المحاضرة الأولى

تعدد الأشكال البلورية

مقدمة

تملك الحالة الصلبة للمواد العديد من الخائص المميزة:

1. الروابط بين الجزيئات قوية ومسيطرة
2. الطاقة الحرارية ضعيفة وليست معدومة وتؤمن للجزيئات حركة اهتزازية موضعية
3. لها شكل وحجم محدد
4. حالة مكثفة ومرتبة
5. غير قابلة للانضغاط
6. الجزيئات متوضعة بشكل مرتب ومنظم

تتواجد المادة الدوائية و الصيدلانية الصلبة في ثلاث أشكال:

1) المواد البلورية. Crystals
2) المواد عديمة الشكل. Amorphous
3) المتماثرات Polymers

المواد البلوريةCrystals

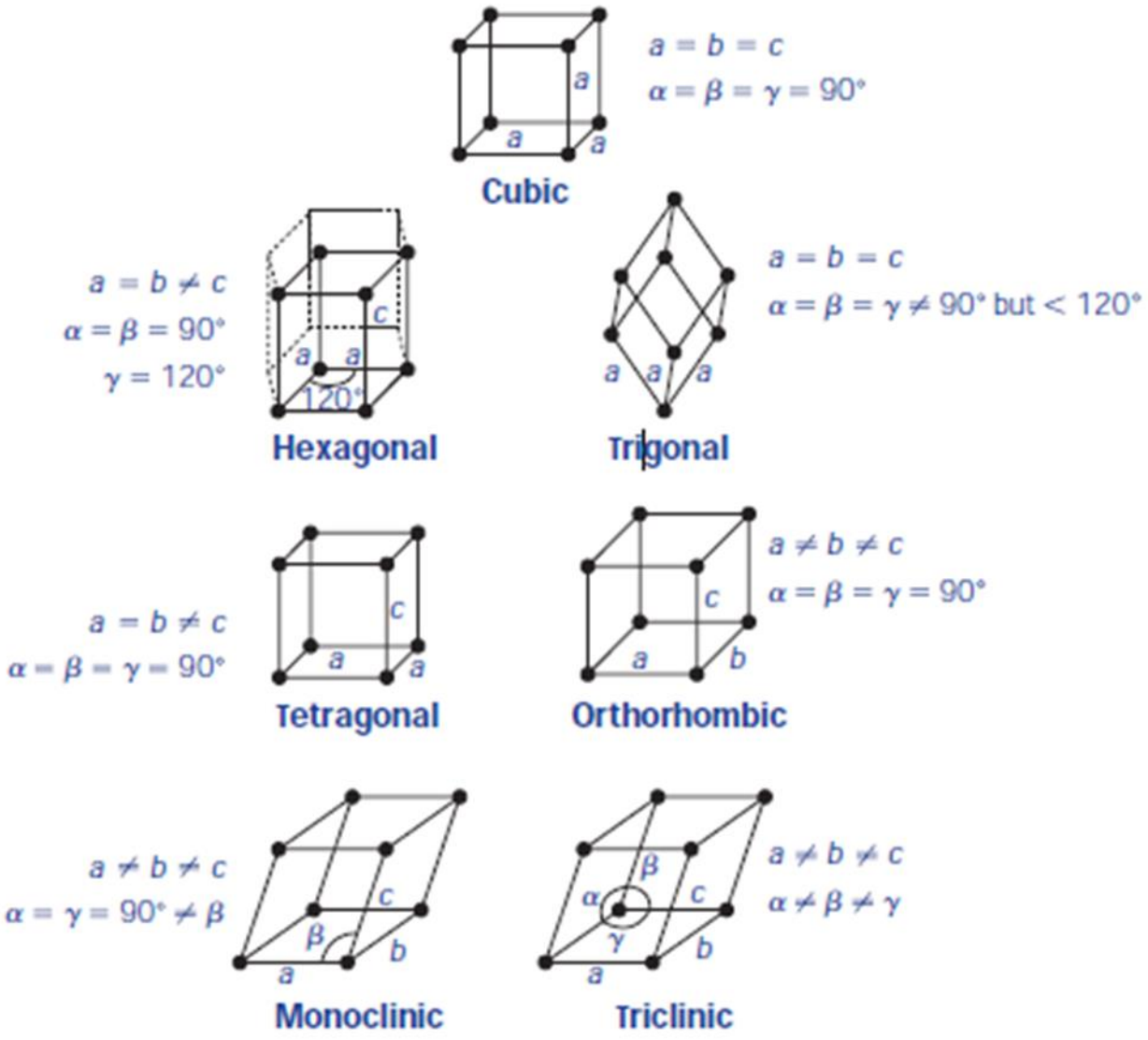
المواد هي مواد صلبة منتظمة ذات توضع هندسي منتظم للجزيئات حيث يكون هناك تكرار لنفس الوحدة البلورية التي لها ثلاثة أبعاد(طول، عرض، ارتفاع)في شبكات محددة.

أغلب المواد الدوائية هي مواد بلورية

الوحدة البلورية

هي عبارة عن وحدة صغيرة مكررة آلاف المرات بتوضع هندسي مدروس ، في رؤوس هذه الوحدات عقدة تحوي ذرة أو جزيئة أو شاردة.

تتواجد الوحدة البلورية وفق سبع منظومات بلورية ،ويمثل الشكل التالي أشكال تواجدها:



تملك المواد البلورية الصلبة النقية درجة انصهار محددة تماماً، كل مادة دوائية يمكن أن توجد بشكل من الأشكال البلورية التي تم ذكرها سابقاً ولكن في بعض الحالات يمكن لنفس المادة الدوائية أن توجد بأكثر من شكل بلوري.

المواد متعددة الشكل البلوري:

ظاهرة تعدد الشكل : Polymorphic هي ظاهرة توجد فيها المادة الدوائية بأكثر من شكل بلوري، إن هذه الأشكال يكون لها نفس البنية الداخلية وتختلف بالتوضعات الذرية أو الجزيئية ، مما يؤدي إلى اختلاف في الصفات الفيزيائية والمكيانيكية.

والسبب في تعدد الأشكال البلورية أن العديد من المواد الدوائية تتبلور في عدة أشكال حسب شروط البلورة ، وقد تتحول المادة من شكل بلوري لآخر تبعاً لتغير الظروف المحيطة مثل درجة الحرارة، شروط التخزين، والمُحِلات،(وهذه المواد قد تعود إلى طبيعتها أو لا تعود.)

عندما تتحول البلورة من شكل بلوري إلى شكل آخر أكثر ثباتا بشكل لا يسمح بالعودة إلى الشكل البلوري الأول، نسمي هذه الظاهرةMonotropic ،عندما تتحول المادة من شكل بلوري إلى آخر بحيث يسمح بالعودة إلى الشكل البلوري الأول، نسمي هذه الظاهرةEnantropic

ومن الأمثلة على المواد التي تملك أكثر من شكل بلوري:

- السيتامول له أربعة أشكال.
- الكافايين له شكلان.
- سيميتيدين له ثلاثة أشكال(مثبط للحموضة في المعدة ويستخدم في حالات القرحة.)
- فينوتوئين له شكلان(يستخدم في حالات الصرع.)

ينتج عن تعدد الشكل البلوري للمادة اختلاف الصفات الفيزيائية والمكيانيكية للأشكال المختلفة، بينما تأثير هذه المادة لا يختلف باختلاف شكلها البلوري

- **الصفات الفيزيائية :**ثباتية، انحلالية، درجة انصهار.
- **الصفات المكيانيكية :**قدرة المادة على الانضغاط والانزلاق أثناء التصنيع.

مشاكل تعدد الشكل البلوري

يؤدي تحول المادة من شكل بلوري إلى آخر إلى عدة مشاكل على مستوى التصنيع وعلى مستوى التوافر الحيوي

❖ تتحول البلورات من شكل لآخر خلال فترة حفظ الشكل الصيدلاني، فمثلا المعلقات الصيدلانية قد تعاني البلورات نتيجة لهذا التحول من زيادة أبعادها مما يؤدي إلى ترسبها وتجمعها.

❖ يوجد الباراسيتامول بشكلين:

✓ أحادي الميل وهو الشكل الأكثر ثباتاً والمستخدم في الصناعة الدوائية لأن تشكله أسهل ، ولكن له سيئة واحدة أن قدرته على الارتباط قليلة، لذلك نضيف له مواد رابطة.

- ✓ المعيني وهو الشكل الأقل ثباتاً، والأفضل لتشكيل المضغوطات بسبب عدم حاجته للمواد الرابطة إلا أن الحصول عليه صعب لذلك لا يستخدم في الصناعة.

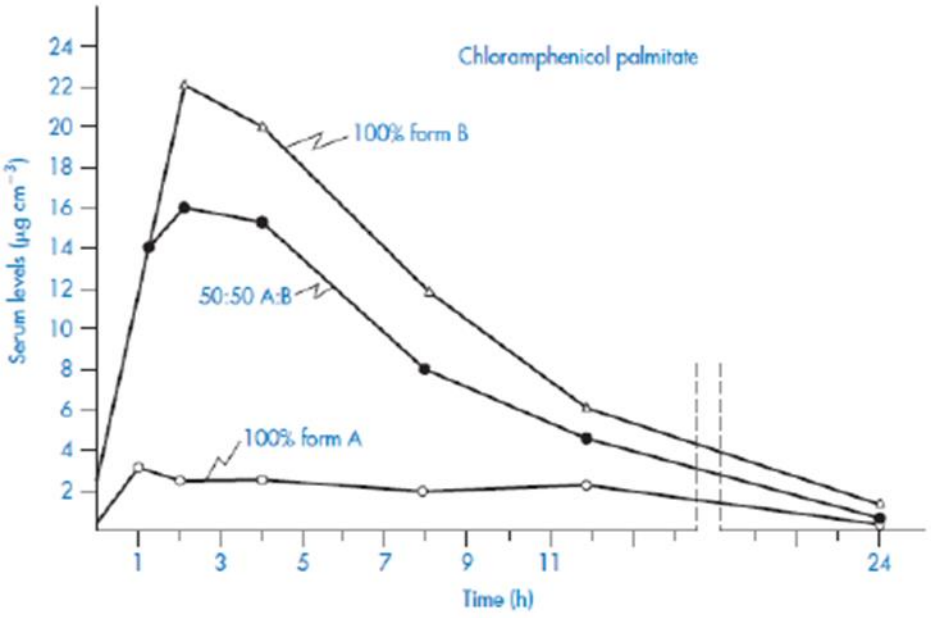
❖ زبدة الكاكاو:

هي مادة صيدلانية متعددة الشكل البلوري، تستخدم كسواغ حيث تعتبر قوام أساسي لصناعة المراهم والتحاميل موجودة بأربعة أشكال بلورية ويكون الشكل ß وهو الأكثر ثباتاً لأنه ينصهر بدرجة 37 م وهو من النوع monotropic ، عندما نصنع التحاميل نصهر زبدة الكاكاو في درجة حرارة 40 م ونضيف لها المادة الدوائية ثم نصبها في قوالب ونبردها فنحصل على الشكل الأكثر ثباتاً.

أما إذا سخنت زبدة الكاكاو إلى حرارة تفوق 40 م تحولت إلى الشكل الأقل ثباتاً (درجة انصهاره 28 م) أي أنها ستذوب في درجة حرارة الغرفة ، لذلك التسخين البطيء خلال التسخين لتجنب حصول هذا التحول.

❖ الكلورامفينيكول

هو مضاد حيوي يستخدم في معالجة الالتهابات الأذنية والعينية، وكان يستخدم في معالجة الحمى التيفية. يوجد بشكلين ولكن الشكل ß هو الشكل المستخدم لأنه ذو توافر حيوي أكبر من الشكل A كما يبدو من الشكل



يبدو من خلال التمثيل البياني السابق أن الشكل B أكثر توافرا من الشكل A بسبع مرات، ويعود هذا الأمر إلى اختلاف الانحلالية بتغير الشكل البلوري.

ماء التبلور

عند إعادة بلورة إحدى المواد(تنقية المواد) نحصل على كمية من البلورات قسم منها قد يحتوي على بقية من السائل التي تمت به عملية البلورة، ويدعى هذا السائل بماء التبلور (ماء أو محلات عضوية).

ملاحظات:

- قد تحتجز البلورة بداخلها (محل عضوي) فتسمى Solvate (لانستخدم Solvate في الأشكال الصيدلانية لأن معظم المحلات العضوية سامة).
- قد لاتحتجز البلورة بداخلها (محل عضوي) فتسمى Nonsolvate.
- الحالة الأكثر استخداماً في الأشكال الصيدلانية هي التي تشكل جزيئات الماء فيها روابط.
- الشكل Anhydrate أكثر انحلالية من الشكل Hydrate.
- الشكل Hydrate أقل انحلالاً لأنها تكون روابط هيدروجينية قوية.
- الشكل Anhydrate يعطي توافر حيوي أفضل.
- Solvate انحلالها أسرع من الـ Nonsolvate.
- يمكن تغير حالة البلورة من Hydrate إلى Anhydrate و بالعكس وذلك حسب الظروف المحيطة.

أمثلة:

❖ الأمبيسيللين (صاد حيوي) موجود كمادة دوائية بالشكلين:

✓ Trihydrate لديه ثلاث جزيئات مائية.

✓ Anhydrate .

عند إعطاء المريض نفس الجرعة من الأمبيسيللين بالشكلين وقياس تركيز الدواء بالدم بعد ساعة نجد أن:

تركيز ال Anhydrate أعلى من تركيز ال Trihydrate

❖ 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.
- ✓ Dihydrate

ملاحظات:

- يتم استخدام اللاكتوز ال Monohydrate كسواغ للأشكال الصيدلانية مديدة التأثير لأن انحلاله يتم ببطء وتأثيره أطول.
- لا يُفضل استخدام اللاكتوز ال Monohydrate في صناعة المضغوطات لأنه غير قابل للانضغاط فيتم استخدام اللاكتوز اللامائي(Anhydrate).
- اللاكتوز ال Monohydrate هو النوع المضاف إلى حليب الأطفال المجفف والسبب: لأنه إذا تم استخدام ال Anhydrate سيتم التفاعل مع الغليسين (الحمض الأميني الموجود بالحليب وهو هام للأطفال) فيتم تخريبه.
- سوء التخزين في بعض الأحيان يؤدي الى تحويل البلورة من مائية إلى لامائية وبالعكس، فتصبح الجرعة العادية أحياناً سامة وأحيانا تصبح غير مؤثرة أي غير قادرة على الوصول إلى التأثير العلاجي المطلوب.

المواد عديمة الشكل البلوري

عبارة عن مواد صلبة تتجمع الجزيئات فيها بشكل عشوائي غير منتظم، مثل: الزجاج، ليس لها شكل هندسي مرتب.

تدعى السوائل فائقة التبريد Super Cooled Liquid ، وسميت بذلك لاشتراكها مع السوائل بصفتين هما:

- التجمع العشوائي للجزيئات عند التبريد.
- خاصية السيلان.

مقارنة هامة جداً 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).

أمثلة:

❖ النوفوبيوسين (مضاد حيوي)

✓ بلوري: ليس له أي فعالية علاجية.

✓ عديم الشكل : فعال جداً.

❖ إيبوبرفين (مسكن ألم)

يكون فعال في كلا الشكلين

✓ بلوري: أقل فعالية.

✓ عديم الشكل: أكثر فعالية (لكونه أكثر انحلالاً)

❖ الأنسولين:

✓ بلوري: استخدامه للمرضى المعتمدين على الأنسولين بشكل أساسي.

(تأثيره مديد action Prolonged طويل ↔ انحلاله بطيء)

✓ عديم الشكل: استخدامه إسعافي في حالات نوبات السكر.

(تأثيره إسعافي ومباشر Prom action)