

شیمی بافرها و اهمیت آن‌ها در پزشکی و داروسازی

لاله ثمینی

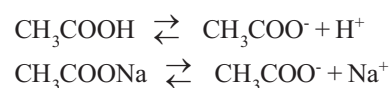
کارشناس ارشد شیمی، کارخانه داروسازی جابر ابن حیان

■ اثر املاح بر تفکیک (dissociation) اسیدها

وقتی نمک یک اسید ضعیف با اسید ضعیف در محلول مخلوط می‌شود تفکیک اسید کاهش می‌یابد به طوری که اسیدیته کمتری نشان می‌دهد و pH محلول بیشتر از موقعی می‌شود که نمک در محیط نباشد. توضیح برای این پدیده، این است که املاح اسیدهای ضعیف بر

بافر به مخلوطی از یک اسید ضعیف و نمک آن یا مخلوطی از یک باز ضعیف و نمک آن اطلاق می‌شود که در مقابل تغییر pH مقاوم است. معمولاً محلول‌های بافری مرکب از اسیدهای ضعیف و املاح آن کاربرد بیشتری دارند و از بافرهای بازهای ضعیف و املاح آن‌ها کمتر استفاده می‌شود زیرا بازهای ضعیف غالباً ناپایدار و فرار هستند.

خلاف اسیدهای ضعیف خودشان عموماً به طور کامل یونیزه می‌شوند. به عنوان مثال در محلولی که استات سدیم و اسید استیک حضور دارند یون های استات حاصله از تفکیک اسید در مقایسه با مولکول های تجزیه نشده اسید بسیار اندک هستند به طوری که از هر ۱۰۰ مولکول اسید استیک کمتر از دو یون استات و هیدروژن ایجاد می‌شود. از طرف دیگر تعداد یون های استات ایجاد شده از استات سدیم مساوی با تعداد مولکول های استات حل شده می‌باشد. معادلات تفکیک اسید استیک و استات سدیم عبارتند از:

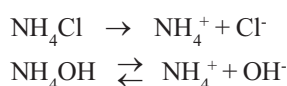


بر حسب قانون بقای جرم (mass law)، اگر بخواهیم سرعت ترکیب شدن یون های H^+ و CH_3COO^- در محلول افزایش یابد فقط لازم است که حاصلضرب غلظت این یون ها را افزایش دهیم به عبارتی دیگر با افزایش دادن غلظت یون های CH_3COO^- می‌توان نقطه تعادل واکنش تفکیک اسید استیک را به طرف چپ انتقال داد که این منجر به کاهش متناسب غلظت یون های H^+ و افزایش pH خواهد شد. بدیهی است که اضافه کردن مقدار معینی استات به محلول اسید استیک باعث افزایش غلظت یون های استات شده و آن هم باعث می‌شود که غلظت یون های H^+ و pH محلول ثابت شود. بنابراین ملاحظه می‌شود که pH محلول اسید ضعیف و نمک آن با نسبت نمک به اسید در محلول تعیین می‌شود. هرچه غلظت نمک زیاد شود اثر بقای جرم در جلوگیری

از تجزیه شدن اسید بیشتر خواهد بود. برای این که این موضوع واضح تر نشان داده شود مقادیر تقریبی pH محلول های حاوی نسبت های مختلف اسید استیک و استات در جدول ۱ نشان داده شده است. برای راحت شدن محاسبه، غلظت اسید ۰/۲ نرمال انتخاب شده ولی غلظت نمک متغیر می‌باشد.

به طوری که از جدول مشاهده می‌شود وجود استات در محلول اثر مشخصی روی تجزیه شدن اسید استیک و pH محلول دارد. اسید ۰/۲ نرمال تنها، تقریباً ۱ درصد تجزیه می‌شود و دارای pH برابر ۲/۷ است. وقتی محلول حاوی ۰/۱M استات علاوه بر ۰/۲N اسید باشد تفکیک اسید به ۰/۲ درصد (۱/۵) کاهش می‌یابد، وقتی محلول حاوی ۰/۲M استات و ۰/۲N اسید باشد تفکیک اسید به ۰/۱ درصد کاهش می‌یابد.

اصول یاد شده می‌تواند برای محلول های هیدروکسیدهای ضعیف و املاح آن ها (مثلاً برای NH_4OH و NH_4Cl) نیز اطلاق شود که برای این ها تفکیک های زیر را خواهیم داشت:



NH_4OH به آهستگی تفکیک می‌شود در حالی که NH_4Cl به طور کامل تجزیه می‌شود. هرچه نسبت NH_4Cl تغییر کند مقدار یون های OH^- تولید شده از NH_4OH نیز کم می‌شود. افزایش NH_4Cl باعث افزایش یون های NH_4^+ شده و باعث کاهش یون های OH^- و متناسب با آن کاهش pH می‌شود. همین طور کاهش نسبت NH_4Cl به

جدول ۱

pH	درصد تفکیک اسید	نسبت نمک اسید	غلظت	
			CH ₃ COOH نرمالینه	CH ₃ COONa مولار
۲/۷	۱	۰	۰/۲	۰
۳/۴	۰/۲	۰/۰۵	۰/۲	۰/۰۱
۴/۱	۰/۰۴	۰/۲۵	۰/۲	۰/۰۵
۴/۴	۰/۰۲	۰/۵	۰/۲	۰/۱
۴/۶	۰/۰۱۲	۰/۷۵	۰/۲	۰/۱۵
۴/۷	۰/۰۱	۱	۰/۲	۰/۲
۴/۹	۰/۰۰۶	۱/۵	۰/۲	۰/۳

محلول حدود ۰/۰۰۱N و pH آن حدود ۳ خواهد بود یعنی در اثر افزایش اسید pH آب خالص حدود ۴ واحد (از ۷ به ۳) تغییر می‌کند. در صورتی که اگر یک میلی‌لیتر اسید کلریدریک، ۰/۱ نرمال به ۹۹ میلی‌لیتر از یک محلول بافر حاوی ۰/۱N اسید استیک و ۰/۱M سیترات سدیم اضافه شود pH محلول بافر یاد شده از ۴/۷۳ به ۴/۷۲ می‌رسد یعنی فقط ۰/۰۱ واحد pH تغییر می‌کند. به این ترتیب مشخص می‌شود که این مخلوط اسید استیک و استات سدیم در برابر تغییر pH صدها برابر مقاوم‌تر از آب خالص می‌باشد. وقتی یک ماده قلیایی نیز به آب و محلول بافر اضافه شود همین شرایط صادق است. اضافه شدن یک میلی‌لیتر NaOH، ۰/۱N به ۹۹ میلی‌لیتر آب خالص باعث می‌شود که pH

NH₄OH باعث تولید بیشتر OH⁻ در محلول و متناسب با آن افزایش pH می‌شود. به طوری که اشاره شد به محلول‌های حاوی اسیدهای ضعیف و نمک آن‌ها محلول‌های بافر (buffer solution) اطلاق می‌شود. وقتی اسید یا باز به آن‌ها اضافه شود محلول‌های بافر دارای ظرفیت مقاومت در برابر تغییرات pH می‌باشد. ظرفیت بافر (buffer capacity) عبارت از میزان توانایی یک محلول بافر برای مقاومت در برابر تغییرات pH است. هرچه تغییرات pH در اثر اضافه شدن مقدار معینی اسید یا باز کوچک‌تر باشد نشان‌دهنده ظرفیت بالای محلول بافر خواهد بود. به عنوان مثال اگر یک میلی‌لیتر از HCl، ۰/۱ نرمال به ۹۹ میلی‌لیتر آب خالص با pH=۷ اضافه شود غلظت یون‌های هیدروژن در

که در این رابطه k_a ، ثابت تفکیک اسید و pK_a ، منفی لگاریتم k_a می باشد. با توجه به این که نمک موجود در محلول های بافر پذیرنده یون هیدروژن یا پروتون (proton acceptor) و اسید موجود در محلول های بافر، دهنده پروتون (proton donor) می باشند معادله فوق به صورت زیر نیز نوشته می شود:

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{proton acceptor}]}{[\text{proton donor}]}$$

در صورتی که pK_a برای اسید موجود در بافر و نسبت مولکولی نمک به اسید در محلول بافر معلوم باشند با استفاده از این معادله می توان pH را محاسبه نمود. به عنوان مثال اگر در محلولی $0.05M$ استات سدیم و $0.1N$ اسید استیک داشته باشیم می توان pH محلول را محاسبه نمود در صورتی که بدانیم در دمای اتاق pK_a اسید استیک 4.73 می باشد.

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{Salt}]}{[\text{Acid}]}$$

$$pH = 4.73 + \log \frac{0.05}{0.1} = 4.73 + \log 0.5$$

$$pH = 4.73 - 0.3 = 4.43$$

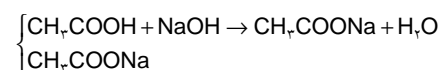
در کارهای مختلف داروسازی و تهیه محلول های دارویی بافر (Preparation of buffered pharmaceutical Solutions) اگر نیاز به pH ثابتی باشد می توان با استفاده از معادله فوق، با انتخاب نسبت مناسبی از استات سدیم و اسید استیک بافری با pH مورد نظر را تهیه نمود.

به حدود 11 برسد در حالی که اگر به 99 میلی لیتر از بافر استات یاد شده ($pH = 4.73$) اضافه شود pH به 4.74 می رسد.

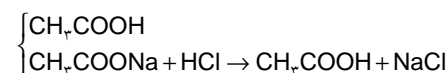
مکانیسم های شیمیایی دخیل در عملکرد

بافر ها در مقابل اسیدها یا بازها چیست؟

در معادله غیر یونی و ساده، وقتی $NaOH$ به محلول بافر استات اضافه می شود مقدار CH_3COOH در بافر کم شده و مقدار CH_3COONa زیاد می شود و pH محلول متناسب با تغییر در نسبت ملح به اسید در محلول بافر به طور جزئی افزایش می یابد.



وقتی اسید به محلول بافر اضافه می شود اسید باعث کاهش CH_3COONa و افزایش CH_3COOH می شود و pH محلول متناسب با تغییر نسبت ملح به اسید در محلول تغییر می کند.



■ معادله Henderson-Hasselbalch

برای محلول های بافر

pH یک محلول بافر مرکب از یک اسید ضعیف و ملح آن می تواند با استفاده از معادله هندرسون-هسلبالک محاسبه شود که این معادله به صورت زیر می باشد:

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{Salt}]}{[\text{Acid}]}$$

■ pH و ظرفیت بافر

(Buffer pH and capacity)

طبق معادله هندرسون-هسلبالک، pH محلول بافر با دو عامل pka و نسبت غلظت نمک به اسید تعیین می‌شود:

هرچه pka کوچکتر باشد اسید قوی‌تر است. به طوری که اشاره شد وقتی نصف اسید ضعیف خنثی و تبدیل به نمک خود شود pka برابر pH می‌شود. به عبارتی دیگر در نقطه نیمه خنثائیت (نیمه هم‌ارزی) $pH = pka$ است. اگر pka یک اسید برابر ۳/۵ باشد به این معنی است که در $pH = ۳/۵$ ، نصف اسید به صورت اسید آزاد و نصف دیگر به صورت نمک خواهد بود. همین‌طور اگر برای اسیدی $pka = ۸$ باشد به این معنی است که در $pH = ۸$ نصف آن به نمک تبدیل می‌شود. (half titrated to salt). بنابراین هر چه مقدار pka در محلول بافر کم باشد pH محلول نیز کم می‌شود. عامل دوم دخیل در pH محلول بافر نسبت غلظت نمک به اسید است. هرچه نسبت نمک به اسید بالاتر باشد pH اسید بالاتر خواهد بود. طبق معادله هندرسون-هسلبالک غلظت‌های واقعی نمک و اسید در یک محلول بافر، می‌تواند وسیعاً بدون تغییر در pH تغییر کند. به عنوان مثال بافر استات که حاوی ۰/۱ N استات و ۰/۱ N اسید استیک باشد پس از ۱۰ بار رقیق شدن نیز می‌تواند همان pH را داشته باشد زیرا نسبت نمک به اسید هنوز برابر واحد می‌باشد. در واقع با تغییر ionic strength و ionic activities افزایش جزئی در pH وجود دارد (کمتر از ۰/۱ واحد pH).

برای بافرهایی که از باز ضعیف و ملح آن‌ها ساخته می‌شوند معادله بافر مشابه معادله اسیدها است.

$$pH = pkb - \log \frac{[base]}{[Salt]}$$

اگر محلولی حاوی ۰/۱ M استات و ۰/۱ N اسید باشد pH بافر ۴/۷۳ خواهد بود. یعنی وقتی نسبت مولکولی نمک به اسید در محلول بافر یک باشد pH محلول برابر pka اسید موجود در بافر خواهد بود. این یک واقعیت مهمی است و در عمل برای تعیین مقدار pka از آن استفاده می‌شود. برای این کار فقط لازم است یک محلول اسید و یک ملح قلیایی آن را تهیه کرد که در آن غلظت‌های اسید و ملح برابر باشند و سپس pH آن را تعیین کرد. بدیهی است که اگر در یک محلول اسید، نصف اسید با یک باز خنثی شود (acid be half-neutralized) نسبت مولکولی نمک به اسید در محلول برابر یک و در این صورت pH محلول برابر pka اسید موجود در بافر خواهد بود.

اگر ۵ میلی‌لیتر محلول سود سوزآور ۰/۱ N به ۱۰ میلی‌لیتر محلول اسید استیک ۰/۱ N اضافه شود نصف اسید خنثی شده و محلول حاوی ۵ میلی‌لیتر از محلول ۰/۱ M استات سدیم و ۵ میلی‌لیتر ۰/۱ N اسید استیک خواهد بود و نهایتاً pH محلول به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$pH = ۴/۷۳ + \log \frac{۵}{۵} = ۴/۷۳$$

اگر ۱ میلی لیتر از HCl، ۰/۱ N، به دو بافر با مشخصات زیر اضافه شود:

(الف) بافر حاوی ۱۰ میلی لیتر استات ۰/۱ M و ۱۰ میلی لیتر اسید ۰/۱ N

(ب) بافر حاوی ۱۰ میلی لیتر استات ۰/۰۲۵ M و ۱۰ میلی لیتر اسید ۰/۰۲۵ N

چه تغییری در pH آن‌ها ایجاد می‌شود و ظرفیت کدام بافر بیشتر است؟

وقتی یک میلی لیتر اسید به بافر (الف) اضافه شود HCl باعث می‌شود که یک میلی لیتر از نمک به اسید تبدیل شود.

$$pH = 4/73 + \log \frac{9}{11} = 4/64$$

چون pH محلول بافر (الف) قبل از اضافه شدن HCl، ۴/۷۳ می‌باشد تغییر pH برابر ۰/۰۹ واحد pH بوده است.

وقتی یک میلی لیتر HCl ۰/۱ N، به بافر (ب) اضافه شود HCl باعث می‌شود که ۴ میلی لیتر از نمک به اسید تبدیل شود.

$$pH = 4/73 + \log \frac{6}{14} = 4/36$$

یعنی تغییر pH برابر ۰/۳۷ واحد pH می‌باشد. بنابراین ظرفیت بافر الف بیشتر از ظرفیت بافر ب می‌باشد زیرا غلظت نمک و اسید در بافر الف بیشتر از بافر ب می‌باشد.

ظرفیت بافر موقعی بیشتر است که نسبت نمک به اسید برابر یک باشد برای روشن شدن این واقعیت نیز به مثال زیر دقت کنید.

اگر یک میلی لیتر HCl، ۰/۱ N، به محلول دو بافر با مشخصات زیر اضافه شود:

ترقیق معقول یک محلول بافر معمولاً فقط با تغییر جزئی در pH همراه است. ظرفیت بافر با تغییر pH در اثر افزایش اسید قوی یا باز قوی به آن مشخص می‌شود. هرچه تغییر pH ناشی از افزایش مقدار معینی از اسید یا باز کوچکتر باشد ظرفیت بافر بزرگتر خواهد بود و برعکس. برطبق تعریف Van-Slyke، محلول بافری که ظرفیت برابر یک دارد با افزایش ۱۰۰۰ میلی لیتر محلول ۱ N از اسید قوی یا باز قوی، یک واحد pH تغییر نشان می‌دهد.

در حالی که pH یک محلول بافر عمدتاً به وسیله pka اسید موجود در بافر و نسبت نمک به اسید در محلول بستگی دارد ظرفیت بافر نیز به وسیله غلظت‌های واقعی نمک و اسید موجود و نیز به وسیله نسبت آن‌ها تعیین می‌شود. به عنوان مثال اگر یک میلی لیتر محلول ۰/۱ N اسید کلریدریک به محلول بافر حاوی ۱۰ میلی لیتر استات سدیم ۰/۱ M و ۱۰ میلی لیتر اسید استیک ۰/۱ N اضافه شود اسید کلریدریک یک میلی لیتر نمک را به یک میلی لیتر اسید تبدیل کرده و pH محلول برابر ۴/۶۴ خواهد بود.

$$pH = 4/73 + \log \frac{9}{11} = 4/73 + \log 9 - \log 11$$

$$pH = 4/73 + 0/9442 - 1/0414 = 4/64$$

pH بافر قبل از افزایش HCl برابر ۴/۷۳ است یک میلی لیتر اسید کلریدریک ۰/۱ N باعث کاهش ۰/۰۹ واحد pH شده است.

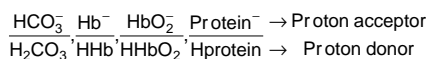
برای روشن شدن مطلب به مثال زیر توجه کنید:

مورد مصرف دارند. بیشتر واکنش‌های شیمیایی از جمله آن‌هایی که توسط آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند نیاز به کنترل pH دارند که با استفاده از محلول‌های بافر ویژه‌ای این نیاز برآورد می‌شود. محلول‌های بافر استاندارد به عنوان شاخص جهت تعیین pH به کار می‌روند. این محلول‌ها همچنین برای چک کردن کارایی الکترودهای مورد مصرف در تعیین pH مورد استفاده دارند.

■ اهمیت سیستم‌های بافری بدن در پزشکی

pH مایعات مختلف بدن نسبتاً ثابت است. به عنوان مثال pH مایعات خارج سلولی برابر $7/4$ می‌باشد. اسیدهای اصلی بدن شامل H_2CO_3 ، HHb ، $HHbO_2$ و سایر پروتئین‌ها، اسیدهای آلی مختلف مثل اسیدهای لاکتیک، پیرویک و سیتریک، فسفات‌های آلی، اسید فسفریک و اسید سولفوریک هستند. این‌ها موادی هستند که دهنده H^+ یا پروتون می‌باشند. بازهای اصلی بدن (که پذیرنده پروتون می‌باشند) شامل آنیون‌های اسیدهای ضعیف مثل HCO_3^- ، Hb^- ، HbO_2^- ، $protein^-$ ، HPO_4^{2-} و آنیون‌های اسیدهای آلی و فسفات‌های آلی می‌باشند.

سیستم‌های بافری بدن از اسیدهای ضعیف و نمک‌های آن‌ها (آنیون‌ها) ساخته می‌شوند:



الف- بافر مرکب از ۶ میلی‌لیتر استات $0/1M$ و ۴ میلی‌لیتر اسید $0/1N$

ب- بافر مرکب از ۱۰ میلی‌لیتر استات $0/1M$ و ۱۰ میلی‌اسید $0/1N$ در کدامیک تغییر pH بیشتر خواهد بود و ظرفیت کدام بافر زیادتر است.

pH بافر (الف) قبل از افزایش HCl ، $5/33$ است.

$$pH = 4/73 + \log \frac{16}{4} = 5/33$$

pH بافر (الف) پس از افزایش HCl عبارت

خواهد بود از:

$$pH = 4/73 + \log \frac{15}{5} = 5/207$$

یعنی $0/123$ واحد pH کاهش در pH ایجاد می‌شود.

در بافر (ب) pH قبل و بعد از افزایش HCl به ترتیب عبارت خواهد بود از:

$$pH = 4/73 + \log \frac{10}{10} = 4/73$$

$$pH = 4/73 + \log \frac{9}{11} = 4/64$$

یعنی $0/09$ واحد pH کاهش در pH ایجاد می‌شود.

با این که در هر دو بافر یاد شده غلظت کل نمک و اسید برابر است (۲۰ میلی‌لیتر محلول $0/1M$) در بافر الف نسبت نمک به اسید چهار و در بافر ب این نسبت یک است. تغییر pH در بافر (ب) کمتر است بنابراین ظرفیت بافر ب بالاتر می‌باشد.

بافرها اهمیت زیادی در تنظیم pH مایعات و بافت‌های موجودات زنده در محدوده نرمال دارند. در آزمایشگاه‌ها هم بافرها وسیعاً برای کنترل pH محیط کشت برای باکتری‌ها و بافت‌ها

باقری از جمله سیستم بافیری $\frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$ نشان داده شود.

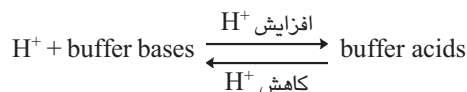
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

ضمن این که سیستم‌های بافیری مایعات بدن اولین مکانیزم در تنظیم pH هستند ولی نقش اصلی در تنظیم pH را کلیه‌ها ایفا می‌کنند به طوری که وقتی H^+ در پلاسما زیاد یا کم می‌شود متناسب با تغییرات آن باعث دفع H^+ از کلیه‌ها می‌شوند. دستگاه تنفس نیز با کم یا زیاد شدن H^+ در بدن به ترتیب از طریق کاهش دادن یا افزایش دادن سرعت تنفس pH را تنظیم می‌کند.

منابع

1. Shargel L. Comprehensive pharmacy review; 2004: 37.
2. West ES. Textbook of biochemistry; 2002: 35-44.

وقتی pH مایعات بدن زیر حد نرمال باشد نسبت $\frac{\text{Proton acceptor}}{\text{Proton donor}}$ (بازها / اسیدها) کمتر از حد نرمال است و وقتی pH مایعات بدن بالای حد نرمال باشد نسبت $\frac{\text{Proton acceptor}}{\text{Proton donor}}$ (بازها / اسیدها) بالای حد نرمال است. وقتی پروتون به مایعات بدن اضافه می‌شود آن‌ها توسط بازها یا آنیون‌های سیستم بافیری برداشت شده و تبدیل به اسیدهای بافیری می‌شوند و وقتی کمبود پروتون در بدن وجود داشته باشد توسط اسیدهای بافیری بدن پروتون در اختیار مایعات بدن قرار می‌گیرد و این روند باعث می‌شود pH در شرایط مختلف حداقل تغییر را داشته باشد.



تغییر در نسبت‌های املاح بافر به اسیدهای بافر متناسب با تغییر در pH است و تغییر در pH یک مایع به وسیله معادله هندرسون - هسلبالک می‌تواند برای هر کدام از سیستم‌های

