شهراً $4.2 \times 10^{-3} \text{ g cm}^{-3}$. إن الدواء السابق يفقد فعاليته بعد أن يصل لتركيز ٧٠ % من تركيزه الأصلي. فإذا علمت أن التخرب يتبع تفاعل من الدرجة الاولى فاحسب تاريخ انتهاء الصلاحية.

Substituting into the first-order equation:

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

$$k = (2.303/20) \log[(5 \times 10^{-3})/(4.2 \times 10^{-3})]$$

$$k = 8.719 \times 10^{-3} \text{ month}^{-1}$$

70% of the initial concentration = $3.5 \times 10^{-3} \text{ g cm}^{-3}$

$$t = (2.303/8.719 \times 10^{-3}) \times \log[(5 \times 10^{-3})/(3.5 \times 10^{-3})]$$

$$t = 40.9 \text{ months}$$

