تحدثنا في المحاضرة السابقة عن المادة البلورية وطريقة تشكيل البلورات، وعن كيفية التحكم بعدد البلورات وحجمها عن طريق مخطط طور المادة Phase Diagram...

سنبدأ هذه المحاضرة بالحديث عن بعض خواص المادة البلورية وأهمتيها حيوياً وصناعياً... وطريقة التحكم بشكل وسطح البلورة

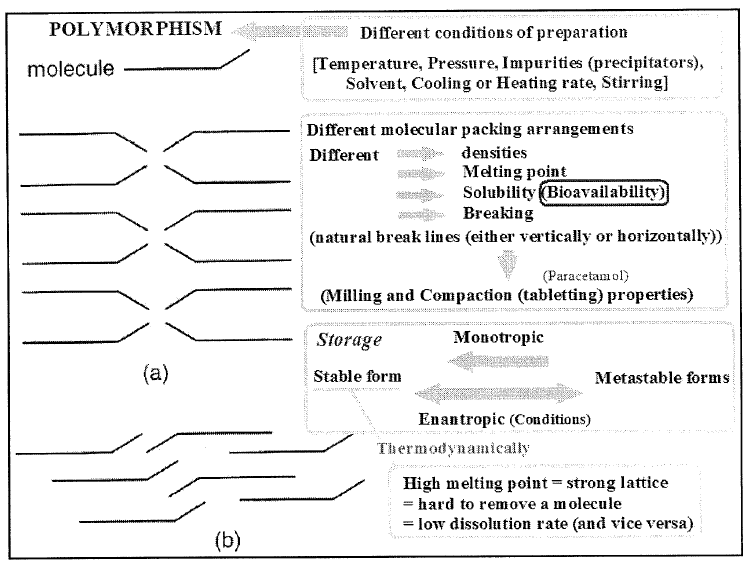
***مقدمة:***

كما مر معنا فحتى تكون المادة بلورية يجب أن يتكرر الجزيئ نفسه في محاور الفراغ بنفس البعد ونفس التوجه، وللحكم على وجود هذا الانتظام أو عدمه لاننظر إلى الجزيء نفسه، بل ننظر للبنية الأساسية أو الوحدة التي تتكرر في الفراغ والتي نسميها الوحدة المشكلة للبلورة أو الوحدة البلورية **Unit Cell**.

**فالوحدة البلورية Unit Cell** هي أصغر وحدة تتكرر بانتظام ضمن البلورة الواحدة وقد تتألف من جزيء واحد أو عدة جزيئات...

**مثال:**

ليكن لدينا مادة معينة بالشكل البلوري Polymorphism تم تحضيرها وفق شروط معينة أثرت أثناء مرحلة التنوي Nucleation وبالتالي غيرت البنية البلورية Crystal Structure، فنتج عندنا شكلين بلوريين Polymorph (a) و Polymorph (b)



نلاحظ الاختلافات التالية بين الشكلين البلوريين:

* **Unit Cell:** فلو نظرنا لـ Polymorph (a) سنجد أن عدد جزيئات الـUnit Cell هو 4، أي أن الوحة البلورية تتألف من 4 جزيئات مختلفة عن بعضها بالاتجاه (بالمحور الأفقي أو العمودي) ولكنها تتكرر في الفراغ بنفس الترتيب. أما بالنسبة لـ Polymorph (b)، فإن الـ Unit Cell تتألف من جزيئين 2 مختلفان بالتوجه، لكنهما يتكرران على محاور فراغية بانتظام
* **True Density:** الكثافة الحقيقية في (b) أعلى من (a) ، لأن البعد بين الجزيئات أقل وبالتالي عدد الجزيئات في الفراغ أكبر.
* **Cohesion Energy Density:** ثابتة تبقى نفسها بين a و b، لأن الجزيء بقي نفسه والمادة نفسها لم تتغير.
* **Cohesion Energy, Stability & Melting Point:** بما أن الكثافة الحقيقية في b أعلى من a، بالتالي فإن طاقة التماسك CE والثبات أعلى للشكل b. ودرجة انصهاره تكون أعلى أيضا.
* **Solubility:** على عكس الخواص السابقة فالشكل a أكثر ذوبانية من b، لأنها تتعلق بالـ W22 للمادة المنحلة Solute.

**ملاحظة مهمة جداً:**

الكثافة الحقيقية True Density خاصة فيزيائية تميز البنية البلورية للمادة Polymorphism، لأنها تتعلق بالمسافات بين الجزيئات وبالتالي تؤثر بطاقة التماسك Cohesion Energy.

***Natural Breaking Lines***

لنعد إلى الشكل السابق، ولنأخذ الجزيئات المشكلة للشكل a ، نلاحظ أننا لو سحبنا الجزيئات للأعلى (على المحور العمودي) فإن سوية الارتباط لن تتغير وستبقى نفسها، و حتى لو سحبناها على المحور الأفقي فإن سوية الارتباط والطبيعة الطاقية للجزيئات لن تتغير، نسمي هذه الخطوط (المحاور) خطوط التكسر الطبيعية Natural Breaking Line.

**فتعريف خطوط التكسر الطبيعية:**

هي المحاور أو الخطوط التي لاتتقاطع مع أي جزيء وتمر ضمن المادة دون أن تصادف أي جزيء في طريقها، وبالتالي يمكننا أن نسحب الجزيئات عليها دون تغيير في طاقة الارتباط أو اختلاف في السوية الطاقية.

نلاحظ بوضوح وجود هذه المحاور أو الخطوط في الشكل البلوري a، تساعد هذه الخطوط المادة على التشوه البلاستيكي أو اللدن Plastic وهو تشوه أو تغير ثابت بعد تطبيق قوة معينة.

بينما لو نظرنا للـPolymorph (b) ، نجد أنه لايوجد خطوط تكسر طبيعية على أي محور، لأنه لو أزحنا أحد الجزيئات فإنه سيتقاطع مع الجزيء الذي بجانبه، (عملياً لن يتقاطع لأنه من المستحيل إدخال جزيء ضمن مجال جزيء آخر) ولكن سيحدث توتر عالي وحتى لو طبقت ضغطاً فإن الجزيئات ستعود إلى مكانها الأصلي (مرونة Elastic) ، أو تتكسر إذا طبقت ضغطاً عالياً، لكن بكل الأحوال فإن البلورة b لا تستجيب للتشوه البلاستيكي وتعود لوضعها الأصلي.

**فنميز بين نوعين من المواد: لدنة Plastic أو مرنة Elastic**

**بعض الأمثلة العملية:**

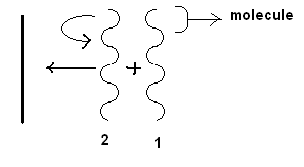
قطعة المعجون (التي يلعب بها الأطفال) لأنك لو قطعتها إلى شطرين، ثم لصقتها ببعضها ستعود كما كانت عليه قطعة واحدة. فهي تتشوه تشوه بلاستيكي لدن يمكننا تشكليها وفق مانريد.

**في صناعة المضغوطات:**

فالمادة البلاستيكية Plastic عند وضعها ضمن قوالب الضغط فإنها تبقى ثابتة بعد إزالة الضغط، إما إذا كانت المادة مرنة Elastic فعند إزالة الضغط ستعود لحالها الأصلي وستنفجر المضغوطة.

**فالمواد التي لا تحوي Natural Breaking Line لا يمكن ضغطها ضغطاً مباشراً،** مثال عليها الباراسيتامول: الذي لانتستطيع ضغطه ضغط مباشر بسبب عدم احتواء بلوراته على خطوط تكسر طبيعية، ويتم ضغطه بوساطة التحثير أو إضافة سواغات ومواد رابطة.

أما الأسبرين فهو غني بهذه الخطوط ونستطيع ضغطه بسهولة... وكذلك الامر مع كلور الصوديوم NaCl ...

**للتوضيح:** ليكن لدينا المادتين الموضحتين بالشكل 1 و 2، لكي نصنع مضغوطة، يجب أن تكون مساحة التماس أعلى ما يمكن، أي يجب أن تتغير بنية المادتين بحيث يلتصقا ويندمجا كأنهما جزء واحد، فيجب أن يكون لدينا تشوه بلاستيكي Plastic Deformation بحيث ينتقل الجزيء الذي في الأعلى إلى المكان الذي يليه (كما في الشكل) انتقالاً لا يعود فيه إلى وضعه السابق، ولا يختلف عنه بطاقة الارتباط، أي أن المكان الجديد والقديم لهما نفس السوية من طاقة الارتباط.

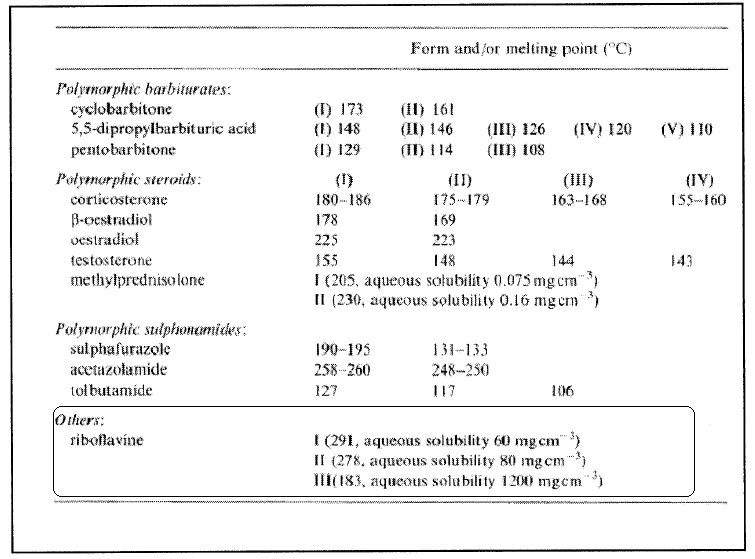
فلو استطعنا جعل التماس 100% بين أي مادتين وإزالة جميع الفراغات لأصبحت كتلة واحدة بسبب ازدياد طاقة التماسك CE، وهذا ما نلاحظه أحيانا عند وضع الجليد على الشفاه مثلا، فنلاحظ أنه التصق بشدة... أو بكيفية تسلق الزواحف للجدران (تلصق أطراف أصابعها بالجدار بشدة... )

***Polymorphism & Storage Conditions***

في تصنيع الأدوية هناك قاعدة أساسية أن الأشكال الصيدلانية يجب أن تحافظ على البنية البلورية Crystalline (أو غير البلورية Amorphous) طوال فترة صلاحية التخزين، وإلا فلن يكون الدواء صالح للاستعمال.

في أغلب المواد الدوائية لدينا شكل بلوري واحد هو الأكثر ثباتاً نسميه Stable Form، أما الأشكال الأخرى فنسميها Meta Stable.

وكما نعلم فإن زيادة الثبات تعاكس الذوبانية، فيجب على المصنعين اختيار الشكل البلوري الملائم للغاية من الدواء. فكما نعلم مسكنات الألم يجب أن تكون سريعة التأثير أي ذات Dissolution Rate مرتفع. ولكن الذوبانية تتعلق أيضا بالشكل البلوري... وفي الجدول التالي أمثلة عن أدوية ومواد تختلف ذوبانيتها باختلاف الشكل البلوري..



ومايهمنا من الجدول الريبوفلافين Riboflavin الذي يوجد بثلاث أشكال بلورية.

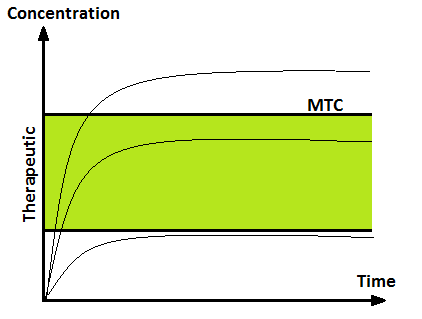
* نلاحظ أن للشكل الأول درجة انصهار مرتفعة 291 وثبات عالي (فهو ملائم لأدوية التأثير المديد (Sustained Release)، ولكن ذوبانيته ضعيفة 60 ملغ/100مل
* أما الشكل الثالث فدرجة انصهاره أقل من الأول 183 ولكن ذوبانيتها ترتفع بشكل كبير.. 1200 ماغ/100مل وطبعا ثباته أقل...

كنا قد درسنا العوامل المؤثرة على سرعة الانحلال Dissolution Rate وفق علاقة ويتني Whitney:

ولكن داخل الجسم فإن بعض هذه العوامل تكون ثابتة وتصبح العلاقة متعلقة بالذوبانية فقط **CS**

* فبفرض **A** Contact Area تكون ثابتة بالنسبة لنفس الأجزاء Particles للدواء المعطى.
* و **D** ثابتة داخل الجسم... (درجة الحرارة ..... )
* أما في الدم... (الدواء إما يدخل الأنسجة أو يرتبط بالبروتينات)

وبالتالي حسب مخطط تركيز الدواء يجب أن نحافظ على التركيز ضمن النافذة العلاجية Therapeutic Window.



**MEC**

فشروط التخزين مهمة للحفاظ على فعالية الدواء، فقد يتحول الدواء إلى سام وقاتل إذا تجاوز الـ MTC ... أو قد يصبح عديم الفعالية إذا لم يصل إلى MEC.

قد يحدث خطأ أثناء تصنيع أو تخزين المادة يؤدي إلى تحولها من شكل بلوري إلى شكل آخر، وقد تكون المادة الفعالة المستوردة بشكل بلوري معين غير مناسب لأغراض الصناعة ويؤدي إلى تصنيع شكل صيدلاني غير ثابت أو غير فعال أو سام ...

فعلى معامل الأدوية القيام بتحليل المادة طاقياً لمعرفة نوع الـ Polymorph للمادة قبل البدء بعملية التصنيع.

*وملخص الكلام ...*

**المواد الدوائية** هي إما أن تكون:

* **عديمة الشكل Amorphous**
* **بلورية Polymorphs:** تتعدد أشكالها، يوجد شكل بلوري هو **الأكثر ثبات Most Stable**، أما الأشكال الأخرى فتسمى Meta Stable وهي أقل ثبات.

خلال عملية التخزين Storage تسعى المواد الدوائية، سواء عديمة الشكل Amorphous أو الأشكال البلورية غير الثابتة Meta Stable إلى التحول الطاقي إلى الشكل الأكثر ثبات Most Stable.

*وهذا التحول أكيد، ولكن لشروط التخزين Conditions دور أساسي في سرعة هذا التحول.*

*تسمى المواد الدوائية أحادية التوجه، أي التي تتحول أثناء التخزين إلى الشكل الأكثر ثبات Mono-Tropic Materials وشروط التخزين تتحكم فقط بسرعة هذا التحول.*

*بينما توجد بعض المواد ليست أحادية التوجه، وإنما قد تتحول وفق عدة أشكال وفق شروط التخزين وتسمى Enantiotropic Materials.*

***ملاحظة:***

قد يكون التحول الطاقي للأشكال البلورية على عدة مراحل **مثال**:

والأكثر ثبات هو الأعلى طاقة تماسك CE والأعلى كثافة حقيقية True-D

**أمثلة:**

* قد يكون لدينا شكل بلوري لمادة دوائية ما Polymorph I قابل لصناعة المضغوطات، ولكن قد يتحول بظروف التخزين السيئة إلى شكل بلوري آخر غير قابل للانضغاط فتتخرب المضغوطة.
* في صناعة التحاميل نستخدم زبدة الكاكاو التي نصهرها أثناء التصنيع، ولكن إذا ارتفعت درجة الحرارة قد تتحول من الشكل البلوري (درجة انصهاره MP=32) إلى أحد الشكلين البلوريين ، نلاحظ أن هذين الشكلين ينصهران بدرجة الحرارة العادية وبالتالي يتخرب الشكل الصيدلاني ويصبح غير صالح للإعطاء.  
  يتحول الشكلان السابقان إلى الشكل الأكثر ثبات ولكن هذا التحول يحتاج أسبوع وهذا غير عملي في التصنيع...

***Hydrates & Solvates***

خلال عملية تحضير البلورات، تكون المادة على تماس مع Solvent الذي قد يكون ماء أو محلاً عضوياًَ Organic، فهنا توجد فرصة كبيرة لأن تدخل جزيئات المذيب ضمن المادة الصلبة.

* فإذا كان المذيب هو الماء تدعى المادة Hydrate.
* وإذا كان المذيب عضويOrganic فتدعى Solvate.

***أمثلة:***

* عندما يكون لدينا مثلا Calcium Hydrate، نعرف عندها أن المادة حتما Crystal وليست Amorphous.
* Lactose Monohydrate (يقابل كل جزيء لاكتوز جزيء ماء)
* Amoxicillin Trihydrate (كل جزيء دواء يقابل 3 جزيئات ماء)
* ---------- Monoethanate (إيثانول ...)

أما إذا كانت المادة جافة تماما ولاتحتوي على الماء أو على أي مذيب تسمى Anhydrate.

**ملاحظة**: The Solvate غير مرغب صناعيا، والعديد من الدول تمنع استعمال المذيبات العضوية كالإيثانول والكلوروفورم وغيرها...

وبالتالي سنهتم بدراستنا بشكلين هما: ***Hydrate & Anhydrate***

أولا يجب علينا التمييز بين نوعين من الأشكال البلورية في حالة Hydrate فعندما تحتوي البلورة على جزيئات من المذيب فهي إما أن:

* تنتظم مع البلورة فتصبح جزيئات المذيب جزء من البينة Structure وتسمى في هذه الحالة **True Polymorph** أي بلورة حقيقية، وهنا يصعب علينا نزع جزيئات المذيب (الماء) من البنية وتحتاج إلى طاقة عالية، وقد تؤدي محاولة نزع هذه الجزيئات إلى انهيار الشكل البلوري أو تحوله لشكل آخر.
* تكون جزيات المذيب (الماء) ضمن البنية البلورية أي تشغل الفراغات والحيز ضمنها لكنها ليست جزء منها. ومن الممكن نزعها بسهولة وتعود البنية البلورية إلى الحالة الأصلية Original Crystal Structure، يسمى الشكل البلوري في هذه الحالة (مع احتواءه على المذيب) بالبلورة الكاذبة **Pseudo Polymorph**

قد يحصل التحول ضمن المادة وفق الشروط المحيطة، تعد الرطوبة النسبيةRelative Humidity من أهم العوامل المؤثرة على البنية البلورية للمادة.

* فتخزين الأدوية مثلاً في الحمام (تكون الرطوبة النسبية rh مرتفعة) يؤدي إلى تحولها إلى Hydrate.
* كذلك الأمر في حال كان معمل الأدوية في منطقة ساحلية حيث تكون الرطوبة النسبية عالية. فهذا يؤثر على عملية التصنيع لصالح تحول المواد إلى Hydrate.
* أما لو كان في منطقة صحراوية جافة فإن البلورات ستفقد ماءها وتتحول إلى الشكل Anhydrate.

كذلك فإن عملية التصنيع تؤدي إلى حدوث تحول، فتعريض المواد إلى درجات حرارة عالية أو إلى ضغط (كما في حال صناعة المضغوطات) يؤدي إلى التحول لحالة Anhydrate.

**علاقة الشكل البلوري Hydrate & Anhydrate بالثبات Stability والذوبانية Solubility**

في أغلب المواد فإن دخول جزيئات الماء ضمن البنية البلورية للمادة، فإنه يزيد من ثبات المادة. فجزيئات الماء تشكل روابط هيدروجينية تزداد قوة الروابط الفيزيائية تزداد طاقة التماسك Cohesion Energy وتزداد أيضا W2,2 فتقل الذوبانية...

***مثال:*** التيوفيللين Theophylline الذي قد يوجد Hydrate or Anhydrate، فنجد أن الشكل الجاف Anhydrate هو الأكثر ذوبانية ودخوله إلى الدم أسرع بكثير، فنزع جزيئات الماء من الشكل Hydrate أدى لفك الروابط الهيدروجينية وإضعاف الارتباط الفيزيائي وقل التماسك...

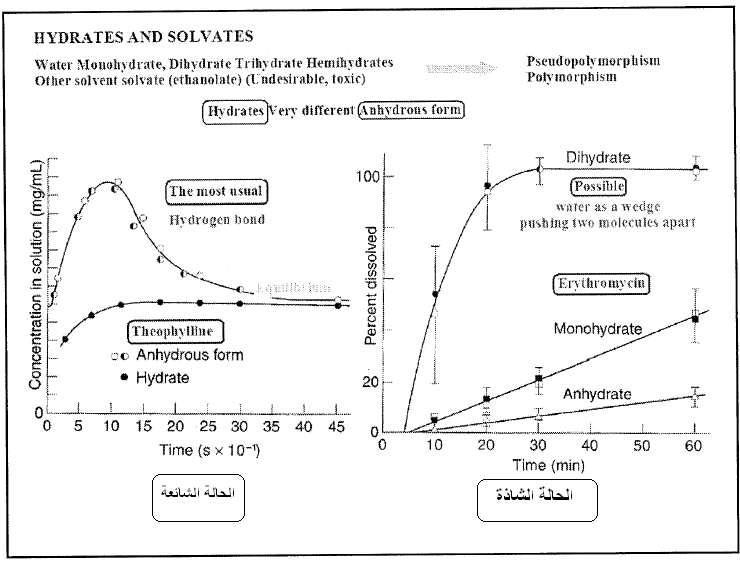
كما أن اللاكتوز Lactose (المستخدم بشكل واسع كسواغ في العديد من الأدوية) يوجد بعدة أشكال Monohydrate, Dihydrate, Anhydrate والأكثر ثبات هو Monohydrate ولذلك نستخدمه في صناعة الأشكال مديدة التأثير Sustained-release.

***حالات خاصة:***

هناك حالات خاصة، لاتشكل فيها جزيئات الماء روابط هيدروجينية، وإنما تدخل بين الجزيئات وتباعد بينها فتقلل من الـ True Density مما يؤدي لانخفاض طاقة التماسك وزيادة الذوبانية.

***مثال:*** Erythromycin نلاحظ أن سرعة الذوبان في حالة Monohydrate تضاعفت تقريباً 3 مرات، وازدادت 10 مرات عندما أصبحت Dihydrate، فإذا أردت أن تعطي المريض Erythromycin على أن يكون Sustained-release، عليك أن تعطيه إياه بشكل Anhydrate بشروط ثابتة حرصاً على عدم تحوله إلى Hydrate. فهنا تختلف الجرعة بشكل كبير وقد تكون سامة.

المخطط التالي يوضح الفرق بين الحالات الشائعة (التيوفيللين) ... والحالات الخاصة كالإيريثرومايسين...

**نعود لمثال اللاكتوز لطرح بعض الحالات:**

لو أردنا تصنيع دواء ذو تأثير سريع وفوري Immediate Release فالأفضل هو استعمال الشكل اللابلوري Amorphous فهو الأقل ثبات والأسرع والأكثر ذوبان.

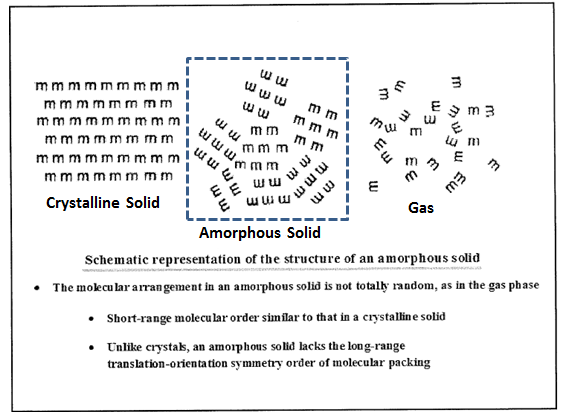
أم لصناعة المضغوطات فإننا نستخدم الشكل البلوري Anhydrate أو الشكل اللابلوري Amorphous، أما اللاكتوز Monohydrate فهو غير قابل للضغط المباشر Direct Compression.

ولزيادة الثبات نستعمل Lactose Monohydrate، كما في الحليب المجفف.

فالحليب غني باللاكتوز وبالحموض الأمينية وخاضة الليزين Lysine الضروري لبناء الجسم وخاصة عند الأطفال، وتتم معايرة الحليب عن طريق معايرة الليزين فيه، فإذا كان اللاكتوز Amorphous فإنه سيتفاعل مع الليزين وستنقص كميته المفيدة.... لذلك نستعمل Lactose Monohydrate.

**المادة اللابلورية Amorphous State Material**

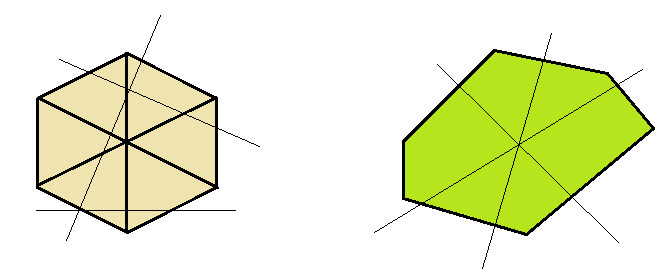
تختلف المواد اللابلورية عن البلورية بأنها غير منتظمة، أو بشكل أدق غير منتظمة على مدى واسع، فقد تتجمع بعض الجزيئات بانتظام ولكن هذا الاجتماع لايتكرر وفق توجه ثابت ومسافات محددة كما هو الحال في البلورات Crystal. يوضح الشكل التالي الفروق بين المواد، لاحظ أن جزيئات الغاز بحالة حرية مطلقة ولايوجد أي انتظام فيها. ونرى انتظام في المادة اللابلورية ولكن على مدى ضئيل.



لو درسنا المادة اللابلورية Amorphous لوجدنا من الناحية الإحصائية وحسب قوانين الاحتمالات أن الكثافة الالكترونية والطاقة متوزعة بشكل عشوائي ضمن بنية المادة، ولكن إذا أخذنا محاور تقطع المادة فاحتماليا تكون الطاقة متساوية بين جميع المحاور (بما أن التوزع عشوائي) ولكنها كما ذكرنا تختلف على المحور الواحد.

أما في المادة البلورية فالطاقة تتوزع بشكل منتظم ضمن المادة (كل وحدة بلورية Unit Cell مشابهة لمثيلاتها) فلو أخذنا محاور تقطع المادة لكان توزع الطاقة على المحور نفسه متساويا... ولكن المحاور تختلف بحسب عدد الجزيئات التي تقطعها.

* فالمادة اللابلورية تكون الطاقة عشوائية وغير متساوية على المحور نفسه ولكن المحاور المتعددة تكون متساوية الطاقة.
* أما المادة البلورية الطاقة متساوية على المحور ولكن المحاور المتعددة غير متساوية الطاقة فيما بينها.



**Crystalline**

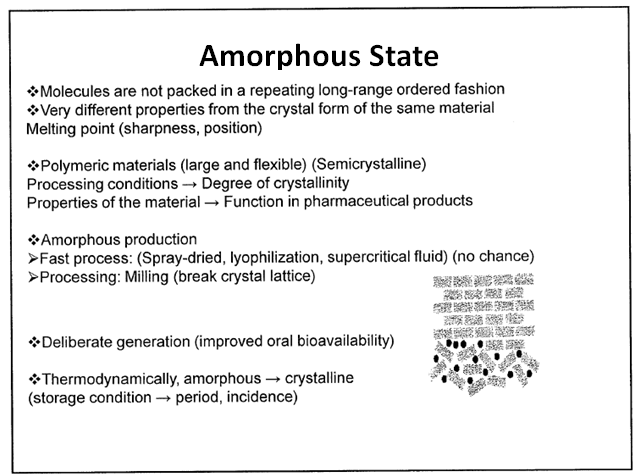
**Amorphous**

فالمواد اللابلورية Amorphous كالزجاج مثلا: تبدو متشابهة التوزع الطاقي (شفاف تماما والخواص متشابهة من كل الجهات) ولكن الطاقة تتوزع فيها بشكل عشوائي غير متساوي.

أما المواد البلورية Crystal فتبدو مختلفة مثل كريستال الزينة (تبدو غير شفافة كالزجاج ومن كل جهة تبدي خواص مختلفة) ولكن توزع الطاقة فيها متساوي وهي بالتأكيد أكثر ثبات وأكثر مقاومة وهذا سبب غلاء ثمنها.

***حالة خاصة:***

يختلف الألماس عن باقي المواد البلورية لأنه يبدي توزع متساوي للطاقة بكل الجهات (كيفما نظرنا إليه) والسبب في ذلك هو البنية البلورية المكعبة Cube.

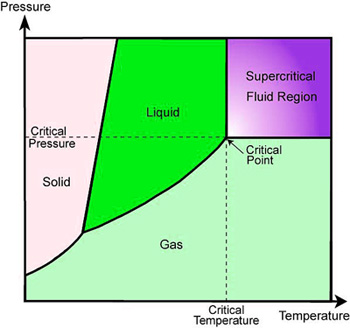


***أهم ميزات المادة اللابلورية وطرق تحضيرها:***

هي أكثر ذوبانية Solubility، والأسرع ذوبان Dissolution Rate لذلك تستخدم في الأشكال الصيدلانية سريعة التحرر Immediate Release، كما أنها أسهل انضغاط.

حتى نستطيع تصنيع المادة بشكل لابلوري Amorphous يجب القيام بجمع الجزيئات مع بعضها البعض بأسرع وقت وطريقة ممكنة... من الطرق المستعملة: (مطالبين بالتعداد فقط)

* **Spray-Dried:** رذ المحلول الساخن يؤدي إلى تبخر السائل وتماسك المادة مع بعضها بسرعة
* **Lyophilization:** أي التجفيد، تبخير بالتجميد حيث يتم تصعيد جزيئات الماء من الحالة الصلبة إلى البخار مباشرة وذلك تحت ضغط منخفض. لأن بعض المواد تتخرب بزيادة حركية جزيئات الماء.
* **Super Critical Fluids:** والتي تسمى الموائع فائقة الخواص (موائع فوق حرجة) وهي موائع لها قوام سائل تذوب المواد ولها انتشار عالي Diffusion كما هو الحال في الغازات.

هذه الطريقة هي أسرع الطرق على الإطلاق ...

ألية تشكيلها معقدة ولكن باختصار شديد (نجعل جزيئات المادة تتحرك بشدة وتهتز نتيجة الحرارة، ونطبق ضغط عالي عليها فتنخفض حركتها ونجمع الجزيئات مع بعضها البعض وهي متحركة بشدة، فتصبح لها القدرة على حل المواد)

***ملاحظة****:*

المادة الدوائية إذا كانت بالشكل الميمن (Dextro) أو الميسر (Levo) هل لها نفس كثافة طاقة التماسك CED ؟؟ نظريا هما نفس المادة ولهما CED نفسها ولكن من الناحية العملية الفيزيولوجية هما يختلفان.. فأحدهما فعال يرتبط بالمستقبلات أما الآخر فهو غير فعال ولايرتبط.. والارتباط يتعلق بشكل كبير بكثافة طاقة التماسك CED.... أي أنهما مختلفان !!!!

باختصار الميمن والميسر مادتين منفصلتين عن بعضهما، والموضوع بحاجة إلى دراسة بشكل أكبر...

مثال: ***المانيتول Mannitol:*** الميسر يعطي إحساس بالبرودة لأنه يرتبط بمستقبلات البرودة، أما الميمن فلا يرتبط بهذه المستقبلات..

ولكننا عمليا نجد أن الاثنين يعطيان شعور بالبرودة لأنهما يوسعان الأوعية الدموية...

***: (D.S.C) Differential Scanning Calorimetry***

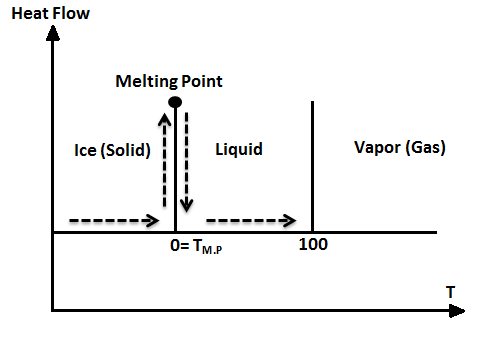
مقياس المسح الحراري التفاضلي، وهو أشهر التقنيات المستخدمة في مجال التمييز بين الـ Crystal و Amorphous، أو بين أنواع الـ Crystal.

***مثال:*** لو وضعنا وعاء ماء على موقد، سترتفع درجة حرارة الماء (T) طرداً مع الزمن رغم أن حرارة الموقد (Heat Flow) ثابتة فتزداد درجة حرارة الماء بشكل منتظم تابع للحرارة النوعية للمادة Heat Capacity، أي أننا لو وضعنا وعاء فارغ فسيسخن بشكل أسرع بكثير من حالة وجود الماء.

***Water Diagram Phase Transformation:***

نلاحظ في الشكل التالي مخطط طور الماء وفق تقنية D.S.C:

* تزداد درجة حرارة المادة الصلبة أثناء تعرضها للحرارة
* وعندما تصل إلى مرحلة الانصهار تثبت الحرارة وتظخر لدينا قمة هي نقطة الانصهار M.P أو (درجة حرارة الانصهار) TM
* بعد تحول كامل طور المادة ترتفع الحرارة من جديد حتى تصل إلى مرحلة الطور التالي ...



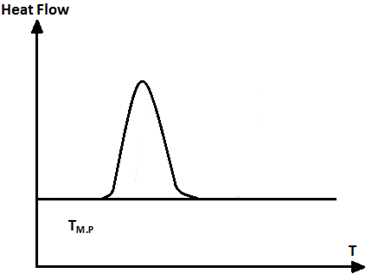
***التفسير:***

الطاقة المقدمة هي طاقة حرارية Thermal Energy وهذه الطاقة تصبح طاقة كامنة تكتسبها المادة ولاتستفيد منها إلا عند عتبة معينة تمثل نقطة تغير طور المادة.... فتصبح كامل الطاقة المقدمة لصالح تغير طور المادة ولاترتفع درجة حرارتها أبدا أثناء التغير....

**مثال**: مهما كانت الطاقة الحرارية المقدمة للجليد فإن درجة الحرارة تبقى 0 مئوية وزيادة الطاقة تساهم فقط في زيادة سرعة تغير طور المادة.

**مناقشة حالة المادة البلورية Crystal:**

إذا كانت الطاقة الحرارية المقدمة تساوي Cohesion Energy تنصهر المادة وتنفصل جزيئاتها، وتتحول من صلب إلى سائل، لأن الطاقة المقدمة حينهاHeat Flow لا تُستخدم لرفع لدرجة الحرارة، وإنما تُستهلك لكسر الروابط وصهر المادة، وتبقى (T) ثابتة خلال الصهر حتى يتحول الصلب إلى سائل، و يشير عندها الـD.S.C إلى درجة انصهار المادة عبر قمة تكون ماصة للحرارة Endothermic، ثم تعود الحرارة بعدها لترتفع من جديد، وإن الـD.S.C يمكننا من التعرف على نوع الشكل البلوري للمادة من خلال درجة انصهارها Melting Point (TM).

ولكن عملياً لا نشاهد القمة بشكل مستقيم بل بشكل منحني، لأن جزيئات المادة مهما كانت منتظمة فإنها ستتوزع توزعاً طبيعياً طاقياً ولن تمتلك في نفس اللحظة نفس الطاقة (فيمتد الانصهار على مجال حسب الوضع الطاقي لجزيئات المادة)

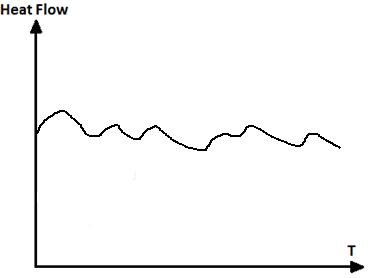
**ملاحظة:** نقطة الانصهار TM.P هي أول نقطة تبدأ عندها المادة بتغيير طورها... أي أول جزء من المنحني وليس القمة.

بمعنى آخر: الجزيء الأقل طاقة، والجزيئات المرتبطة مع بعضها بروابط ضعيفة هي التي ستنصهر أولاً، والجزيئات التي تنصهر عند القمة هي الجزيئات الأعلى طاقة، وكلما كانت القمة حادة Sharp وضيقة فإن ذلك يدل على أن المادة متقاربة ومتجانسة ونقية، وكلما كانت واسعة فهذا يعني أن هناك فرق بالطاقة بين الجزيئات، ويدل على مادة غير متجانسة وغير نقية.

**ملاحظة مهمة:**

*عرض القمة يحدد لنا نقاوة المادة البلورية، أما موقع القمة يحدد لنا الشكل البلوري Polymorph للمادة، أي نقطة الانصهار تحدد نوع الشكل البلوري، ولاتحدد ذاتية المادة، فهناك العديد من المواد التي تمتلك نفس درجة الانصهار TM (الباراسيتامول والريبسبريتول لهما نفس درجة الانصهار...)*

**مناقشة حالة المادة اللابلورية Amorphous:**

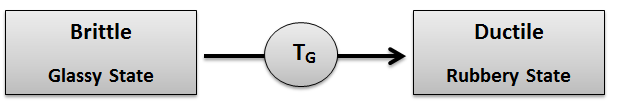
المادة اللابلورية تنصهر عند تقديم طاقة حرارية عالية لها، إلا أنه من غير الممكن تحديد درجة انصهار للمادة اللابلورية، فهناك فرق طاقي واسع بين الجزيئات (جزيئات طاقتها عالية و أخرى طاقتها منخفضة) كما أن المسافات بين الجزيئات تختلف وبالتالي تؤثر على CE، فكل جزيء له خواص مختلفة تختلف عن باقي الجزيئات. والشكل يوضح تغيرات درجة الحرارة والقمم المتعددة.

مثال على ذلك: الزجاج (لايمكن تحديد نقطة انصهار محددة له)

**Glassy State & Rubbery State**

لو أخذنا لوحاً زجاجياً ورميته على الأرض بدرجة حرارة الغرفة سينكسر، لكن لو رفعت درجة حرارته للـ200ثم رميته، فإنه لن ينكسر وسيغير شكله، أي يتحول من الحالة الزجاجية Glassy State إلى حالة مطواعة مطاطية Rubbery State.

فجميع المواد اللابلورية تتحول عند تقديم طاقة حرارية لها من الحالة الزجاجية القابلة للكسر Glassy State والتي تسمى **Brittle** إلى الحالة اللدنة المطاطية Rubbery State والتي تسمى **Ductile**.



يتم هذا التحول عند الدرجة تدعى Glass Transition Temperature (TG) ويمكن تحديد هذه الدرجة في المواد اللابلورية فقط، أما في المواد البلورية فلايمكن تحديدها.

فكلما انخفضت هذه الدرجة TG فإن المادة تتحول إلى الشكل اللدن المطاطي بشكل أسهل. وتتأثر هذه الدرجة بطبيعة الـAmorphous وعوامل أخرى، ولكن لها تأثيرات كبيرة من ناحية الصناعة الصيدلانية أو بباقي المجالات، من الأمثلة: **الماء H2O**

* فلو أخذت غصن شجرة أخضر بالدرجة 25، فإنك تستطيع أن تلويه و تثنيه طالما كان غضاً وطرياً، لأن جزيئات الماء في الغصن أعطته لدونة Plasticity، لكن إن قمت بتجفيفه و تيبيسه فسيصبح قابل للكسر بسهولة، مما يدل على أن قيمة TG لديه ارتفعت وسيتحول إلى الحالة الزجاجية Glassy بنفس درجة الحرارة، وسبب الارتفاع هو فقدان جزيئات الماء التي أعطته لدونة وخفضت TG للغصن.
* كما نعاني في الشتاء من حدوث تشققات في الجلد، وذلك يكون نتيجة انخفاض درجة الحرارة وفقدان الماء من الجلد، فتقل لدونته ويتشقق بسهولة.

*يعتبر الماء من الملدنات Plasticizers، وهذه المواد تقوم بخفض TG للمواد وتجعلها أكثر لدونة ومطواعة (مثال آخر: الغليسرين)*

* في عملية صناعة المضغوطات أو التلبيس بالفيلم Coating يجب أن تكون المادة لدنة ومطواعة Rubbery أي ذات TG منخفضة حتى تبقى ثابتة ولا يتشقق أو يتكسر الفيلم.
* كذلك الأمر في الكبسولات الجيلاتينية القاسية واللينة، فالكبسولات الجيلاتينية اللينة Soft Capsule تحتوي في تركيبها على نفس المواد في الكبسولات القاسية Hard Capsule، إلا أن اللينة تتميز بوجود مادة ملدنة Plasticizer هي الغليسرين مما يؤدي لانخفاض درجة TG (لانتسخدم الماء لأنه يتبخر من الشكل الصيدلاني)

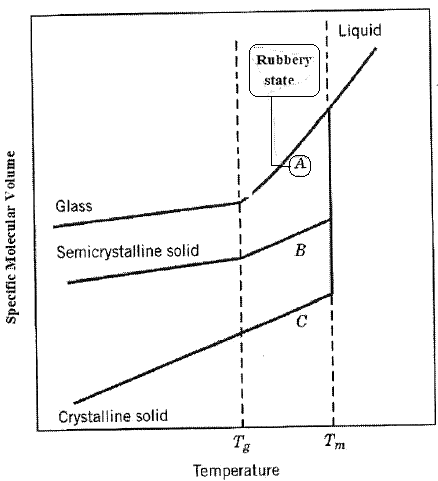
***أيهما أكثر ثبات؟؟ حالة المادة Glassy أما Rubbery؟؟***

يزداد الثبات عندما تزداد Cohesion Energy وتقل المسافات بين الجزيئات، ولذلك فهي في حالة الـGlass State أكثر ثباتاً لأن المسافات بين الجزيئات متقاربة، وإذا أردنا زيادة ثباتية الـAmorphous، فعلينا تخزينها بدرجة حرارة أقل من TG بـ 15 درجة، ولذلك يتم حفظ اللقاحات والبروتينات وأدوية التقانة الحيوية في البرودة كي تبقى ثابتة لأنها Amorphous، وترفع درجة TG للمستحضرات الصيدلانية وذلك باستخدام مواد لرفع الدرجة كالمانيتول والسوربيتول. (

الأفضل تصنيعياً هو أن تكون المادة بالشكل المطاطي Rubbery

أما من حيث الثبات فالأفضل أن تكون المادة بالشكل الزجاجي Glassy

**تحديد TG للمواد المختلفة:**

 يوجد لكل جزيء حجم نوعي للجزيءSpecific Molecular Volume ، بمعنى أنه إذا شغل جزيء ما حيز في الفراغ فإنه لا يمكن لأي جزيء آخر أن يشغل نفس الحيز، فالجزيء في حالة اهتزاز مستمر، وفي أي نقطة من اهتزازه لا يمكن لجزيء آخر أن يدخل ضمن مجال اهتزازه، وإذا ازدادت درجة الحرارة يزداد اهتزاز الجزيء، مما يؤدي لابتعاد الجزيئات عن بعضها (منعاً لحدوث تصادم).

فعند تسخين أي مادة فإنها تتمدد بسبب ازدياد Specific Molecular Volume لكل جزيء، سواء كانت بلورية أو غير بلورية. والشكل التالي يوضح هذه الزيادة على جهاز قياس **SMV**:

* في المادة البلورية Crystal (C) يزداد الحجم النوعي للجزيء SMV بمعدل ثابت، أي الزيادة تكون خطية مع درجة الحرارة. ولذلك لايمكننا تحديد درجة TG.
* في المادة غير البلورية Amorphous (A) فإن زيادة الحجم تكون بشكل خطي حتى درجة TG وبعدها يرتفع معدل زيادة الحجم بشكل كبير ملاحظ في الشكل.
* في المادة نصف البلورية (Semi-crystalline) تكون الزيدة ثابتة حتى درجة TG، وبعدها ترتفع بشكل أكبر ولكن أقل من المادة غير البلورية Amorphous. (سنتعرف عليها بعد قليل)

ملخص ماسبق ...

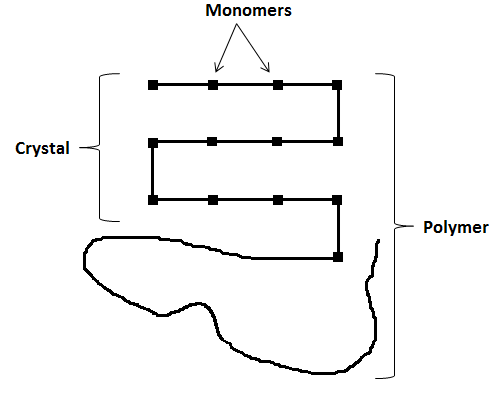
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Glass Transition Temperature  (TG) | Melting Point  (TM) | ☺ |
| - | Known | Crystalline |
| Known | - | Amorphous |

وفي النهاية فبإمكاننا التحكم بدرجة "التزجج" TG عن طريق زيادتها (مانيتول – سوربيتول ...) أو إنقاصها (Plasticizer) بما يتلائم مع شروط التصنيع والتخزين، فعلينا الموزانة بينهما بحيث نحقق أفضل نتيجة.

**Polymers & Semi-Crystalline Solid**

وجدنا أن حالتي الـCrystal & Amorphous تصفان كيفية ارتباط الجزيء مع الجزيئات الأخرى، أما الـSemi Crystalline فهي تصف الانتظام ضمن الجزيء، وتخص فقط الجزيئات الضخمة Macro Molecules.

نلاحظ في البوليمير Polymer التالي أن الجزء العلوي منه يأخذ شكل Crystal لأن الـ Monomer يتكرر في الفراغ بنفس التوجه والانتقال، بينما الجزء السفلي يأخذ شكلاً عشوائياً. وهذه الحالة نسميها Semi Crystal.

فالتبلور هنا على المستوى الدقيق للمادة، أي ضمن نفس الجزيء وليس ضمن كل المادة. أما في المادة البلورية فالجزيء نفسه يكرر نفسه في الفراغ بنفس التوجه ...

وقد تحدثنا في المحاضرة الماضية عن بعض خواص البوليميرات، فهي لا تمتلك وزن جزيئي محدد Molecular Wight، وإنما لها وزن جزيئي وسطي Average Molecular Weight، لأن عملية البلمرة تبدأ بشكل متفاوت، أي عندما نبدأ بالبلمرة فإن الجزيئات تأخذ بالنمو، ومع مرور الوقت يكون هناك أعداد من الجزيئات قد نمت وجزيئات أخرى لم تبدأ بالنمو بعد، ولذلك ومع نهاية عملية البلمرة نجد أن هناك اختلافاً بين أطوال البوليميرات ( بوليمير صغير وآخر كبير)، والبنية الكيميائية لجميع البوليميرات تكون متشابهة، وكذلكCohesion Energy Density يكون متشابهاً لكل الجزيئات، بينما تختلف Cohesion Energy فكلما زاد حجم البوليمير يكون له Cohesion Energy أعلى.

بينما تمتلك البرويتنات Molecular Weight محدد لأنها تصنع وفقاً للحمض النووي DNA والذي يعد قالباً ثابتاً، فجزيئات البرويتنات كالأنسولين تبقة نفسها، ويمكن تحويلها إلى بلورات لإعطائها خواص أكثر ثبات...

*ولكن هل يمكن اعتبار البروتينات Semi-Crystal؟؟*

تشبه البرويتنات من ناحية الشكل البوليميرات، فالحموض الأمينية تتابع وتشكل عديد ببتيد Polypeptides، ولكن الحموض الأمينية تختلف وليست متشابهة (20 حمض أميني يدخل في بناء البروتينات) ويختلف ترتيبها بشكل كبير جدا، لذلك لايمكن اعتبار البرويتنات Semi-Crystal.

من الممكن اصطناع سلسلة متشابهة الحموض الأمينية مثل بولي أدنين أو بولي غليسين... وتعتبر Semi-Crystal، ولكنها عمليا لاتوجد في أي كائن حي.

***مثال: السيللوز فائق التبلور Micro Crystalline Cellulous***

وهو بوليمير يستخدم بشكل واسع كمادة مساعدة في الصناعة الصيدلانية كمافي المضغوطات، وهو **ليس بلوري** وإنما نصف بلوري Semi-Crystal أي متبلور على المستوى الدقيق.

لتحديد نسبة الانتظام في البوليميرات يتم ذلك عن طريق استخدام جهاز قياس TG ...قد تكون النسبة 50% أو 70%.... وإذا كان الانتظام 100% تكون TG غير محددة..

فملخص ماسبق...

البروتينات هي Macro Molecules من الممكن أن تتشكل بشكل Crystal (كالأنسولين)، ولا تتشكل بشكل Semi Crystalline بسبب اختلاف الحموض الأمينية.

البوليميرات هي Macro Molecules من الممكن أن تتشكل بشكل Semi Crystalline ، ولا تتشكل بشكل Crystal بسبب اختلاف الوزن الجزيئي بين جزيئاتها .

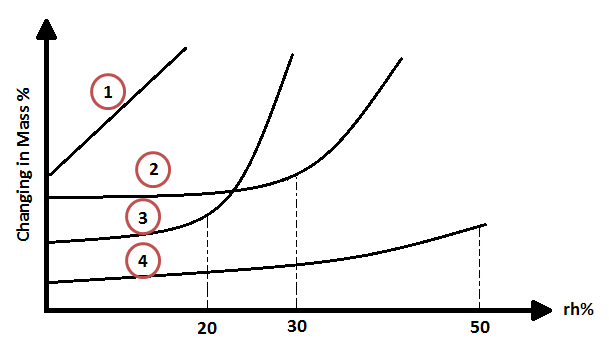
**Adsorption & Absorption**

من خلال ما مر معنا ندرك أن الماء ذو أهمية كبيرة في الصناعة الصيدلانية، وقدرته على التحويل بين Anhydrate و Hydrate، أو بين Glass و Rubbery، وهناك جهاز يقيس التآثرات Interactions بين الماء والمادة الصلبة وكمية الماء في الصيغة formula وهل هي موافقة للمتتطلبات الـ GMP\* ويعطيك فكرة عن الرطوبة النسبية Relative Humidity التي يجب عليك أن تعمل بها اسمه جهاز Dynamic Vapor Sorption (موجود في الكلية ... هيييي)

* في المادة البلورية، تستطيع جزيئات الماء الادمصاص Adsorption على السطح فقط Surface.
* في المادة اللابلورية Amorphous تستطيع جزيئات الماء الدخول إلى داخل المادة Bulk عبر الامتصاصAbsorption أو الادمصاص على السطحAdsorption .
* وتدعى الحالتان معاً امتزاز Sorption.

***Sorption = Adsorption + Absorption***

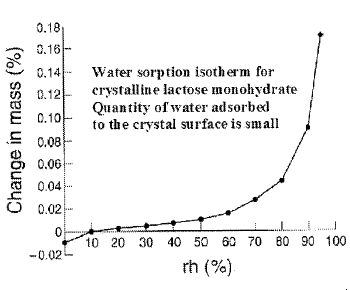
أمثلة عن مدى تأثير الرطوبة النسبية Relative Humidity على المواد:

أجرينا التجربة التالية على 4 مواد ضمن حرارة ثابتة Isotherm والموافقة لشروط التخزين ضمن رطوبة نسبية rh متغيرة، وقسنا الزيادة في الوزن الناتجة عن امتصاص الماء فكانت النتائج كما في الشكل: 

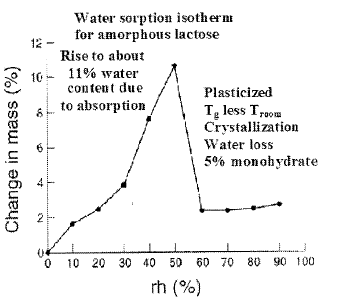
* نلاحظ مثلا أن المادة 1 شديدة التأثر بالرطوبة وتزداد الكتلة نتيجة امتصاص الماء... فمن غير المناسب استخدامها لأنها قد تتخرب، غالبا ماتكون هذه المادة لابلورية Amorphous، أي يحصل لها امتزاز Sorption (امتصاص وادمصاص معا)
* أما المادة 2 فنجد أنها تحافظ على ثبات في الكتلة تقريبا حتى درجة رطوبة 30%، فمن الممكن استعمالها ولكن بحيث لاتتجاوز الرطوبة هذا الحد في المعمل أو المنطقة الجغرافية... وهذا ينطبق على المادة رقم 3...
* المادة رقم 4 ثابتة بشكل كبير وكتلتها تبقى ثابتة تقريبا حتى درجة رطوبة 50% ..... وغالبا ماتكون هذه المادة بلورية (يحدث ادمصاص Adsorption)

تكفي زيادة 10% من وزن المادة ماء لنحكم عليها بأنها تخربت وأصبحت غير صالحة للاستعمال...

***مثال عن اللاكتوز Lactose:***

سنأخذ على سبيل المثال نوعين من اللاكتوز، Lactose Amorphous وLactose Monohydrate، وضعناهما في جهاز Dynamic Vapor Sorption، يقوم الجهاز بزيادة الرطوبة النسبيةRelative humidity لكلا المادتين 10 درجات 10 درجات وهكذا حتى تصل للـ 200، وكلما زادت الرطوبة النسبية زاد استشراب المادة للماء وزاد وزنها Mass، ويدعى المخطط الناتج Water Sorption Isotherm، فأنت بالمعمل عليك أن تعرف الـWater Sorption Isotherm للمادة ثم تبدأ بالعمل، وبهذا تعرف مادتك بأي رطوبة نسبية تكون جيدة للعمل.

بالنسبة للمادة الأولى Lactose Monohydrate، نلاحظ في البداية أنه عندما Relative Humidity (rh) تساوي الصفر فإن الوزن يقل، ثم يزداد الوزن شيئاً فشيئاً، وعند rh = 100% يزداد الوزن 0.18 %، أي أنك لو وضعت 100ملغ في البداية سيصبح الوزن 100,18.



بينما الـAmorphous فإنه أول ما تزيد الـrh يبدأ الوزن بالازدياد حتى rh = 50، تصبح عندها الزيادة بالوزن 11 % (أي يمتص 11% ماء)،أي لو أنك وضعت 100 ملغ سيصبح الوزن 111ملغ، لكن عند rh = 60 فإن الوزن يقل بدل أن يرتفع.

السبب هو أن TG تنخفض عند زيادة الماء في الـAmorphous، حتى تصبح أقل من 25 درجة، وبالتالي تصبح المادة بحالة Rubbery، حيث حركية الجزيئات عالية جداً، ويصبح لديها الحرية الكاملة لأن تنتظم بشكل أكثر ثباتاً Crystal.

وبالنسبة للاكتوز فإن الشكل البلوري الأكثر ثباتاً له هو Lactose Monohydrate، ولكي يتحول اللاكتوز إلى Monohydrate، فإنه يحتاج فقط 5% من الماء، (كل 100 غ من Lactose Monohydrate يحوي 5 % ماء فالوزن الجزيئي للماء 18 والوزن الجزيئي للـLactose Monohydrate 360) يطرح 6% من الـ 11% التي كانت لديه عندما كان الـrh= 50، وهذا سبب الانخفاض الواضح بين الـ 50% و60%، لكننا عندما ننظر للمخطط فإننا نجد عند 60% rh=، فإن الوزن يصبح 2% وليس 5%..!!

السبب في ذلك أن اللاكتوز في الطبيعة يحوي 3% من وزنه ماء، ففي تجربتنا استخدمنا اللاكتوز فوراً في الجهاز دون أن يقوم بتجفيفه، فامتص اللاكتوز فقط 11% (يعني كان يجب أن يمتص 14% ماء، لكن بسبب وجود 3% ماء مسبقاً امتص فقط 11%)، وعند تحوله إلى شكل بلوري قام بطرح كل الماء الذي سحبه وأبقى على 2% فقط ، لأنه بالأصل لديه 3%، فصار عنا 3% + 2% = 5% ماء ضمن اللاكتوز. وهي النسبة المطلوبة للتحول.

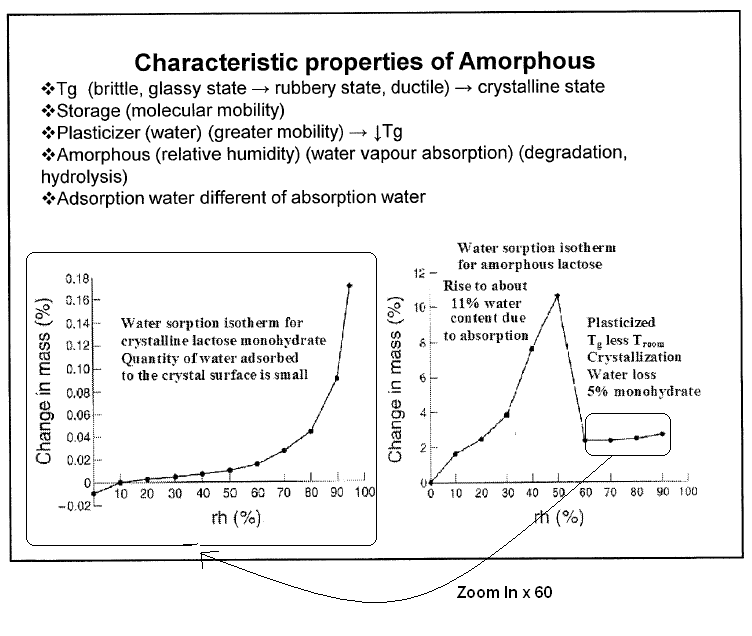
( لاحظ أن الشكل الأول هو نفسه القسم من الشكل الثاني من 60 فما بعد لكن بتكبير x 60 مرة، للتوضيح انظر الصفحة التالية) ...

***لو قمنا بتنعيم الـCrystal، هل سيتغير شكل الـMonohydrate في مخطط DVS ؟؟***

عند تنعيمه يزداد السطح الخارجي، ويزداد الامتصاص، وبالتالي عند rh=100% فإن الوزن يزداد 0.036 %.

أما في حال تنعيم الـAmorphous لن يتغير شكل المخطط، لأنها تعتمد على الوزن (لأن المادة تقوم بامتصاص وامتزاز الماء، فالوزن لايتغير بالطحن.

فبإمكاننا التميز بين المواد، عن طريق طحن المادة وقياس Water Sorption Isotherm، فإذا تغير فالمادة Crystal ، وإن بقي ثابتاً فهي Amorphous.



***ملاحظات حول المحاضرات السابقة:***

المحاضرة الثانية صـ 3:

العلاقة:

**المقصود فيها طاقة الجزيء الواحد على مساحة سطح الجزيء، وليس طاقة الارتباط بين عدة جزيئات... فكما نعلم CED خاصة ثابتة للجزيء الواحد وتتعلق به...**

**فالعلاقة الأدق:**

بقيت فقرة التحريض الميكانيكي من هذه المحاضرة، أما موضوع المحاضرة القادمة هو الهيئة البلورية ...وتتمة بحث علم المادة.

وكل عام وأنتم بخير بمناسبة عيد الأضحى المبارك

* 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***