

فريق الكليات الحمراء التطوعي

نظري

٤٨

٣٣

كلية الصيدلة

السنة الرابعة

حمض الصفصاف

د. أحمد حسن

الكيمياء الصيدلانية ٢ | Pharmaceutical Chemistry

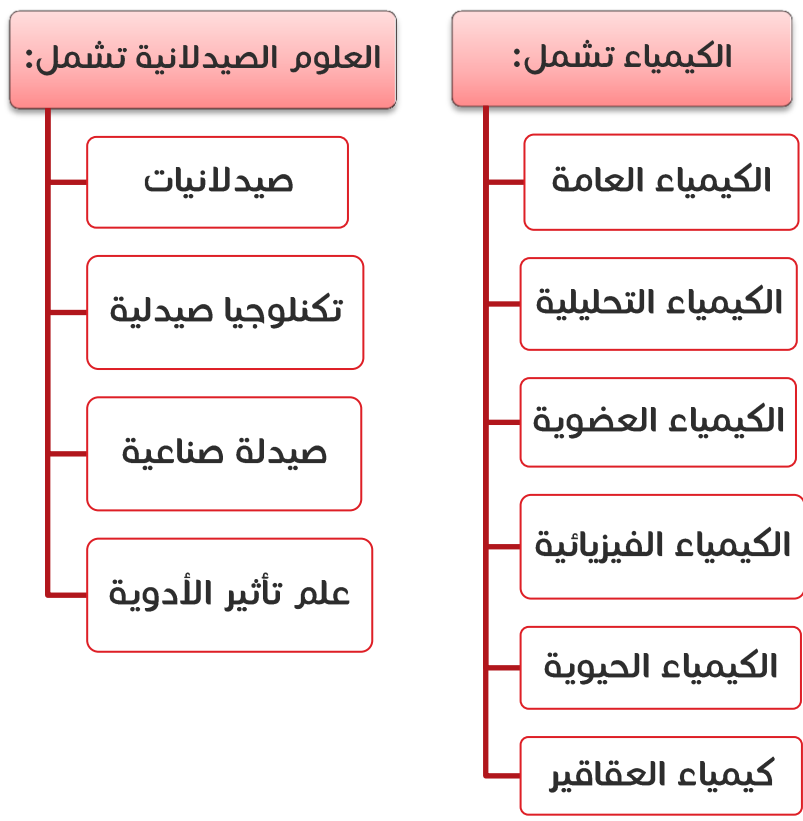
RB Pharmac

السلام عليكم

نبدأ معكم أصدقائي مشوارنا في مادة الكيمياء الصيدلانية ٢ ، وكنا قد تناولنا المقرر الأول من هذه المادة في السنة الفائتة، وقد كان يتحدث عن الجانب المعدني من الكيمياء الصيدلانية، أما في هذا المقرر فأكثر ما سنتطرق له هو المركبات الدوائية العضوية كالمسكنات ومضادات الالتهاب بنكهة صيدلانية ،وسنبداً بالمسكنات.

الكيمياء الصيدلانية كمفهوم:

هي الكيمياء التي تتعلق بالدواء، والتي تجمع وتربط بين العلوم الكيميائية والعلوم الصيدلانية، أو أنها تزاوج بين الكيمياء والصيدلة.





لدراسة أي مركب من وجهة نظر الكيمياء الصيدلانية يجب أن نسلط الضوء على نقاط عدة:

١. الصيغة الكيميائية وتقسيم إلى:

✓ الصيغة المستوية.

✓ الصيغة الفراغية.

✓ الصيغة ثلاثية الأبعاد.

ومعرفة الصيغة هي **أهم نقطة** في الدراسة لأنها تخبرنا الكثير من الأشياء عن المركب.

٢. الخصائص الفيزيائية للمركب وتشمل:

✓ وصف المادة: ما لون المركب؟، هل له رائحة؟، هل هو صلب أم سائل؟...

✓ الثوابت الفيزيائية، مثل: درجة الانصهار، درجة الغليان، الوزن الجزيئي، الشكل البلوري، القدرة التدويرية، قرينة الانكسار، الكثافة، الانحلالية..

٣. الخصائص الكيميائية:

✓ مبدأ اصطناع المركب.

✓ ذاتية المركب وتستند على :

⊗ المجموعات الوظيفية،

⊗ تفاعلات مميزة للمركب.

✓ معايرة المركب وتستند على:

⊗ المعرفة بالذاتية

⊗ تحديد نقاوة المادة

٤. الخصائص (الفارماكولوجية والعلاجية):

تعتمد على معرفتنا بـ:

✓ علم الأدوية وتستند على ADMET :

A: Absorption الامتصاص.

D: Distributing التوزيع.



M: Metabolism استقلاب.

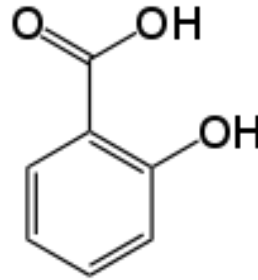
E: Extraction استخلاص.

T: Toxicity سمية.

- ✓ الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics التي تهتم بالنقل إلى ماهنالك..
- ✓ الحركية الدوائية Pharmacokinetics التي تهتم بالأنزيمات وإلى ماهنالك..
- ✓ الاستعمال، الجرعة، التأثير الجانبي للدواء.
- 🔥 ونبدأ بأول المركبات المسكنة للألم:

حمض الصفصاف Salicylic acid

أولاً: الصيغة المستوية:



ثانياً: الخصائص الفيزيائية:

🔥 الوزن الجزيئي: يعطي دلالة على الخصائص الدوائية ويمكن حساب الوزن الجزيئي من خلال الصيغة $C_7H_6O_3$:

$$(12 \times 7) + (1 \times 6) + (16 \times 3) = 138 \text{ g/mol}$$

🔥 الشكل البلوري: متبلور.

🔥 الكثافة: المركب أثقل من الماء \Leftarrow كثافته أعلى من كثافة الماء.

🔥 اللون: لونه أبيض (غير ملون)

كثافة الماء

المقطر = ١

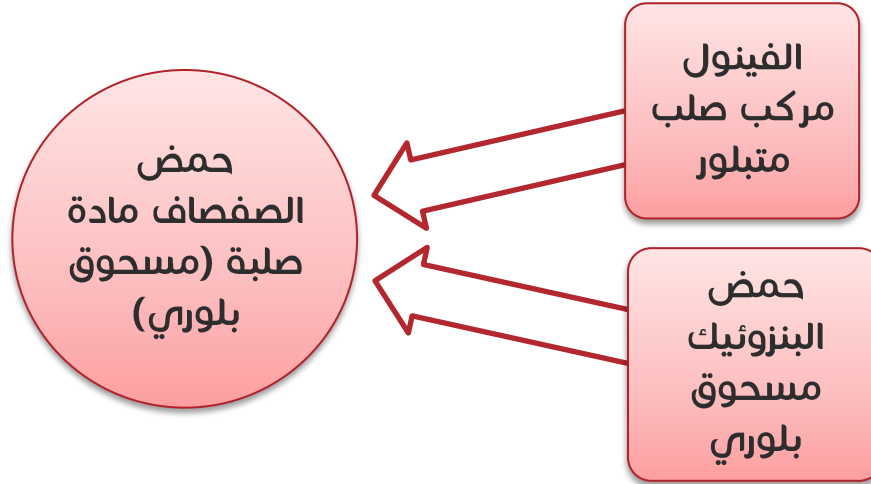
إن المركبات التي تمتلك لون تكون من مولدات الكروموفور، (أي تحتوي على كبريت، أو آزوت، أو هالوجين، أو رابطة مضاعفة وعلى الرغم من امتلاك حمض الصفصاف حلقة عطرية إلا أن خاصيته المولدة للون ضعيفة، فهو غير ملون.





الوصف العياني:

حمض الصفصاف مشتق من الفينول أو حمض البنزويك فهو يحمل صفاتهما.



الحموضة:

يعتبر حمض الصفصاف مركب حمضي (PH حامضة) لاحتوائه على زمرة الفينول وزمرة COOH. درجة انصهاره: أعلى من الدرجة 100°C لأن وزنه الجزيئي كبير.

الانحلالية:

- ✓ ضعيف الانحلال بالماء في درجة الحرارة العادية.
- ✓ ينحل بالمحلات العضوية (الاثير، الغول).
- ✓ ينحل بالمحلات القلوية لأنه يتحول إلى ملح منحل بالماء.
- ✓ ينحل بالمحلات الحمضية لأن الشبيه يحل الشبيه، ولكن انحلاليته ضعيفة.

ولتبقى انحلالية حمض الصفصاف ضمن ذاكرتنا فقد بسطها الدكتور لنا بما يسمى **قاعدة الميزان** حيث رسم ميزان بكفتين، كفة محبة للدسم، وكفة محبة للماء ومؤشر.

أولاً: من صيغة حمض الصفصاف تبين لنا أن الأساس في البنية هي حلقة (السيكلو هكسان) حلقة مشبعة غير منحلّة بالماء نهائياً لكن بوجود الروابط المضاعفة في حمض الصفصاف تزداد الانحلالية بالماء قليلاً، لذلك نضع إشارة كبيرة عند الكفة المحبة للدسم ● وإشارة صغيرة عند الكفة المحبة للماء ●.

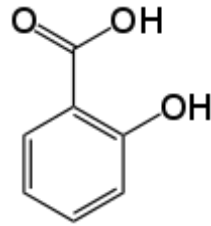




👉 **ثانياً:** الوظيفة الغولية: انحلالها يعتمد على الجذر المرتبط فيها، مثلاً $\text{CH}_3\text{-OH}$ مزوج مع الماء، وكلما زاد طول السلسلة كلما قل انحلالها مع الماء.

أما عند ارتباط OH مع حلقة عطرية كما في مثالنا يقل انحلالها بالماء ونضع إشارة كبيرة عند الطرف المحب للدسم ■، وإشارة صغيرة عند الطرف المحب للماء ■.

👉 **ثالثاً:** الوظيفة الكربوكسيلية أيضاً انحلالها يعتمد على الجذور المرتبطة بها، وعند ارتباطها بـ حلقة بنزن يقل انحلالها بالماء ونضع إشارة كبيرة ▲ عند الطرف المحب للدسم، وإشارة صغيرة عند الطرف المحب للماء ▲.



حمض
الصفصاف

محب للماء

محب للدسم

10%



90%



30%



7%



350%



75%



← الكفة ترجح أن المركب
ضعيف الانحلال بالماء
الأرقام هنا افتراضية وليست
للحفظ.

نستنتج الخواص الفيزيائية لحمض الصفصاف:

بلورات أو مسحوق ناعم عديم اللون، عديم الرائحة، له خصائص حمضية، ضعيف الانحلال بالماء، ينحل بالصود (الحمض الضعيف يتشرد في الـ PH القلوية) ويعطي ملح منحل بالماء، وينحل بالمحلات العضوية ك الغول والايتر، درجة انصهاره أعلى من 100°C لأن وزنه الجزيئي كبير، وعند التخرّب يتفكك إلى CO_2 وفينول.





الخصائص الكيميائية

مبدأ الاصطناع:

يمكن أن يصنع بعدة طرق:

❑ إدخال مجموعة OH إلى حمض البنزويك.

❑ إدخال مجموعة COOH إلى الفينول.

❑ إدخال مجموعة OH إلى البنزن ثم ادخال مجموعة COOH والعكس صحيح.

يتم تطبيق شروط معينة لتوضع زمرة OH وزمرة COOH بالموقع أورتو بالنسبة لبعضهما. ((ها))((م))

ذاتية المركب:

هنا نبحث عن المجموعات الوظيفية وخصائصها الموجودة في حمض الصفصاف للتحقق من هويته والتأكد من وجوده.

❑ الوظيفة الفينولية:

- ✓ تعطي مع مادة مؤكسدة (فوق كلور الحديد) لون أزرق بنفسجي.
- ✓ تعطي مع القلويات ملح منحل (فينات).
- ✓ تقوم بتفاعل أسترة عند إضافة حمض كما في الإسبرين.

❑ الوظيفة الكربوكسيلية:

- ✓ تقوم بتفاعل استرة مع الأغوال.
- ✓ تعطي مع القلويات ملح منحل (كربوكسيلات).
- ✓ تعطي مع الأمينات (أميدات).
- ✓ عند تسخين الوظيفة الكربوكسيلية ينطلق CO₂.

❑ الحلقة العطرية:

تقوم بتفاعلات الاستبدال:

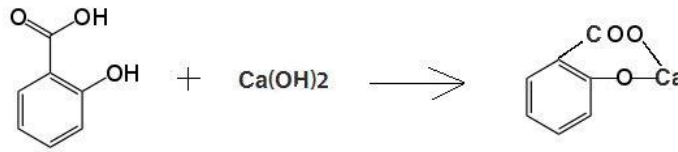
- ↪ هلجنة ← تعطي مع ماء البروم راسب أبيض مصفر (ثلاثي بروم الفينول).
- ↪ سلفنة ← تعطي مع SO₃ أو SO₄ مركب حمض الكبريت الصفصافي.
- ↪ نترجة.



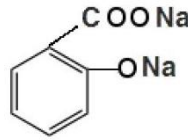
■ ملاحظة:

- هذه التفاعلات هي تفاعلات غير وصفية للمركب وهي فقط تدلنا على وجود الزمر الوظيفية، فعند الكشف عن وظيفة فينولية هذا لا يعني أن المركب هو حمض الصفصاف لأن العديد من المركبات تشمل الوظيفة الفينولية.

🔥 عندما نفاعل Ca(OH)_2 مع حمض الصفصاف يتشكل راسب.



🔥 أما عندما نفاعل NaOH مع حمض الصفصاف يتشكل لدينا ملح منحل بالماء.



معايرة المركب:

📌 يعاير بمقياس حمض - أساس لكن بشرط أن يكون بشكله الملحي المنحل بالماء لأن حمض الصفصاف ضعيف الانحلال بالماء لذلك نعايره بالرجوع.

← نستخدم كمية زائدة من ماءات الصوديوم، قسم منه يحول حمض الصفصاف إلى ملح (أصبح منحل)، والقسم المتبقي من ماءات الصوديوم هو الذي يعاير.

📌 يمكن أن نعاير حمض الصفصاف في وسط لامائي.

📌 يعاير محلول غولي لحمض الصفصاف بالصود.

📌 يعاير بمقياس البروم واليود.

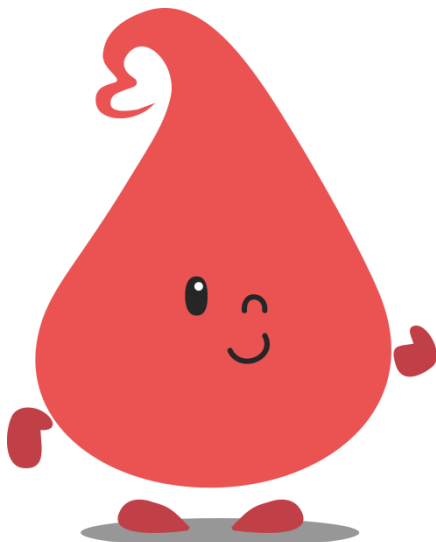
📌 يعاير أيضاً بـ UV و HPLC وكروماتوغرافيا.

سؤال طرحه الدكتور؟؟

← يعاير حمض الصفصاف بـ:

(١) معايرة حمض - أساس.

(٢) HPLC





UV (٣)

(٤) كروماتوغرافيا

الحل: الإجابة الخاطئة هي (١) لأن حمض الصفصاف لا ينحل بالماء ويجب أن تكون الإجابة: يعاير ملح حمض الصفصاف معايرة حمض - أساس.

الخصائص الفارماكولوجية:

- ④ حمض الصفصاف من مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية يملك خصائص: مضادة للالتهاب، مسكنة للألم، خافضة للحرارة، ولكنه لم يعد يستعمل داخلياً لأنه مخرش، واقتصر استعماله خارجياً.
- ④ يستعمل على شكل سائل:
- مطهر موضعي. إزالة الثآليل والدمامل "حال للتقرنات الجلدية"
- ④ يستعمل كمادة حافظة مضادة للبكتيريا.
- ④ يستخدم في بعض الكريمات كمقشر للبشرة.

عندما يؤخذ حمض الصفصاف فمويًا، فما الذي يحصل؟

- ← في الفم: لا يحدث امتصاص.
- ← في المعدة: يمتص بالمعدة لأنه يكون بشكله الغير متشرد وهو الشكل الذي يمتص من المادة.

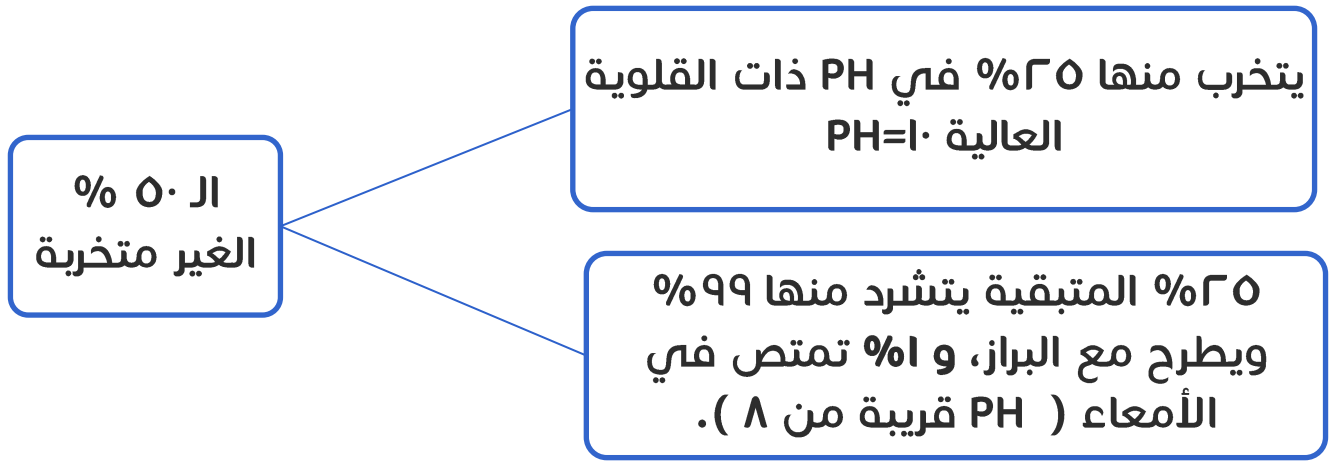
تختلف PH المعدة من مكان لآخر، فعند البواب تكون أكبر من ٧ ، أما عند الفؤاد تكون تقريباً ٧ أما في وسط المعدة تتراوح بين ٥-٢ ، وعندما يدخل حمض الصفصاف للمعدة سوف يمر على كافة قيم PH داخلها، فعندما يمر على ٥-٤ PH فإنه يمتص أما عندما يمر على ٢-١ PH فإنه يتخرب.

PKa (حمض الصفصاف) = ٤,٥



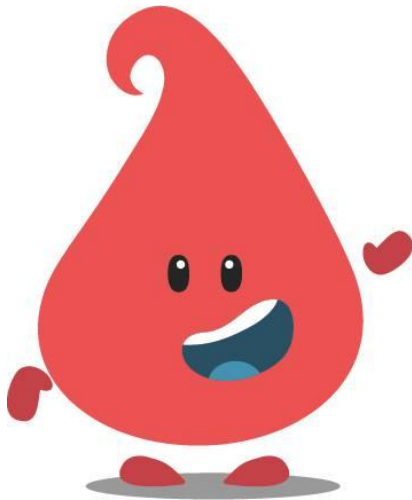
فرضاً لو انطلقنا من ١ g ووصل الدواء للمعدة فإن ٥٠٪ سوف يتخرب بالوسط الحمضي للمعدة، و ٥٠٪ سوف يمتص فيخترش المعدة ويسبب قرحة، وبشكل عام لا يفضل امتصاص الدواء في المعدة لأن المعدة حساسة وقد تتخرش.

♥ ولذلك يتم تلبيس الدواء لكي يصل للأمعاء (PH= ٦,٨-١٣)، فعندما تصل ٥٠٪ المتبقية الغير متخربة للأمعاء:



١٪ من كمية الدواء الذي تم امتصاصه في الأمعاء تمر على الكبد وتخضع للمرور الأول وتستقلب، ثم كمية ضئيلة جداً تصل للدم. وبهذا لن تصل هذه الكمية إلى MEC (التركيز الأدنى الفعال)، فلا تعطي الفعالية الدوائية المطلوبة.

← زيادة الجرعة البدئية يزيد الوضع سوءاً، لأن الجرعة أصبحت سمية، وتؤدي لتخريش أكبر على المعدة، لذلك لم يعد يستخدم داخلياً.



إلى هنا نصل لختام محاضرتنا أملين أن تنال إعجابكم.....
دتم بخيبيير.....





أضف ملاحظتك

A blank sheet of white paper with horizontal ruling lines.







RBCs

