نظري

00

08

6

01/06/2025

مدقق

الحركية الكيميائية

د. سمير نقار

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

الصيدلة الفيزيائية | Physical pharmacy

RB Pharmac

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نُقدّم لكُم المحاضرة السادسة من مادة (الصيدلة الفيزيائية)

ونُحيطكم عِلماً بأنَّ هذا العمل مُدقق مِن قِبل دكتور المادة "الدكتور سمير نقار"

آملين أن نُحقق الفائدة المرجوة مِن وراء هذا العمل

ونسأل الله أن يوفقنا وإياكم, وأن يجبُرَ قلوبنا, ويؤتنا سؤلنا

"لا تنسوا فريق الأربيسيز مِن صالِح دُعائِكُم"

فهرس المحتويات

الفقرة	الصفحة
مفاهيم الحركية رئيسية	2
أهمية علم الحركية في مجال الصيدلة	2
سرعة التفاعل	3

مُقدمة

علم الحركية الكيميائية: هو علم من علوم الكيمياء الفيزيائية والذي عن طريقه نعرف كيفية حدوث التفاعل الكيميائي.

مفاهيم الحركية رئيسية

أهمها:

1. سرعة التفاعل.
2. رتبة التفاعل.
3. العوامل المؤثرة على سرعة التفاعل.
4. التخربات الكيميائية التي تحدث في الأدوية.
5. طرق الوقاية من الأكسدة والحلمهة التي ممكن أن تحدث أثناء التصنيع والتخزين.

- مر معنا سابقا أنه عندما $\Delta G<0$ أصغر من الصفر فالتفاعل ممكن الحدوث, وعندما $\Delta G>0$ التفاعل غير ممكن الحدوث تلقائياً
- ΔG: الطاقة الحُرة التي تُمكننا من معرفة حدوث التفاعل من عدمه, ولكن لا تعطينا فكرة عن سرعته أو زمن حدوثه

- **فالتفاعل**:($\Delta G = -393KJ$); $C + O2 \rightarrow CO2$ هو قابل للحدوث ولكنه بطيء جداً.
- بينما تفاعل انفجار الديناميت سريع جداً، علماً بأن قيمة ΔG له متقاربة مع تفاعل احتراق الكربون.
- لذلك الحركية الكيميائية بعكس الترموديناميك تهتم:

بسرعة التفاعل والعوامل المُؤثرة عليه والزمن هو الحاضر الدائم في كل لحظة.

أهمية علم الحركية في مجال الصيدلة

✓ لتحضير الدواء يجب معرفة التفاعلات اللازمة لتصنيع المادة الأولية وكذلك العوامل المؤثرة عليها، لذلك نتحكم بزيادة سرعة التفاعل إذا كان تصنيع، أو نقوم بتثبيطه إذا كان تفاعل تخريب.

✓ بعد الحصول على المادة الدوائية يجب معرفة الشروط المُثلى لثبات المادة وعدم تعرضها للتفكك أو التخريب ومن هذه الشروط: الحرارة - PH الوسط المحل - تركيز المادة .....

✓ بعد تحضير الشكل الصيدلاني للمادة الدوائية ووضعها على الرف يجب معرفة صلاحية الدواء وذلك بتحديد عمر النصف للمادة الفعالة وذلك بدراسة العوامل الخارجية التي تخرب الدواء (حرارة، رطوبة، ضوء، إلخ) والحد من تأثيرها ما أمكن.

✓ تاريخ الصلاحية يتطلب معرفة الزمن اللازم للتخرب وآلية التخرب وهذا يتطلب معرفة مرتبة التفاعل.

سرعة التفاعل

❖ في التفاعل $A + B \rightarrow C + D$ الذي يُعبر عن سرعة التفاعل بتناقص تركيز المواد المتفاعلة أو تزايد تركيز المواد الناتجة خلال واحدة الزمن:

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

من أجل التفاعل: $aA + bB \rightarrow cC + dD$

وحسب قانون فعل الكتلة $V = K[A]^a.[B]^b$

- **K**: ثابتة سرعة التفاعل النوعية, وتبقى ثابتة في حال حدوث التفاعل بنفس الشروط, وتتغير بتغير شروط التفاعل (محل, تركيز, درجة الحرارة).

بالعودة للتفاعل السابق، نقول إن التفاعل من الرتبة a بالنسبة للمادة A، ومن الرتبة b بالنسبة للمادة B، ومن الرتبة الكُليّة (a+b) بالنسبة للتفاعل.

رتبة التفاعل

مقارنة بين تفاعلات: الرتبة صفر، والرتبة صفر الكاذبة، والرتبة الأولى:

تفاعلات الرتبة صفر	تفاعلات الرتبة الأولى	تفاعلات الرتبة صفر الكاذبة
سرعتها ثابتة، لا تتعلق بتركيز المواد المُتفاعلة، السرعة دوماً V=K	السرعة تتعلق بتركيز مادة واحدة، لا تؤثر المواد الأخرى على السرعة مهما تغير تركيزها، V=K[A]	تنطبق قوانينها على المعلقات فقط، $V=K_{app}$

قوي التوكل لايهزم، وملح الدعاء لا يخذل

تفاعلات المرتبة صفر:

$A \rightarrow products$ والسرعة V=K

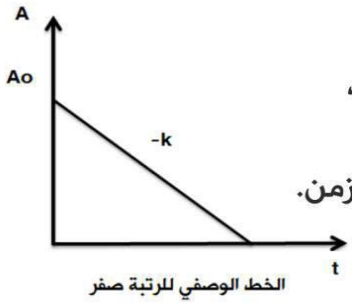
$$K = -\frac{d[A]}{dt} \rightarrow d[A] = -kdt$$

$$\int_{A0}^{A} d[A] = -K \int_{0}^{t} dt \rightarrow A - A_0 = -Kt \rightarrow A_0 - A = Kt$$

- A_0: التركيز الأولي.
- A: التركيز المُتبقي (غير المتفاعل) في اللحظة t.
- K : ثابتة سرعة التفاعل النوعية.

قيمة الثابتة K يتم حسابها من المعادلة $A = A_0 - K_t$, وأيضاً من الرسم البياني A=f(t) حيث نحصل على مستقيم ميله يساوي K- ويقطع محور التراكيز بالنقطة A_0.

الميل m= $\Delta y / \Delta x$



الخط الوصفي للرتبة صفر

حساب نصف العمر $t_{1/2}$

- ☑ هو الزمن اللازم ليتفاعل 50% من المادة المتفاعلة.
- ☑ في بعض التفاعلات البطيئة يمكن حساب الأعمار الجزئية عندما $t = t_{\frac{1}{2}} \rightarrow A = \frac{A_0}{2}$
- ☑ نعوض في معادلة السرعة $A_0 - \frac{A0}{2} = k.t_{\frac{1}{2}}^{1} \rightarrow t_{\frac{1}{2}}^{1} = \frac{A0}{2k}$
- ☑ نلاحظ أن عمر النصف يتعلق بالتركيز الأولي A0, وبما أن تناقص التركيز مع الزمن خطي فالتفاعل منتهي.

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

التركيز الأولي	1000mg/5ml
$t_{\frac{1}{2}}^{1}$ = 6 أشهر	500mg/5ml
$t_{\frac{1}{2}}^{1}$ = 3 أشهر	250mg/5ml
$t_{\frac{1}{2}}^{1}$ = 1.5 أشهر	125mg/5ml

- واحدة K تُستنتج من العلاقة $K = -\frac{d[A]}{dt} = \frac{\frac{mol}{l}}{sec} \rightarrow k = mol.l^{-1}.s^{-1}$.
- واحدة K يمكن أن تتغير حسب واحدة التركيز المُستخدمة mol/l , mg/ml .
- واحدة الزمن ممكن أم تكون: (ثانية – ساعة – دقيقة ..).

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

تفاعلات الرتبة الأولى:

$$A+B \rightarrow products$$

- سرعة التفاعل تتعلق بتركيز مادة واحدة فقط، ولنفرض أنها المادة A
- V=K[A], معنى ذلك أنه إذا تغير تركيز B فإنه لا يؤثر على السرعة.

$$V = K[A]$$

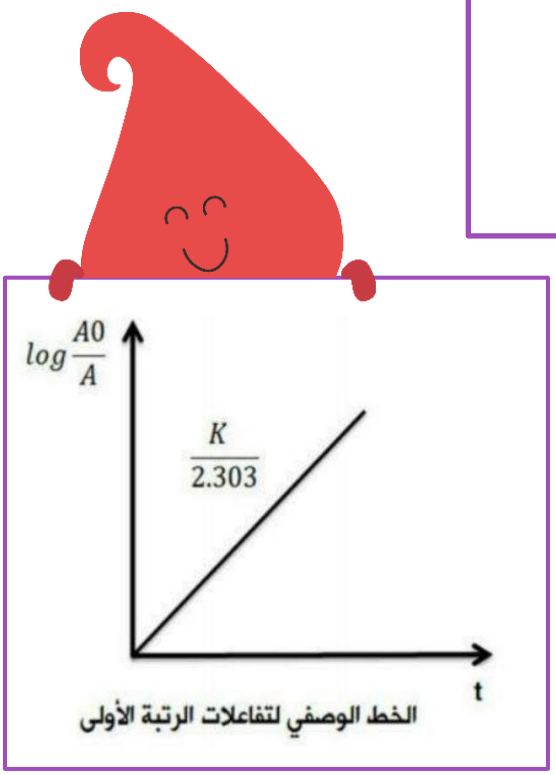
$$-\frac{d[A]}{dt} = K[A]$$

$$-\frac{d[A]}{[A]} = Kdt$$

$$-\int_{A0}^{A} \frac{d[A]}{[A]} = K.\int_{0}^{t} dt$$

$$-ln\frac{[A]}{[A_0]} = kt$$

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



- ✓ يمكن حساب قيمة Kحسابياً من المعادلة $ln\frac{[A_0]}{[A]} = kt$ ، أو بيانياً برسم $ln\frac{[A_0]}{[A]} = f(t)$ فنحصل على مستقيم ميله يساوي m=K ويمر من المبدأ
- ✓ حساب عمر النصف $t = t_2^1 \rightarrow [A] = \frac{[A_0]}{2}$
- ✓ ثابت $Kt_2^1 = ln2 \rightarrow t_2^1 = \frac{ln2}{k} = \frac{0.693}{k}$
- ✓ في تفاعلات الرتبة الأولى نصف العمر ثابت وليس له علاقة بالتركيز الاولي.

مثال: تركيز أولي لمادة 1000mg/5ml <=> 200mg/1ml :

t_2^1 = 6 أشهر	500mg/5ml
t_2^1 = 3 أشهر	250mg/5ml
t_2^1 = 1.5 أشهر	125mg/5ml

أي عنصر في الطبيعة له عمر نصف ثابت, و يكون تفككه وفق المرتبة الأولى .

- **استنتاج واحدات K:** $K = \frac{d[A]}{[A]t} \rightarrow K = \frac{\frac{mol/l}{mol.s}}{l} \rightarrow K = s^{-1}$
- **أي واحدات K هي مقلوب الزمن** (sec^{-1} – min^{-1})

مسألة:

1. يحوي محلول دوائي 500ml/Iu, تم تحليله بعد 40 يوم فوجد المتبقي 300ml/Iu بفرض أن التخرب من الرتبة الأولى احسب عمر النصف

لحساب $t_{\frac{1}{2}}$ .. $t_2^1 = \frac{0.693}{k}$

نحسب K أولا من العلاقة: $ln\frac{A_0}{A} = -kt$

$$\ln\left(\frac{300}{500}\right) = -K.40 => K = 0.01277\ day^{-1}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{0.01277} = 54.25days$$

2. احسب عمر النصف علما أن التفاعل من الرتبة الأولى، K=0.001 s^{-1}

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{0.001} = 693sec$$

- تناقص تركيز تفاعل الرتبة صفر هو تناقص خطي وهو تفاعل تام منتهي.
- أما تناقص تركيز تفاعل الرتبة الأولى هو تناقص لوغاريتمي، قد ينتهي وقد لا ينتهي (تفاعل بطيء يحتاج إلى وقت طويل)

↙ مقارنة تفاعلات الرتبة صفر والرتبة الأولى:

	تفاعلات الرتبة صفر	تفاعلات الرتبة الأولى
علاقة السرعة بالتركيز	السرعة ثابتة لا تتعلق بالتركيز	تتناسب السرعة مع تركيز مادة واحدة فقط من المواد المتفاعلة
قانون السرعة	V=K	V=K[A]
حساب K	حسابياً من العلاقة $A_0 - A = Kt$	من العلاقة $ln\frac{A0}{A} = Kt$
حساب K بيانياً	نرسم A=f(t) خط مستقيم لا يمر من المبدأ وميله يساوي -K	نرسم $ln\frac{A_0}{A} = f(t)$ مستقيم يمر من المبدأ ميله = K
عمر النصف	يتناسب مع التركيز الأولي $t_2^1 = \frac{A0}{2k}$	ثابت لا علاقة له بالتركيز $t_2^1 = \frac{0.693}{k}$
واحدات	$k = mol.l^{-1}.s^{-1}$	$K = s^{-1}$

تفاعلات الرتبة صفر الكاذبة:

- نطبق قوانينها على **المعلقات** فقط، وهي نفس قوانين الرتبة صفر.
- تُصنع المعلقات في حال كانت المادة: ذات انحلالية ضعيفة - أو أنها تتخرب بسهولة عند الانحلال (عند تعليقها نخفف من تخربها أي نزيد ثباتيتها).
- في المعلقات يتخرب الجزء المُنحل من المادة بتفاعل من الرتبة الأولى، وينحل جزء من المادة المُعلقة، ليعوض الجزء المُنحل والذي تم تخريبه، وبذلك يبقى تركيز المادة المنحلة ثابتاً.
- تعمل المادة المُعلقة عمل خزان تعويضي للجزء الذي تم تخريبه وبذلك يبقى تركيز المحلول ثابتاً.
- قانون سرعة تفاعلات الرتبة الأولى V = K[A].
- بما أن التركيز يصبح ثابتاً في المُحل، فيسمى **ثابت السرعة الظاهرية** K_{app}=K[A]؛ K: ثابت السرعة لتفاعل من الرتبة الأولى.
- وبما أن تفاعل التخرب هو من الرتبة صفر فيصبح قانون السرعة V =K_{app}
- وهو قانون الرتبة صفر الكاذبة حيث [A] تركيز المادة التي تتخرب
- و K_{app}: ثابتة السرعة لتفاعل من الرتبة صفر
- إذن هذه التفاعلات تُعتبر مِنَ الرتبة صفر ولكن عملياً من الرتبة أولى.

مسألة:

في وصفة لتحضير الأسبرين السائل تركيزه 6.5g/100ml علماً بأن إنحلال الأسبرين بالدرجة $25C^0$ هو 0.33g/100ml , وثابتة سرعة تخربه من الرتبة الأولى $K_1=4.5 \times 10^{-6}sec^{-1}$

المطلوب:

1) احسب ثابتة سرعة التفاعل من الرتبة صفر K_{app} , واحسب العمر النصفي لهذا المستحضر.
2) حدد عمر السائل المعلق الموصوف عندما يتخرب منه 10% ويبقى 90% من التركيز الأولي (shelf life) في الدرجة $25C^0$.

الحل:

$C_0=6.5g/100ml$, انحلال الأسبرين 0.33g/100ml

ثابت سرعة التفاعل من الرتبة الأولى $K_1=4.5x10^{-6}sec^{-1}$

نحسب K_{app}

نحسب التركيز المُتبقي بعد تخرب 10%, يتبقى 90%

$A = 0.9xA_0 = 0.9x6.5 = 5.85\backslash 100ml$

معادلة الرتبة الأولى $A = A_0 . e^{-k_1 t}$

لمعرفة الزمن حتى يتخرب 10%

$0.9\ C_0 = C_0\ e^{-t.k1} \longrightarrow 0.9 = e^{-kt}$

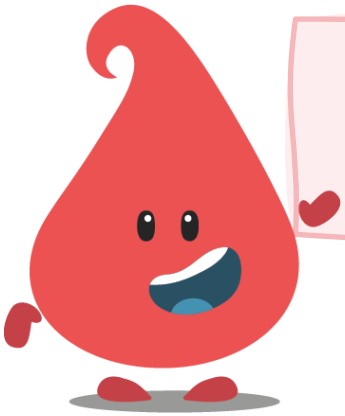
$$\ln(0.9) = -K_1 t \rightarrow t = -\frac{\ln(0.9)}{K_1} \rightarrow t = 23444.44sec = 6.51hours$$

لحساب Kapp :

$$Kapp = \frac{6.5-5.85}{23444.44} \approx \frac{0.65}{23444.44} = 2.77x10^{-5}\ g/100ml/sec$$

حساب t_2^1:

$$t_2^1 = \frac{C_0}{2Kapp} = \frac{6.5}{2*2.77.10^{-5}} = 117.000sec = 32.5hours$$



نلقاكم بالمحاضرة القادمة

بالتوفيق، ولا تنسونا من صالح دعائكم