

الصيدلة الفيزيائية

ص. نور يوسف آغا

علم الحركة الكيميائية

يعد علم الحركة الكيميائية من أهم الأبحاث الكيمياء الفيزيائية الصيدلانية الذي يعطينا 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)

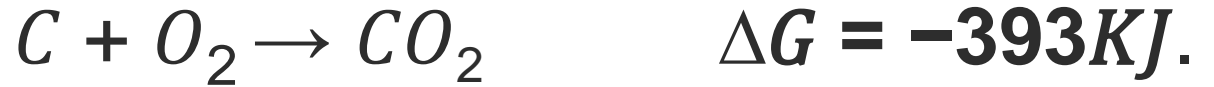
تذكرة

- الطاقة الحرة (طاقة جيبس) ΔG مؤشر هام جداً في علم الترموديناميك لأنها تدلنا على إمكانية حدوث التفاعل أو عدم حدوثه،

فإذا كانت $\Delta G < 0$ ← يكون التفاعل ممكن الحدوث.
وإذا كانت $\Delta G > 0$ ← يكون التفاعل غير ممكن الحدوث

مثال

1. تفاعل احتراق الكربون مع الأوكسجين:



- بما أن $\Delta G < 0$ فإن التفاعل **قابل للحدوث** ولكن بشكل بطيء جداً في درجة الحرارة العادية
- لذلك يحتاج إلى شروط خاصة. (تنويه هام: هو قابل للحدوث إلا أنه بطيء جداً.)

2. تفاعل انفجار الديناميت:

هو تفاعل **سريع جداً** على الرغم من أن ΔG له تكون قريبة من ΔG لتفاعل احتراق الكربون مع الأوكسجين

- إذاً: علم الترموديناميك يفيدنا فقط في تحديد ما إذا كان التفاعل قابل للحدوث أم غير قابل للحدوث، أما العلم الذي يتناول **سرعة** التفاعل (سريع أم بطيء) **والعوامل التي تؤثر في سرعته**
- هو علم مختلف تماماً عن علم الترموديناميك، يدعى **علم الحركية الكيميائية**.
- ومنه: لا وجود لعامل الزمن في علم الترموديناميك، حيث أنّ جميع قوانين عوامل الترموديناميك مثل الأنتروبية والأنتالبية والطاقة والعمل.. خالية تماماً من عامل الزمن..
- بينما في علم الحركية فإن الزمن يكون حاضر دائماً وبكل لحظة لأنه يدرس سرعة التفاعلات

أهمية علم الحركية الكيميائية في مجال الصيدلة

- نحتاج علم الحركية 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 تخريباً ← نقوم بتثبيطه.
- كي نحصل على المادة الدوائية بوفرة مما يزيد الإنتاج.

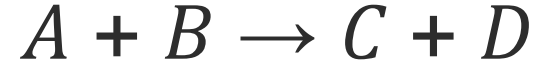
أهمية علم الحركية الكيميائية في مجال الصيدلة

- 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: الـ 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 النصفى، معرفة العوامل الخارجية المؤثرة على تخرّب الدواء (الحرارة، الرطوبة، الضوء .. إلخ) حتى نعلم كيفية حفظه وتخزينه.
- ولمعرفة عمر الدواء على الرف (تاريخ صلاحيته) يجب معرفة الزمن اللازم لتخرّبه وآلية التخرّب، ولتعيين هذا الزمن يلزم معرفة رتبة التفاعل الحاصل،
- فلكل 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 الصداً 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



$$V = K[A]^a \cdot [B]^b$$

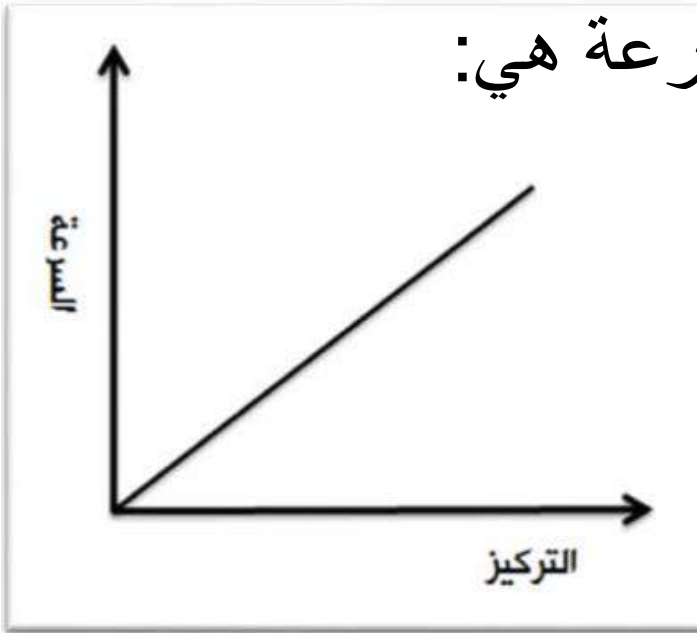
- حيث K ثابتة سرعة التفاعل Rate Constant وهي نوعية في حال كانت شروط التفاعل ثابتة ونسميها ،
Specific Rate Constant تتغير بتغير الشروط مثل (المحل ودرجة الحرارة والتراكيز)

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:

$$V = K[A]^a \cdot [B]^b$$

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

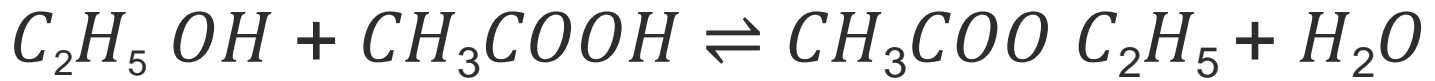


$$V = K[A]^a \cdot [B]^b$$

- و تسمى a و b الأمتال المولية أو الستوكيومترية (النسبة المولية)
- [A] التركيز المولي للمادة A

مثال

- تفاعل الإيثانول مع حمض الخل لينتج خلات الإيثيل:



وتكون السرعة [حمض الخل] [الإيثانول] $v = k$

$$v = k[CH_3COOH]. [C_2H_5OH]$$

فتكون عبارة السرعة هي :

$$\frac{-d[CH_3COOH]}{dt} = \frac{-d[C_2H_5OH]}{dt} = \frac{+d[CH_3COO C_2H_5]}{dt}$$

• 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

تفاعلات الرتبة صفر الكاذبة

- تطبق قوانينها على
المعلقات فقط

- $V = K_{app}$

تفاعلات الرتبة الأولى

- هو التفاعل الذي
تتعلق سرعته مباشرة
مع تركيز مادة واحدة
فقط من المواد
المتفاعلة

- أن المواد الأخرى لا
تؤثر على السرعة
مهما تغير تركيزها.

- $V = k[A]$

تفاعلات الرتبة الصفر

- أن سرعتها ثابتة
- وليس لها علاقة
بتركيز المواد
المتفاعلة،

- وهي الرتبة الوحيدة
التي تتفرد بهذه
الميزات

- السرعة ثابتة مهما
كان التركيز $K = V$

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 $A \rightarrow products$

- السرعة ثابتة مهما كان التركيز $K = V$

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

$$d[A] = -Kdt$$

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_0 التركيز الابتدائي A التركيز المتبقي بلحظة معينة t .
 K ثابتة سرعة التفاعل النوعية t الزمن المتبقي للتفاعل.

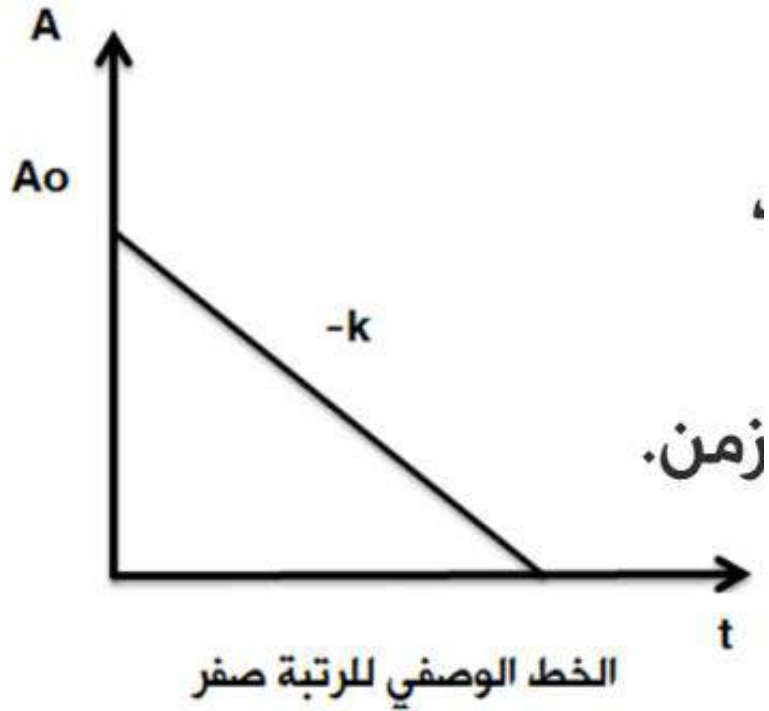
- يمكّننا القانون السابق من إيجاد قيمة **K** حسابياً، أما لحسابها بيانياً نرى أن المعادلة السابقة يمكن كتابتها بالشكل :

$$A = A_0 - Kt$$

- 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

• تذكرة: الميل

$$\frac{\Delta y}{\Delta x}$$



حساب نصف العمر للمادة

- نصف العمر: هو الزمن اللازم لإنهاء نصف التفاعل.
- أو هو الزمن اللازم لتفاعل 50% من المادة المتفاعلة
- وجد العلماء أن حساب الزمن اللازم لانتهاء التفاعل يكون بلا معنى بسبب الاضطرار 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 ، أي أن:
عمر النصف في الرتبة صفر يتعلق بالتركيز البدئي
- مثال: تركيز شراب أطفال بدئي 1000 mg/5ml

1000 mg/5ml	
500 mg/5ml	6 أشهر $t_{1/2}$
250 mg/5ml	3 أشهر $t_{1/2}$
125 mg/5ml	1.5 أشهر $t_{1/2}$

ملاحظة: بما أن تناقص التركيز مع الزمن حتمي فإن التفاعل منتهي

استنتاج واحدة k في تفاعلات الرتبة صفر

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

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

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

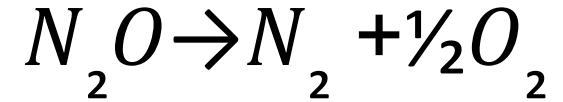
واحدة k هي $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

ملاحظة هامة

- واحدة k والتي تساوي $mol.l^{-1}.s^{-1}$ ليست ثابتة دائماً. أي أن واحدة التركيز ممكن أن تكون (mg/100ml), 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):
 $K= 0.01mg.5ml^{-1}$ 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 والنتروجين.



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.
$$A + B \rightarrow products$$
- 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).

$$V = K[A]$$

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

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

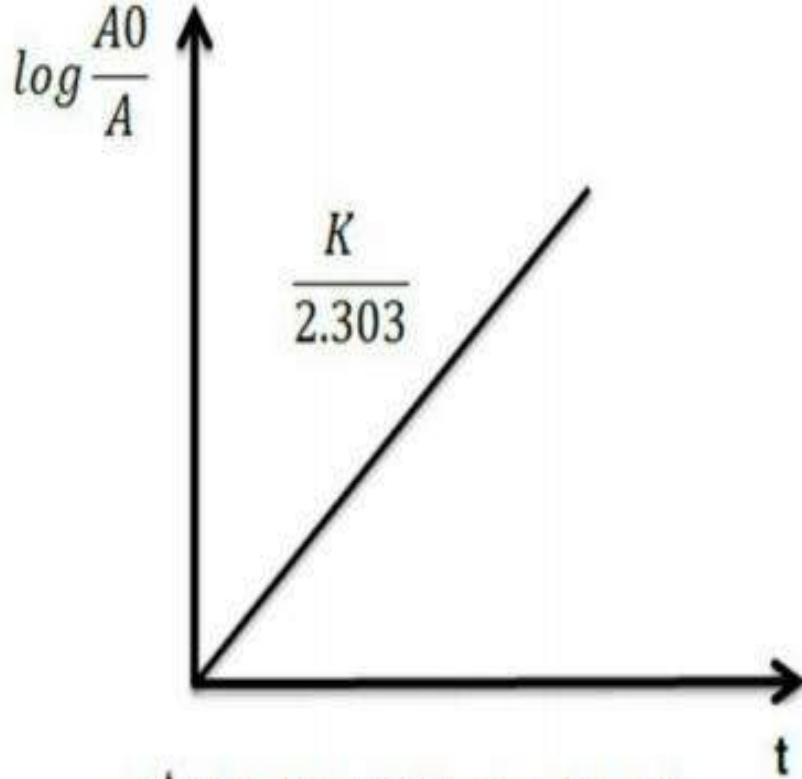
$$-\int_{A_0}^A \frac{d[A]}{[A]} = K \cdot \int_0^t dt$$

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

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

لإلغاء إشارة الناقص نقلب قلب الكسر:

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



الخط الوصفي لتفاعلات الرتبة الأولى

- 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 $\frac{kt}{2.303}$

- وهي تعبر عن العلاقة بين t و

$$\log \frac{A_0}{A}$$

حساب عمر النصف

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

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

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

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

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

1000 mg/5ml	
500 mg/5ml	6 أشهر t _{1\2}
250 mg/5ml	6 أشهر t _{1\2}
125 mg/5ml	6 أشهر t _{1\2}

- 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 \leftrightarrow تفاعل من الرتبة الأولى.

استنتاج واحدة k في تفاعلات الرتبة الأولى

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

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

تطبيق

- يحوي 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).

- احسب عمر النصف، علماً بأن التفاعل من الرتبة الأولى ..
أو احسب عمر النصف، علماً بأن

$$k = 0.001s^{-1}$$

تتناقص تركيز تفاعل الرتبة صفر هو تناقص خطي وهو تفاعل منتهى.

أما تناقص تركيز تفاعل الرتبة الأولى هو تناقص لوغاريتمي والتفاعل قد ينتهي وقد لا ينتهي (أي يحتاج إلى وقت طويل جداً)

تفاعلات الرتبة الأولى	تفاعلات الرتبة صفر	
تتناسب السرعة مع تركيز مادة واحدة فقط من المواد المتفاعلة	السرعة ثابتة مهما كان التركيز ولا علاقة لها بتركيز المواد المتفاعلة	علاقة السرعة التركيز
$V=k[A]$	$v=K$ ثابتة	السرعة =
$\log \frac{A_0}{A} = \frac{kt}{2.303}$	$A_0 - A = K.t$	حساب k حسابياً
من الخط البياني الذي يمثل العلاقة بين $\log A_0/A$ و t ويمر من المبدأ ميله $\frac{kt}{2.303}$	من الخط البياني الذي يمثل تغيرات التركيز المتبقي بدلالة الزمن ولا يمر من المبدأ ميله $-k$	حساب k بيانياً
نصف العمر ثابت وليس له علاقة بالتركيز $t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$	نصف العمر يتناسب طردياً مع التركيز البدئي $t_{1/2} = \frac{A_0}{2K}$	العمر النصفى
$k = sec^{-1}$	$K = mol.l^{-1}sec^{-1}$	وحدة K

Pseudo Zero Order Reaction الرتبة صفر الكاذبة

- تطبق قوانينها على المعلقات فقط وهي نفسها قوانين الرتبة صفر.
- نلجأ إلى صنع المعلقات في حال كانت المادة:
 - ✓ ذات انحلالية ضعيفة.
 - ✓ تتخرب بسرعة عند الانحلال (عند تعليقها نخفف من تخربها أي نزيد الثباتية).

- في المعلقات يتخرب الجزء المنحل من **المادة بتفاعل من الرتبة الأولى**، وينحل جزء من المادة المعلقة ليعوض الجزء الذي تخرب من المادة، وكان **تركيز المادة المنحلة أصبح ثابتاً** (كمية المادة المنحلة تبقى ثابتة بالرغم من تفككها وتخربها مع الزمن وذلك لأن المادة المعلقة في المحلول تعمل عمل خزان أو مستودع مسؤول عن الثبات بالتركيز).

- لدينا في تفاعلات الرتبة الأولى $A[K]$ = السرعة
- وبما أن التركيز أصبح ثابتاً $\leftarrow A[K]$ = ثابت
- وتسمى K_{app} الظاهرية Apparent أو تدعى K_0 وبالتالي:

$$V = K_{app}$$

لذلك نطبق عليها قوانين تفاعلات الرتبة صفر.

- التخرّب الذّي يحصل داخلياً يكون في الحركية من الرتبة الأولى ولكن بما أن المادة A تتعوض بشكل دائم فهي ثابتة ومنه السرعة ثابتة فالتفاعل يسلك سلوك الرتبة صفر فنسميها الرتبة صفر الكاذبة.
لحساب K_{app} نطبق القانون:

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

حيث: K ثابتة السرعة لتفاعل الرتبة الأولى.
 $[A]$ تركيز المادة المنحلة التي تتخرّب.
وبالتالي هي تفاعلات من الرتبة صفر ولكن عملياً هي تفاعلات من الرتبة الأولى

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 $25^{\circ}C$.