الصيدلة الفيزيائية

ص. نور يوسف آغا

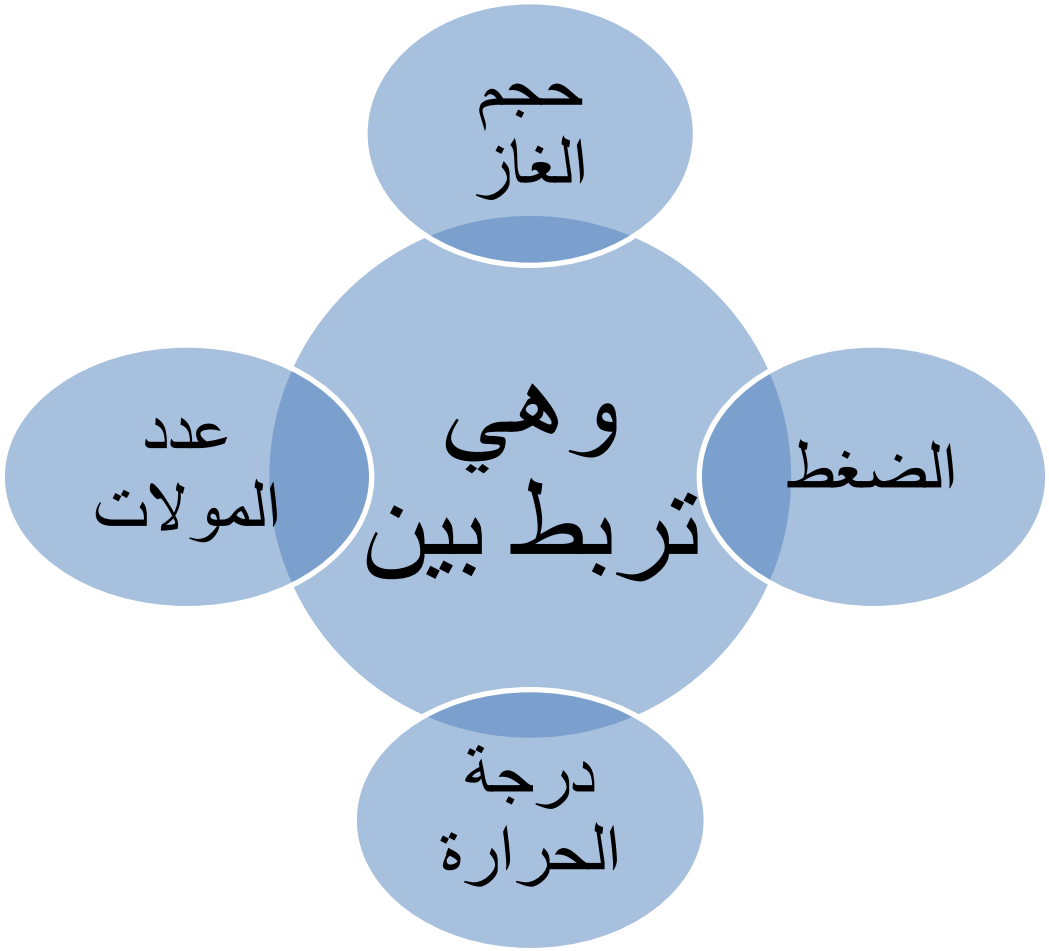
الحالة الغازية

خصائص الغازات:

- تمتلك طاقة حرارية (حركية) **عالية**.
- جزيئاتها في **حركة مستمرة** ونشاط دائم.
- **الروابط** بين جزيئاتها **ضعيفة جداً** (روابط لندن.)
- **ليس لها حجم** أو شكل محدد بل تشغل الفراغ الذي نقدمه لها.
- كل الغازات **قابلة للانضغاط** Compressible
- يمكن للغاز **بالضغط أن يتحول إلى سائل**
- أغلب الغازات **غير مرئية** invisible

← إذًا هي حالة من حالات المادة **غير مكثفة وغير مرتبة**

قوانين الغازات



القانون العام للغازات

القانون العام للغازات $P.V=nRT$

حيث:

P ضغط الغاز.

V حجم الغاز.

n عدد مولات الغاز.

R الثابت العام للغازات.

T درجة الحرارة المطلقة.

القانون العام للغازات

- مع ملاحظة أن:

R= 0.082 liter atm/mole K

- وذلك عندما يكون الضغط مقاساً ب atm و الحرارة بالكلفن Kوالحجم مقاساً باللتر.
- تتغير قيمة Rحسب الواحدات المستخدمة حيث:

K = +273°C.

1 atm = 760 $mm.\ Hg$

صفات الغاز المثالي

- جزيئات الغاز في **حركة مستمرة وعشوائية**.
- التصادمات بين الجزيئات الغاز **تصادمات مرنة** أي أن الجزيئات لا تفقد أي من طاقتها عندما تتصادم مع بعضها البعض.
- حجم جزيئات الغاز **مهملة** بالنسبة للحجم الكبير الذي يشغله الغاز.
- لا توجد **قوى تجاذب أو تنافر** بين الجزيئات لأن الجزيئات بعيدة جداً عن بعضها.
- الغازات التي نصادفها لا تتوافق تماماً مع هذه الصفات مع أنها قد تكون قريبة جداً منها وتدعى **بالغازات الحقيقية**.

- إن **الغازات النبيلة (الخاملة)** ذات الذرات الصغيرة مثل الهيليوم والنيون تقترب من **سلوك الغاز المثالي** لأن القوى بين الجزيئية صغيرة جداً.
- **<u>إن القانون العام للغازات يُطبق على الغازات المثالية ولكن يمكننا أن نطبقه على الغازات الحقيقية عندما يحقق الغاز الشرطين التاليين:</u>**

❑ **ضغط منخفض قريب من الضغط الجوي النظامي 1atm**

❑ **درجات حرارة عالية نسبياً أعلى من درجات غليانها.**

- لماذا نطبق على الغاز **الحقيقي** قانون الغازات العام في الضغوط المنخفضة **ودرجات الحرارة العالية**؟
- لأن الغاز الحقيقي **تبتعد جزيئاته** عن بعضها البعض في الضغوط المنخفضة ودرجات الحرارة العالية (التي تكون أعلى من درجة غليان الغاز) **فيصبح الحجم الذي يشغله الغاز كبيراً**، بحيث يمكن إهمال حجم جزيئاته أمام الحجم الذي يشغله
- وتصبح الغازات الحقيقية أقرب ما يمكن إلى الغاز المثالي.
  ← أي يسلك الغاز الحقيقي سلوك الغاز المثالي في هذه الشروط.

قوانين الغازات

قانون بويل	قانون تشارلز	قانون أفوغادرو
يربط بين الحجم والضغط	يربط بين الحجم ودرجة الحرارة	يربط بين الحجم وعدد المولات
$P.V = CONST$	$\frac{V}{T} = CONST$	$\frac{V}{n} = CONST$
ينقص الحجم بازدياد الضغط	يزداد الحجم بازدياد درجة الحرارة	يزداد الحجم بازدياد عدد المولات
درجة الحرارة ثابتة	الضغط ثابت	الضغط ودرجة الحرارة ثابتين

قانون بويل
Boyle's law

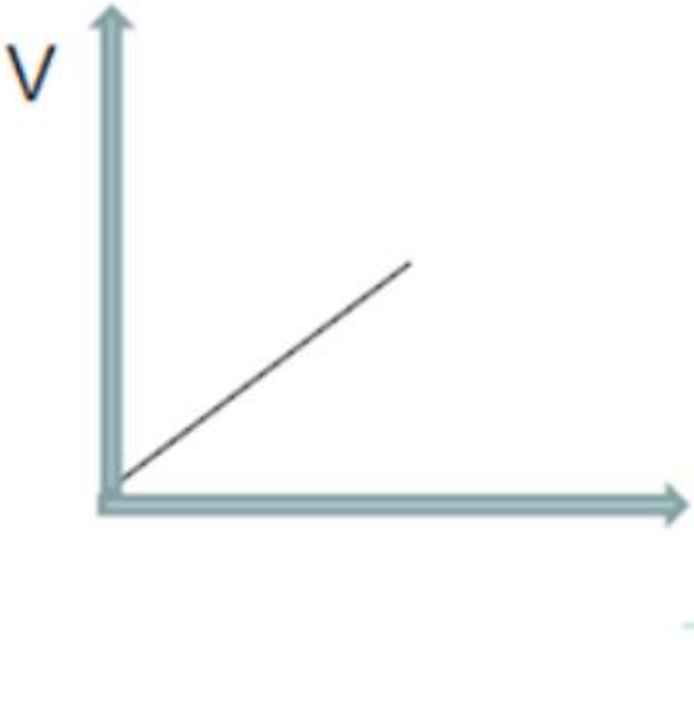
- هو قانون يربط بين حجم الغاز والضغط المطبق مع ثبات درجة الحرارة.

T:fixed P.V=constant

- العلاقة بين الضغط المطبق وحجم الغاز عكسية.

- ينقص حجم الغاز بازدياد ضغطه بثبات درجة الحرارة

قانون بويل
Boyle’s law



مخطط يوضح العلاقة بين الضغط والحجم مع ثبات درجة الحرارة.

قانون بويل
Boyle’s law

- العلاقة **طردية** بين **مقلوب** الضغط و الحجم.

➢ إذا كان **الضغط كبير جداً** فإن **حجم الغاز** سينتهي إلى **الصفر** أي أن حجمه سيكون مهمل وذلك عند **درجة الحرارة**

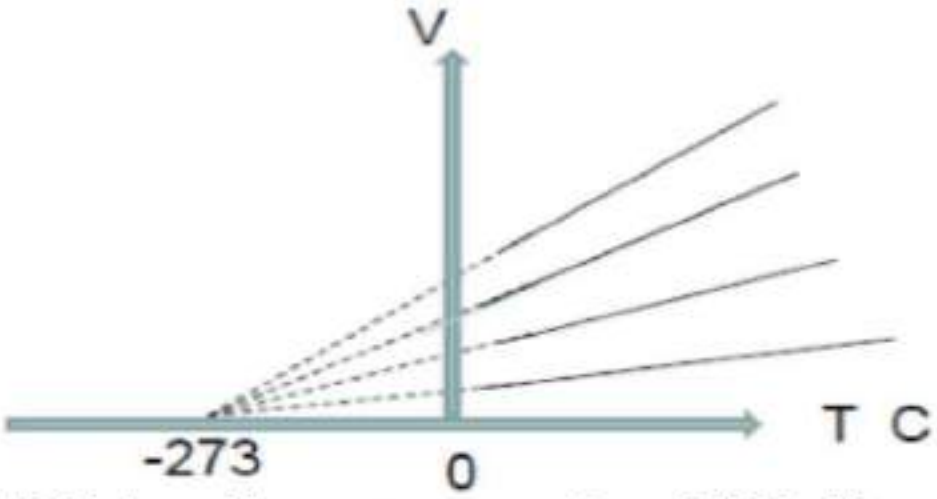
273 °C– وهذا في حالة **الغاز المثالي** حيث **يسمى هذا الصفر بالصفر الخيالي (Magic zero)**

Charles's law
قانون تشارلز

- هو قانون يربط بين حجم الغاز ودرجة الحرارة مع ثبات الضغط.

➢ العلاقة بين درجة حرارة الغاز و حجمه طردية.

➢ يزداد الحجم مع ازدياد درجة الحرارة بثبات الضغط.



(مخطط يوضح العلاقة بين حجم ودرجة حرارة العديد من الغازات)

تمرين

- ما هو الضغط المطبق على 1 mol من غاز CO_2 في درجة حرارة الغرفة حتى يصبح حجمه 0.5 L؟
- درجة حرارة الغرفة = 25°C n = 1mol
  V = 0.5L R = 0.082 P = ?

ملاحظات

- عند الدرجة c° 273- تتوقف جزيئات الغاز عن الحركة ويصبح حجم الغاز مساوياً للصفر.
- يسمى مقياس الحرارة الذي له قيمة صفر عند درجة الصفر المطلق بمقياس **حرارة مطلق** وهنالك مقياس واحد يطابق هذا الوصف وهو **مقياس كلفن** حيث:
- $0K = -273°c$

قانون أفوغادرو
Avogadro’s law

- درس علاقة حجم الغاز بعدد المولات.

➢ يزداد حجم الغاز بازدياد عدد مولات الغاز

تطبيقات الغازات

تمييع الغازات Liquefaction:

- **وهو تحويل الغاز إلى سائل وذلك بتبريده أولاً (لإضعاف الطاقة الحرارية الكبيرة،) وثم تطبيق ضغط عليه (لتقوية الروابط بين الجزيئات).**
- تذكرة: الروابط بين جزيئات الغاز هي روابط لندن وهي أضعف أنواع فاندرفالس.
- **لا يمكن لجزيئات الغاز أن تجتمع مالم تصل إلى درجة حرارة معينة وهي درجة الحرارة الحرجة.**
- **عندما نصل الى درجة الحرارة الحرجة يمكن للضغط أن يتغلب على الطاقة الحرارية ويمكن للجزيئات أن تتقارب وتتحول إلى سائل.**

تمييع الغازات Liquefaction

- **أهمية هذا التطبيق** تكمن في:

❑**سهولة استخدامه في أشكال صيدلانية كالحلالات الهوائية** (Aerosolsأدوية ،بخاخات ربو، موسع قصبات.)
يستخدم لضغط أحجام كبيرة من الغازات بعبوات الاستخدام الطبي.

❑**تأثير موضعي مباشر:** المادة الدوائية لا تمر خلال الكبد وبالتالي يتم تجنب الاستقلاب الكبدي.

- مثال: كما في حالة الربو نستخدم بخة صغيرة فيتم انتشار الدواء بسرعة والأسناخ الرئوية مما يؤدي إلى توسع القصبات الرئوية.

المواد المستخدمة في البخاخات

- Salbutamol المادة الإسعافية لموسع القصبات
- المخدرات الموضعية على شكل بخاخات مثل إيتيل كلورايد (عند وضعها على الجلد تبرّده وتؤدي إلى تخدير موضعي.)
- CO_2 في الإمبولات
- الفحوم الهيدروجينية المفلورة.

ملاحظة:

يكون الضغط داخل العبوات فقط من (1→6 atm)، إذا كان أكثر من ذلك فإنه يؤدي إلى انفجار العبوة

غازات الدم

- **الأوكسجين** :O_2القيمة الطبيعية لضغط O_2الجزئي المنحل في بلازما الدم هي:

$$PO_2 = 80mm.Hg$$

- **ثنائي أوكسيد الكربون** :CO_2القيمة الطبيعية لضغط CO_2الجزئي المنحل في بلازما الدم هي:

$$PCO_2 = (35 \rightarrow 40)mm.Hg$$

- وهذه القيم ترتبط بعاملين هما:

✓ **الفعالية الاستقلابية والحيوية للجسم (عامل داخلي):**
إذا كان الجسم نشيط وحيوي تكون القيم أقرب للطبيعي بينما إذا كان الجسم كسول تخف هذه القيم، وأيضاً عند الشباب تكون أعلى من الشيوخ.

✓ **البيئة المحيطة (عامل خارجي):**
إذا كان الجو يحوي نسبة أكسجين عالية (تكون القيم في حدودها العليا)

مثال

- إنسان طبيعي قسنا له قيم PO_2مرة عند سطح البحر ومرة أخرى عند قمة جبل فبأي حالة ستكون قيم PO_2أدنى؟

الجواب:

عند قمة الجبل ستكون قيم PO_2أدنى، لأنه كلما ارتفعنا عن سطح البحر ستقل كمية الأوكسجين الموجود في الجو مما يؤدي إلى انخفاض الضغط الجزئي للأوكسجين.

ملاحظة:

قيم PO_2وقيم PCO_2تدل على التهوية الرئوية وتصفية الرئتين.

- إذا كانت التهوية الرئوية جيدة والرئتين **تعمل بشكل جيد** ← **PCO_2منخفض**.
- إذا كانت التهوية الرئوية سيئة والرئتين **مريضة** ← **PCO_2مرتفع.**
- لذلك يطلب تحليل PCO_2عند حصول مشاكل تنفسية.

الحالة الصلبة

- **خصائص الحالة الصلبة:**

❖الروابط بين الجزيئات قوية ومسيطرة.

❖الطاقة الحرارية ضعيفة وليست معدومة وتؤمن للجزيئات حركة اهتزازية موضعية.

❖لها حجم وشكل محدد.

❖هي حالة مكثفة ومرتبة.

❖غير قابلة للانضغاط Incompressible

❖الجزيئات متوضعة بشكل منتظم ومرتب

الحالة الصلبة

- المادة الدوائية و الصيدلانية الصلبة لها ثلاث أشكال:

1) المواد البلورية Crystals.

2)المواد عديمة الشكل Amorphous.

3)المتماثرات Polymers.

المواد البلورية
Crystals

- **هي مواد:**

➢ صلبة **منتظمة**.

➢ ذات توضع هندسي **منتظم** للجزيئات.

➢ تكرار **لنفس الوحدة البلورية التي لها ثلاثة أبعاد** (طول، عرض، ارتفاع) في شبكات محددة.

➢ أغلب **المواد الدوائية** هي مواد بلورية

Unit Cell الوحدة البلورية

- وحدة صغيرة **مكررة آلاف المرات بتوضع هندسي** مدروس.
- برؤوس هذه الواحدات **عقدة** تحوي ذرة أو جزيئة أو شاردة.
- المنظومات **البلورية سبعة**
- (وهي **أشكال تواجد الوحدة البلورية**) الموضحة بالجدول التالي:

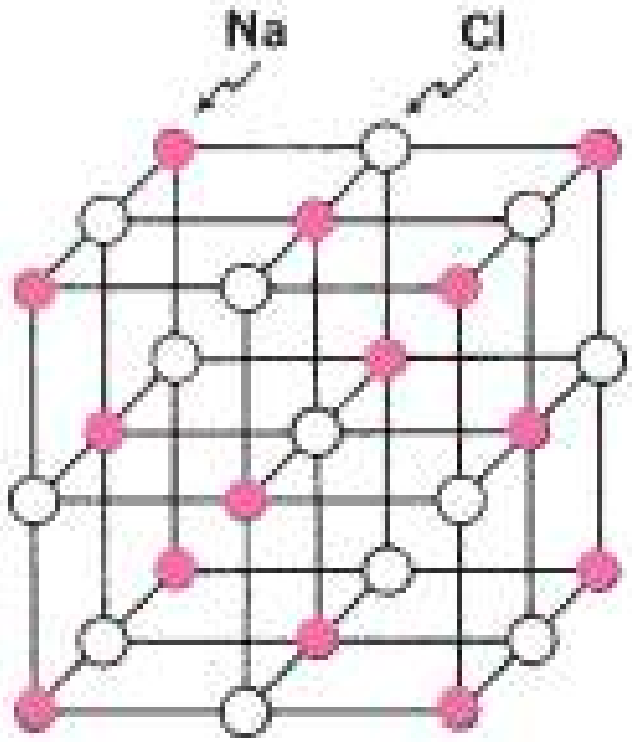


Fig. 2–6. The crystal lattice of sodium chloride.

المنظومات البلورية السبعة

الشكل	المصطلح	المثال
مكعبية	Cubic	Sodium chloride
رباعية	Tetragonal	urea
سداسية	Hexagonal	Iodoform
أحادية الميل	Monoclinic	sucrose
معينية	Rhombic	Iodine
ثلاثية الميل	Triclinic	Boric acid

- **تختلف هذه الأشكال عن بعضها البعض ب:**
  - ❖ النسب بين أطوال الأضلاع (طول ضلع بالنسبة لآخرى في البلورة نفسها).
  - ❖ الزوايا بين الأضلاع

أمثلة

- مثال: مم تتألف **بلورة ال NaCl؟**

تتألف من شوارد الصوديوم وشوارد الكلور.

المواد الصلبة البلورية النقية تمتلك درجة انصهار محددة تماماً.

مثال: لدي مادة صلبة بلورية تنصهر عند درجة 132فلا يمكن أن تنصهر بدرجة أقل أو أكثر.

أي لا توجد مجال لدرجة الانصهار بل هي درجة محددة

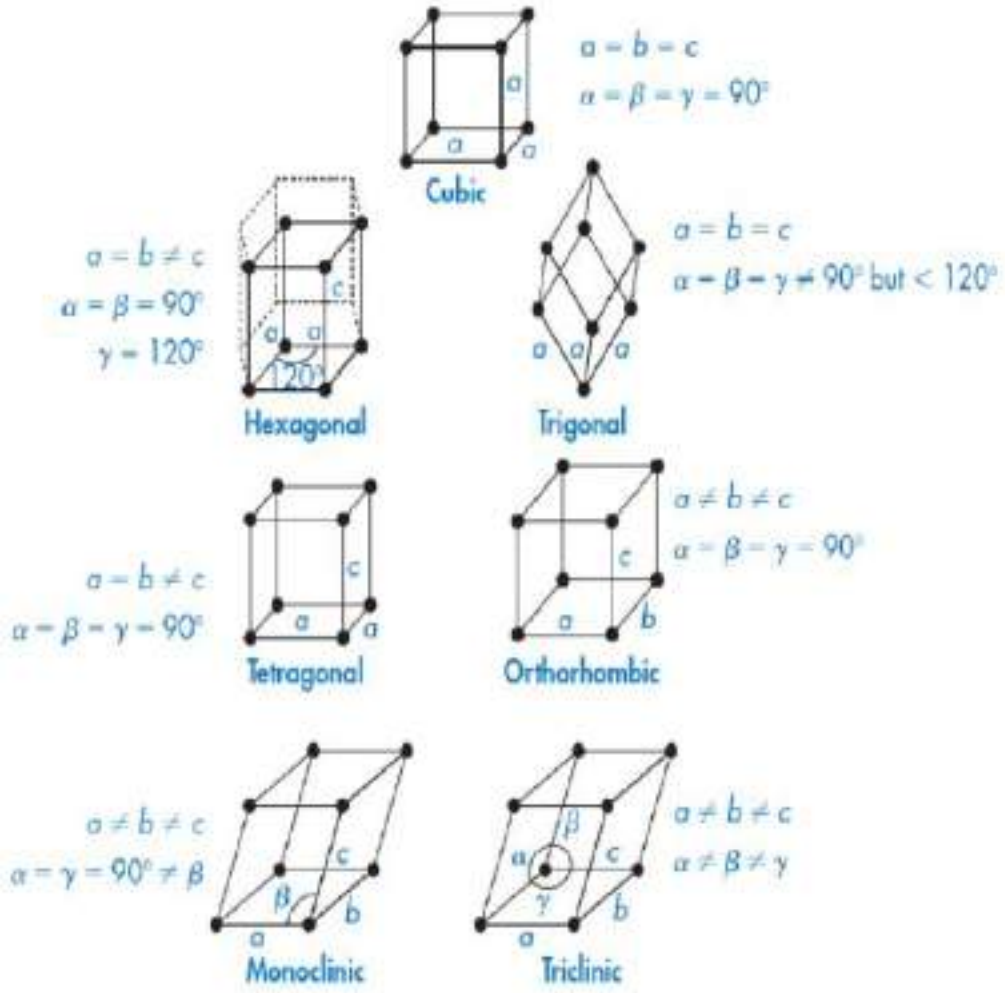
أن صفات البلورة تختلف بحسب الوحدة المكونة لهذه البلورة.

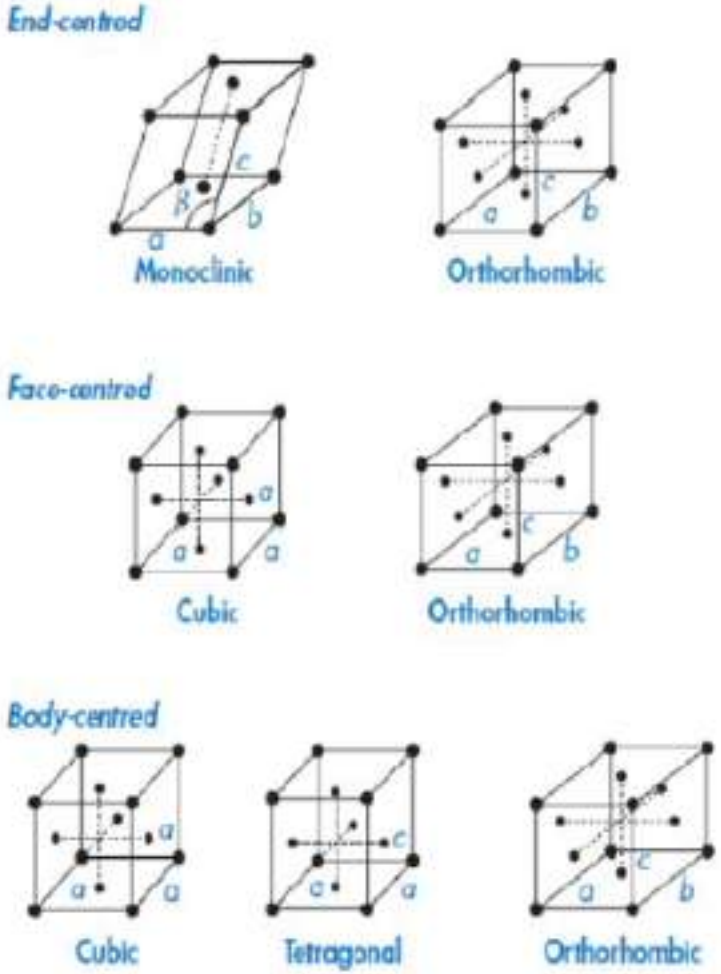
	بلورة الوحدة فيها تتألف من أيونات	بلورة الوحدة فيها تتألف من جزيئات	بلورة الوحدة فيها تتألف من ذرات
الروابط	أيونية إذاً الروابط قوية	فاندرفالس إذاً الروابط ضعيفة	تشاركية إذاً الروابط قوية
تراص البلورة	البلورة مرتصة جداً مع بعضها	مرتصة البلورة مع بعضها	البلورة مرتصة جداً مع بعضها
نقاط الانصهار و الغليان.	مرتفعة	منخفضة	مرتفعة
	البلورة تكون قاسية	البلورة تكون رقيقة	البلورة تكون قاسية وكبيرة
مثال	NaCl	اليود	الألماس، الغرافيت، أكسيد السيلكون

ملاحظة

- بفرض الوحدة البلورية مكعبة الشكل تحوي ذرة بمركزها نسميها **البلورة المركزية**.
- في حال تواجد ذرة بمركز كل وجه من وجوه البلورة نسميها البلورة **مركزية الوجوه** وهكذا نحصل على **14منظومة** تسمى **شبكة برافيس**.

شبكة برافيس


a = b = c
α = β = γ = 90°
Cubic
a = b ≠ c
α = β = 90°
γ = 120°
Hexagonal
a = b = c
α = β = γ ≠ 90° but < 120°
Trigonal
a = b ≠ c
α = β = γ = 90°
Tetragonal
a ≠ b ≠ c
α = β = γ = 90°
Orthorhombic
a ≠ b ≠ c
α = γ = 90° ≠ β
Monoclinic
a ≠ b ≠ c
α ≠ β ≠ γ
Triclinic


End-centred
Monoclinic
Orthorhombic
Face-centred
Cubic
Orthorhombic
Body-centred
Cubic
Tetragonal
Orthorhombic

المواد متعددة الشكل البلوري

- **ظاهرة تعدد الشكل Polymorphic**

✓ هي ظاهرة توجد فيها المادة الدوائية **بأكثر** من شكل بلوري.

✓ هي ليست حالة خاصة وإنما قد **تتبع للشكل البلوري أو عديمة الشكل.**

✓ تتحول المادة من **شكل بلوري لآخر تبعاً لتغير الظروف المحيطة** مثل **درجة الحرارة، شروط التخزين، والمُحِلات،** (وهذه المواد قد تعود إلى طبيعتها أو لا تعود.)

✓ عندما تتحول البلورة من شكل بلوري إلى شكل آخر **أكثر ثباتاً** بشكل **لا يسمح** بالعودة إلى الشكل البلوري الأول، نسمي هذه الظاهرة **Monotropic**.

✓ عندما تتحول المادة من شكل بلوري إلى آخر بحيث **يسمح** بالعودة إلى الشكل البلوري الأول، نسمي هذه الظاهرة **Enantropic**.

أمثلة عليها

- **السيتامول**: له أربعة أشكال.
- **الكافئين**: له شكلان.
- **سيميتيدين**: له ثلاثة أشكال (مثبط للحموضة في المعدة ويستخدم في حالات القرحة).
- **فينوتوئين**: له شكلان (يستخدم في حالات الصرع.)
- ينتج عن تعدد الشكل البلوري للمادة **اختلاف الصفات الفيزيائية والمكيانيكية للأشكال المختلفة، بينما تأثير هذه المادة لا يختلف باختلاف شكلها البلوري:**

➢ **الصفات الفيزيائية:** ثباتية، انحلالية، درجة انصهار.

➢ **الصفات المكيانيكية:** قدرة المادة على الانضغاط والانزلاق أثناء التصنيع

الصفات الفيزيائية

الانحلالية:

- هي عدد الغرامات أو المولات من الجسم الصلب المنحلة بـ 100غرام من المُحل، وكل مادة لها انحلالية خاصة.

➢ كلما كانت الانحلالية **أعلى** كانت **سرعة التأثير أعلى**

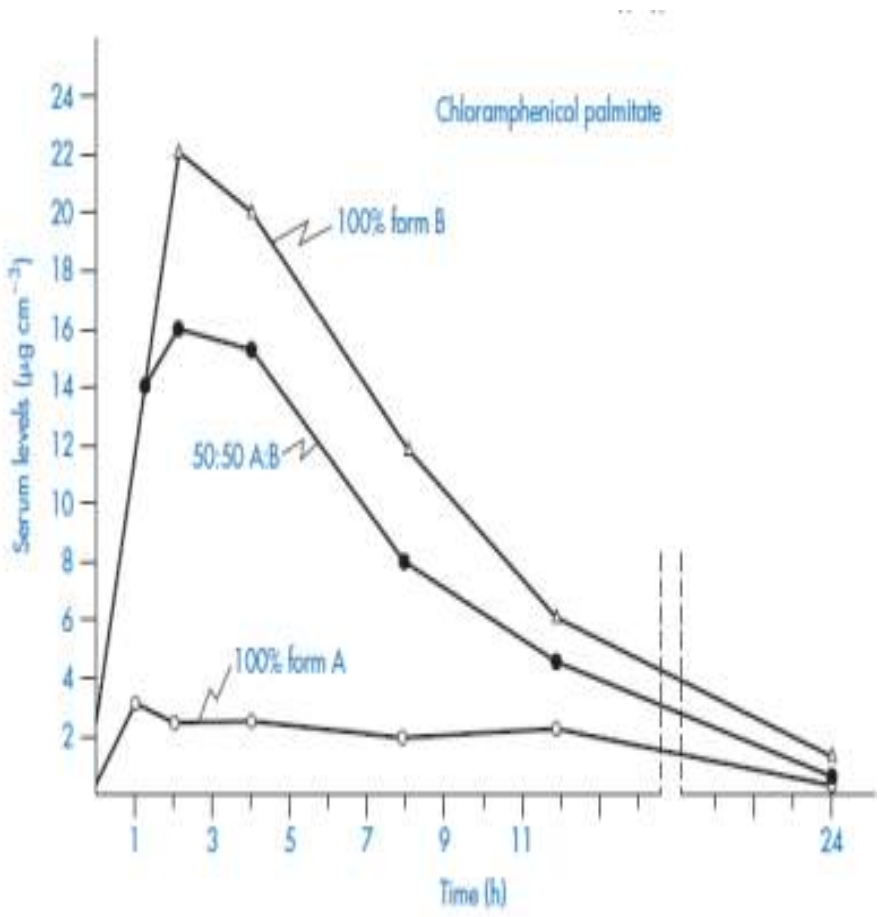
➢ يمكن تخفيف الجرعة.

مثال: **مادة الكلورامفينيكول** Chloramphenicolلها أكثر من شكل بلوري.

✓ الكلورامفينيكيول هو مضاد حيوي فعال بشكل أساسي ضد العصيات التيفية التي تسبب مرض التيفوئيد.

✓ أصدرت منظمة الصحة العالمية أمر بإيقاف استخدامه داخلياً نظراً لتأثيره على الصيغة الدموية بينما ما يزال يستخدم بكثرة ضمن الأشكال الصيدلانية خارجية التأثير

الانحلالية



- **نلاحظ من المخطط ما يلي :**

✓ بعد ساعة ونصف من إعطاء الشكل Bمن هذه المادة للمريض، كان تركيزها في الدم $22\ \mu g/cm^3$

✓ وبعد ساعة ونصف من إعطاء المريض نفسه الجرعة نفسها من الشكل ،Aكان تركيز المادة $3\ \mu g/cm^3$ بالدم

✓ نستنتج أن **الشكل Bمن هذه المادة أكثر انحلالية وبالتالي أكثر فاعلية من الشكل A.**

✓ اختلاف الانحلالية يؤدي الى اختلاف التوافر الحيوي.

انحلالية أعلى =امتصاص أعلى =توافر حيوي أكبر (استجابة أعلى وجرعة أقل.)

الصفات الفيزيائية

الثباتية:

- عند اختيار الشكل البلوري للمادة الدوائية نبحث عن الشكل الأمثل **والأكثر ثباتاً** (أي الشكل ذو الفعالية العلاجية **الأكبر بأقل جرعة** ممكنة).
مثال: خلات الكورتيزون لها 7أشكال بلورية، واحد منها ثابت.

درجات الانصهار:

- تختلف الأشكال البلورية لنفس المادة عن بعضها ب:
1-الزوايا بين الأضلاع.
2-نسب أطوال الأضلاع بعضها إلى بعض في الوحدة البلورية.
- **اختلاف الشكل البلوري ← اختلاف طريقة ارتباط الوحدات البلورية ← اختلاف في درجات الانصهار.**
مثال: زبدة الكاكاو Cocoa Butterمادة صيدلانية متعددة الشكل البلوري.

الثباتية

أشكال زبدة الكاكاو	
الشكل β	الشكل α
أكثر ثباتاً	أقل ثباتاً
ينصهر عند 37°C	ينصهر عند 25°C
سواغ مناسب لصناعة التحاميل	قوامه غير مناسب لصناعة التحاميل

عند تسخين الشكل βإلى أكثر من 40 °C يتحول إلى الشكل α

للحصول على تحاميل من نوع جيد نقوم أثناء التصنيع بتسخين زبدة الكاكاو بشكل بطيء؟

لأن التسخين إلى الدرجة 40 °C أو أكثر يحول زبدة الكاكاو إلى الشكل αالأقل ثباتاً الذي ينصهر بدرجة حرارة الغرفة.

إن اختلاف الروابط يؤثر على الخواص الفيزيائية بين الجزيئات وأيضاً اختلاف التوضع الفراغي

الصفات الميكانيكية

- منها قابلية المادة للانضغاط.

مثال: الباراسيتامول: متعدد الشكل البلوري

أشكال بلورة الباراسيتامول	
معينية	أحادية الميل
قابلة للانضغاط	غير قابلة للانضغاط
لا تحتاج مواد رابطة	تحتاج مواد رابطة
أقل ثباتاً	أكثر ثباتاً
الحصول عليها أصعب	الحصول عليها أسهل

مثال: اختيار الشكل البلوري المعيني؟
السبب؟؟؟؟

ملاحظات

- أثناء التخرين في شروط غير مناسبة (رطوبة، درجة حرارة غير مناسبة) تتحول بلورات الباراسيتامول **المعينية إلى أحادية الميل** مما يؤدي إلى تفتت الشكل الصيدلاني بسبب عدم وجود مواد رابطة.
- المادة البلورية **النقية** تنصهر عند درجة حرارة محددة تماما.
- نلاحظ **وجود مجال من درجات الانصهار** الخاصة بالمادة **البلورية المشوبة.**
- **بعض الطرق لتحديد نوع البلورة:**

✓ جهاز الأشعة السينية X-Ray.

✓ جهاز حراري تفاضلي.

✓ المجهر الإلكتروني

Allotropy
التآصل

- **التآصل هو وجود العناصر بأكثر من شكل بلوري وهي ظاهرةُ تشبه ظاهرة التعدد الشكلي البلوري.**
- أمثلة:
- **الغرافيت والألماس**: أشكال تآصلية للكربون.
- **الكبريت** له شكلين:
1-معين (أكثر ثباتاً).
2-أحادي الميل.
- درجة حرارته الحرجة (الانتقالية) 95.5.ºC
- **الفوسفور** وله ثلاثة أشكال:
1-أبيض: أقل ثباتا (يشتعل أو ينفجر لذلك يحفظ في أكياس نايلون تحت الماء.)
2-أحمر: أكثر ثبات.
3-أسود: سريع الاشتعال.
- **القصدير:** الأبيض والأشهب (يتحول عند درجات الحرارة المنخفضة /حوالي 13 ºC/من أبيض قاسي إلى رمادي هش)

ماء التبلور Crystallization Water

- **عملية إعادة البلورة:**

بعد أن نحصل في المخبر على مسحوق = نحل المسحوق بمحل معين خاص بالمادة =**الشوائب تنحل** = المادة الدوائية **تتبلور**

- عند إعادة بلورة إحدى المواد (**تنقية المواد**) نحصل على كمية من البلورات قسم منها قد يحتوي على بقية من السائل التي تمت به عملية البلورة، ويدعى هذا **السائل بماء التبلور** (ماء أو محلات عضوية)

في حال كان سائل التبلور هو الماء

يمكن أن تحتجز البلورة جزء من ماء التبلور داخلها فتسمى Hydrate .
ويمكن أن تكون Monohydrate ،Dihydrate ، Trihydrate، حسب عدد جزيئات الماء الموجودة فيها

لاتحتجز البلورة داخلها الماء فتسمى Anhydrate

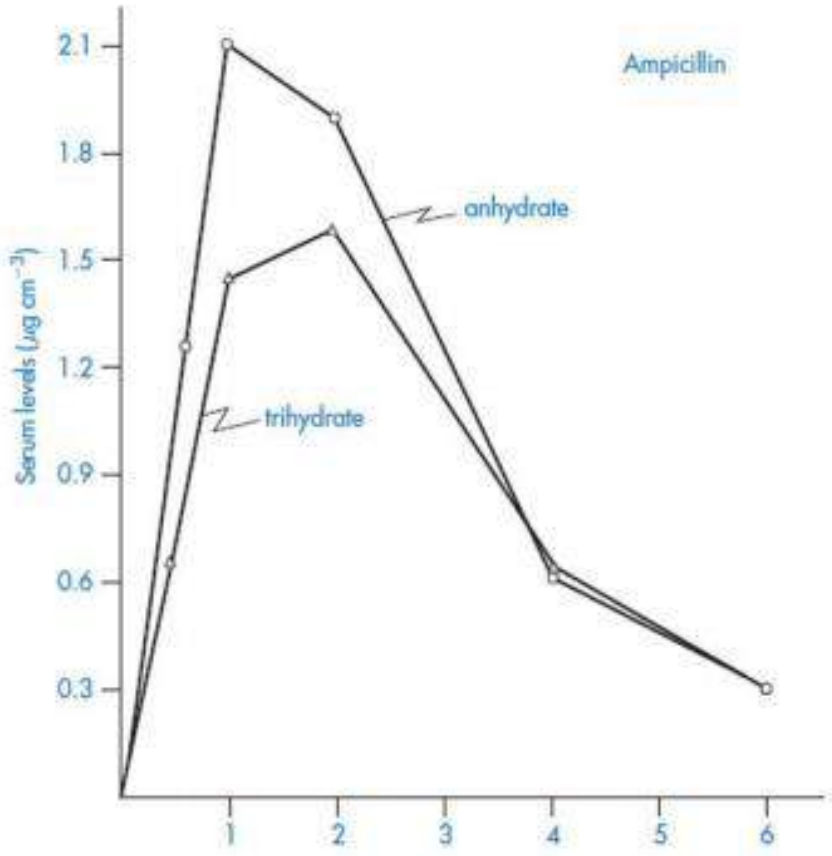
أن تشكل جزيئات الماء الموجودة ضمن البلورة روابط هيدروجينية مع البلورة:
في هذه الحالة عند التجفيف لنزع الماء تتخرب البلورة (لأن الماء يشكل جزء هام من بنيتها).

جزيئات الماء الموجودة ضمن البلورة لاتشكل روابط هيدروجينية (ملء فجوات فقط):
إذا نزعنا الماء لن تتخرب بنية البلور

ملاحظات

- قد تحتجز البلورة بداخلها محل عضوي فتسمى Solvate **لانستخدم** Solvate في الأشكال الصيدلانية لأن **معظم المحلات العضوية سامة**
- قد لاتحتجز البلورة بداخلها محل عضوي فتسمى .Nonsolvate
- الحالة **الأكثر استخداماً في الأشكال الصيدلانية هي التي تشكل جزيئات الماء فيها روابط.**
- الشكل Anhydrate **أكثر انحلالية** من الشكل .Hydrate
- الشكل Hydrate**أقل انحلالا** لأنها تكون روابط **هيدروجينية قوية**.
- الشكل Anhydrate يعطي **توافر حيوي أفضل**.
- Solvateانحلالها أسرع من ال Nonsolvate
- يمكن تغير حالة البلورة من Hydrateإل Anhydrateو بالعكس وذلك حسب الظروف المحيطة.

مثال للتوضيح الأمبيسيللين



- ✓ الأمبيسيللين (صاد حيوي) موجود كمادة دوائية بالشكلين :
- ✓ Trihydrateلديه ثلاث جزيئات مائية
- ✓ Anhydrate
- ✓ عند إعطاء المريض نفس الجرعة من الأمبيسيللين بالشكلين وقياس تركيز الدواء بالدم بعد ساعة نجد أن: تركيز الـAnhydrate 1.2 أعلى من تركيز الـ Trihydrate 4.1 .