بدأنا الحديث في المحاضرة السابقة عن علم المادة: وتعرفنا على مفهوم القوى بين الجزيئات intermolecular forces وطاقة التماسك cohesion energy، ثم تحدثنا عن كثافة طاقة التماسك cohesion energy density.

***والخلاصة...***

إذا كانت المواد ذات كثافة طاقة تماسك CED متساوية تكون مزوجة مع بعضها، أي أنها تكون ذات ألفة Affinity. ويمكننا التعبير عنها بمصطلح ادق هو الذوبانية Solubility.

**الذوبانية Solubility**

وهي بالتعريف التقليدي: التركيز الأعظمي لمادة صلبة ضمن كمية محددة من مذيب تحت ضغط ودرجة حرارة ثابتة.

**ولكن التعريف الأدق:** *هو امتزاج أي مادتين بأي طورين على المستوى الجزيئي molecules بحيث يشكلان مزيج تام Perfect Mixture، أي عندما تكون وحدات (جزيئات) المادة الأقل نسبة محاطة بوحدات المكون الأكبر نسبة.*

***أمثلة:***

* حل غاز مع سائل مثل حلCO2 مع الماء فتتشكل المياه الغازية.
* حل مادة صلبة مع مادة صلبة مثل أدوية الاكتئاب ذات الذوبانية البطيئة، عندما نمزجها بشكل تام مع مادة ذات ذوبانية سريعة، تتحسن ذوبانية الأدوية و تتسرع.
* من الأمثلة الحيوية امتصاص الدواء عبر المعدة، أو اختراق الدواء للحاجز الدموي الدماغي BBB، أو انتقال الدواء للجنين عبر المشيمة.
* **مثال تطبيقي:**ارتباط الدواء ببروتينات البلازما (الألبومين Albumin) يعتمد على كثافة طاقة التماسك CED، ويزداد الارتباط كلما أصبح للدواء CEDمشابهة للألبومين.  
  فإذا كان لدينا مريض سكري، يتناول دواء للسكر باستمرار ذي ارتباط عالي بالألبومين (99% يرتبط بالألبومين و 1% فقط بشكل حر يعطي التأثير الدوائي)، فإذا أصيب هذا المريض بالتهاب مثلاً، فعليك كصيدلي أن **تختار له دواء الالتهاب الأقل ارتباطاً بالألبومين، كي لا يزيح دواء السكري من ارتباطه** و بالتالي يزداد الشكل الحر من دواء السكري و يصبح تركيز الدواء سميّ.
* **مثال تطبيقي:**  
  في صناعة الكريمات الجلدية وخاصة للأدوية ذات التأثير الجهازي، تتركز الأبحاث على معرفة نفوذية الجلد للكريم والمواد الفعالة فيه، فنقارن كثافة طاقة التماسك CED بين الماء والأوكتانول (لأن CED للأوكتانول هي الأقرب لـ CED للجلد)

**في دراسة حديثة نشرتها جامعة دمشق 2011:**

إذا كان لدينا مادتين صلبتين لهما كثافة طاقة تماسك Cohesion Energy Density متساوية أو متقاربة، ووضعناهما بشكل متجاور فإنهما سيشكلان مادو واحدة من جزيئات متداخلة دون أن نقدم لهما أي طاقة وبدون مزج أو تحريك.

***ملاحظة مهمة:***

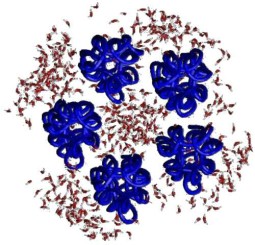
طاقة التماسك Cohesion energy هي ليست صفة محددة للجزيء وإنما تتعلق بالجزيئات المتجاورة في المادة، فالمادة تتحول من سائل إلى صلب أو من غاز إلى سائل حسب أبعاد الجزئيات، ولكن يبقى لها نفس التأثير السريري. (للمضغوطات والشراب نفس التأثير)

أما كثافة طاقة التماسك Cohesion Energy Density فهي خاصة ثابتة ومميزة للجزيء وتحدد خصائصه الفيزكيميائية، تتعلق بطبيعة القوى في الجزيء ومساحة سطحه (ثابتة لكل جزيء وحده)

وإذا تغيرت CED تغير الجزيء وتغير ارتباطه بالمتسقبلات وبالتالي تغير التأثير السريري ...

* مثال: ليكن لدينا (بارافين سائل – فازلين – بارافين صلب) هذه المواد مزوجة وذوابة مع بعضها بشتى النسب، فلها كثافة طاقة تماسك CED متشابهة، ولكنها تختلف بطاقة التماسك CE (حسب طول السلسلة الكربونية أي مساحة سطح التماس contact area)
* الإيثانول ذواب مع الماء بشتى النسب (CH3-CH2-OH) لو استبدلنا CH3 بـ OH لنتج لدينا البروبان الذي لايمتزج مع الماء، لأن كثافة طاقة التماسك CED نقصت بشكل كبير.
* الغول السيتيلي: CH3-(CH2)11-CH2-CH2-OH ويكون بشكل صلب بسبب **ارتفاع طاقة التماسك CE**، وغير ذواب في الماء بسبب **انخفاض CED** بسبب زيادة طول السلسلة الكربونية (مساحة سطح الجزيء) ولكن مع بقاء القوى قوى لندن الضعيفة.

***ذوبانية البروتينات***

حتى تكون البروتينات فعالة يجب أن تكون ذوابة بالماء لتستطيع التحرك بالأوساط الحيوية، لذلك يكون البروتين متجمع بشكل كروي (مما يجعل الحجم وسطح التماس contact area أصغر مايمكن) وداخله جزيئات كارهة للماء Hydrophobic ،بينما سطحه الخارجي عبارة عن مجموعات قطبية Polar (وهي الفعالة نتيجة الإعاقة الفراغية) وستزيد هذه المجموعات القوى الداخلية (strength of intermolecular forces) مع بقاء مساحة السطح صغيرة، مما يؤدي إلى ارتفاع كثافة طاقة التماسك CED وبالتالي زيادة الانحلالية بالماء.

ولكن مع ارتفاع درجة حرارة الجسم أو تغير pH الدم يتحول البروتين من شكله الكروي إلى شكله المنفتح ويزداد حجمه، و بالتالي يزداد سطح تماسه و تظهر المجموعات الكارهة للماء لخارجه مما يقلل من كثافة طاقة التماسك CED بشكل كبير، مما يؤدي لتشوه البروتينات و عدم انحلالها بالماء وقد تحدث الوفاة (الموت هو نتيجة تشوه البروتينات) **وهذا التشوه الحاصل فيزيائي وليس كيميائي**.

**مثال:** قشدة الحليب هي بروتينات متخربة (متخثرة) نتجت عن ارتفاع درجة حرارة الحليب عند تسخينه وغليه.

وحتى بانخفاض درجة الحرارة فإن البروتينات تتخرب، وتجرى عدة أبحاث عالمية على إمكانية تجميد الخلايا الحية دون أن تتخرب البروتينات، وبالتالي بإمكاننا حفظ أنسجة كاملة عن طريق تجميدها.

***معامل الذوبان Solubility Parameter***

يتم التعبير عن الذوبانية solubility بدلالة كثافة طاقة التماسك Cohesion Energy Density وفق العلاقة:

***معدل الذوبان Dissolution Rate***

يؤثر معدل الذوبان أو سرعة الذوبان على الامتصاص وسرعته... وبالتالي يؤثر على التوافر الحيوي Bioavailability للدواء

معدل الذوبان هو ***(تغير الكتلة مع الزمن)*** ونعبر عنه وفق علاقة ويتني Whitney التي تحدد العوامل المؤثرة عليه

* : معدل أو سرعة الذوبان (تغير الكتلة *dm* مع الزمن *dt*)
* A: مساحة سطح التماس بين المادة الصلبة والمذيب (فالسكر الناعم يذوب بشكل أسرع من الخشن وليس أكثر)
* D: ثابتة تتعلق بشروط التجربة وبأي عامل يؤثر على انتشار الجزيئات any factor effecting Molecular Diffusion (كالتسخين والتحريك ...)
* CS: التركيز الإشباعي Saturated Concentration (الذوبانية Solubility)
* C: تركيز المادة في وسط الذوبان

في بداية التفاعل تكون C=0 وبالتالي تكون السرعة أعظمية ومع استمرار الذوبان ترتفع C وبالتالي تنقص السرعة تدريجيا

زيادة درجة الحرارة تؤدي إلى زيادة سرعة الذوبان، فهي تؤثر في قيمة D كما أنها ستزيد الذوبانية CS كما سنرى بعد قليل...

**الذوبانية في المحاليل**

يتألف المحلول من مذيب Solvent (سائل) ومادة مذابة Solute (صلب)

حتى يحدث ذوبان يجب تشكيل نظام جزيئي جديد متجانس في أي نقطة من نقاطه، فيجب التغلب على قوى التماسك Cohesion Energy للمادة المذابة، وللمذيب أيضا.

* نقدم عمل W2,2 للتغلب على CE للمادة المذابة solute
* نقدم عمل W1,1 للتغلب على CE للمذيب solvent، وهي ذاتها التوتر السطحي للسائل Surface Tension. (كالعامل فعال على السطح)

يعبر عن العمل (أو الطاقة) الازم لفك الارتباطات بين الجزيئات المتشابهة بـ Cohesion Work كماهو الحال في (W2,2)و (W1,1)

وعند المزج بين مادتين (جزيئات المذيب والمادة المذابة) ينتج عمل W1,2 أو طاقة فيعبر عنه بطاقة الالتصاق Adhesion Work.

* لكسر أي رباط فيزيائي يجب تقديم طاقة
* وتشكل رباط بين أي مادتين يعطي طاقة

وندرس العلاقة التالية:

فحتى يتم الامتزاج والذوبان بين مادتين يجب أن يكون W1,2 (إي الطاقة الناتجة) أكبر من مجموع الطاقات اللازمة للتفاعل (W2,2)+ (W1,1)، وكلما زاد الفرق تصبح الذوبانية أعلى (ترتفع قيمة CS)

وهذا مانلاحظه أثناء تسخين المحلول: فارتفاع الحرارة يزيد من الاهتزازات وتتباعد الجزيئات عن بعضها وتزداد المسافة بينها، وبالتالي ستنقص طاقة التماسك CE أي تنقص (W2,2 ، W1,1)وترتفع الطاقة الناتجة W1,2 وتزيد الذوبانية CS

**ملاحظات مهمّة:**

* تتغير CEفقط(بين الجزيئات)، أما CED فهي ثابتة لا تتغير (لجزيء واحد)
* كلما زادت الألفة بين المواد أصبحت طاقة الارتباط الناتجة W1,2 أعلى

***Intramolecular Forces***

***في البروتينات Proteins والبوليميرات Polymers***

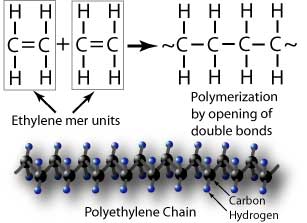
يجب أن نفرق بين مفهومين:

* Intermolecular Forces: وهي القوى بين الجزيئات (تساهم في CE)
* Intramolecular Forces: وهي القوى **ضمن** الجزيئات (تشكل مايسمى Intra Cohesion Energy) ، وتوجد فقط في **الجزيئات الضخمة والعملاقة Macro Molecules**، والتي تكون بشكل معقد وكبير فتتشكل روابط فيزيائية بين ذرات الجزيء نفسه، مسؤولة عن تماسك الجزيء وتشكيل البينة الفراغية Conformation، وكلما ازداد Intra CE ازداد ثبات هذه الجزيئات.

والعكس صحيح، فبعض الأدوية البروتينية ذات ثبات كبير، في حين بعضها الآخر يتخرب بالحرارة أو بالضوء أو بدرجات مختلفة للـ pH، والتخرب الحاصل فيزيائي وليس كيميائي.

فأثناء عملية التصنيع ينبغي عدم تقديم طاقة تفوق Intra CE حتى لاتؤثر وتخرب الأدوية البروتينية.

تحتوي العديد من الأدوية على البروتينات، كالأدوية السرطانية والمناعية والأنسولين وغيرها... لذلك فهذه القوى ضمن الجزيئات مهمة جدا في الصناعة الدوائية.



* أي بوليمير صنعي لايمكن تحديد وزنه الجزيئي، فليس له توجه محدد أو قالب معين يتم تصنيعها عليه، فلايمكن إعطاء قيمة ثابتة للوزن الجزيئي ولكن يمكن إعطاء متوسط للوزن الجزيئي Average Molecular Wight.
* أما البروتينات فهي محددة وثابتة ويتم **اصطناعها الحيوي** وفق التعليمات الوراثية وقوالب معينة هي الجينات (من غير الممكن تصنيع البروتينات، ولكننا نحصل عليها بالاصطناع الحيوي في الخلية الحية)
* للبوليميرات أهمية كبيرة في الصناعة الدوائية، فلا يكاد يخلى شكل صيدلاني من البوليميرات (مضغوطات – شرابات – وغيرها ...)

تؤثر طاقة التماسك ضمن الجزيء Intra CE بالخواص الميكانيكية للبوليميرات (قابليتها للانضغاط – هل ستتشوه تشوه بلاستيكي أم تشوه ثابت) كما يؤثر على الثبات والفعالية الحيوية.

**مثال:** النشاء هو بوليمير يستخدم في العديد من المستحضرات، ولكنه لا يتميه بالماء إلا إذا طبقنا عليه حرارة عالية تخفض من الـIntra Cohesion Energy و تسمح للماء بالدخول إليه.

***ملاحظات مهمة جداً وتلخيص لما سبق:***

* الصفات الفيزكيميائية للمادة (أي العلاقات والتآثرات) تتعلق بـ:  
  - جوهر المادة Molecules  
  - شكل الأجزاء Particles وبنيتها الفراغية
* الحرارة تزيد من الذوبانية Solubility وتزيد من معدل الذوبان Dissolution Rate حسب علاقة ويتني Whitney
* We Can Know **Stability** of material from Cohesion Energy CE
* We Can Know **Solubility** and **Interaction** of material from Cohesion Energy Density CED

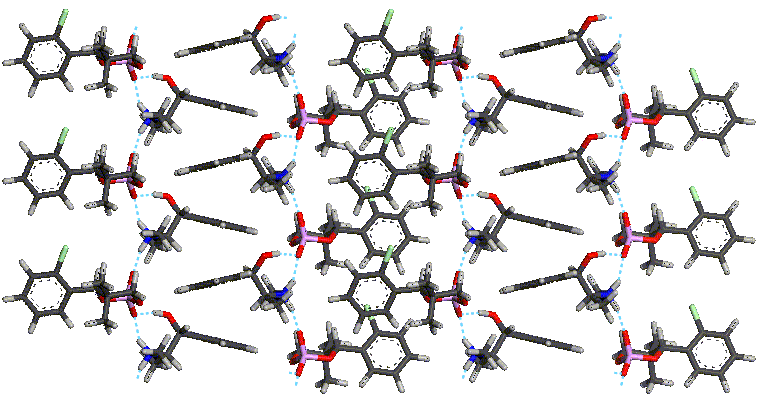
***Crystal Production***

ترتبط جزيئات المادة Molecules مع بعضها لتشكل form تجمعاً للمادة، وهذا التجمع قد يكون:

**بطريقة منتظمة Order**

وهي مواد يمكن وصفها بالفراغ وتأخذ ترتيباً معيناً يمكننا تمثيله وفق محاور هندسية (X.Y.Z) وتسمى crystalline Materials، مثال: طلاب قاعة منتظمون أربع طلاب بمسافة منتظمة على المحور X (أي بين الطالب والطالب 20 سم)، ومنتظمون على المحور Y(أي المسافة بين الطالب والذي خلفه 50سم) وهكذا......فأي إنسان يمكن أن يحدد بمخيلته شكل موقع الطالب من خلال هذا الوصف. وبالتالي فإن الـ Order دائماً يمكن أن يعطي شكل ممكن وصفه نسميه Morph.

للجزيئات قدرة على تغيير توضعها وانتظامها Arrangement بعدة أنماط، وبالتالي يمكن لشكل معين للمادة أن يتحول لأشكال أخرى، كأن تتغير الزاوية بين المحاور لتصبح 120ْ مثلاً، (أو تتغير المسافة بين الطلاب)، فيصبح عندها للمادة عدة أنماط و نطلق عليها Polymorph، ومصطلح Polymorphism يعني تعدد الشكل البلوري، وهو يعني أن جزيئات المادة تستطيع تشكيل المادة بترتيبات في الفراغ مختلفة عن بعضها البعض.



وعندما نتكلم عن مادة ما بأن لها Polymorphism فهذا يعني أن لها Polymorph I، Polymorph II، Polymorph III وهكذا.... وقد تصل حتى 14 Polymorph. إذاً فالمقصود بكلمة Polymorph شكل بلوري محدد لمادة ما، وإن Polymorph I مختلف تماماً عن Polymorph II طاقياً وليس سريرياً.

***مثال:*** الباراسيتامول أو الكاربامازيبين بكل أشكاله الصيدلانية سيكون له نفس التأثير السريري في أنسجة الجسم، لأنه أصبح على مستوى الجزيء بعدما تم امتصاصه، لكنه قبل أن يدخل الجسم (أي في حالة الشكل الصيدلاني الصلب) يكون للدواء Polymorph مختلف حسب الشكل الصيدلاني، لأن المسافات بين الجزيئات مختلفة.

كما هو مثال الفحم والماس، فكلاهما يتألف من جزيئات كربون ولكنها تختلف بطريقة ترتيبها وانتظامها الفراغي.

بعض المواد لم يكتشف لها إلا شكل بلوري واحد حتى الآن، لكن هذا لا يعني أنه الوحيد، بل قد نكتشف أشكال عديدة له مستقبلاً.

**بطريقة عشوائية Random**

هي حالة لا يمكن فيها وصف جزيئات المادة، إذ ليس لها أي شكل محدد منتظم، فتدعى عديمة الشكل Amorphous. ومصطلح Amorphous Material أي مواد عديمة الشكل.

وهكذا نجد أن المادة الصلبة تقسم إلى:

واضح أن هناك اختلاف كبير بين الـ Crystalline و الـAmorphous (أي بين البلورية و اللابلورية)، فهي ستؤثر على الذوبانية والثبات الصيدلاني، ومهمتنا كصيادلة معرفة اختيار البينة الأفضل للجزيء المناسبة للشكل الصيدلاني.

من البديهي أن تكون المواد عديمة الشكل البلوري Amorphous ذات ذوبانية كبيرة وثبات ضعيف، بالمقارنة مع البنية البلورية التي قد تكون ذات ثباتية وعمر طويل ولكنها ضعيفة الذوبان.

ولايمكننا تحديد أيها أفضل وأيهما أسوأ، فأحيانا نفضل استخدام مواد عديمة الشكل البلوري عن البلوري، وأحيانا نفضل شكل بلوري عن آخر حسب خصائصه الفيزكيميائية. وبعض الادوية تحتوي على الشكلين معا (Amorphous + Crystalline).

***مثال:***

فالإيبوبروفين Ibuprofen مثلا ومعظم مسكنات الألم تكون ذات ذوبان بطيء، وتتنافس شركات الأدوية في تحويله إلى Amorphous عديم الشكل، لتزداد سرعة دخوله للدم وبالتالي توافره الحيوي و إعطاء تأثير مسكن أسرع.

*كيف نحول المادة من شكل بلوري إلى شكل آخر مقبول Acceptable؟؟ أو مادة عديمة الشكل إلى بلورية؟؟*

لنفترض أن المادة التي لدينا في وضع أو نظام System A، نريد تحويلها إلى نظام آخر System B، فيجب أولا إبعاد الجزيئات عن بعضها وتجزئة النظام الجزيئي عن طريق تقديم طاقة (حرارية غالباً Thermal Energy) للتغلب على طاقة التماسك Cohesion Energy.

**طريقة القيام بعملية صهر المادة Melting**

لايمكننا القيام بعملية الصهر دائماً، فبعض المواد قد تحترق قبل أن تنصهر (كالخشب مثلا) فقد تكون الطاقة الحرارية المطلوبة للصهر أكبر وأقوى من قوة الروابط التشاركية Covalent الكيميائية لجزيئات المادة، فتتخرب المادة وتتحول إلى مادة أخرى...

**ملاحظة:**

* كسر رباط فيزيائي يبقي المادة على حالها مع تغير طورها Phase، ولكن كسر رباط كيميائي يغير المادة تماماً.
* الروابط الكيميائية أقوى بكثير من الروابط الفيزيائية فالرباط بين C – C مثلا يمتلك طاقة 40 k.cal، في حين أن أقوى الروابط الفيزيائية الرابطة الهيدروجينية لاتتجاوز طاقتها 10 k.cal، ولكن عدد هذه الروابط الفيزيائية الكبير يزيزد درجة الانصهار وباقي الصفات ...
* يمكن الاستعاضة عن الطاقة الحرارية بأنواع مختلفة من الطاقة: كالأمواج فوق الصوتية أو الطاقة الميكانيكية.

**طريقة تشكيل محلول Solution**

أي أننا نفصل جزيئات المادة عن بعضها عن طريق إضافة محل Solvent مناسب يمتزج مع المادة Solute ويبعثرها (يكونان متساويين بالـ CED).

يجب اختيار طور واحد من المذيبات، أو مزج عدة أنواع من بعضها (إضافة مذذيب مشارك Co-solvent) لتشكيل المذيب المناسب الذي يمتلك Solubility Parameter قريب قدر الإمكان من المادة المراد حلها.

وبعد حل المادة نقوم بإعادة ترتيبها وتشكيل بلوراتها كما نريد... وسنعرض الطرق بعد شرح عن مفهوم تبلور المادة..

**في المادة البلورية:** تعتمد قدرة الجزيئات على الانتظام بالفراغ لتشكيل بلورة على:

1. طبيعة جزيئات المادة Natural of Molecules
2. الظروف المحيطة بالمادة Conditions

فبعض المواد قابلة للانتظام، وبعضها الآخر غير قابل للانتظام، ولكن لدينا كقاعدة عامة:

لو أعطيت الجزيئات فرصة كافية تتوافق مع حركتها للانتظام ستنتظم، أما إذا أجبرت الجزيئات على التوضع بسرعة لاتتوافق مع سرعتها الذاتية أو التلقائية فستتشكل بشكل غير منتظم Amorphous.

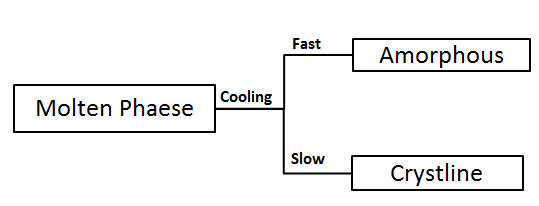
فطبيعة جزيئات المادة تحدد السرعة الذاتية للجزيئات، فكل ما كان الجزيء سريعاً كانت له قابلية أفضل للانتظام، ويأخذ موقعه في الفراغ بالشكل المطلوب لتشكيل بلورات

ولكن هذا الأمر ليس مرغوبا دائما... فحتى الآن لم تستطع كبرى شركات صناعة الأدوية تحويل بعض المواد إلى الشكل غير البلوري Amorphous، لأن أكثر التقنيات سرعة لتجميع المواد مع بعضها لا تزال أبطأ من سرعة جزيء المادة الدوائية.

***أمثلة:***

* جزيء المانيتول سريع جداً، فحتى لو قمنا بصهره أو ترسيبه فسيشكل بلورات بسرعة، لأن سرعته الذاتية التلقائية عالية.
* على عكس البروتينات ذات الوزن الجزيئي الصخم (15000 دالتون) فهي تحتاج إلى وقت كبير للانتظام (من عدة أيام إلى أشهر) وإذا كانت الجزيئات بطيئة السرعة الذاتية يجب وضعها في ظروف ملائمة، فهناك عدة أبحاث للقيام بعملية بلورة لبروتينات في الفضاء الخارجي للتغلب على قوة الجاذبية الأرضية

وبإمكاننا وضع قاعدة عامة ولكنها تبقى احتمالية وليست أكيدة 100%:

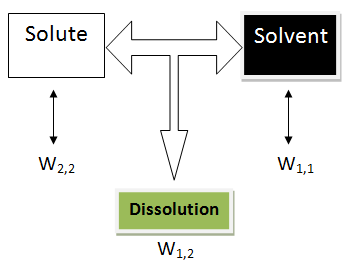


بعد أن قمنا بحل المادة باستخدام مذيب مناسب أو عدة مذيبات مشاركة (Co-Solvent) نقوم بعملية ترسيب للمادة وفق الشكل الجديد وذلك بعدة طرق نستنتجها من علاقة ويتني Whitney:

**تبخير المذيب Evaporation**

عند تبخير المذيب يتغير C أي تركيز المادة في الوسط وستزداد، وستصبح قيمة C أكبر من التركيز الإشباعي CS (Saturated Concentration) فتصبح إشارة الفرق (Cs – C) سالبة، فتترسب المادة بدل أن تذوب بسبب انعكاس السرعة باتجاه الترسيب.

**تجميع المواد عن طريق التبريد Cooling**

فإذا استخدمنا الصهرMelting أو اسنخدمنا طريقة الحل في المذيب Solvent وجب علينا استخدام تبريد Cooling لتجميع جزيئات المادة مع بعضها من جديد.

مناقشة العلاقة:

بالتبريد وخفض درجة الحرارة فإن الحركة الاهتزازية للجزيئات ستقل بشكل كبير، وبالتالي ستزداد طاقة التماسك بين الجزيئات سواء في المحلول أو المذيب ()

وسترجح الكفة بحيث تنخفض قيمة الطاقة الناتجة عن الارتباط والامتزاج وبالتالي ذوبانية المادة CS وسيحدث ترسيب لها.

**إضافة مواد مرسبة Precipitant Additives**

وهي الطريقة المستخدمة في بلورة البروتينات، وتعتمد على تغيير كثافة طاقة التماسك Cohesion Energy Density ...

لن نشرحها الآن فستمر معنا لاحقا ...

**إضافة مذيب آخر Anti-Solvent**

نختار مذيب جديد مزوج مع المذيب الأصلي في المحلول Solution ولكنه ينقص من ذوبان المادة. ويسمى Anti-Solvent أي مذيب معاكس للمذيبات المشاركة Co-Solvents، حيث يكون لهذا المذيبCohesion Energy Density بعيدة عن الدواء، وقريبة من المذيب الأصلي وبالتالي سيمتزج المذيبان (الجديد والأصلي)، ويصبح لهما طور واحد مشترك، تملك جميع أجزائه السوية الطاقية نفسها للمذيبين.

***مثال:***

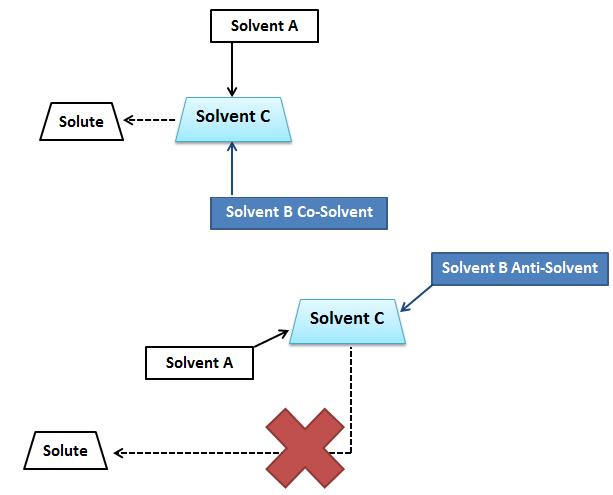
الإيثانول يعد محل عضوي للعديد من الزيوت الطيارة وغيرها من المواد، وكما نعلم فإن الماء والإيثانول مزوجان معاً بشتى النسب

فعند إضافة الماء مثلا لمحلول من الكحول (الإيثانول) وأحد الزيوت العطرية فإن ذوبانية الزيت العطري ستقل في المزيج الجديد وسيظهر لدينا عكر في المحلول (متل ماكان يصير معنا بعملي الصيدلانيات)، فالماء أدى هنا دور مذيب Anti-Solvent.

**ملاحظة هامة:**

علاقة المذيبات والمواد مع بعضها وتأثير كثافة طاقة التماسك ليست علاقة خطية، بل بإمكاننا تمثيلها بالفراغ حتى نفهم الآلية، فالمثال التالي والشكل سيوضح الفرق بين المذيب المشارك Co-Solvent والمذيب معاكس Anti-Solvent:

* فإذا كان لدينا مذيب A نريد أن نزيد انحلال مادة فيه Solute فإننا نقوم بإضافة مذيب مشارك B (A و B مزوجان ومتشابهان من حيث CED) فسيتشكل لدينا مذيب جديد C تنحل فيه المادة بشكل أكبر...
* إما إذأ أضفنا مذيب معاكس B للمذيب A (A و B مزوجان ومتشابهان من حيث CED) فسيتشكل لدينا مذيب جديد C لاتنحل فيه المادة وتترسب.



**التغيرات الطاقية وبدء تشكل البلورات**

عندما غيرنا المحلول من وضع التوازن والتجانس إلى مرحلة فوق الإشباع Super Saturation فستبدأ جزيئات المادة بالترسب ثم التجمع مع بعضها نتيجة التآثرات Interactions بشكل عناقيد Clusters، وتحدث تغيرات على هذه العناقيد Clusters بحيث تسلك طريقها لتحقق الثبات الترموديناميكي Thermodynamic Stable.

فالترموديناميك هو علم يحدد مسار أي عملية أو تحول، ونستطيع التنبؤ بمساره ونتيجته (الفحم يتحول لألماس) ولكن سبب حدوث هذه القضايا غير معروف بالترموديناميك، وإنما يتعلق بعلم الحركية Knitting وسرعة حدوث الأشياء (التحول السابق بحاجة إلى شروط قاسية وزمن طويل)

**الثبات الترموديناميكي الطاقة الحرة في الجزيء أقل مايمكن**

تسمى الطاقة الحرة **بطاقة جيبسGibbs Free Energy** وهي طاقة **غير مستفاد منها** وتعطى وفق العلاقة التالية:

طاقة الجزيء هي القوة التي يمتلكها الجزيء أو النظام الجزيئي ويستفيد منها، وأنواعها:

1. طاقة الارتباط الحرة: ويعبر عنها بالإنتالبية Enthalpy وتعبر عن ميل الجزيء للارتباط
2. درجات الحرية: Degree of Freedom والتي يعبر عنها بالإنتروبي Entropy وترتبط بدرجة الحرارة المطلقة T

وكما ذكرنا في المحاضرة السابقة فإن الجزيئات تميل للحرية Entropy وتغيير مكانها بحيث تأخذ أكبر عدد ممكن من احتمالات التوضع في الفراغ. بينما ترتبط الجزيئات مع بعضها بمايحقق مصلحتها، وكلما زاد الارتباط نقصت الحرية.

**مثال توضيحي:**

(يستطيع الشاب قبل الزواج أن يتناول الطعام إيمتا مابدو، ويسهر مع رفقاتو ويتسلى وينام برا البيت، أما بعد مايتجوز ... فياويلك إذا بتتأخر عن البيت وإلا بتضل برا) فمصلحة الارتباط وتشكيل أسرة دفعت الشاب إلى التضحية بمجال من حريته لصالح الارتباط، ولكن لو قلت هذه الحرية بشكل كبير فإن هذا الارتباط لن يستمر () تصبح موجبة والجملة غير مستقرة كما سنرى بعد قليل ... فلايحصل الارتباط إلا لمصلحة وغاية أفضل من الحرية... والأمر ذاته بالنسبة للعناصر في الطبيعة:

* فالمواد الصلبة ترتبط ببعضها بشدة فمصلحة الارتباط فيها أعلى من رغبة الجزيئات بالحرية... وهذا سبب ثبات المواد الصلبة وامتلاكها صفات فيزيائية مميزة.
* أما الغازات فتسلك سلوك معاكس فهي تنتشر في الفراغ وتملأ الحيز الذي توضع فيه، ولاترتبط ببعضها وعند زيادة تركيز الغازات المنحلة في سائل معين تخرج منه ليعود إلى حالة التوازن، وارتباط النتروجين مثلا مع بعضه ضعيف، لو ضغطه بمكبس ليصبح سائل ثم تركه سيعود غاز لأن الحرية من مصلحته.
* ارتباط الماء مع بعضه قوي، وعندما نبخره فإن حريته تزداد، ولكن سرعان ما يتكثف ويشكل سائل إذا انخفضت درجة الحرارة لأنه إذا ارتبط فسيكون لديه طاقة ارتباط هائلة (روابط هيدروجينية قوية) فيفضل الارتباط على الحرية. ومع ذلك فهي تأخذ شكل الوعاء الذي توضع فيه.

نعود لمناقشة علاقة جيبس Gibbs:

**عندما تنتقل الجملة من وضع 1 إلى 2:**

* **فالطاقة الحرة تكون كبيرة وغير مستفاد منها، والجملة تكون غير ثابتة.**
* **فالطاقة الحرة تنقص بعد انتقال الجملة من وضع 1 إلى 2، وهذا من مصلحة الجزيء ويزيد الثبات ويكون هذا التحول عفوي** Spontaneous **وتلقائي وثابت.**

**مثال توضيحي عن مفهوم الطاقة غير المستفاد منها:**

**اليابان تستثمر القدرات والطاقة العقلية الموجودة لدى أبنائها، بينما في إفريقيا مثلا لا يتم استغلاها و لذا فهي متخلفة (مع أن لعقول البشر نفس القدرات والطاقة)، إذاً فعندما تكون** Gibbs Free Energy **منخفضة نقصد به الاستفادة قدر الإمكان من الطاقة المتاحة**

وبالتالي إذا كنا نريد للتفاعل أن يتم بشكل عفوي يجب أن تكون:

**ويتم ذلك عن طريق خفض الطاقة الحرة وزيادة درجة الإنتروبي (**degree of freedom**) كما هو واضح من العلاقة... فالمقدار () يجب أن يكون موجبا حتى تكون**

***نعود إلى مرحلة تشكل العناقيد Clusters...***

في المحلول فوق المشبع Super Saturation تشكلت لدينا عناقيد، ونتيجة هذا التشكل والتجمع نقصت لدينا درجة حرية الجزيئات Entropy وأصبحت قيمة سالبة، وبالتالي أصبح المقدار () موجباً !! وهذا سيؤثر على اتجاه العملية..

وكذلك فإن طاقة الارتباط الحرة نقصت نتيجة تجمع الجزيئات مع بعضها وأصبحت قيمة سالبة ...

(فالذي يحدد قيمة هو الفرق بين :

***مناقشة:***

: وبالتالي الجملة غير ثابتة unstable وستعود جزيئات المتجمعة clusters إلى الذوبان.

: وستكون الجملة ثابتة وستبدأ عملية تشكل البلورات..

تبدأ هذه التجمعات clusters بزيادة حجمها حتى تصل إلى الحجم النوعي الحرج critical size، وعندها ستشكل النوى Nuclei.

فبداية التبلور هو عملية التنوي Nucleation وتشكيل نوى تنتظم فيها الجزيئات فيما بينها وفقا للشروط المحيطة، وبالتالي فإن هذه العملية تتحكم بتوضع الجزيئات molecular arrangement في الفراغ بشكل منتظم أي البنية البلورية Crystal Structure

وبعد تشكل نواة البلورة Nucleus ستبدأ الجزيئات بالانتظام حول هذه النواة أو مايسمى عملية نمو البلورة Crystal Growth

لاتنسو أننا بدأنا بالمحلول فوق المشبع Super Saturated Solution، وبالتالي ستستمر عملية التنوي كما ستسمر عملية نمو البلورات أيضا ولكننا نستطيع التحكم بمعدل كل عملية.

*ملاحظات مهمة:*

* **كل نواة تشكل بلورة واحدة فقط، ولايحدث إندماج بين نواتين لتشكيل بلورة.**
* **التحكم بالبينة البلورية وانتظام الجزيئات و** CE **يتم أثناء عملية التنوي فقط، وبعدها لانستطيع التغيير إلى إذا عدنا إلى مرحلة ماقبل التنوي.**

فعملية التنوي تتحكم بالبينة البلورية **Crystal Structure** والتي تتعلق بالمسافات بين الجزيئات Distance between Molecules وبالتالي تختلف طاقة التماسك Cohesion Energy وتختلف خصائصها الفيزيائية و...

أما عملية نمو البلورات Crystal Growth فهي تتحكم بمايسمى **هيئة البلورة Crystal Habit**، والتي تؤثر بـ:

* شكل البلورة
* حجم البلورة
* مساحة سطح البلورة

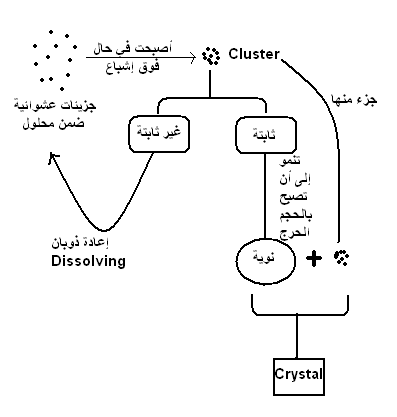
**وبالتالي تحدد الأداء Performance:**

**مثال**: قد يكون لدينا بنسلين مديد، قد نصنعه بشكل بلورات كروية أو إبرية، فلهما نفس البنية الداخلية structure ولكنهما يختلفان بشكل البلورة. فالكروية قابلة للحقن بشكل أفضل لأن الإبر تتشابك في رأس السيرنغ !!!

وبعض الأشكال تكون مختلفة بسرعة الذوبان حسب مساحة السطح A وفق علاقة ويتني. أما الذوبانية Solubility فثابتة تتعلق بالـ Structure.

**فالتأثير والذوبانية ثابتين، ولكن شدة التأثير وسرعة الذوبان تتغير.**

يرجى التركيز على الفرق بين الهيئة والبنية، فأحيانا نفس المواد الدوائية قد تختلف بالبنية البلورية، وبالتالي تتغير درجات انصهارها وذوبانيتها كما سنرى في المحاضرة القادمة...

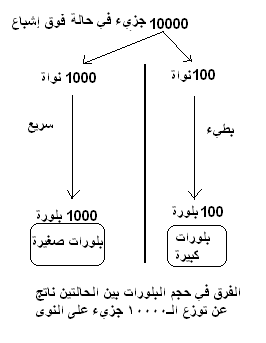


خلال عملية البلورة، يكون الـ Nucleation & Crystal Growth متزامنين، أي أن التنوي يبقى مستمراً، وبالتالي من المستحيل أن تكون البلورات الناتجة متساوية الحجم، لأن هناك بلورات نمت و كبرت، وبلورات أخرى لا تزال في طور النمو، وكلاهما سيتوقف في نفس الوقت، فالبداية إذاً ليست واحدة لكن النهاية واحدة.

**التحكم بحجم البلورات وعددها**

نتستطيع التحكم بحجم و عدد البلورات من خلال جعل أحد الطورين (التنوي أو النمو البلوري) مسيطراً على الآخر. فعدد الجزيئات محدد في المحلول فوق المشبع، وهي إما أن تقوم بالتجمع والقيام بعملية التنوي، وإما أن تنمو على النوى المتشكلة بعملية نمو البلورات.

فإذا كان التنوي مسيطراً يكون عدد النوى أكبر و العملية أسرع fast ولكن يكون حجم البلورات الناتجة صغير والجودة أقل less quality (انحلال سريع وثبات أقل) وتوزع حجم الأجزاء صغير size distribution.

والعكس صحيح.. فزيادة نمو البلورات يعطينا بلورات كبيرة الحجم وذات جودة عالية (ثبات عالي) ولكن العملية تكون بطيئة ويزداد مدى توزع أبعاد الأحجام size distribution.

**مثال توضيحي:** لنفرض أنه لدينا 10 آلاف جزيء في حالة فوق إشباع، فنحن أمام حالتين:

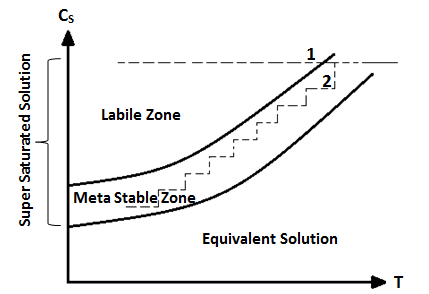
* تشكل 1000 نواة
* تشكل 100 نواة

فالـ 100 نواة سينتج منها 100 بلورة، والـ 1000 نواة ستنتج 1000 بلورة. لكن حجم البلورات في الحالة الأولى أكبر من حجمها في الحالة الثانية، وسيكون هذا على حساب السرعة.

ولكن كيف يمكن التحكم بالعملية المسيطرة؟

يتم ذلك أثناء عملية بلورة المادة من المحلول فوق المشبع، وفق **مخطط طور المادة Phase Diagram**، ويمكن تطبيق هذا المخطط على معظم المواد عدا البروتينات:

نجزء منطقة المنحني في حالة فوق الإشباع إلى منطقتين:

* ***Labile Zone:*** في هذه المنطقة عند تبريد المحلول بشكل سريع وتهبط التراكيز بشكل سريع أيضا (طريقة 1 على الشكل) ، فيحدث تشكل كبير للنوى وتكون السيطرة لعملية التنوي Nucleation، فيتشكل عدد كبير من البلورات ولكنها تكون صغيرة الحجم.
* ***Meta Stable Zone:*** في هذه المنطقة تكون عملية تبريد المحلول بطيئة، ولكن تناقص التركيز يكون بطيء أيضا وبنفس معدل انخفاض درجة الحرارة (طريقة 2 على الشكل) ، فيتشكل لدينا مايشبه المدرج ضمن هذه المنطقة، تكون السيطرة في هذه المنطقة لعملية نمو البلورات Crystal Growth، وبالتالي تنتج بلورات قليلة وكبيرة الحجم ذات جودة عالية.

تعد منطقة Meta Stable Zone منطقة قلقة، فالجزيئات لاتأخذ فيها وضع ثابت وتميل إلى تغيير وضعها لتشكيل بلورات، ولكنها أحيانا قد تكون بحاجة لمحفز أو منشط لعملية نمو البلورات.

فأثناء عملية البلورة قد ننتظر حدوث التبلور ولكنه لايحدث، فعندها نقوم بعملية تحريض البلورة عن طريق حك الوعاء بقضيب زجاجي أو إضافة بلورات إضافية للمحلول. فنحصل على شظايا صغيرة من الزجاج ذات طاقة سطح **surface free energy** عالية، أو بلورات إضافية ذات طاقة عالية جداً، وكونها ذات ميل كبير للارتباط ستجذب لها جزيئات المادة، و ستتجمع الجزيئات على البلورات المضافة تجمع غير ثابت ترموديناميكياً، فالجزيئات ستنحل ولكن لا تزال قريبة من بعضها، فتشكل Cluster، أي أن البلورات المضافة مهمتها مساعدة الجزيئات على الارتباط من بعضها.

فالجزيئات تحب الارتباط لكنها بحاجة لوسيط، ففي البداية يكون التجمع غير ثابت، ثم تبتعد قليلاً، ثم تعيد ترتيب نفسها، وهكذا حتى تتجمع بشكل ثابت، ولاتدخل شظايا الزجاج أو البلورة المضافة في البنية البلورية الناتجة.

وكما ذكرنا فإن الجودة تتعلق بالثبات، وبالتالي الذوبانية، فلنفرض أن دواء ما ذو ذوبانية سيئة جداً، وطلب منك المعمل أن تقوم ببلورته، ففي هذه الحالة عليك أن تبلور في الـLabile Zone كي تنتج بلورات صغيرة و بالتالي يصبح Dissolution Rateجيداً بسبب الـContact area الكبير للبلورات.

بينما لو كان الدواء ذو ثبات قليل، فإنك سنقوم بالبلورة في منطقة Meta Stable Zone لنحصل على بلورات ذات حجم كبير وثابتة نسبيا وأقل ذوبانية.

***Most students will at some stage have a supersaturated solution which has not crystallized: then, simply by scratching the side of the beaker with a glass rod, crystallization can be induced. The scratching action produces a small amount of rough surface or glass spicule that acts as a nucleation site and causes the supersaturated solute to precipitate rapidly***

* لمن لديه أي استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة يرجى إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني: [Toppharma.team@gmail.com](mailto:Toppharma.team@gmail.com)
* ولمتابعة آخر أخبار المحاضرات يمكنكم متابعة صفحتنا على الفيسبوك [http://www.facebook.com/TopPharmaTeam](http://www.google.com/url?sa=D&q=http://www.facebook.com/TopPharmaTeam)

******

***Done by: Eyad***