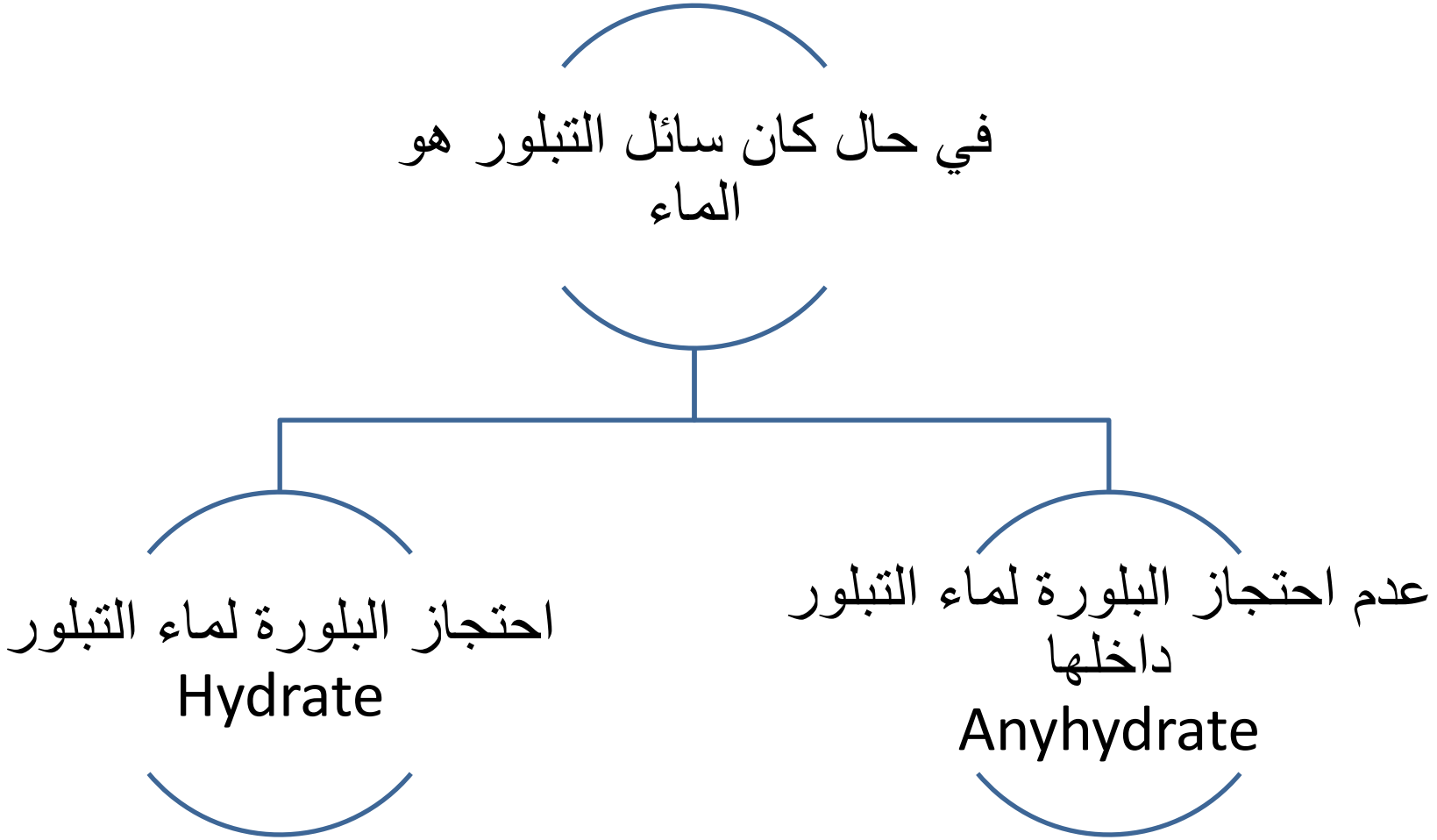
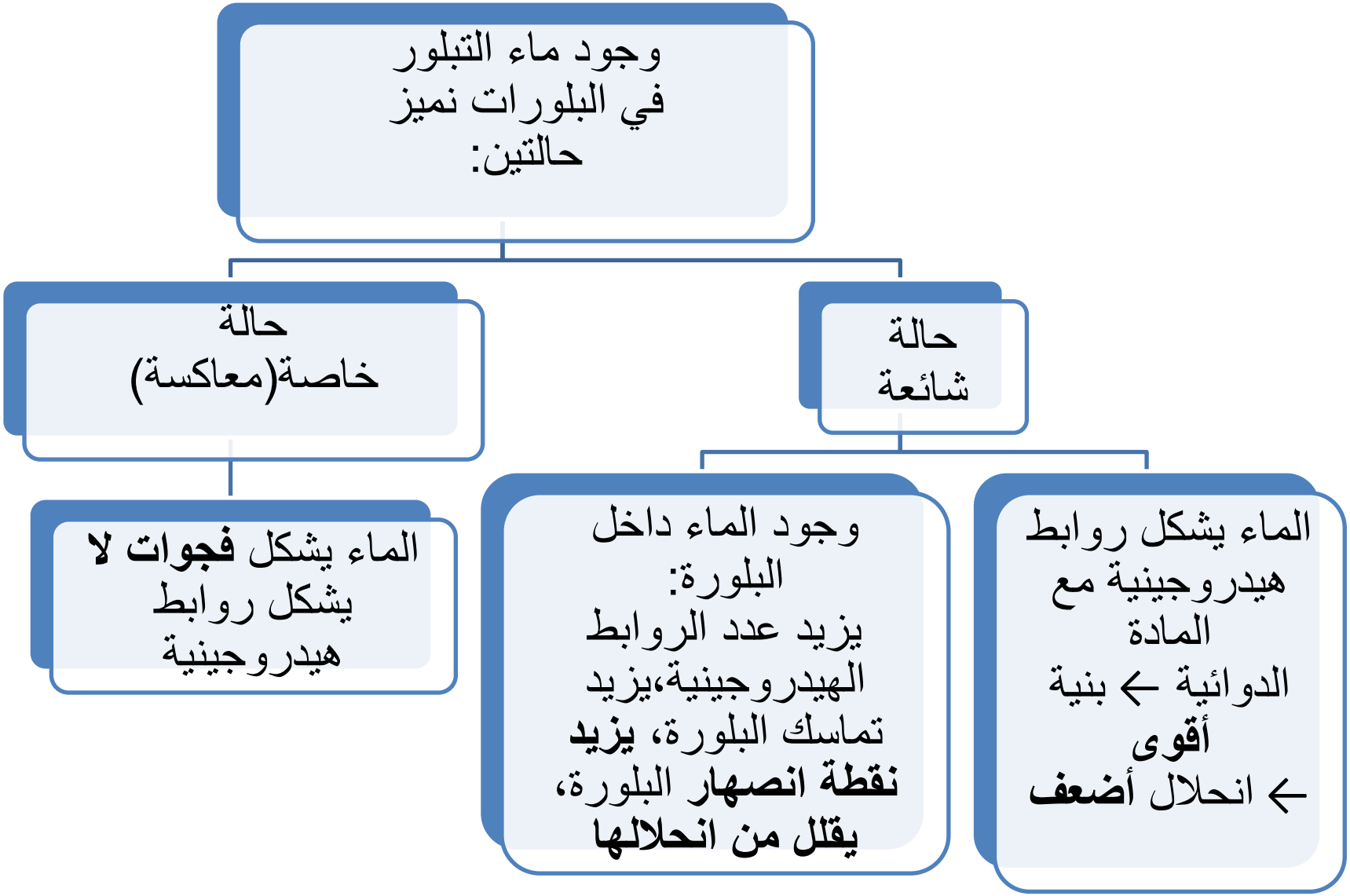
الصيدلة الفيزيائية

ص. نور يوسف آغا

ماء التبلور


في حال كان سائل التبلور هو الماء
احتجاز البلورة لماء التبلور Hydrate
عدم احتجاز البلورة لماء التبلور داخلها Anyhydrate


وجود ماء التبلور في البلورات نميز حالتين:
حالة شائعة
حالة خاصة(معاكسة)
الماء يشكل روابط هيدروجينية مع المادة الدوائية ← بنية **أقوى** ← انحلال **أضعف**
وجود الماء داخل البلورة: يزيد عدد الروابط الهيدروجينية،يزيد تماسك البلورة، **يزيد نقطة انصهار** البلورة، **يقلل من انحلالها**
الماء يشكل **فجوات لا** يشكل روابط هيدروجينية

أمثلة

- **الثيوفيلين:**
عبارة عن دواء موسع القصبات، وبالتالي يجب أن يكون تأثيره **سريع** ← أي يحتاج لبلورات من النوع **Anhydrate.**
- **اللاكتوز:**
هو مادة غير دوائية يستخدم في الصناعات الصيدلانية، وله ثلاثة أشكال:

✓ Monohydrateيستخدم كسواغ في الأشكال الصيدلانية **ذات التأثير المديد.؟؟**

✓ Anhydrateيستخدم لصناعة المضغوطات وذلك لأنه قابل **للانضغاط فهو لا يحوي ماء.؟؟**

تتمة الأشكال الدوائية الصلبة

المواد عديمة الشكل Amorphous

- الشكل الثاني من الأشكال الدوائية.

✓عبارة عن مواد صلبة تتجمع الجزيئات فيها بشكل **عشوائي غير منتظم**، مثل: الزجاج.

✓ليس لها شكل هندسي مرتب.

✓**تدعى السوائل فائقة التبريد** ، Super Cooled Liquidوسميت بذلك لاشتراكها مع السوائل **بصفتين هما**:

❖التجمع العشوائي للجزيئات عند التبريد.

❖خاصية السيلان

مقارنة بين الشكل البلوري وعديم الشكل

من حيث	الشكل البلوري	عديم الشكل
الانحلالية	أقل	أعلى (بسبب البنية الهشة العشوائية وغياب الروابط القوية).
الثباتية	أعلى	أقل
درجة الانصهار	أعلى (درجة محددة تماماً)	أقل (على شكل مجال من درجات الانصهار).

عند القيام بعملية إعادة البلورة يمكن الحصول على Amorphousأو على الشكل البلوري ← أي نستطيع التحكم بشكل المادة الدوائية صلبة بلورية أو عديمة الشكل وذلك حسب الحاجة

امثلة

- **Antibiotic Novobiocin:**

✓ بلوري: ليس له أي فعالية علاجية.

✓ عديم الشكل : فعال جداً

- **إيبوبرفين (مسكن ألم):**

يكون فعال في كلا الشكلين (البلوري و Amorphous)

✓ بلوري: أقل فعالية.

✓ عديم الشكل: أكثر فعالية (لكونه أكثر انحلالاً).

- **الأنسولين :**

✓ بلوري: استخدامه للمرضى المعتمدين على الأنسولين بشكل أساسي.
(تأثيره مديد Prolonged action طويل ↔ انحلاله **بطيء**.)

✓ عديم الشكل: استخدامه إسعافي في حالات نوبات السكر.
(تأثيره **إسعافي ومباشر** Prom action.)

- **الأنسولين عبارة عن هرمون يفرزه البنكرياس وتكون مهمته تنظيم استقلاب السكريات.**
- يمكن للشكل الدوائي أن يتواجد إما بالشكل **Isotropic**أو الشكل **Anisotropic.**
لكن ما الفرق بين الشكلان؟؟؟

Isotropic	Anisotropic
تماثل الخواص الضوئية (الشعاعية).	عدم تماثل الخواص الضوئية (الشعاعية).
قدرة انكسار الضوء بزوايا متماثلة ← انتشار المادة بنفس السرعة فى كل الاتجاهات.	قدرة انكسار الضوء بزوايا مختلفة ← يكون انتشار المادة أسرع باتجاه معين مقارنة مع بقية الاتجاهات.
هي البلورات المكعبة والعديمة الشكل	بقية المنظومات البلورية الستة

ملاحظات

- **نقول عن خاصية فيزيائية أنها خاصية ضوئية (شعاعية) إذا كانت متعلقة باتجاه الضوء↔ أي خاصية متعلقة بالاتجاه فهي خاصة ضوئية (قرينة الانكسار، الانتشار).**
- الانكسار: قدرة المادة على حرف الضوء المستقطب.

- **نستفاد من هذه الخاصية في نظام توصيل الدواء Drug Delivery System**
- **لتوجيه الدواء إلى المنطقة المصابة (الخلية الهدف) بشكل أكبر وأسرع من بقية المناطق السليمة نستخدم Anisotropic**

توضيح

- عند تطبيق تجربة قرينة الانكسار على **بلورة مكعبة** وتسليط الضوء على أوجهها المختلفة نلاحظ أن زاوية الانكسار تكون متساوية في جميع الجهات ← البلورة **Isotropic**.
عند تطبيق تجربة قرينة الانكسار على **بلورة رباعية** وتسليط نفس الشعاع الضوئي عليها نلاحظ أن زاوية الانكسار تختلف باختلاف الجهة التي يخرج منها الضوء ← البلورة .
Anisotropic

المتماثرات Polymers

- الشكل الثالث من الأشكال الدوائية.
- من المواد المستخدمة بكثرة في الصيدلة، وهي **مواد صيدلانية وليست دوائية.**
- عبارة عن سلسلة كربونية ذات بنية كيميائية محددة.
- تكرر نفسها nمرة لتشكل بولميرات.
- وزنها الجزيئي مرتفع.
- تختلف خواص المتماثرات **بحسب:**

✓ **وزنها الجزيئي.**

✓ **درجة التماثر.**

أنوع البوليمرات

- يوجد **ثلاثة أنواع** للبوليمرات هي:

✓ **طبيعية:** المطاط (وحدة الإيزوبيرين هي التي يتم تكرارها) والسيللوز.

✓ **صنعية:** جميع أنواع البلاستيك.

✓ **نصف صنعية:** عبارة عن بوليمير طبيعي مضافاً إلى بعض التعديلات، مثال: مشتقات السيللوز:

❖ كاربوكسي ميتيل سيللوز CMC

❖ كاربوكسي إيتيل سيللوز CEC

❖ هيدروكسي إيتيل بروبيل سيللوز HEPC)

استخدام البوليمرات

1- **استخدامات خارجية:**

- في مجال التعبئة والتغليف الصيدلي (كل العبوات البلاستيكية عبارة عن متماثرات).
- صناعة الكبسولات:

حيث تكون الكبسولات مصنوعة من البوليمرات المدروسة بدقة وذو لزوجة محددة.

- **في التلبيس، وذلك من أجل:**

a) الحماية من التخرب الخارجي.
b) حماية المعدة من الدواء.
c) حماية الدواء من التخرب في المعدة.
d) التحكم في مكان التأثير والانحلال (معوي، معدي).
e) إخفاء الطعم السيء.

وجود بعض الأدوية بشكل أملس يعود لوجود ظاهرة التلبيس.

- في الأدوية مديدة التأثير:

المادة الدوائية ملبسة ب بوليمرات تنحل تدريجياً ومن ثم يبقى تأثيرها في الجسم مدة أطول

2-استخدامات داخلية

يتم إضافة البوليمرات أحياناً إلى داخل الدواء لغايات معينة مثل:

- لتحسين الانحلالية.
- لتحسين الثباتية.
- منع إعادة البلورة.
- تُستخدم كعوامل مُثخنة أو مُثبتة أو مُعلقة.
- استخدامات سلسلة البولي إيتيلين غليكول.

تحسين الانحلالية

- يتم إضافة البوليمير للمادة الدوائية (يكون انحلالها ضعيف مثلاً) فالبوليمير **يعمل على تشكيل معقد مع المادة الدوائية، ويكون البوليمير بالشكل Amorphous**
- مثال:
لدّي مركب **إيتراكونازول** وهو مضاد فطور قليل الانحلال جداً فعندما يتم تصنيع مضغوطات منه لا يوجد له تأثير دوائي.
فيتم إضافة 1مل من المادة الدوائية والتي هي الإيتراكونازول إلى 1مل من **هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز (HPMC)** وهو متماثر نصف صنعي مشتق من السيللوز، مما يؤدي إلى تحسين انحلاليتها بمقدار30%
- علل: سبب إضافة HPMCإلى مضغوطة إيتراكينازول؟

تحسين الثباتية

- من الممكن أن يكون الدواء يتخرب بسرعة فإذا تمت إضافة البوليمير يؤدي إلى **زيادة الثباتية أي التقليل من تخرب المادة الدوائية**

منع إعادة البلورة

- إن الشكل Amorphousيتحول إلى الشكل البلوري في **أوساط المعدة الحامضية** مما يؤدي إلى ضعف الانحلالية وزيادة ثباتية المادة لذلك نضيف بعض أنواع المتماثرات (بوليمير) التي **تمنع إعادة البلورة**.
- من الممكن **أثناء التخزين** أن يتحول الشكل Amorphousإلى شكل بلوري فبهذه الحالة نكون قد خسرنا الشكل الصيدلاني الذي نريده فالحل هو إضافة بعض البوليمرات التي **تمنع إعادة البلورة**.

استخدامات البوليميرات

عامل مُثخن
Thickening Agent

- هي مواد ذوّابة في الماء عادة، تؤدي عند إضافتها إلى مزيج مائي إلى **زيادة لزوجة** هذا المزيج دون تغيير أساسي في خصائصه الأخرى.

عامل مُعلق
Suspending Agent

- يوجد لدينا أدوية اسمها معلقات مكتوب عليها رج جيداً قبل الاستعمال، المادة فيها تكون غير منحلة وإنما معلقة فإذا تُرِكَت مع الوقت تترسب فيتم إضافة مواد معينة تجعل **المادة معلقة أي تصبح المادة متوزعة في المحلول ولا تترسب.**

عامل مثبت
Stabilizer Agent

- نستخدمها داخل بعض الأدوية مثل:
البولي إيتيلين غليكول PEG
- إذا كان وزنه الجزيئي أقل من 400gيكون سائل **ونستخدمه كمحل مساعد Co-solvent**
- أما إذا كان وزنه الجزيئي أكثر من (400g يكون نصف صلب) **تصبح درجة انصهاره أعلى وانحلاليته جيدة، ونستخدمه بالمراهم والتحاميل**

الحالة السائلة

- هي حالة وسط بين الحالة الصلبة والغازية.
- يمتلك السائل طاقة **حركية (حرارية) أقل** من تلك الموجودة لدى الغازات **وأكبر من الطاقة الحرارية (الحركية)** للمواد الصلبة.
- تمتلك روابط بين جزيئاتها (لذلك تكون متماسكة) وتكون الروابط **أقوى من الغازات وأضعف** من تلك الموجودة في المواد الصلبة.
- **ليس لها شكل محدد** أي تأخذ شكل الإناء الذي توضع فيه.
- تكون السوائل في **حالة مكثفة وغير مرتبة**.
- هي **أكثر كثافة** من الغازات.
- السوائل قابلة للانضغاط مع ملاحظة أن السائل المثالي غير قابل للانضغاط، ولها حجم معين

تتمتع السوائل بخاصتين أساسيتين هما

خاصة السيلان

- والتي تؤكد على أن السوائل تمتلك طاقة حرارية (حركية.)

اللزوجةViscosity

- تنتج عن ممانعة جريان السائل واحتكاك جزيئاته مع السطح الذي تتحرك عليه.

لكل سائل صفة فيزيائية نوعية تختلف عن السائل الآخر تمكننا من معرفة هوية السائل المستخدم، ومن هذه الصفات

1-نقطة التجمد Freezing point	• وهي نقطة تحول السائل إلى صلب
2-نقطة الغليان Boiling point	• وهي نقطة تحول السائل إلى غاز
3- اللزوجة	• لكل سائل لزوجة خاصة به
4- التوتر السطحي Surface tension	• سيتم شرحه لاحقاً بالتفصيل
5- ضغط البخار vapor pressure	• مثل النتروغليسيرين(بوليمر إيتلين غليكول PEG)

درجة الغليان Boiling point

سوف نميز بين درجتين:

1-درجة حرارة التبخر
Heat of vaporization

- التحول من السائل إلى الغاز
- هي كمية الطاقة المقدمة ل 1mol من الماء لانفصام الروابط الهيدروجينية وانتقال الماء إلى الحالة الغازية.
- $\Delta H_V(water)_{BP}=9720 cal\backslash mol$
- 1 mol من الماء=18 g
- ΔH_V: حرارة التبخر

2- درجة حرارة الصهر
Heat of fusion

- التحول من صلب إلى سائل
- هي كمية الطاقة المقدمة لـ 1mol من المادة الصلبة(الجليد) لتتفكك روابطها وتتحول إلى الحالة السائلة عند الدرجة صفر مئوية.
- $\Delta H_f (water)_{MP}=1436 cal\backslash mol$
- ΔH_f: حرارة الصهر

ملاحظات

- ازدياد الوزن الجزيئي ← ازدادت الروابط بين الجزيئات ← نقص ضغط البخار ← ازدادت درجة الغليان ←ازدادت ΔHf وΔHv
- ازدياد الروابط بين الجزيئات ← ازدياد التوتر السطحي.
- ازدياد درجة حرارة ← نقص الروابط بين الجزيئات ← نقص التوتر السطحي.
- العلاقة بين درجةالغليان BPوضغط البخار VPعلاقة **عكسية**

تذكرة

- على سطح البحر: الضغط الجوي مرتفع =نقطة الغليان أعلى.
- على الجبل: الضغط الجوي منخفض =نقطة الغليان منخفضة.

إذاً العلاقة بين الضغط الجوي ونقطة الغليان علاقة طردية

سؤال:

عندما يزداد الضغط الجوي الخارجي النظامي، ماتأثيره على هذه القيم؟

- PCO_2 - PO_2- VP-Bp

تطبيقات

- سؤال:

نقدم للماء طاقة أكبر من غيره من السوائل ؟!

- تطبيق
- لدينا مادتين Aو Bوللمادة Bحرارة صهر أعلى من ، Aما هي القيم المتوقعة لكل مما يلي:

A. الوزن الجزيئي MW

B. ضغط البخار VP

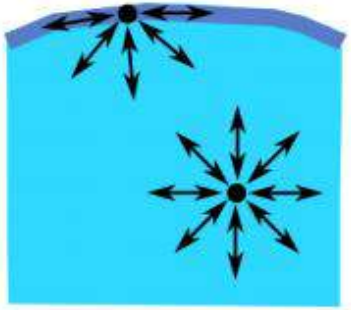
C. الانحلالية

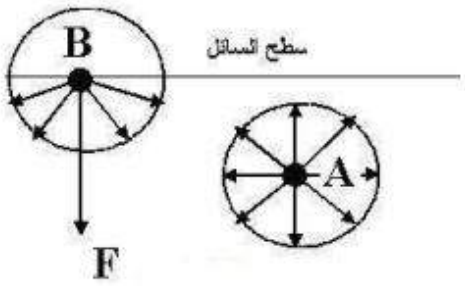
D. التوتر السطحي

التوتر السطحي Surface tension

- **التوتر السطحي عبارة عن كمية القوة المخزنة (المُطبقة) في 1 cm من محيط السائل.**
- واحدة التوتر السطحي دينة/سم أو dyn/cm

مفهوم التوتر السطحي





نأخذ سائل في وعاء ونعتبر كل جزيئة من جزيئات كرة:

- إذا أخذنا جزيئة من جزيئات السائل الداخلية نجد بأنها محاطة من جميع الجهات بجزيئات السائل نفسه (من نفس النوع ونفس البعد) ومن ثم **تكون حصيلة التجاذب صفر** (كون الجزيئة تخضع لتأثير قوى تجاذب متساوية من كل الاتجاهات.)
- بينما لو أخذنا جزيئة من سطح السائل نجد بأنها تخضع لتأثير قوى تجاذب مختلفة، فالقسم السفلي منها يخضع لتأثير قوى جذب جزيئات السائل، بينما القسم العلوي يخضع لقوى جذب جزيئات الهواء، ولأن قوى شد جزيئات السائل أكبر فإن سطح السائل **يبدو مقعر** إلا أن **جزيئات السائل الداخلية تبذل جهد لتعيد جزيئات سطح السائل إلى وضعها الطبيعي ويتجلى هذا الجهد في قوى تختزن في جزيئات الطبقة السطحية تدعى قوى التوتر السطحي مما يجعل سطح السائل يبدو كغشاء مشدود مرن**

التوتر السطحي

- هو صفة فيزيائية خاصة **بالسطح الفاصل لسائل عن الهواء**.
- وهي مهمة في الصناعات الصيدلانية خاصة في صناعة المعلقات والمستحلبات والقطورات العينية، حيث تلعب **دور مهم في مزج المستحلبات والمعلقات** وبدخول القطرة إلى العين.
- التوتر السطحي من الصفات الفيزيائية النوعية التي نستطيع من خلالها **تحديد هوية المادة لأن كل مادة لها توتر سطحي معين.**

ملاحظات

كلما كانت الروابط بين الجزيئات قوية

كانت قوى الشد كبيرة

قوى توتر سطحي أكبر

كلما ارتفعت درجة الحرارة

ضعفت الروابط بين الجزيئات

ازدادت الطاقة الحركية للجزيئات

انخفض التوتر السطحي

في بعض الحالات ينعدم التوتر السطحي عند درجة الحرارة الحرجة

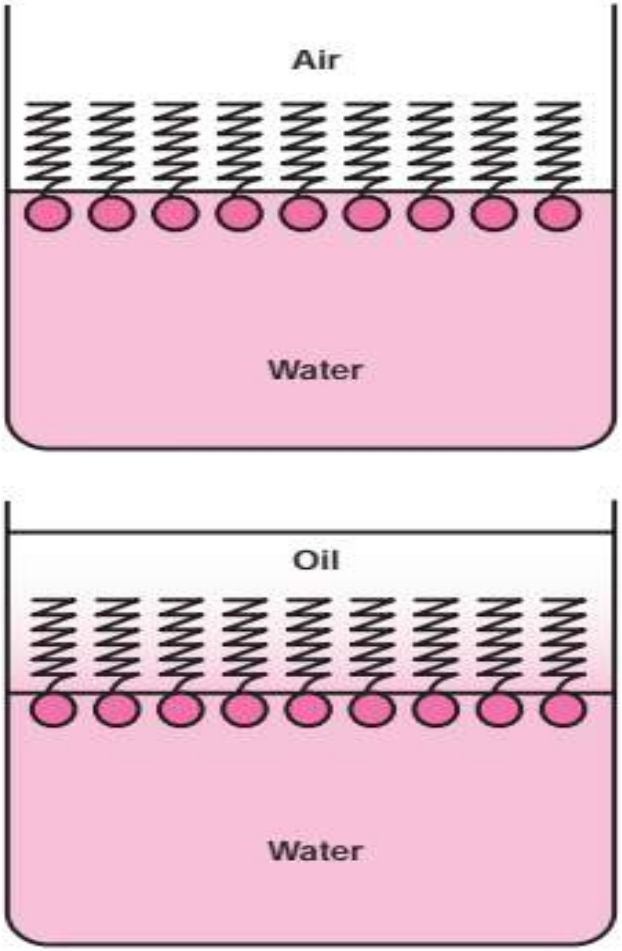
طرق قياس التوتر السطحي (عملي)

- **هناك طريقتان لقياس التوتر السطحي هما:**
  A. طريقة عدّ القطرات.
  B. طريقة الأنبوب الشعري.

العوامل المؤثرة على التوتر السطحي

- **هي الجزيئات أو الأيونات التي تدمص على سطح السوائل و التي تسمى عوامل فعالة على السطح أو *surfactants*.**
- و هي مركبات **ثنائية الميل amphiphiles** أي أن هذه الجزيئات أو الأيونات **تملك ألفة خاصة اتجاه المحلات القطبية و غير القطبية معاً** و ذلك بحسب طبيعة و عدد المجموعات القطبية أو غير القطبية الموجودة ضمن هذه الجزيئات ثنائية الميل

العوامل الفعالة على السطح



- و تمتلك هذه الجزيئات :
- رأس محب للماء *hydrophilic* (water-loving)
- ذيل محب للدسم (*lipophilic* (oil-loving
- فهي عوامل يتغير سلوكها من المحبة للماء إلى المحبة للدسم و ذلك بحسب تزايد عدد ذرات الكربون الموجودة بالسلسلة الألكليلية **مثالها:** الأغوال ذات السلاسل الكربونية غير المتشعبة (straight-chain)و الأمينات و الحموض

تصنيف العوامل الفعالة على السطح

العوامل الصاعدية (anionic)
مجموعات ذات شحنة سالبة

- مركبات تحوي في بنتيها على مجموعة **كاربوكسيل**: صوابين قلوية
- مركبات تحوي في بنيتها على مجموعة **السلفات:**لوريل و سيتيل سلفات الصوديوم
- مركبات تحوي في بنيتها على مجموعة **سلفونات**: لوريل و سيتيتل سلفونات الصوديوم
- مركبات تحوي في بنيتها على مجموعة **الفوسفات**: فوسفات دوديسيل الصوديوم

(العوامل الهابطية cationic)
مجموعات ذات شحنة موجبة

- أملاح الأمونيوم الرباعية : الستريميد – البنزألكونيوم كلورايد

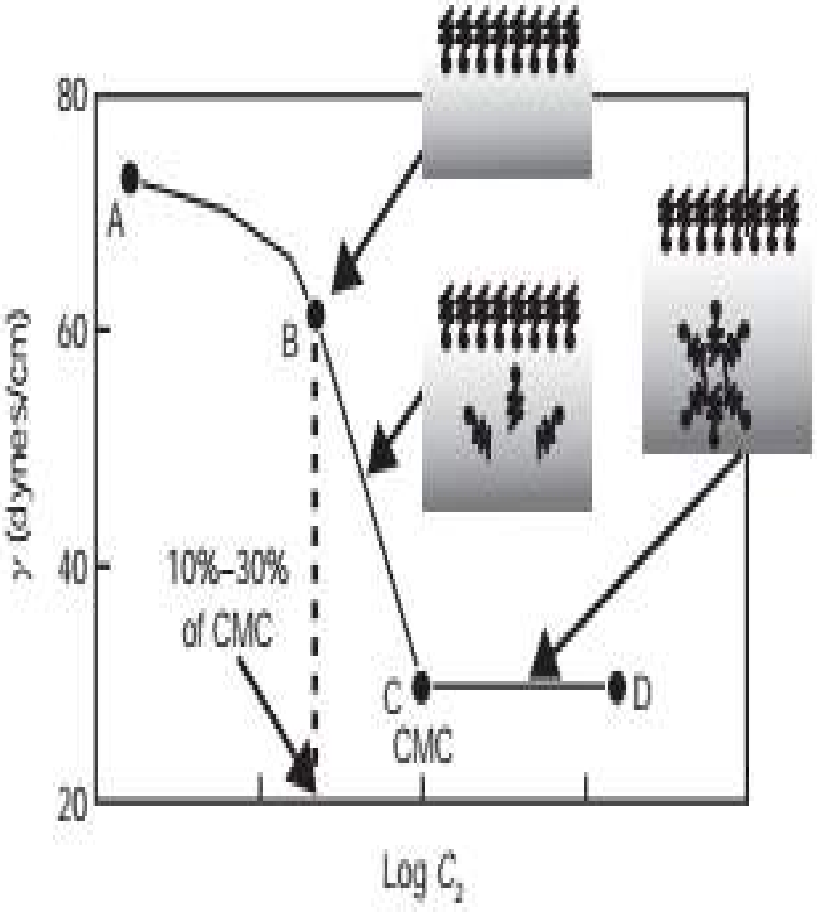
عوامل مذبذبة

- فوسفوليبيدات: الليسيتينات

عوامل عديمة الشحنة

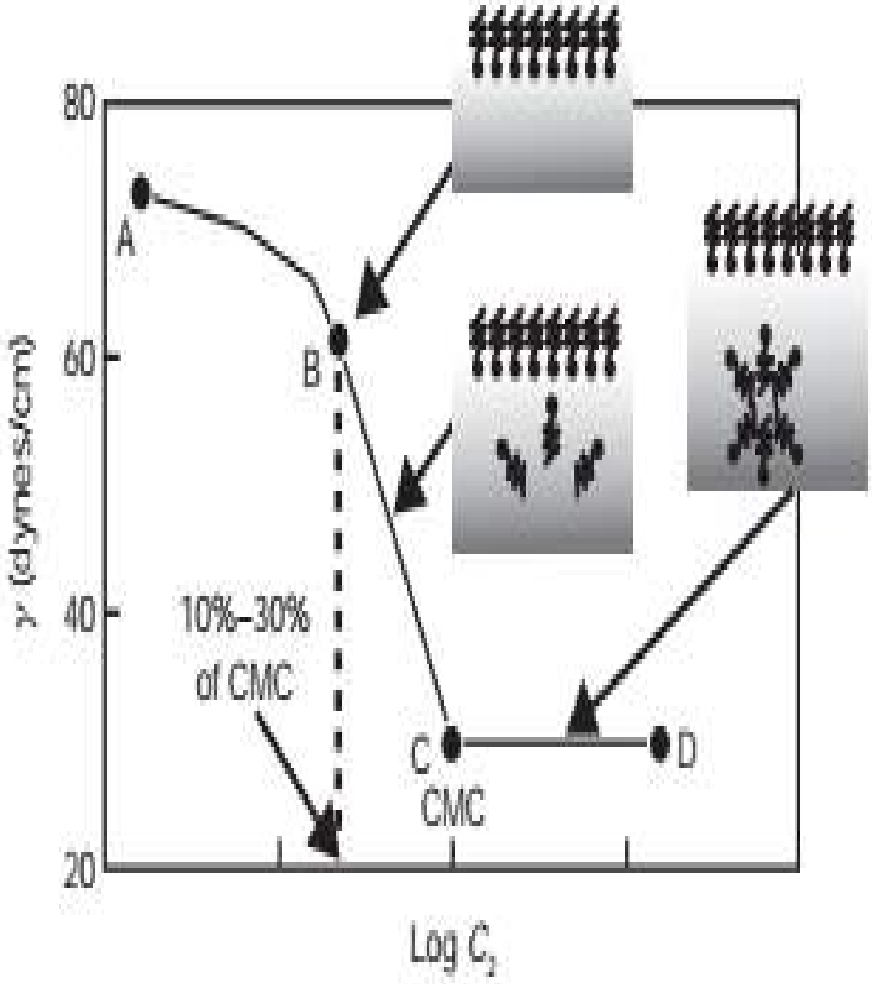
- أهمها: استرات السوربيتان مع الحموض الدسمة (span –tween) -استرات الغليكول مع الحموض الدسمة

التركيز المذيلي الحرج



- **الشكل التالي يمثل العلاقة بين التوتر السطحي و لوغاريتم فعالية أو تركيز المادة الفعالة على السطح :**
- نلاحظ أنه في البداية من النقطة A إلى النقطة B **<u>انخفاض في التوتر السطحي مع تزايد تركيز المادة</u>** الفعالة على السطح
- لكن بدءاً من النقطة B إلى النقطة C يكون **<u>تناقص التوتر السطحي خطياً مع زيادة التركيز</u>**

التركيز المذيلي الحرج



- أما عند النقطة C(the critical micelle concentration (CMC),)
- و هو التركيز الذي تبدأ عنده المذيلات بالتشكل ضمن المحلول و التي تحجز ضمن بنتيها كمية قليلة من المحلول بحيث تتوافق مع جزء من بنية المادة الفعالة على السطح وتتلامس مع ما يسمى الطور المستمر السائد ضمن المحلول من جهة الجزء المتبقي من المادة الفعالة على السطح
- بعد هذا التركيز المذيلي الحرج يصبح الخط مستقيم موازي للمحور أي يحدث ثبات بالتوتر السطحي مع تزايد التركيز

ضغط البخار

- وهو عبارة عن قياس **لعدد الجزيئات المغادرة لسطح السائل في لحظة التوازن (عند توازن سرعة التبخر والتكثف.)**
- لكل سائل أو محلول ضغط بخار خاص به في درجة حرارة الغرفة ويقاس بالملم زئبقي
- مثال: للماء ضغط بخار ثابت في درجة حرارة الغرفة ويساوي 23.22mmHg

توضيح

جميع جزيئات السائل تمتلك طاقة حركية (حرارية) إلا أن بعض الجزيئات (خاصة تلك الموجودة على سطح السائل) تكون طاقتها الحركية أكبر من غيرها مما يؤدي ذلك إلى مغادرة تلك الجزيئات إلى الطبقة التي تعلو السائل تماماً وتتجمع فيها مُشكلة في ذلك ما يسمى ب **ضغط البخار التوازني**

(سرعة التبخر = سرعة التكثف.)

كلما ازداد ضغط البخار نقصت نقطة الغليان

العوامل المؤثرة في ضغط البخار

1-درجة الحرارة (عامل خارجي)

- يزداد ضغط البخار مع ازدياد درجة الحرارة
- وذلك بسبب ازدياد الطاقة الحرارية والحركية، وبالتالي تصبح الجزيئات التي تملك طاقة حركية أكبر ومن ثم يزداد عدد الجزيئات المغادرة

2- الروابط (عامل داخلي)

- كلما كانت الروابط أقوى كان ضغط البخار أقل.
- وذلك لأن عدد الجزيئات المغادرة تكون قليلة (أي أنها تبقى مرتبطة بالسائل).

النتروغليسيرين

- مادة دوائية تملك خواص سائلة في درجة الحرارة العادية.
- تستخدم في بعض الأشكال الصيدلانية.
- تعمل على توسيع الشرايين الإكليلية في حالات الذبحة الصدرية.
- تمتلك **ضغط بخار عالٍ** مما يؤدي إلى تبخر المادة الدوائية ومغادرتها للمضغوطة.
- **كيف يتم تجنب ذلك ؟؟**

اسئلة

- لدينا سائلين: الأول ضغط بخاره يساوي 100mmHg الثاني ضغط بخاره يساوي . 23mmHg أي من السائلين يغلي أولاً؟
- إذا كان ضغط بخار الماء 32,22mmHg في درجة حرارة الغرفة 20C° فما هو ضغط بخار الماء في درجة حرارة 100°C؟