



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

**استخدام طريقة التسحيح المجاهدي لحساب ثوابت استقرارية
عدد من معقدات المركبات الدوائية المثبطة للإنزيمات**

عصام رعد محمود جرجيس الجسار

رسالة ماجستير
الكيمياء

بإشراف
الأستاذ المساعد
الدكتورة زاهدة أحمد نجم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا
فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا
بِإِذْنِهِ يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ
مِّنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ
وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ❁

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية (255)

إقرار المشرف

أشهد بأن إعداد هذه الرسالة تم بإشرافي في قسم الكيمياء/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الكيمياء.

التوقيع:

المشرف: أ.م.د. زاهدة أحمد نجم

التاريخ: / / 2020

إقرار المقوم اللغوي

أشهد بأن هذه الرسالة الموسومة "استخدام طريقة التسحيح المجهادي لحساب ثوابت استقرارية عدد من معقدات المركبات الدوائية المثبطة للإنزيمات" تمت مراجعتها من الناحية اللغوية والأسلوبية وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: م.د. خالد حازم عيدان

التاريخ: / / 2020

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءً على التوصيات المقدمة من المشرف والمقوم اللغوي والمقوم العلمي، أشرح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.د. ضياء نجم عبدالله الصبحة

التاريخ: / / 2020

إقرار رئيس قسم الكيمياء

بناءً على التوصيات المقدمة من المشرف والمقوم اللغوي ورئيس لجنة الدراسات العليا، أشرح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. صبحي محسن جاراالله

التاريخ: / / 2020

قرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا أعضاء لجنة التقييم والمناقشة قد أطلعنا على هذه الرسالة الموسومة " استخدام طريقة التسحيح المجهادي لحساب ثوابت استقرارية عدد من معقدات المركبات الدوائية المثبطة للأنزيمات " وناقشنا الطالب (عصام رعد محمود) في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ 28 / 9 / 2020 ووجدنا أنها جديرة لنيل شهادة الماجستير في اختصاص الكيمياء .

الأستاذ

الدكتور عماد عبدالاله صالح

كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة الموصل

رئيس اللجنة

الأستاذ المساعد

الدكتورة هدى عبد الرزاق يونس

المعهد التقني

الجامعة التقنية الشمالية

عضواً

الأستاذ المساعد

الدكتور عبد الله سليم خزعل

كلية العلوم

جامعة تكريت

عضواً

الأستاذ المساعد

الدكتورة زاهدة أحمد نجم

كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة الموصل

عضواً ومشرفاً

قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة بجلسته () (المنعقدة بتاريخ / / 2020) وقرر التوصية بمنحه شهادة الماجستير في الكيمياء .

عميد الكلية

أ.م.د. قيس إسماعيل إبراهيم

2020 / /

مقرر مجلس الكلية

أ.م.د. مشتاق عبد داود الجبوري

2020 / /

الخلاصة

اشتملت هذه الدراسة على حساب ثوابت الاستقرار لبعض المعقدات الناتجة من تفاعل ثلاث من أدوية المضادات الحيوية وهي كل من السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم مع سبعة من الأيونات الفلزية وهي (Mn^{+2} , Cd^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2}) في الوسط المائي وباستخدام تقنية التسحيح المجهدية، وأجريت هذه الدراسة عند تراكيز مختلفة للدواء والأيون الفلزي وعند درجات حرارية ($288,298,310,318,328 \text{ K} \pm 0.1$) وباستخدام قوى الأيونية ($0.1, 0.3, 0.5\mu$) من ملح كلوريد الصوديوم. وهناك العديد من الطرائق المستخدمة لحساب ثوابت الاتزان من نوع (فلز - ليكند) في المحاليل، ومن أهم هذه الطرائق الشائعة هي الطريقة المعتمدة على قياس الدالة الحامضية (pH-Metric Method) لذلك تم استخدام أسلوب تسحيح كالفن - بجيروم (Calvin-Bjerrum Titration Technique) والمطور من الباحثين إيرفينغ وروسوتي (Irving - Rossotti) في حساب ثوابت الاستقرار والنسبة المولية للاتحاد بين الدواء والفلز. إذ تم حساب ثوابت الاستقرار بثلاثة طرائق حسابية وهي طريقة النصف تكاملية وطريقة الرسم الخطي وطريقة الحساب النقطية ولوحظ أنَّ جميع الطرائق أعطت نتائج جيدة ومقاربة مع بعضها البعض. فضلاً عن ذلك تم دراسة تأثير بعض العوامل المؤثرة على ثوابت الاستقرار منها تأثير تركيز الدواء والأيون الفلزي وتأثير الشدة الأيونية وتأثير درجة حرارة، وقد أظهرت نتائج دراسة تأثير التركيز أنَّ المعقدات الناتجة لجميع الأدوية قيد الدراسة كانت أكثر استقراراً في المحاليل الواطئة التركيز والمخففة. فيما أظهرت نتائج دراسة تأثير الشدة الأيونية أنَّ استقرار معقدات دوائي السيبروفلوكساسين والسيفدينير تزداد مع انخفاض الشدة الأيونية للمحلول في حين استقرار معقدات دواء السيفيكسيم تقل مع انخفاض الشدة الأيونية للمحلول. فيما تبين تأثير درجة الحرارة بالاعتماد على طبيعة التفاعل من حيث كونه باعثاً أو ماصاً للحرارة، إذ وجد أنَّ استقرار معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير تزداد مع زيادة درجة الحرارة وهذا يشير إلى أنَّها ماصة للحرارة في حين استقرار معقدات السيفيكسيم تزداد مع انخفاض درجة الحرارة وهذا يشير إلى أنها باعثة للحرارة باستثناء معقداته مع النحاس والخرصين كانت ماصة للحرارة، وكما استخدمت ثوابت الاستقرار المتحصل عليها في حساب المتغيرات التيرموديناميكية (ΔS^0 , ΔH , ΔG^0)، إذ أعطت قيم التغير في الانتروبي (ΔS^0) إشارة موجبة لجميع المعقدات الدوائية باستثناء معقد (السيفيكسيم

مع المنغنيز) وهذا يدل على زيادة عشوائية النظام وهو عكس المتوقع لمثل هذا النوع من الدراسات وتم إعطاء التفسير المناسب لذلك. فيما أشارت قيم السالبة للطاقة الحرة (ΔG^0) لجميع المعقدات الدوائية إلى أنَّ عملية تكوينها يمكن أن تحدث بصورة تلقائية وهذه نتيجة متوقعة لمثل هذا النوع من الدراسات. وأظهرت نتائج هذه الدراسة أيضاً أنَّ المركبات الدوائية السيبروفلوكساسين والسيفدينيير والسيفيكسيم تميل جميعها إلى تكوين نوعين من المعقدات الفلزية في المحلول هما (ML_1) و (ML_2) وهذا يشير إلى أنَّ نسبة التفاعل بين الدواء والأيون الفلزي كانت (1:1) و (1:2) (M:L) على التوالي ولجميع الأيونات الفلزية معتمدةً بذلك على طبيعة الليكند أو الأيون الفلزية. وكما وجد أنَّ استقرارية المعقدات الدوائية المتكونة تزداد تبعاً للترتيب الآتي ($Mn^{+2} < Co^{+2} < Ni^{+2}$) وهذا الترتيب متلائم ومتوافق مع ترتيب إيرفينغ ويليامز لاستقرارية العناصر.

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	الفقرة
1	الفصل الأول: المقدمة	1
1	المعقدات الدوائية	1.1
6	استقرارية المعقدات	1.2
6	تكوين المعقدات	1.3
7	أنواع ثوابت الاستقرارية	1.4
8	أهمية ثوابت الاستقرارية	1.5
8	استقرارية المعقدات في المحاليل	1.6
11	العوامل المؤثرة على استقرارية المعقدات الفلزية	1.7
11	تأثير حجم الأيون الفلزي وشحنه	1.7.1
11	طبيعة الليكاندات	1.7.2
12	تأثير المذيبات	1.7.3
12	درجة الحرارة	1.7.4
12	تأثير الإعاقة الفراغية	1.7.5
12	الشدة الأيونية	1.7.6
13	التأثير الكليتي	1.7.7
14	طرائق حساب ثوابت الاستقرارية	1.8
14	الطريقة الطيفية	1.8.1
14	طريقة التسحيحات المجهادية	1.8.2
16	حساب قيم ثوابت الاستقرارية	1.9
18	طريقة النصف تكاملية	1.9.1
18	طريقة الرسم الخطي	1.9.2
19	طريقة الحساب النقطية	1.9.3
19	حساب الدوال الثيرموداينميكية من ثوابت الاستقرارية	1.10
20	العناصر الفلزية وأهميتها في النظام البايولوجي	1.11
22	النحاس	1.11.1
23	الخارصين	1.11.2
24	المنغنيز	1.11.3
25	النكل	1.11.4
25	الكوبلت	1.11.5
26	الأدوية قيد الدراسة	1.12
26	السيبروفلوكساسين	1.12.1
27	السيفدينير	1.12.2
28	السيفيكسيم	1.12.3
30	الهدف من البحث	1.13
31	الفصل الثاني: الجزء العملي	2
31	المواد الكيميائية	2.1

33	الأجهزة المستخدمة	2.2
33	جهاز قياس الدالة الحامضية	2.2.1
33	الحمام المائي	2.2.2
33	ميزان حساس	2.2.3
33	طرائق تحضير المحاليل الكيميائية	2.3
33	تحضير محلول (M0.1) كاربونات الصوديوم	2.3.1
33	تحضير محلول (M0.1) حامض الهيدروكلوريك	2.3.2
34	تحضير محلول (M0.1) هيدروكسيد الصوديوم	2.3.3
34	تحضير محلول (M0.1) فثالات البوتاسيوم الهيدروجينية	2.3.4
34	تحضير (M0.05) محلول السيبروفلوكساسين	2.3.5
34	تحضير (M0.05) محلول السيفدينير	2.3.6
34	تحضير (M0.05) محلول السيفيكسيم	2.3.7
34	تحضير (M0.05) محاليل كلوريدات الفلزات (M^{+2})	2.3.8
35	تحضير (M2.5) محلول كلوريد الصوديوم	2.3.9
35	تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=4)	2.3.10
35	تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=7)	2.3.11
35	تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=10)	2.3.12
36	القياسات المجهادية	2.4
36	معايرة جهاز قياس الدالة الحامضية	2.4.1
36	تحضير محاليل التفاعل	2.4.2
36	إجراء التسحيحات المجهادية	2.4.3
37	دراسة الظروف المثلى لتكوين المعقدات الدوائية	2.5
37	دراسة تأثير التركيز لكل من الدواء والأيون الفلزي	2.5.1
38	دراسة تأثير درجة حرارة على تكوين المعقدات	2.5.2
38	دراسة تأثير القوى الأيونية على تكوين المعقدات	2.5.3
40	الفصل الثالث: النتائج والمناقشة	3
41	دراسة تأثير التركيز على تكوين المعقدات الدوائية	3.1
48	الطريقة النصف تكاملية	3.1.1
51	طريقة الرسم الخطي	3.1.2
56	طريقة الحساب النقطية	3.1.3
65	دراسة تأثير درجة الحرارة على تكوين المعقدات الدوائية	3.2
68	الطريقة النصف تكاملية	3.2.1
71	طريقة الرسم الخطي	3.2.2
76	طريقة الحساب النقطية	3.2.3
92	دراسة تأثير الشدة الأيونية على تكوين المعقدات الدوائية	3.3
96	الطريقة النصف تكاملية	3.3.1
98	طريقة الرسم الخطي	3.3.2
101	طريقة الحساب النقطية	3.3.3
110	الاستنتاجات والدراسات المستقبلية	
113	المصادر	

قائمة الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
2-1	المواد الكيميائية المستخدمة في البحث:	31
3-1	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	55
3-2	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	56
3-3	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	57
3-4	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	58
3-5	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	59
3-6	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	60
3-7	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	74
3-8	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	75
3-9	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	76
3-10	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	77
3-11	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	78
3-12	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	79
3-13	قيم الدوال الثيرموداينميكية لمعقدات السيبروفلوكساسين مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	85
3-14	قيم الدوال الثيرموداينميكية لمعقدات السيفدينير مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	86
3-15	قيم الدوال الثيرموداينميكية لمعقدات السيفيكسيم مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	87
3-16	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	98
3-17	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	98
3-18	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	99
3-19	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	100
3-20	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	100
3-21	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	101

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
1-1	معقد الكلايسين والكوبلت	13
1-2	منحنيات التسحيح للكلايسين والكلايسين بوجود أيون النحاس	15
1-3	الجدول الدوري البيولوجي للعناصر (PSE)	21
1-4	التركيب الكيميائي للسيبروفلوكساسين.	27
1-5	التركيب الكيميائي لسيفدينيير.	28
1-6	التركيب الكيميائي لسيفيكسيم.	29
3-1	تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكروم) وعند درجة حرارة 37°C.	42
3-2	تأثير تغير تراكيز متفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكوبلت) وعند درجة حرارة 37°C.	43
3-3	تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينيير و(السيفدينيير مع كلوريد الكوبلت) وعند درجة حرارة 37°C.	44
3-4	تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينيير و(السيفدينيير مع نترات النيكل) وعند درجة حرارة 37°C.	44
3-5	تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد المنغنيز) وعند درجة حرارة 37°C.	45
3-6	تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد الكروم) وعند درجة حرارة 37°C.	45
3-7	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	48
3-8	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينيير) والمعقد (السيفدينيير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	49
3-9	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعقد (السيفيكسيم + أيون المنغنيز) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	49
3-10	قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطى لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	51
3-11	قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطى لدواء (السيفدينيير) والمعقد (السيفدينيير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	52
3-12	قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطى لدواء (السيفيكسيم) والمعقد (السيفيكسيم + أيون المنغنيز) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	53
3-13	تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	64
3-14	تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينيير و(السيفدينيير مع كلوريد الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	65
3-15	تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع نترات النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	66
3-16	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	67
3-17	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينيير) والمعقد (السيفدينيير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	68
3-18	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعقد (السيفيكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	69

71	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	3-19
72	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	3-20
73	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.	3-21
82	تطبيق علاقة فانت هوف لمعدنات السيبروفلوكساسين مع الأيونات الفلزية.	3-22
83	تطبيق علاقة فانت هوف لمعدنات السيفدينير مع الأيونات الفلزية.	3-23
84	تطبيق علاقة فانت هوف لمعدنات السيفيكسيم مع الأيونات الفلزية.	3-24
90	تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد النحاس) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	3-25
90	تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينير و(السيفدينير مع كلوريد المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	3-26
91	تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.	3-27
93	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى وبدرجة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-28
93	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-29
94	منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-30
95	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-31
96	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-32
97	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.	3-33
103	علاقة ثوابت الاستقرارية لمعدنات السيبروفلوكساسين مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ) والتراكيز المثلى (Cipro=0.002M, M+2=0.001M) للمتفاعلات ودرجة 37°C.	3-34
103	تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرارية لجميع معدنات السيبروفلوكساسين.	3-35
104	علاقة ثوابت الاستقرارية لمعدنات السيفدينير مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ) والتراكيز المثلى (M+2=0.001M, Cefd=0.002M) للمتفاعلات ودرجة حرارة 37°C.	3-36
104	تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرارية لجميع معدنات السيفدينير.	3-37
105	علاقة ثوابت الاستقرارية لمعدنات السيفيكسيم مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ) والتراكيز المثلى (M+2=0.001M, Cefx=0.002M) للمتفاعلات ودرجة حرارة 37°C.	3-38
105	تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرارية لجميع معدنات السيفيكسيم.	3-39

الملحق

الرقم	العنوان	الصفحة
م-1	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) وقيم pL, n, nA عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	II
م-2	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد (السيفدينير + أيون الكوبلت) وقيم pL, n, nA عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	III
م-3	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفكسيم) ومنحنى المعقد (السيفكسيم + أيون المنغنيز) وقيم pL, n, nA عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	IV
م-4	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	VI
م-5	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعقد (السيفدينير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	VII
م-6	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفكسيم) والمعقد (السيفكسيم + أيون المنغنيز) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:	IX
م-7	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	X
م-8	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد (السيفدينير + أيون الكاديوم) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	XI
م-9	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفكسيم) ومنحنى المعقد (السيفكسيم + أيون النيكل) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	XIII
م-10	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	XV
م-11	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعقد (السيفدينير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	XVI
م-12	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفكسيم) والمعقد (السيفكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:	XVIII
م-13	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	XX
م-14	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد الثنائي (السيفدينير + أيون المنغنيز) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	XX
م-15	قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفكسيم) ومنحنى المعقد (السيفكسيم + أيون الكاديوم) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:	XXII
م-16	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:	XXIII
م-17	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعقد (السيفدينير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:	XXIII
م-18	قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفكسيم) والمعقد (السيفكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:	XXIV

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1. المقدمة: Introduction.....

1.1 المعقدات الدوائية: Drugs Complexes

إنَّ أهمية استخدام المعقدات الفلزية في الطب لتأثيراتها المضادة للميكروبات كانت سائدة لسنوات عديدة قبل ظهور المضادات الحيوية والتي كانت تحضر بشكل خاص من مركبات صناعية يسيرة أو من منتجات عضوية طبيعية. وعلى الرغم من تمييز الخصائص العلاجية لمعقدات الأيونات الفلزية، إلا أنَّها نادراً ما كانت تعطى الاهتمام الكبير ومع ذلك، خلال النصف الثاني من القرن العشرين وبعد اكتشاف مدى أهميتها من الناحية العلاجية ومعرفة سبب التهديد الذي تشكله الميكروبات، استخدمت المركبات التناسقية الفلزية من جديد وأصبحت أداة جيدة لتوفير جزيئات جديدة ذات فعالية دوائية (Lemire et al. 2013). ولذلك فقد استخدمت المعقدات الفلزية في العديد من مجالات علم الصيدلة، وعلى الرغم من حقيقة أنَّ أدوية المعقدات الفلزية تمثل فقط نسبة صغيرة من مجموع الأدوية الأخرى، لكنها تؤدي أدواراً هامة في الطب، فمثلاً دواء السيسبلاتين (Cisplatin) هو أحد معقدات البلاتين يستخدم مضادات للسرطان ودواء أوروثيوغلوكوز (Aurothioglucose) هو أحد معقدات الفضة يستخدم مضادات للجراثيم والبكتيريا، وغيرها الكثير لإدراك مدى أهميتها في مجال المركبات الصيدلانية (Borthagaray 2016). وإنَّ هذه المعقدات الفلزية عادةً تتكون من أيون فلزي ذات شحنة موجبة محاط بمجموعة ليكاندات ذات شحنة سالبة وتمتلك إلكترونات قابلة للمنح نحو الأيون الفلزي لتشكيل آصرة (تساهمية-تناسقية) قوية (Cotton et al. 1988)، وأنَّ هذه الليكاندات ممكن أن تكون بطبيعتها ذات فعالية علاجية وعملية تناسقها مع الأيون الفلزي تؤدي إلى زيادة أو تطوير هذه الفعالية، أو أنَّها ليست لديها أية فعالية علاجية لكن عند تناسقها قد تكتسب الفعالية العلاجية (Borthagaray 2016). وعادةً ما تقدم المعقدات الفلزية خصائص كيميائية وفيزيائية وحيوية تختلف عن مكوناتها الأصلية (الأيونات الفلزية والليكاندات) إذ أنَّ الفعالية البيولوجي لها لا تعتمد على تحرير أيون فلزي أو ليكاند فعال فحسب، ولكنها تعتمد على الخصائص الأساسية للمعقد الناتج كطبيعته وتركيبه الكيميائي وحجمه وتوزيع شحنته وشكله وقابليته على الأكسدة أو الاختزال فضلاً عن آلية عمله (Hughes 1981).

وفضلاً عن دراسة المعقدات اللاعضوية فقد اتجهت الأنظار إلى دراسة استقرارية المعقدات الدوائية ومنها السيطرة على تحضير الدواء وتحديد الجرعة المطلوبة له وتهيئة أفضل الظروف الملائمة لحفظ هذا المنتج لفترات طويلة (علي، 2013). ففي العقود القليلة الماضية، كانت العدوى سبباً رئيساً للمرض أو الوفاة ويعود سبب ذلك إلى التغيرات في العادات البشرية والتغيرات المناخية (Paşca et al. 2017). إذ إنَّ أدوية المضادات الحيوية تعد ضرورية لعلاج الالتهابات

التي تسببها البكتيريا. ومع ذلك، فإنَّ الاستخدام المفرط لهذه الأدوية وسوء استخدامها من البشر أدى إلى زيادة مقاومة البكتيريا لها (Ríos and Recio 2005). وللتغلب على هذه المشكلة الطبية الخطيرة فإنَّ اكتشاف أنواع جديدة من المضادات الحيوية أو زيادة فعالية الأدوية الموجودة يُعدُّ أمراً مهماً جداً وقضية جوهرية (Afradi et al. 2017). ولذلك ركزت البحوث في السنوات الأخيرة على تطوير أدوية جديدة ذات فعالية علاجية أكبر من خلال إجراء تطوير أو تعديل على تركيب الأدوية أو من خلال تناسقها مع الأيونات الفلزية وتحويلها إلى معقدات فلزية لزيادة قدرتها العلاجية وحل مشكلة مقاومة البكتيريا لها (Krátký et al. 2015). وأنَّ نمط تناسق الليكند بالأيون الفلزي مازال قيد البحث وأنَّ الأهمية الكبيرة لتناسق الفلز والدواء شجع الباحثين على البحث في إمكانية استبدال معظم الأدوية الموجودة بالمعقدات الدوائية.

ويعد تكوين المعقدات ذا أهمية كبيرة ويؤدي دوراً حيوياً وفعالاً في العديد من المجالات العلمية ولاسيما في مجال العلوم الطبية والبيولوجية، وأنَّ المتابع للأدبيات الحديثة يلاحظ أن هناك اهتماماً كبيراً خلال العقد الماضي في الدراسات المتعلقة بتكوين المعقدات الفلزية في المحاليل باستعمال المركبات الدوائية كليكندات (Naggar et al. 2018; Al-Mohaimed and Alothman 2019). وقد تركّز الهدف الرئيسي في أغلب الدراسات على حساب قيمة ثابت الاستقرار لمعقدات الأدوية للتعرف على الميكانيكية الصحيحة لعمل الأدوية داخل جسم الإنسان فضلاً عن معرفة الجرعة الملائمة لها، ومدى تأثيرها بمكونات مصل الدم الأخرى مع تقليل تأثيراتها الجانبية (K. Magare and Milind 2011). فضلاً عن معرفة قوة الارتباط بين الفلز والليكند من خلال قياس قوة الأواصر المتكونة بينهما (J. Singh et al. 2020). ولهذا السبب نجد أنَّ الخصائص العلاجية للمعقدات الفلزية جذبت اهتمام الكثير من الباحثين في عملية إزالة العناصر الفلزية الثقيلة مثل الزئبق والرصاص والزرنيخ والكاديوم من جسم الإنسان إذ استخدمت طريقة العلاج بالمركبات الكليتيّة أو المخلبية (Chelation Therapy) في التحكم بتركيز هذه العناصر السامة في جسم الإنسان والحد من سميتها، إذ يمكن أن ترتبط هذه المركبات الكليتيّة مع الأيونات المعدنية السامة فتكون بذلك معقدات يتم إفرازها بسهولة من جسم الإنسان (Flora and Pachauri 2010).

إنَّ التقدم العلمي المتسارع في مجال الكيمياء اللاعضوية أعطى فرصاً أفضل لاستخدام المركبات التناسقية والمخلبيات في كثير من مجالات الحياة منها المكملات الغذائية والمنتجات التجارية مثل الأسمدة والشامبو والمواد الحافظة الغذائية والأدوية واستخدام طرق جديدة للتخلص من سموم المعادن الثقيلة وتطبيقات صناعية كثيرة أخرى (Swaddle 1997). ويمكن دراسة المركبات التناسقية في حالتين: الحالة الأولى وتعتمد على تحضير وتشخيص مركبات تناسقية جديدة ذات فائدة حيوية أو تجارية أو صناعية مهمة من خلال عملية تشخيصها باستخدام الكثير

من طرائق التحليل الكيميائية والفيزيائية المختلفة، والحالة الثانية تعتمد على دراسة عملية اتزان هذه المركبات التناسقية في المحاليل المائية. أنَّ عملية دراسة المركبات التناسقية في المحاليل يوفر معلومات مهمة كحساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة أثناء عملية التعقيد مع الأيونات الفلزية فضلاً عن حساب فعالية المعقدات في المحاليل المحتوية على مكونين أو أكثر عند الاتزان. كنتيجةً لذلك ركز الباحثون في الدراسات الحديثة على دراسة تفاعلات الليكندات النشطة بيولوجياً مع الأيونات الفلزية المختلفة في المحاليل من أجل تحديد إمكانية استخدامها في العلاج بالمركبات التناسقية (Taiwo Ishola et al. 2020). كل ذلك جعل الاهتمام بهذا النوع من الدراسات الحيوية محط أنظار العديد من الباحثين، لذلك فلا عجب أنَّ نشاهد احتوى الأدبيات على العشرات بل المئات من هذه المعقدات المحضرة بتفاعلها مع الأيونات الفلزية والمستخدم لأغراض متباينة وبفعالية عالية، وفي هذه الفقرة سوف ندرج قسماً من الأعمال ذات العلاقة بموضع التسحيحات المجهدية وباستخدام الدالة الحامضية ولاسيما الحديثة منها وباختصار، إذ أنَّه لا تتوفر مساحة كافية لذكرها جميعها:

قام (Dr. Arvindbhai S. Prajapati 2014) ومساعدوه بتحضير عدد من المعقدات الثنائية الناتجة من تفاعل دواء الميسالامين (Mesalamine) المضاد للالتهابات الجهاز الهضمي مع أيونات الكالسيوم (Ca^{+2}) والباريوم (Ba^{+2}) باستخدام الطريقة المجهدية وباتباع أسلوب تسحيح كالفن - بجيرون في الوسط المائي وبوجود قوة أيونية (0.2μ) وبدرجة حرارة ($30^{\circ}C$) من أجل دراسة سلوك الدواء عند تفاعله مع هذه الأيونات ومن خلال حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة وجد أنَّه يكون معقدات بنسبة (1-1) (دواء - فلز).

وكما قامت مجموعة بحثية (Vijayarohini et al. 2014) بدراسة تأثير تركيز المذيب على المعقد الناتج من تفاعل الحامض الأميني (الكلايسين) مع أيون المنغنيز باستخدام الطريقة المجهدية وفي مزيج مكون بنسبة ($50\% DMF-50\% H_2O$) ومزيج آخر بنسبة ($70\% DMF-30\% H_2O$) ووجد أنَّ ثابت استقرار المعقد الناتج يزداد بزيادة نسبة الداي مثيل فومالديهايد ويعود سبب ذلك إلى أن مذيب DMF يمتلك ثابت عزل كهربائي أقل من الماء وبالتالي فإنَّ زيادة نسبته تؤدي إلى تقليل إذابة الفلز في المذيب وبالتالي يكون التداخل بين الفلز والحامض الأميني أكبر.

كما قام (El-Bindary, Shoair, et al. 2015) ومساعدوه بحساب ثوابت الاستقرار لعدد من المعقدات الثنائية وبنسبة (1:1، 1:2) لبعض العناصر الانتقالية وهي النحاس والكوبلت والنيكل والمنغنيز الثنائية مع قواعد شيف المحضرة من تفاعل 4-aminoantipyrine مع 2-hydeoxy-1-naphthaldehyde باعتماد الطريقة المجهدية في المحاليل المائية، وتم حساب ثوابت تفكك

الحوامض (pKa) وقيم ثوابت الاستقرار للمعقدات الثنائية ($\log K$) وبشدة أيونية ($\mu=0.2 \text{ KNO}_3$) وعند درجة حرارة تتراوح بين (298K-318K)، فضلاً عن حساب المتغيرات التيرموداينميكية إذ وجد أنَّ التفاعل تلقائي وأنه ماص للحرارة، كما تم إجراء دراسة نظرية لهذه المعقدات في حساب عدد من المتغيرات الكمية مثل الصلابة المطلقة (Absolute Hardness) η والجهد الكيميائي (μ) (The Chemical Electronic Potential) ودليل الالكتروفيلي العام (The Global Electrophilicity Index (W)) ومستويات الطاقة (HOMO & LUMO).

كما قام الباحث (El-Bindary, El-Sonbati, et al. 2015) ومساعدوه بتحضير عدد من المعقدات الثنائية الناتجة من تفاعل صبغة الأزو المحضرة من تفاعل كميات مولية متساوية من (1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino pyrazol-5-one) مع (2-thioxo-4-thiazolidinone) مع بعض العناصر الانتقالية وهي النحاس والكوبلت والنيكل والمنغنيز الثنائية ثم استخدمت الطريقة المجهادية في حساب ثوابت التآين وثوابت الاستقرار في مذيب مكون من مزيج (10%) من ($\text{DMF-H}_2\text{O}$) وبشدة أيونية من KCl مقدارها (0.1μ). وقد حسبت الدوال التيرموداينميكية ووجد أنَّ عملية تكوين المعقدات تكون ذات طبيعة تلقائية وأنها تفضل الزيادة في عشوائية النظام وأنها مصحوبة بامتصاص الحرارة، وتم حساب قيم ثوابت الاستقرار لهذه المعقدات وجد أنها تزداد مع زيادة درجة الحرارة وأنها تتبع الترتيب الآتي ($\text{Cu}^{+2} > \text{Ni}^{+2} > \text{Co}^{+2} > \text{Mn}^{+2}$).

كما قامت مجموعة بحثية (Kurt Cücü et al. 2016) بتحضير عدد من المعقدات الثنائية الناتجة من تفاعل دواء فيناستيريد (Finasteride) (وهو دواء يستخدم بكثرة لعلاج تساقط الشعر لدى الرجال) مع بعض العناصر الانتقالية وهي النحاس والكوبلت والخاصين والكاديوم الثنائية باستخدام طريقتين هما الطريقة المجهادية والأخرى هي الطريقة الطيفية، وكانت قيم ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة ($\log K=2.85$ For Cu^{+2})، ($\log K=3.01$ For Co^{+2})، ($\log K=2.82$ For Zn^{+2}) ($\log K=3.04$ For Cd^{+2})، وأظهرت الدراسة الطيفية ظهور حزم امتصاص جديدة للمعقدات الناتجة مما يؤكد حدوث عملية التناسق بين الدواء والأيونات الفلزية.

وفي دراسة أخرى (Naggar et al. 2016) تم دراسة عدد من المعقدات الثنائية والثلاثية الناتجة من تداخل عشرة أيونات انتقالية وهي (Fe^{+3} , Pb^{+2} , Co^{+2} , Al^{+3} , La^{+3} , Sr^{+2} , Cr^{+3})، (Th^{+4} , Ti^{+2} , Zr^{+4}) مع الكلايسين ودواء السلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole) (هو دواء مضاد حيوي يستخدم لعلاج مجموعة واسعة من الالتهابات البكتيرية والتهابات الرئوية)، باستخدام طريقتين هما الطريقة المجهادية والأخرى هي الطريقة التوصيل الكهربائي، وتم في الدراسة حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة عند درجة حرارة (25°C) وشدة أيونية (0.1μ) باستخدام NaClO_4 وفي وسط مكون من (ماء-إيثانول) بنسبة (25%)، وأظهرت النتائج تكون معقدات

بنسبة (1:1)، (2:1)، (3:1)، (فلز-دواء) معتمدةً على طبيعة الأيون الفلزي بالإضافة إلى ذلك فقد اثبتت دراسة التوصيل الكهربائية تكون المعقدات الناتجة بنسب المذكورة، وتم أيضاً دراسة تأثير الشدة الأيونية ضمن مدى يتراوح بين (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 μ) ووجد ان ثابته الاستقرار تقل بزيادة الشدة الأيونية لجميع المعقدات المتكونة.

وفي دراسة أخرى (Farghaly et al. 2017) تم دراسة عدد من المعقدات الثنائية الناتجة من تداخل بعض العناصر الانتقالية وهي (Fe^{+3} , Cr^{+3} , La^{+2} , Sn^{+2} , Co^{+2} , Ba^{+2} , Pd^{+2} , Ti^{+2}) مع حامض الناليديكسيك (Nalidixic Acid) (هو دواء مضاد للجراثيم ويستخدم لعلاج التهابات المسالك البولية)، باستخدام طريقتي المجهادية والتوصيل الكهربائي، وتضمنت الدراسة حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة عند درجة حرارة (25°C) وشدة أيونية (0.01 μ) باستخدام NaCl وفي وسط مكون من (ماء-إيثانول) بنسبة (25%)، وأظهرت النتائج تكون معقدات بنسبة (1:1)، (2:1)، (3:1) (فلز-دواء) معتمدةً على طبيعة الأيون الفلزي، فضلاً عن ذلك فقد أثبتت دراسة التوصيل الكهربائية تكون المعقدات الناتجة بنسب المذكورة، وتم أيضاً دراسة تأثير الشدة الأيونية عند قوى (0.1, 0.05, 0.01 μ) ووجد أنَّ ثوابت الاستقرار تقل بزيادة الشدة الأيونية لجميع المعقدات المتكونة.

وفي دراسة أخرى قام بها (Naggar et al. 2018) ومساعدوه باستخدام الطريقة المجهادية والطريقة التوصيلية الكهربائية لدراسة تداخل دواء امبروكسول هيدروكلوريد (Ambroxol Hydrochloride) (وهو دواء يستخدم لعلاج الالتهابات التنفسية) مع ستة عشر من الأيونات الفلزية وهي (Li^{+1} , Mg^{+2} , Sr^{+2} , Ca^{+2} , Mn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ba^{+2})، (Pb^{+2} , Al^{+3} , Cr^{+3} , Fe^{+3} , Th^{+4}) وأجريت الدراسة عند درجة حرارة (25°C) وشدة أيونية (0.1 μ) باستخدام $NaNO_3$ في وسط المائي، وأظهرت النتائج تكون معقدات بنسبة (1:1)، (2:1) (فلز-دواء) لبعض الفلزات وبعضها الآخر بنسبة (3:1) معتمدةً على طبيعة الأيون الفلزي، فضلاً عن ذلك فقد أثبتت دراسة التوصيل الكهربائية تكون المعقدات الناتجة بنسب المذكورة، وتم أيضاً دراسة تأثير الشدة الأيونية عند قوى (0.1, 0.2, 0.3 μ) وعند رسم علاقة بين ثابت الاستقرار $\log K_1$ وبين قيم الشدة الأيونية اتضح أنَّ زيادة الشدة الأيونية تؤدي إلى انخفاض قيم ثوابت الاستقرار لجميع المعقدات المتكونة.

واخيراً قامت الباحثتان (Al-Mohaimeed and Alothman 2019) بتحضير عدد من المعقدات الثنائية والثلاثية الصلبة بين أيون النحاس (Cu^{+2}) ودواء دولوكستين Duloxetine (وهو دواء مضاد للاكتئاب والقلق) كمعقد ثنائي ومجموعة من الأحماض الأمينية كمعقدات ثلاثية وتم تشخيص المعقدات الناتجة باستخدام عدة طرائق منها الطيفية والحرارية والمغناطيسية، وتم بعد

ذلك إجراء التسحيح الجهدى عند درجة حرارة (25°C) وشدة أيونية (0.1μ) باستخدام NaNO₃ وفي الوسط المائى، وبعد الحصول على البيانات التسحيح الجهدى استخدمت في حساب ثوابت التآين للدواء وثوابت الاستقرارية للمعقدات الثنائية والثلاثية وحساب نسبة الاتحاد (دواء-فلز) باستخدام برنامج حاسوبى (HYPERQUAD) وهو برنامج مختص بحساب ثوابت الاستقرارية، وأظهرت النتائج أنَّ المعقدات الثلاثية أكثر استقراراً من المعقدات الثنائية.

أَنَّ اقتصارنا على ذكر هذا العدد من هذه الدراسات هو بسبب ضيق المجال وتحددنا بعدد معين من صفحات الرسالة، ولذلك فقد اقتصرنا على ذكر ما هو حديث منها وأَنَّ هناك العديد من المراجع في الأدبيات والتي يمكن الرجوع إليها للمهتمين بهذا النمط من الدراسة.

1.2 استقرارية المعقدات: Stability of Complexes

يشير مصطلح الاستقرارية إلى كمية الترابط التي تحدث في المحاليل التي تحتوي على أكثر من صنف واحد عند حالة الاتزان، وكلما يزداد مدى الترابط بين هذه أصناف يزداد مقدار الاستقرارية وثبات المعقد المتكون. وتعود أول فكرة لدراسة استقرارية المركبات إلى نهاية القرن التاسع عشر عندما استطاع كل من الكيميائيين الدانيماركي جورجسن (Jorgensen) والسويديين الفريد ويرنر (Werne Alfred) وكاوفمان (Kauffman) من تحضير العديد من المركبات المستقرة التي تم تسميتها بالمركبات التناسقية (Coordination Compounds). وفي عام 1891م قام الفريد ويرنر باقتراح نظريته التناسقية لأجل تفسير ظاهرة اتحاد الجزيئات المشبعة إلكترونياً لتكوين المعقدات الجزيئية (Molecular Complexes). وبعد ذلك في عام 1927م قام الكيميائي سيديكويك (Sidgwick) بتطبيق نظرية لويس للتأصر الألكتروني على الكيمياء التناسقية والتي أظهرت أهمية المزدوجات الألكترونية الحرة في تأصر الذرات وتكوين الأواصر التناسقية. وتوالى اهتمام الباحثين بعد ذلك وأصبح الموضوع يشغل حيزاً كبيراً في مجال البحث العلمي لأهميته في تحديد طبيعة هذا النوع من المعقدات، واستمرت الدراسات حتى عام 1956م إذ بدأت دراسة المركبات المعقدة من الناحية الثيرموداينميكية في محاولة لإيجاد علاقة بين الدوال الثيرموداينميكية وتكوين المعقدات الفلزية (النعيمي، 2006).

1.3 تكوين المعقدات: Formation of Complexes

إنَّ جميع المعقدات الفلزية Metal Complexes أو المركبات التناسقية Coordination Compounds تنتج عبر ميكانيكية اتحاد مانح-مُستقبل (Donor-Acceptor Mechanism) أي تنتج من تفاعل بين حامض وقاعدة لويس (Lewis Acid-Base Reaction) أو بين اثنين أو أكثر من المركبات الكيميائية المختلفة (Martin et al. 1993). لذلك فإنَّ الشرط الأساس

لتكوين المعقدات الفلزية هو وجود طرفين هما الطرف الأول: هو الطرف المانح للمزدوجات الألكترونية وهو جزيئة الليكند والذي يمثل قاعدة لويس، والطرف الثاني: وهو الطرف المستقبل لهذه المزدوجات الإللكترونية وغالبا ما تكون الذرة أو الأيون الفلزي والذي يمثل حامض لويس لاحتوائه على اوربيتال فارغ مستعد لتقبل هذه المزدوجات، في حين تدعى عدد المزدوجات الألكترونية الممنوحة من جزيئة الليكند إلى الأيون الفلزي بالعدد التناسقي والتي قد تساوي (2,4,6) اعتماداً على عدد الجزيئات المانحة مما يؤدي إلى تكوين الأواصر التناسقية مع الأيون الفلزي، وتعرف هذه العملية حسب اللغة الكيميائية بعملية تناسق حامض-قاعدة (A.Zaid et al. 2012).

1.4 أنواع ثوابت الاستقرار: Types Of Stability Constant

يعبر عن استقرارية المعقدات بشكل عام من حيث النوع عادة بمصطلحين هما: الاستقرار الثيرموداينميكي (Thermodynamic Stability)، والثاني هو الاستقرار الحركي (Kinetic Stability)، إذ إن كلا النوعين يفسران مدى ثباتيه المعقدات في المحلول لكن الاختلاف هو أن النوع الأول يشير إلى اتجاه الاتزان بين المواد المتفاعلة إلى مواد ناتجة تحت ظروف معينة وبالتالي يتعامل مع طاقات الاصرة (التي تشير إلى قوة التداخل بين الفلز والليكند) وثوابت الاستقرار، والمتغيرات الديناميكية الحرارية المختلفة لها، أو يتعامل مع تفاعلات (الأكسدة-الاختزال) التي تستخدم لتعین استقرارية الحالة التكافؤية. وأما الاستقرار الحركي فيُشير إلى سرعة التفاعل الكيميائي بين الأيون الفلزي والليكند في أثناء عملية الاتزان أو يستخدم للإشارة إلى تكوين المعقد، وأن العامل الأكثر تأثيراً على الاستقرار الحركي هو الزمن وبالتالي فإن الاستقرار الحركي يتعامل مع سرعة التفاعل الكيميائي وميكانيكية حدوث تفاعل تكوين المعقد أو ميكانيكيات التفاعلات الكيميائية مثل تفاعلات الاستبدال (Substitution reactions) والايزومرية (Isomerization) والراسيمية (Racemization) وتفاعلات الانتقال الألكتروني (Electron transfer) وكذلك يتعامل مع تكوين الحالات الوسطية مثل المعقدات الوسطية والمعقدات المنشطة (Activated Complexes). ويمكن التعبير عن مدى فعالية أو نشاط المعقدات من خلال الإشارة إلى أنها خاملة (Inert) أو فعالة (Active) والتي تعد مصطلحات حركية بدلا من أن تمثل على أساس أنها مستقرة أو غير مستقرة والتي تعد مصطلحات ثيرموداينميكية. وبالاستناد إلى هذه المفاهيم يمكن أن نعرف المعقدات الفعالة على أنها المعقدات التي تتراح فيها الليكندات بسرعة بواسطة مجموعات أخرى، وتسمى المعقدات التي تستبدل فيها الليكندات ببطئ بالمعقدات الخاملة، ويحصل التميز بينهم بصورة واضحة، إذ افترض هنري توب (Henry Taube) أن المعقدات التي يتم استبدال الليكند فيها خلال زمن أقل من دقيقة واحدة تكون معقدات فعالة في حين المعقدات التي تستبدل ببطئ وتستغرق وقتا كثيراً فتسمى بالمعقدات الخاملة، وفي أغلب الأحيان يكون المعقد

المستقر خاملاً والغير المستقر فعالاً. ويشار إلى استقرارية المعقدات في المحاليل بمقدار التداخل بين جزيئات (فلز-ليكند) المتضمن في حالة التوازن وكما فإنه كلما زادت قيمة التداخل زاد بذلك استقرار المعقد المتكون (Basolo and Johnson 1964; J. Singh et al. 2020) (سلومي، 1989).

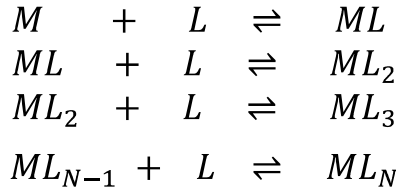
1.5 أهمية ثوابت الاستقرارية: Importance of Stability Constants

يعد تحديد ثابت الاستقرارية ذا أهمية بالغة في دراسة طبيعة المركبات المعقدة لأنه يعطي توضيحاً لطبيعة التآصر بين الليكند والأيون الفلزّي وبالتالي يساعد في تحديد شكل وتركيب المعقد (Schmid 1997). وبما أنّ قيمة ثوابت الاستقرارية للمعقدات الفلزّية المقاسة باستخدام العديد من طرائق القياس هي أكبر من الصفر فهذا يُعدُّ من أكثر الأدلة المقنعة على وجود المعقد في المحلول، ومن ثم فإنَّ حساب قيم ثوابت الاستقرارية للنظام معين فإنَّه من الممكن من حيث المبدأ حساب تركيز أو فعالية أي صنف من أصناف التفاعل عند حالة الاتزان عند ظروف التفاعل المحددة، ولذلك فإنَّ المعرفة الدقيقة لتكوين المعقد هو أمر ضروري لتفسير خصائصه الحركية وسلوكه البايولوجي داخل جسم الكائن الحي (A.Zaid et al. 2012; Janrao et al. 2014). فضلاً عن ذلك فإنَّ حساب ثوابت الاستقرارية للأنظمة الكيميائية ومعرفتها يساعد في تعيين قيم طاقة جيبس الحرة (ΔG) والتي بدورها تستخدم في حساب الدوال الثيرموداينميكية الأخرى (ΔH , ΔS) (A.Zaid et al. 2012). فضلاً عن ذلك فإنَّ جسم الإنسان يقوم أساساً على الكيمياء التناسقية من خلال تناسق الجزيئات البيولوجيا الفعالة مع الأيونات الفلزّية، ولذلك فإنَّ تحديد ثوابت الاستقرارية للمعقدات الفلزّية له أهمية كبيرة في فهم التمثيل الغذائي لمواد الدوائية في سوائل جسم الإنسان، وكما أنها تساعد في تطوير أساليب تحليلية وتكنولوجية جديدة لتقدير هذه الأدوية (Sonone et al. 2020).

1.6 استقرارية المعقدات في المحاليل: Stability of Complexes in Solution

يُعدُّ بجيروم (J. Bjerrum) (Martell and Hancock 1996; Vasil'ev 1995; Janrao et al. 2014; J. Singh et al. 2020) أول من قام بتقديم مفهوم التكوين التدريجي للمعقدات في المحاليل (Stepwise Formation of a Complex) عام 1941م، والتي تعني أنّ المعقدات تتكون عن طريق سلسلة من التوازنات المتسلسلة والمتعاقبة والتي تؤدي في النهاية إلى تكوين المعقد ML_N ، وطبقاً لـ J. Bjerrum عندما يتفاعل الأيون الفلزّي M مع الليكند L في وسط متجانس عند درجة حرارة معينة فإنَّ التفاعل يؤدي إلى سلسلة

من التفاعلات التي تتضمن عدة توازنات حركية والتي تؤدي في النهاية إلى تكوين المعقد المستقر، إذ قام بجيروم بحساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة من تفاعل الأمونيا بوصفها ليكند مع عدد من الأيونات الفلزية وعمل على تطوير طرائق حسابية تقريبية لحساب ثوابت الاستقرار لمعقدات الأمونيا. وفي عام 1945م قام كل من كلفن وولسون (Calvin and Wilson) بحساب ثوابت الاستقرار لعدد من المعقدات بدون استخدام طرائق بجيروم ومن خلال استخدام معالجة جبرية لثابت الاتزان وقانون فعل الكتلة، وبالتالي يمكن تمثيل تكوين المعقد ML_N وثابت الاستقرار بالشكل الآتي:



ويمكن كتابة التفاعل الكلي لتكوين المعقد لأي تفاعل بالشكل الآتي:



وبتطبيق قانون فعل الكتلة والذي يحدد بدقة تراكيز المواد المتفاعلة والناتجة لأي تفاعل كيميائي عكسي من خلال ثابت الاتزان، وبذلك فإن كل خطوة من خطوات التفاعل أعلاه يتحكم فيه ثابت اتزان خاص بها:

$$\begin{aligned} K_1 &= \frac{a_{ML}}{a_M * a_L} \\ K_2 &= \frac{a_{ML_2}}{a_{ML} * a_L} \\ K_3 &= \frac{a_{ML_3}}{a_{ML_2} * a_L} \\ &\vdots \\ K_N &= \frac{a_{ML_N}}{a_{ML_{N-1}} * a_L} \\ \beta_T &= \frac{a_{ML_N}}{a_M * a_L^N} \dots \dots \dots (2) \end{aligned}$$

وتمثل هنا القيم K_1 K_2 K_3 K_N ثوابت الاستقرار التدريجي للتفاعلات المتعاقبة وتمثل β_T ثابت الاستقرار الكلية أو التراكمي (Overall or Cumulative Stability Constants) أو ثابت الاستقرار الثيرموداينميكي أو ثابت التكوين والذي يُعدّ نوعاً من أنواع ثوابت الاتزان (Equilibrium Constant) ويستخدم لتوضيح تكوين المعقدات في المحاليل أو لقياس قوة التداخل بين الليكندات والأيونات الفلزية، إذ إنَّ أي معقد سيكون أكثر استقراراً إذا كان يملك قيمة

ثابت استقرار أعلى أي كلما كانت قيمة ثابت الاستقرار كبيرة كان المعقد الناتج أكثر استقراراً، وتكون قيمته مساوية لضرب قيم ثوابت الاستقرار المتعاقبة وكما مبين:

$$\beta_T = K_1 * K_2 * K_3 \dots \dots K_N \dots \dots (3)$$

وأن قانون فعل الكتلة يصلح فقط عندما تستخدم الفعالية بدلاً من التركيز لأنَّ فعالية أي صنف من أصناف التفاعل تساوي تركيزه مضروباً بمعامل الفعالية لذلك الصنف وحسب العلاقة الآتية (Silbey et al. 2004):

$$a_i = \gamma_i * C_i \dots \dots (4)$$

إذ a_i تمثل فعالية المادة في المحلول و γ_i تمثل معامل الفعالية لذلك الصنف أو المكون و C_i يمثل تركيز المولاري لذلك الصنف، وبتعويض المعادلة (4) في المعادلة (2) ينتج:

$$\beta_T = \frac{[ML_N] \cdot \gamma_{MLN}}{[M] \cdot \gamma_M * [L]^N \cdot \gamma_L^N} = \frac{[ML_N]}{[M][L]^N} \cdot \frac{\gamma_{MLN}}{\gamma_M \cdot \gamma_L^N} = K_C * \frac{\gamma_{MLN}}{\gamma_M \cdot \gamma_L^N} \dots \dots (5)$$

إذ تمثل القيم المحصورة بين الأقواس التراكيز المولاري للأصناف المشتركة في التفاعل ويمثل K_C ثابت الاستقرار الكلي بدلالة التركيز ويمكن أن تتساوى قيمته مع قيمة ثابت الاستقرار β_T بدلالة الفعالية عند التراكيز المخففة إذ يكون معامل الفعالية مساوياً تقريباً للواحد وبهذا تتساوى قيمتهما:

$$\beta_T = K_C = \frac{[ML_N]}{[M][L]^N} \dots \dots (6)$$

ويمكن التعبير عن المعقدات بدلالة ثوابت التفكك (Dissociation Constant) بدلاً من ثوابت الاستقرار أو التكوين (Formation Constant) إذ تمثل قيمة ثابت التفكك مقلوب قيمة ثابت التكوين، وأنَّ قيم ثوابت الاستقرار تتغير بمديات واسعة جداً (الركابي ومجيد، 1984) إذ تمتد قيمها من المئات إلى عدد كبير جداً مثل (10^{35}) ولذلك عادة ما يعبر عن قيمة ثوابت الاستقرار بدلالة اللوغاريتم فضلاً عن أنَّ قيم اللوغاريتم تتناسب مع قيمة الطاقة الحرة عند ظروف محددة (ΔG°) وكما موضح في العلاقة (7) التي تربط بين ثوابت الاتزان مع الطاقة الحرة:

$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K \dots \dots (7)$$

وكما يمكن الحصول على المتغيرات الثيرموديناميكية الأخرى ΔH و ΔS° من العلاقات الآتية:

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S^\circ \dots \dots (8)$$

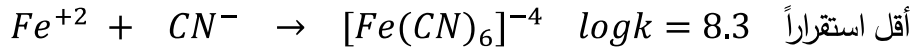
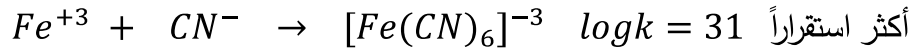
$$\Delta S^\circ = (\Delta H - \Delta G^\circ)/T \dots \dots (9)$$

1.7 العوامل المؤثرة على استقرارية المعقدات الفلزية: Factors Affecting the Stability of Metal Complexes

إنَّ استقرارية المعقدات الفلزية تعتمد على عوامل كثير منها ما هو متعلق بطبيعة الأيون الفلزي ومنها ما هو متعلق بطبيعة الليكند، ومن أهم هذه العوامل نذكر منها J. (A.Zaid et al. 2012; Singh et al. 2020):

1.7.1 تأثير حجم الأيون الفلزي وشحنته: Charge And Size Of Metal Ion

إنَّ استقرارية المعقدات الفلزية تعتمد بالأساس على مقدار التداخل بين الأيون الفلزي والليكند فكما كان حجم الأيون الفلزي أصغر أدى ذلك إلى مزيد من التدخل مع الليكند ومن ثم إلى استقرارية أكثر للمعقد الناتج والعكس صحيح، فمثلاً المعقدات الناتجة من أيون الخارصين Zn^{+2} مع ليكند معين تكون أكثر استقراراً من معقداته مع أيون الكادميوم لأن حجم أيون الخارصين ($0.74\text{\AA}$) أقل من حجم أيون الكادميوم Cd^{+2} ($0.97\text{\AA}$). أما شحنة الأيون الفلزي فتؤثر على استقرارية المعقدات أيضاً، ويمكن القول أنَّ زيادة الشحنة لأيون فلزي معين وتحت ظروف التناسق نفسها تؤدي إلى زيادة استقرارية المعقد، فمثلاً يكون أيون الحديد الثلاثي Fe^{+3} مع أيون السيانييد معقد أكثر استقراراً من معقد أيون الحديد الثنائي Fe^{+2} مع الليكند نفسه وكما موضح بالمعادلات التالية:



1.7.2 طبيعة الليكندات: Nature of the ligand

يتضح تأثير الليكند من خلال عدة عوامل منها شحنة الليكند وحجمه وقاعديته وتركيزه، فعندما يكون الليكند صغير الحجم سيكون أقرب إلى الأيون الفلزي وبالتالي سيكون معقداً أكثر استقراراً، والأمراً ذاته ينطبق عندما يكون ذا شحنة كبيرة سيكون أصراً أقوى مع الأيون الفلزي وبالتالي سيكون معقداً أكثر استقراراً أيضاً، لذلك يمكن القول أنَّ الحجم الصغير والشحنة العالية تؤديان إلى تكوين معقد أكثر استقراراً، ومثالاً على ذلك فإنَّ معقدات أيون فلزي معين مع أيونات الهاليدات بوصفها ليكند فإنَّ استقرارية المعقدات الناتجة ستتبع الترتيب التالي ($F > Cl > Br > I$). كما أنَّ هناك أنواع مختلفة من الليكندات بعضها قد تحتوي على هيدروجين حامضية والتي من السهولة أنَّ تغادر في الوسط القاعدي ويحل محلها الأيون الفلزي وبالتالي سيتكون معقداً بين الليكند والأيون الفلزي عن طريق تكوين أصرة تساهمية من نوع سيكما، أمّا الأنواع الأخرى من الليكندات فإنها تحتوي على مجاميع تحتوي ذرات مانحة للإلكترونات مثل الأوكسجين أو النتروجين أو الكبريت التي تعمل على منح المزدوجات الإلكترونية إلى الأيونات الفلزية لتكوين معقدات عن طريق أواصر

تناسقية، لذلك فإنَّ طبيعة الذرات المانحة ونوع المعوضات الموجودة على تركيب الليكند يمكن أن تؤدي دوراً كبيراً في تحديد مقدار التداخل بين الفلز والليكند، إذ إنّ الذرات المانحة الصغيرة تميل إلى تكوين معقدات مع الأيونات الموجبة ذات استقرارية كبيرة.

1.7.3 تأثير المذيبات: Effect of Solvent

إنَّ قدرة الليكندات على إزاحة حزيئات المذيب تعتمد على مدى ألفة الأيون الفلزي نحو المذيب وكذلك مدى ارتباط أزواجه الألكترونية به، لذلك فإنَّ المذيبات تؤدي دوراً مهماً في التأثير على استقرارية المعقدات الفلزية، ويمكن أن تتأثر قيمة ثابت الاستقرارية بقيمة ثابت العزل الكهربائي للمذيب المستخدم في التفاعل، إذ كلما كانت قيمة ثابت العزل الكهربائي للمذيب عالية فإنَّ ذلك سوف يعمل على إعاقة تكوين المعقد، كما يجب تحديد المذيب المناسب الذي تذوب فيه المواد المتفاعلة فيما إذا كان مذيباً مائياً أم عضوياً أم مزيجاً من المذيبات بنسب معلومة. ففي دراسة حديثة أجريت لمعرفة تأثير ثلاث مذيبات وهي الداويكسان والميثانول والداي ميثيل فومالديهايد على ثوابت الاستقرارية، أظهرت أنَّ ثوابت الاستقرارية للمعقدات تزداد بانخفاض ثابت العزل الكهربائي للمذيب المستخدم (Mosa et al. 2015).

1.7.4 درجة الحرارة: Effect of Temperature

تعدُّ درجة الحرارة أهمَّ العوامل المؤثرة على عملية استقرارية المعقدات، إذ يمكن أن تحدث عملية التداخل بين الليكندات والأيونات الفلزية عند تكوين المعقدات في درجات حرارية مختلفة معتمدة على طبيعة التفاعل من حيث كونه باعثاً أم ماصاً للحرارة، ومن ثمَّ فإنَّ تأثيرها إما يؤدي إلى زيادة تكوين المعقد أو زيادة تفككه، فإذا كانت عملية تكوين المعقد هي عملية ماصة للحرارة ($\Delta H = +$) فإنَّ زيادتها تؤدي إلى زيادة استقراريته وأما إذا كانت عملية تكوينه هي عملية باعثة للحرارة ($\Delta H = -$) فإنَّ زيادتها تؤدي إلى تقليل استقراريته. ومن الأمثلة على ذلك ما جاءت به إحدى الدراسات التي أكدت على أنَّ قيم ثوابت الاستقرارية للمعقدات الناتجة من تفاعل صبغة الأزو مع بعض الأيونات الفلزية تزداد بزيادة درجة الحرارة (El-Bindary, El-Sonbati, et al. 2015).

1.7.5 تأثير الإعاقة الفراغية: Steric Factor

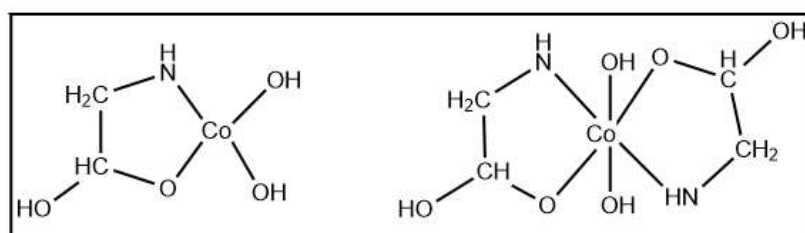
إنَّ وجود اثنين من الليكندات المتناسقة والتي تشغل حيزاً كبيراً في الفراغ قد يؤدي إلى تشويه التآصر والزوايا الموجودة في الهيئة التركيبية للمعقد الناتج وبالتالي فإنَّ ذلك يقلل من استقراريته.

1.7.6 الشدة الأيونية: Ionic Strength

يمكن اعتبار الشدة الأيونية العامل الأكبر والأهم تأثيراً على أي محلول الكتروليتي وبالتالي سوف يكون لها تأثير مباشر على ثوابت استقرارية المعقدات إذ لوحظ في الكثير من الدراسات أن زيادة الشدة الأيونية تقلل من استقرارية المعقدات (Farghaly et al. 2017).

1.7.7 التأثير الكليتي: The Chelate Effect

إن عملية تناسق الأيون الفلزي مع اثنين أو أكثر من الذرات الواهبة مثل النتروجين والأوكسجين والكبريت العائدة لنفس الليكند لتكوين حلقات خماسية أو سداسية مستقرة تدعى بالتأثير الكليتي (Chelate Effect). ويعود أصل هذه الكلمة إلى الكلمة الاغريقية (Chelé) والتي تعني (مخلب سرطان البحر) وقد اقترحت كلمة كليتي (Chelate) لأول مرة من (Sir Gilbert T. Morgan) و (H. D. K. Drew) عام 1920م (Hyvönen 2008). وعادةً ما تكون المركبات الكليتيّة عبارة عن جزيئات عضوية كبيرة تحتوي على ذرات متعددة المنح والتي تمثل قواعد لويس لقدرتها على منح مزدوجات الكترونية إلى الايون الفلزي والتي تمثل حوامض لويس، لتكوين حلقات كليتيّة خماسية أو سداسية والتي تعد حلقات مستقرة خالية من الشد الفراغي. كما أن تكوين معقدات ذات حلقات متعددة حول الأيون الفلزي تكون أكثر استقراراً من المعقدات ذات الحلقة الواحدة، فعلى سبيل المثال نجد أن المعقد [Cu (II) ethylenediamine-bis-acetyl acetone] يكون ثلاث حلقات كليتيّة تكون مستقرة، لذلك لا يتفكك المعقد عند التسخين (A.Zaid et al. 2012). كما أن الحامض الأميني الكلايسين يحتوي على ذرتين مانحتين للإلكترونات هما ذرة النتروجين العائدة لمجموعة الأمين وذرة الأوكسجين العائدة لمجموعة الكربوكسيل وبذلك يستطيع الكلايسين أن يرتبط مع الفلزات الانتقالية ليكون معقدات بحلقات خماسية مستقرة، والشكل (1-1) يوضح شكل الارتباط ما بين الكلايسين والكوبلت عند تكوين المعقدات (Miličević et al. 2011):



الشكل 1-1: معقد الكلايسين والكوبلت

كما يشير مصطلح التأثير الكليتي إلى أفضلية تناسق الأيون الفلزي مع الليكندات المخيلية أو المتعددة المنح بدلاً من الليكندات غير المخيلية عندما يكونان كلا النوعين أواصر متشابهة القوة، كما أن التأثير الكليتي يتأثر بمقدار إنثالبي وإنثروبي التفاعل وبالتالي يمكن الإشارة إلى سرعة وطبيعة التفاعل بين الأيون الفلزي والليكندات من خلال قيم الدوال الثيرموداينميكية المختلفة وعلاقتها مع ثوابت الاستقرارية (Hyvönen 2008).

1.8 طرائق حساب ثوابت الاستقرارية: Method for Determination of Stability Constant

هناك العديد من الطرائق التجريبية والتطبيقية التي تم تطويرها لحساب ثوابت الاستقرارية للمعقدات (Yatsimirskii and Vasil'ev 1995)، إذ قام العديد من الباحثين أمثال (Andhale Martel and Calvin, Irving and Rossotti, Lewis and) and Wagh 2019) باستخدام حساب ثوابت الاستقرارية للمعقدات ووصفها. ومن أهم الطرائق التجريبية التي تم تطويرها واستعملت من الباحثين هي: الطريقة الطيفية (Spectrophotometric Method) (Nawmosyc G 2015)، طريقة التسحيح الجهدية (Potentiometric Titration)، الطريقة التوصيلية الكهربائية (Naggar et al. (Conductometry Method)، طريقة بولوغرافيا (Agrawal (Polarography Method) (Yousef et al. 2017; 2018)، طريقة الاستخلاص بالمذيب (Solvent and Gupta 2014; Vázquez et al. 2017)، الطريقة اللونية (Ekberg et al. 2019)(Extraction Method)، طريقة الذوبانية (Yatsimirskii (Solubility Measurements Method)، طريقة كروماتوغرافيا التبادل الأيوني (Anion Or Cation and Vasil'ev 1995)، (Wacker and Seubert 2014)(Exchange Chromatography).

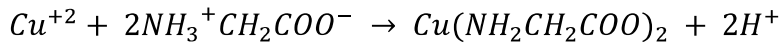
1.8.1 الطريقة الطيفية: Spectrophotometric Method

تُعدُّ الطريقة الطيفية من أهم الطرائق المستخدمة من الباحثين في حساب ثوابت الاستقرارية وفي تعيين نسب مكونات المعقد (Stoichiometric ratio) أو تحديد نسبة الفلز إلى الليكند. إذ تمتاز القياسات الطيفية بأنها من التقنيات السهلة نسبياً والميسرة العمل فضلاً عن أنها سريعة وقليلة التكلفة وأكثر دقة من الطرائق التحليلية التقليدية لاسيما بالنسبة للنماذج الملونة. لذلك تُعدُّ هذه الطريقة من الطرائق المهمة والمكملة للطرائق الأخرى مثل طريقة التسحيح الجهدية وطريقة التوصيل الكهربائي، إذ من الممكن أن تعطي معلومات إضافية حول طبيعة التراكيب الكيميائي للمعقدات وأشكالها الهندسية وتناسقها والنسبة المولية للاتحاد بين الفلز والليكند (علي، 2013).

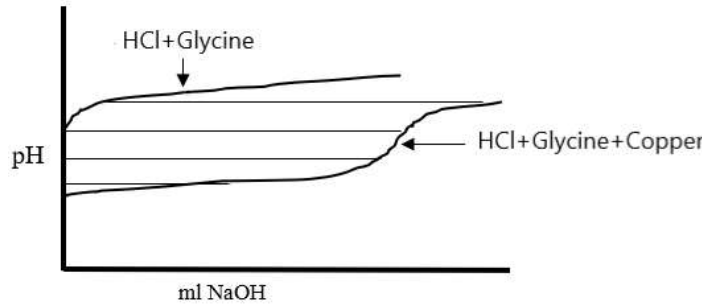
1.8.2 طريقة التسحيحات المجهادية: Potentiometric Titration Method

المتابع للأدبيات الحديثة يلاحظ أنَّ هناك العديد من الطرائق المستخدمة لحساب ثوابت الاتزان من نوع (فلز-ليكند) في المحاليل ومن أهم الطرائق الشائعة هي الطريقة المعتمدة على قياس الدالة الحامضية (pH-Metric Method) باستخدام جهاز الدالة الحامضية (pH-Meter)، والتي يتم

من خلالها حساب ثوابت الاستقرار عن طريق حساب متغيرات Bjerrum والمتمثلة بالمتغيرات الثلاثة ($pL, \bar{n}, n_A$) (Farghaly et al. 2017; Naggar et al. 2018). إذ استخدمت طريقة القياس المجهادية على نطاق واسع في العديد من فروع كيمياء المحاليل، وفي الآونة الأخيرة حظيت هذه الطريقة باهتمام كبير في دراسة المعقدات الثنائية والثلاثية الناتجة من تفاعل الفلزات الانتقالية مع الجزيئات ذات الأهمية البيولوجية والصيدلانية، وتعد هذه التقنية من التقنيات الدقيقة والقابلة للتطبيق على نطاق واسع في الدراسات المتعلقة بعملية الاتزان الأيوني للمعقدات في الوسط المائي (Al-Rashdi et al. 2019)، إذ يمكن أن تستعمل هذه التقنية عندما يكون بالإمكان متابعة عملية التعقد وملاحظتها بواسطة التغير بالدالة الحامضية. ويتضمن الجزء العملي لهذه الطريقة الحصول على ثلاثة من منحنيات التسحيح عن طريق إضافة قاعدة قوية مثل هيدروكسيد الصوديوم لثلاثة محاليل كل على حدا هي محلول الحامض ومحلول الليكند ومحلول المعقد إذ يتم رسم علاقة بين الدالة الحامضية مقابل كمية القاعدة المضافة لهذه المحاليل، فعلى سبيل المثال يمكن تمثيل التعقد بين أيون النحاس والكلايسين بالتفاعل:



وبما أن معادلة التفاعل تشير إلى تحرر بروتونين فإنّ ناتج إضافة الكلايسين إلى المحلول الحاوي على أيون النحاس (Cu^{+2}) سوف يؤدي إلى نقصان قيمة الدالة الحامضية. ويتم الحصول على منحنيات التسحيح لهذا التفاعل عن طريق إضافة قاعدة قوية إلى محلول الحامض والكلايسين ومحلول آخر يحوي الحامض والكلايسين وملح النحاس ويتم رسم قيمة pH مقابل حجم هيدروكسيد الصوديوم. إنّ نتائج التسحيح الجهدية لمثل هذه الطريقة يمكن توضيحها كما في الشكل (2-1):



الشكل 2-1: منحنيات التسحيح للكلايسين والكلايسين بوجود أيون النحاس

إنّ منحنى التسحيح للمعقد (كلايسين-نحاس) يكون أدنى بكثير من منحنى تسحيح الكلايسين لوحده، وأنّ الانخفاض في قيمة pH يظهر أنّ تكوين المعقد يحصل خلال مديات التعادل (Martin et al. 1993). ويمكن الحصول على قيم ثوابت الاستقرار للمعقد الناتج من خلال التعامل مع النتائج التي يتم الحصول عليها كميّاً وباستخدام أسلوب تسحيح (Calvin-Bjerrum Titration Technique) والمطور بواسطة الباحثين إيرفينغ وروسوتي والموضحة لاحقاً.

إن شرط تطبيق هذه التقنية هو أن يمتلك الأيون الفلزّي المتناسق تأثيراً واضحاً على اتزان أيون الهيدروجين (البروتون) في الليكند، وأن يمتلك المعقد الناتج تأثيراً على قيمة الدالة الحامضية (Martin et al. 1993). وهناك العديد من الدراسات التي استخدمت فيها الطريقة المتبعة باستخدام التغير بالدالة الحامضية (الطريقة المجهادية) من أجل حساب قيم ثوابت التآين لليكنيدات الحرة وثوابت الاستقرار للمعقدات الثنائية والثلاثية، ففي إحدى الدراسات تم حساب ثوابت التآين وثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة من تفاعل بعض من أيونات العناصر الانتقالية ($\text{Co}^{+2}, \text{Cu}^{+3}, \text{Ni}^{+3}, \text{Zn}^{+2}$) مع دوائي السيفترياكسون صوديوم (Ceftriaxone Sodium) وأيزومبرازول (Esomeprazole) (وهما من المضادات الحيوية) لتكوين معقدات ثنائية ومع مجموعة من الأحماض الأمينية لتكوين معقدات ثلاثية (Sonone et al. 2020).

1.9 حساب قيم ثوابت الاستقرار ($\log K$) بيانياً: Calculation of Stability Constant

قام الباحثان إيرفينغ وروسوتي Irving and Rossotti عام (1953 و 1954) بتطوير تقنية لحساب ثوابت الاستقرار والتي تسمى التقنية المجهادية (Potentiometric Technique) والتي تعتمد على مبدأ أنه خلال عملية تكوين المعقد الأيوني يحصل ترابط بين الأيون الفلزّي مع الليكند نتيجة إزاحة بروتون من الليكند أو نتيجة وجود أيون أو جزيئة تسبب انخفاض في قيمة الدالة الحامضية للمحلول. وأن منحنيات التكوين لأي معقد ناتج من تفاعل فلز مع ليكند يمكن حسابها مباشرة من قراءات الدالة الحامضية خلال عملية التسحيح بدون معرفة تركيز أو فعالية أيون الهيدروجين في المحلول، إذ قاما باشتقاق معادلات رياضية صرفه يمكن استخدامها على كل أنواع الليكنيدات سواء كانت عبارة عن حوامض ضعيفة أو قواعد قرينة، وأن الطريقة تصلح في الوسط المائي أو مزيج العضوي، ومن خلال هذه المعادلات تم حساب ثوابت التآين لليكنيدات الحامضية وحساب ثوابت استقرار المعقدات فضلاً عن معرفة نسبة اتحاد (فلز-ليكند) (H. M. Irving and Rossotti 1954). ومن خلال تعديل أسلوب تسحيح (Calvin – Bjerrum Titration Technique) والمطور بواسطة الباحثين إيرفينغ وروسوتي التي تعتمد على قياسات الدالة الحامضية لحساب ثوابت الاتزان (الاستقرارية) عن طريق الحصول على المتغيرات الثلاثة (n_A و $\bar{n}$ و pL) (H. M. Irving and Rossotti 1954; El-Bindary, Shoair, et al. 2015; Chandrathilaka and Hettiarachchi 2017)، إذ إن 80% من بيانات ثوابت الاستقرار الموجودة في الأدبيات تم حسابها باستخدام هذه الطريقة (Martell and Hancock 1996).

لذلك فإن درجة تكوين المعقد يمكن تمثيلها بكل من المتغيرات الثلاثة (n_A و $\bar{n}$ و pL). إذ يمكن تعريف المتغير n_A (Proton-Ligand Formation Number) بأنه معدل عدد

البروتونات أو أيونات الهيدروجين المرتبطة بجزيئات الليكند الحر (أي غير المرتبطة مع المعقد الفلزّي) عند قيم مختلفة للدالة الحامضية pH ، أي:

$$n_A = \frac{\text{total concentration of protons bound to ligand}}{\text{total concentration of ligand not bound to metal}} \dots \dots (10)$$

إذ تقل قيمة n_A مع زيادة قيمة الـ pH للمحلول نتيجة تأين المزيد من أيونات الهيدروجين من الليكند بعد كل إضافة للقاعدة، ويتم حسابها من منحنى التسحيح الجهدى لكل من الحامض والليكند إذ يتم الحصول على هذين المنحنيين من خلال رسم قيم الدالة الحامضية لكل من الحامض والليكند مقابل حجم هيدروكسيد الصوديوم بالملييلتر (pH vs Volume (ml) of NaOH) بعدها يتم حساب قيم n_A وباستخدام معادلة Irving and Rossotti (11):

$$n_A = y + \frac{[(V_1 - V_2) * (N + E^0)]}{[(V^0 + V_1) * T_L^0]} \dots \dots \dots (11)$$

إذ إن: n_A = معدل عدد أيونات الهيدروجين المرتبطة بالليكند، أو يسمى عدد تكوين بروتون-ليكند. y = عدد أيونات الهيدروجين القابلة للاستبدال في الليكند. V_1 = حجم القاعدة المستخدم من قبل الحامض و V_2 = حجم القاعدة المستخدم من الليكند والمطلوب للوصول إلى قيم الـ pH نفسها. V^0 = حجم المحلول الابتدائي. N = عيارية أو تركيز الابتدائي القاعدة. E^0 = التركيز الابتدائي للحامض. T_L^0 = التركيز الابتدائي لليكند.

أما المتغير $\bar{n}$ (Metal-Ligand Formation Number) فقدمه بجيروم ويدعى أيضاً بدالة التكوين (Formation Functions) إذ يمكن تعريفه بأنه معدل عدد جزيئات الليكند (تركيز الليكند) المرتبطة بالأيون الفلزّي في المعقد عند قيم مختلفة للدالة الحامضية pH ، أي:

$$\bar{n} = \frac{\text{total concentration of ligand bound to metal}}{\text{total concentration of metal}} \dots \dots \dots (12)$$

ويتم حسابه من منحنى التسحيح الجهدى لكل من الليكند والمعد، إذ يتم الحصول على هذين المنحنيين من خلال رسم قيم الدالة الحامضية لكل من الليكند والمعد مقابل حجم هيدروكسيد الصوديوم بالملييلتر، ويمكن حساب قيم $\bar{n}$ باستخدام معادلة Irving and Rossotti (13) الآتية:

$$\bar{n} = \frac{[(V_3 - V_2) * (N + E^0)]}{[(V^0 + V_2) * n_A * T_m^0]} \dots \dots \dots (13)$$

إذ إن: $\bar{n}$ = معدل عدد جزيئات الليكند المرتبطة بالأيون الفلزّي. V_2 = حجم القاعدة المستخدم من الليكند و V_3 = حجم القاعدة المستخدم من الأيون الفلزّي والمطلوب للوصول إلى قيم الـ pH نفسها. T_m^0 = التركيز الابتدائي للأيون الفلزّي.

أما المتغير pL فيدعى بالأس الليكند الحر (Free Ligand Exponent) الذي يمثل مقلوب لوغاريتم تركيز الليكند الحر في المحلول أي:

$$pL = \log \frac{1}{[L]^-} \dots \dots \dots (14)$$

ويمكن حسابه باستخدام معادلة Irving and Rossotti (15) الآتية:

$$pL = \log \left(\frac{1 + K_{a1} * [H^+] + K_{a1} * K_{a2} * [H^+]^2 + \dots}{T_L^0 - \bar{n} * T_M^0} * \frac{V^0 + V_3}{V^0} \right) \dots (15)$$

إذ إن: pL = تمثل قيمة الأس الليكند الحر، والتي تدل على تركيز الليكند الحر الموجود في المحلول عند قيم مختلفة للدالة الحامضية pH ، $[H^+] =$ تركيز أيونات الهيدروجين عند كل قيمة من قيم $\bar{n}$ علماً أن $[H^+] = 10^{-pH}$ ، K_a = ثابت التآين الليكند علماً أن $K_a = 10^{pKa}$. وبعد الحصول على كل من قيم $\bar{n}$ و pL يتم استخدامها للحصول على منحنى يدعى بمنحنى التكوين والذي يتم الحصول عليه من خلال رسم قيم $\bar{n}$ مقابل قيم pL لكل معقد، وكذلك تستخدم قيم $\bar{n}$ و pL لحساب ثوابت الاستقرار والتي تحسب باستخدام إحدى الطرائق الآتية (H. Irving and Rossotti 1953; Omar and Ali 2014; 2015):

1.9.1 طريقة النصف تكاملية: Half Integral Method

يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق رسم قيم $\bar{n}$ مقابل قيم pL إذ إن قيمة pL عندما $\bar{n} = 0.5$ تمثل قيمة $\log K_1$ وقيمة pL عندما $\bar{n} = 1.5$ تمثل $\log K_2$ إن وجد.

1.9.2 طريقة الرسم الخطي: Linear plot Method

يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة باستخدام المعادلات (16)، (17)، إذ تعوض قيم $\bar{n}$ ضمن المدى (0.2 – 0.8) في المعادلة (16) ويتم رسم قيم $\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}}$ مقابل pL وعندما تكون قيمة $\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}}$ تساوي صفراً فإن قيمة $\log K_1 = pL$ ، أو تعوض قيم $\bar{n}$ ضمن المدى (1.2 – 1.8) في المعادلة (17) ويتم رسم قيم $\log \frac{\bar{n}-1}{2-\bar{n}}$ مقابل pL عندما تكون قيمة $\log \frac{\bar{n}-1}{2-\bar{n}}$ تساوي صفراً فإن قيمة $\log K_2 = pL$ إن وجد.

$$\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}} = \log K_1 - pL \dots \dots \dots (16)$$

$$\log \frac{\bar{n}-1}{2-\bar{n}} = \log K_2 - pL \dots \dots \dots (17)$$

1.9.3 طريقة الحساب النقطية: Point-wise Method

يمكن حساب ثابت الاستقرار عن طريق استخدام معادلات طريقة (Linear plot method) نفسها لكن بعد إعادة ترتيبها، وكما موضح بالمعادلات (18)، (19) الآتية:

$$\log K_1 = pL + \log \frac{\bar{n}}{1 - \bar{n}} \text{ عندما } (\bar{n} = 0.2 - 0.8) \dots \dots \dots (18)$$

$$\log K_2 = pL + \log \frac{\bar{n} - 1}{2 - \bar{n}} \text{ عندما } (\bar{n} = 1.2 - 1.8) \dots \dots \dots (19)$$

إذ يمكن حساب ثابت الاستقرار عن طريق التعويض المباشر لقيم $\bar{n}$ و pL في المعادلات أعلاه لنحصل على عدة قيم $\log K$ ومن ثم يؤخذ معدل هذه القيم للحصول على قيمة معدل ثابت الاستقرار $\log K$.

1.10 حساب الدوال الثيرموداينميكية من ثوابت الاستقرار:

تعد حرارة المعقد (إنثالبي تكوين المعقد) (نجيب وسعيد، 1990) إحدى أهم المقاييس المهمة في تحديد نوع وقوى الترابط بين الأيون الفلزي والدواء، إذ تشير قيمتها إلى طبيعة ونوع التآصر بينهما، إذ تدل الإشارة السالبة على أن التفاعل بينهما هو باعث للحرارة في حين تدل الإشارة الموجبة على أن التفاعل بينهما هو ماص للحرارة. أما قيمة حرارة التفاعل فتدل على نوع التفاعل بين الأيون الفلزي والدواء فإذا كانت قيمة حرارة تكوين المعقد أقل من (40 KJ.mol^{-1}) فإن ذلك يعني أن القوى المسيطرة على عملية التعقيد هي ذات طبيعة فيزيائية وهي من نوع القوى الكتروستاتيكية ضعيفة كقوى فاندرفالز وغيرها، أما إذا كانت قيمة حرارة تكوين المعقد أكبر من (80 KJ.mol^{-1}) فيدل ذلك على ارتباط الأيون الفلزي مع الدواء بأواصر كيميائية في أثناء التفاعل. وتستخدم معادلة فانت هوف (Vant Hoff Equation) لحساب حرارة التفاعل ومن قيم ثوابت الاستقرار عند درجات حرارية مختلفة، وكما موضح بالمعادلات (20)، (21):

$$K = K_o e^{-\Delta H/RT} \dots \dots \dots (20)$$

إذ تمثل: (ΔH) = حرارة التفاعل (إنثالبي التفاعل)، K = ثابت الاستقرار، K_o = قيمة ثابتة، T = درجة الحرارة بوحدة الكلفن، R = ثابت العام للغازات ويساوي (8.314). وبأخذ لوغاريتم طرفي المعادل (20) يمكن أن نحصل على الشكل الآتي للمعادلة:

$$\log K = \log K_o - \frac{\Delta H}{2.303RT} \dots \dots \dots (21)$$

تدعى المعادلة أعلاه (21) بمعادلة فانت هوف التكاملية ويتم من خلالها حساب قيمة (ΔH) عن طريق رسم العلاقة بين قيمة ثابت الاستقرار ($\log K$) الذي يمكن حسابه من معادلات إيرفينغ

وروسوتي مقابل مقلوب درجة الحرارة ($1/T$) إذ نحصل على خط مستقيم ميله مساو لـ $\frac{-\Delta H}{2.303R}$ ، فتحسب قيمة (ΔH) منه، أما قيمة (ΔG°) يتم حسابها من العلاقة الثيرمودايناميكية الآتية (7):

$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K \dots \dots \dots (7)$$

وبعد الحصول على قيم ($\Delta H, \Delta G^\circ$) يتم استخدامها لحساب قيمة دالة الانتروبي باستخدام المعادلات (8) أو (9) الآتية:

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S^\circ \dots \dots \dots (8)$$

وبإعادة ترتيب المعادلة (8) نحصل على:

$$\Delta S^\circ = (\Delta H - \Delta G^\circ)/T \dots \dots \dots (9)$$

إذ تمثل ΔG° قيمة التغير في الطاقة الحرة عند الظروف المحددة والتي تشير إلى تلقائية التفاعل من عدمه، أما ΔS° فهي تمثل مدى انتظام أو ترتيب النظام (العشوائية)، إذ إنَّ عملية تكوين المعقد بين الأيون الفلزي والدواء غالباً ما تفضل القيمة السالبة لكل من للطاقة الحرة والانتالبي والقيمة الموجبة للانتروبي (A.Zaid et al. 2012).

1.11 العناصر الفلزية وأهميتها في النظام البيولوجي: (Metals and Their Importance in the Biological Systems)

تُعَدُّ المعادن جزءاً لا يتجزأ من العديد من المكونات الهيكلية والوظيفية في الجسم الإنسان وكان الدور الحاسم للمعادن في العمليات الفسيولوجية والمرضية دائماً موضع اهتمام الباحثين (Flora and Pachauri 2010). فقد قام الباحثون بعزل البروتينات الفلزية وتشخيصها ووصف تناسقها مع الأيونات المعدنية إذ أوضحت المعلوماتية الحيوية التي تم الحصول عليها بأن حوالي 50% من جميع الإنزيمات تعتمد في عملها على أيون فلزي في التحفيز، مما يدل على أهمية الأيونات الفلزية في الكيمياء الحيوية. فمثلاً بالنسبة للزنك وحده، يحتوي حوالي 3000 بروتين بشري على السمات الهيكلية لتكون بروتينات مع الزنك (Maret 2016). وأنَّ جسم الإنسان يحتوي على 11 عنصراً فلزياً و10 عناصر غير فلزية، أي 21 عنصراً ضرورياً للإنسان ويشمل هذا العدد عنصر الكروم الذي يُعَدُّ وضعه كونه عنصر أساسياً أمراً مثيراً للجدل. وهناك عناصر أخرى غير موجودة في جسم الإنسان لكنها ضرورية لبعض الكائنات الأخرى، فمثلاً عناصر الفناديوم V والنيكل Ni والتتجستن W ليست مؤكدة على أنها عناصر ضرورية للبشر والحيوانات لكنها موجودة في بعض الكائنات الأخرى، إذ وجد عنصر الفناديوم في بعض أنزيمات الطحالب والفطريات. أمَّا عنصر النيكل فتم اكتشافه في تسعة إنزيمات تعود لبعض أنواع البكتيريا والنباتات، وأمَّا عنصر التتجستن فيستخدم بدلاً من الموليبيدوم في بعض إنزيمات البكتيريا المحبة للحرارة (Maret 2016).

معتقداته في الطب كعوامل مضادة للسرطان وأعطت نتائج واعدة في المختبر لكنها فشلت عند تطبيقها سريرياً (Schatzschneider 2018). وقد استخدمت المعتقدات الفلزية على نطاق واسع في التطبيقات السريرية كمانعات إنزيمية ومضادات بكتيرية وسرطانية وفايروسية. كما أنَّ لهذه المعتقدات دوراً هاماً يتمثل بالخرن ونقل المواد عبر الأغشية الحيوية وأنَّ احتوى السوائل الحيوية لجسم الإنسان على الأيونات الفلزية له تأثيراً كبيراً على عمل الأدوية (A.Zaid et al. 2012).

1.11.1 النحاس: Copper (Cu)

يعد النحاس من العناصر المهمة للحياة إذ أنَّه يمتلك العديد من الوظائف المهمة فهو يدخل في تكوين معقدات ذات أهمية كبيرة للعمليات الحيوية للكائن الحي (B. K. Singh and Adhikari 2012). وهو عنصر غذائي حيوي وعلى الرغم من أن النحاس هو ثالث المعادن الوفيرة في جسم بعد كل من الحديد والزنك فإنَّ مجموع كمية النحاس في الجسم الانسان هي 75-100 ملليغرام فقط (Willis et al. 2005). والنحاس موجود في كل أنسجة الجسم ولكن يتم تخزينه في المقام الأول في الكبد مع وجود كميات أقل في الدماغ والقلب والكلى والعضلات (Osredkar 2011). وهو فلز فعال يعاني من عمليات الأكسدة والاختزال في خلايا الكائنات الحية ويستخدم في الغالب من الكائنات الحية التي تعيش في بيئات غنية بالأوكسجين، ويوجد إما في حالة التكافؤ المؤكسد (Cu^{+2}) أو المختزلة (Cu^{+1}) ومع هذه التغييرات في حالة الأكسدة يمكن أن يتناسق النحاس مع مجموعة واسعة من الليكندات (Duce and Bush 2010). وللنحاس أهمية بيولوجية ووظائف أساسية في جسم الكائن الحي متمثلة بتفاعلات التمثيل الغذائي إذ يشارك النحاس في هذه التفاعلات كونه عاملاً مؤكسداً عن طريق تغيير حالته التأكسدية إذ تحتوي بعض الأنزيمات على عدة ذرات من النحاس لكل جزيء من بروتين والتي تعرف باسم انزيمات متعددة النحاس (Multi-copper Oxidases) والتي يمكنها الاستفادة من التغيير في الحالة التأكسدية للنحاس للمساعدة في التمثيل الغذائي للحديد مما يسمح باختزال الحديد من Fe^{+3} إلى Fe^{+2} لتسهيل عملية نقله وامتصاصه في الجسم (To and Schilsky 2018). ويعد النحاس ضرورياً للحفاظ على قوة الجلد والأوعية الدموية والأنسجة الظهارية والضامة ونظارتها في جميع أنحاء الجسم، وكما يؤدي النحاس دوراً في إنتاج الهيموغلوبين والميلين والميلانين، كما أنه يحافظ على عمل الغدة الدرقية بشكل طبيعي. ويمكن أن يعمل النحاس على حد سواء كونه مضاداً للأكسدة أو محفزاً للأكسدة اعتماداً على ظروف التفاعل داخل الحلية. وأنَّ الجذور الحرة تنتج بشكل طبيعي في جسم الكائن الحي ويمكن أن تدمر جدران الخلايا وتتفاعل مع المواد الجينية (DNA & RNA) وبالتالي تسهم في تطوير العديد من المشاكل الصحية والأمراض، ولذلك فالنحاس دوراً مهماً في ذلك بوصفه مضاد للأكسدة إذ يقوم باصطياد أو تحييد الجذور الحرة وبالتالي يقلل أو

يساعد في منع بعض الضرر الذي تسببه (Osredkar 2011). ولكن عندما يعمل النحاس محفزاً للأكسدة في بعض الأحيان فإنه يعزز من ظهور الجذور الحرة الضارة وقد يسهم في تطور مرض الزهايمر عند الكبار لذلك فإن الحفاظ على نظام غذائي متوازن من النحاس جنباً إلى جنب مع غيره من المعادن مثل الزنك والمنغنيز يعدُّ أمراً ضرورياً (Araya et al. 2006).

يدخل عنصر النحاس في تركيب الكثير من الأنزيمات وله أهمية كبيرة منها أنزيم أوكسيداز سي سايتوكروم (Cytochrome C Oxidase) إذ يدخل معه الحديد أيضاً وهو أنزيم ضروري لعملية التنفس الهوائي وفي عملية اختزال الأوكسجين ويؤدي النحاس مع هذا الأنزيم دوراً في إنتاج الطاقة. تم العثور على النحاس أيضاً في أنزيم (Cu/Zn Superoxide Dismutase) وهو أنزيم إزالة السموم عن طريق تحويلها إلى أوكسجين وبيروكسيد الهيدروجين: $2H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$. يدخل النحاس في تركيب انزيمات أخرى مثل أنزيم أوكسيداز ليسيل (Lysyl Oxidase) وأنزيم (Dopamine-Hydroxylase)، وأنزيم نحاس-تيروسيناز (Copper-Tyrosinase) (Enzyme) ويدخل أيضاً مع العامل الرابع (Factor IV) ليساعد في عملية تخثر الدم (Osredkar 2011).

ويعد النحاس ضروري للحياة ولكنه شديد السمية فوق حدود معينة للكائنات الحية مثل بعض الطحالب والفطريات والعديد من البكتيريا أو الفيروسات، فضلاً عن ذلك فإن تراكمه في كبد الإنسان يؤدي به إلى الإصابة بمرض يدعى بـ (Wilson Disease) وهو نوع من الأمراض النفسية والعصبية (To and Schilsky 2018). وتفيد التقارير أن أيون النحاس الحر له تأثير سام ضد البكتيريا والفطريات، وبسبب هذا السلوك استخدمه الباحثين في تحضير الكثير من الجزيئات العضوية التناسقية ذات السلوك المضاد للميكروبات لتحسين خصائصه العلاجية، إذ تم تحضير معقداته مع الكثير من أدوية المضادات الحيوية منها سلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole) والسيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin) وأن أفضل فعالية بيولوجية وجدت في معقدات النحاس مع السيبروفلوكساسين ضد كل من البكتيريا السلبية والإيجابية الغرام (Borthagaray 2016).

1.11.2 الخارصين: Zinc (Zn)

يوجد الزنك في الأنظمة البايولوجي بشكل ثنائي التكافؤ (Zn^{+2}) وهو ثاني الفلزات الأكثر وفرة لدى الإنسان البالغ إذ إنّه يأتي بعد الحديد الثنائي والنحاس (A.Zaid et al. 2012)، ويوجد حوالي من (2-4) غرام من الزنك موزعة في جميع أنحاء جسم الإنسان لذلك يُعدُّ الزنك ثاني أعلى نسبة بين المعادن الانتقالية وفرة في الكائنات الحية بعد الحديد وهو المعدن الوحيد الذي يظهر في جميع أصناف الأنزيمات (Osredkar 2011). وأن معظم الزنك موجود في الدماغ والعضلات والعظام والكلى والكبد وأعلى التراكيز موجودة في البروستاتا وأجزاء من العين (Pfeiffer and

(Braverman 1982). ويشارك الزنك في العديد من عمليات التمثيل الغذائي الخلوي للكائن الحي (Classen et al. 2011). إذ تشير التقديرات إلى أن حوالي 10% من البروتينات البشرية يحتمل أن تكون مرتبطة بالزنك فضلاً عن مئات البروتينات المسؤولة عن حركة الزنك وتنقله داخل جسم الكائن الحي، وأنه ضروري للنشاط التحفيزي لأكثر من 200 أنزيم، وله أهمية خاصة إذ يؤدي دوراً في وظيفة المناعة، والتأم الجروح (Sandstead 1994; Solomons 2009)، وتوليف البروتين، وتخليق الحمض النووي DNA والانقسام الخلوي (Prasad 1995). وتعمل أيونات الزنك كونه عوامل فعالة مضادة للميكروبات حتى بتركيزات منخفضة ولذلك يستخدم في تخفيف التهاب المعدة والأمعاء بشدة عن طريق تناول الزنك وهذا التأثير يمكن أن يكون بسبب التأثير المضاد للميكروبات المباشر لأيونات الزنك في الجهاز الهضمي، أو نتيجة امتصاصه وإعادة إطلاقه من الخلايا المناعية أو الخلايا الحبيبية التي تفرز الزنك أو كليهما، وأن خلايا الغدة اللعابية والبروستاتا والجهاز المناعي والأمعاء تستخدم إشارات الزنك كإحدى الطرائق للتواصل مع الخلايا الأخرى. ومن أهم الأمثلة على الأنزيمات التي تحتوي على الزنك هو أنزيم الأنهيدراز الكربوني (Carbonic Anhydrase) والذي يُعد أنزيم حيويًا لعمليات تنظيم كميات ثاني أوكسيد الكربون (CO_2) في الجسم، وأنزيم كاربوكسي بيبتيديز (Carboxypeptidase) والذي يساعد في عملية كسر روابط الببتيد مما يؤدي إلى هضم البروتينات (Osredkar 2011). وكما هو الحال مع عنصر النحاس فقد وجد أن معقدات الخارصين مع السيروفلوكساسين كانت كذلك ذات فعالية بيولوجية كبيرة ضد كل من البكتيريا السلبية والإيجابية الغرام (Borthagaray 2016). وأن بالإمكان تخفيض تجمع الزنك في الجسم باستخدام الأدوية وأن نوعية الدواء وكميته تعتمد على قيمة ثابت الاستقرار للمعقدات الثلاثية (Ogunniran et al. 2008).

1.11.3 المنغنيز (Mn): Manganese

يعد عنصر المنغنيز ضروري للإنسان والعديد من الكائنات الحية الأخرى بدءاً من البكتيريا إلى النباتات والحيوانات، ويُعد أقل سمية من المعادن الانتقالية الأخرى مثل النيكل والكوبلت لكن ضمن نطاق محدود، ويدخل بشكل فعال في عملية البناء الضوئي، ويدخل أيضاً في تركيب أنزيمات كثيرة منها (Superoxide Dismutase) بوصفه مضاداً للأكسدة إذ يقوم باصطياد أو تحييد الجذور الحرة التي تكون بشكل أوكسجين حر أو بيروكسيد وبالتالي يقلل أو يساعد في منع بعض الضرر الذي تسببه، كما تحتوي أنزيمات أخرى على مواقع نشطة لأيونات المنغنيز تشارك في العمليات التحفيزية، وتعد معقداته ذات أهمية كبيرة واستخدمت كعوامل تباين في التصوير بالرنين المغناطيسي بسبب وجودها بنسب عالية في الدماغ (Cleave and Crans 2019).

1.11.4 النيكل (Ni): Nickel

تعد أهمية النيكل أمراً مثيراً للجدل إلى حد ما إذ يدعم العلماء كلا الموقفين. في حين لم يتم تحديد أي دور أساسي لنيكل فهو يعد عاملاً مساعداً في العديد من انزيمات الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا والفطريات والطحالب والنباتات العليا. ويعد أنزيم اليوريس (urease) أحد الأنزيمات المعروفة التي تحتوي على عنصر النيكل والذي يحفز التحلل المائي لليوريا والذي غالباً ما يوجد في بكتيريا الأمعاء البشرية، وبما أن صحة أمعاء الإنسان ترتبط بوجود النيكل لذلك فهو مهم بشكل غير مباشر لصحة الإنسان (Boer et al. 2014)، وبالتالي فإن وجود النيكل في الفيتامينات يدعم تكوين البكتيريا المفيدة للإنسان عن طريق تثبيط حوالي أربعين نوعاً مُمرضاً ومعروفاً والتي من المحتمل أن تكون موجودة في أمعاء الإنسان والتي تؤثر بشكل غير مباشر على صحته (Nim and Wong 2019).

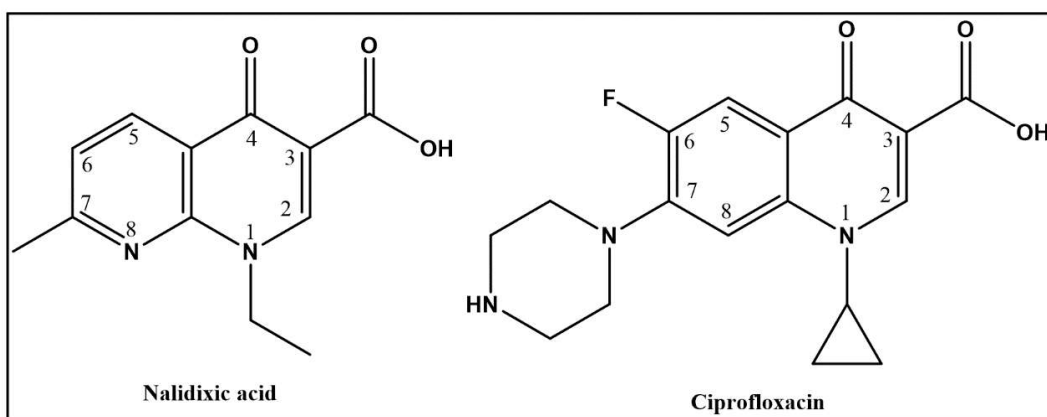
1.11.5 الكوبلت (Co): Cobalt

يعد الكوبلت عنصراً أساساً للبشر والعديد من الكائنات الحية الأخرى، إذ إنه يدخل بتركيب فيتامين B_{12} لدى الإنسان (A.Zaid et al. 2012). وله استخدامات عديدة في الطب فمثلاً فيتامين هيدروكسوكوبالامين (Hydroxocobalamin) وهو أحد أنواع فيتامين B_{12} يستخدم في علاج التسمم الناتج عن ابتلاع أملاح السيانيد السامة، وكما استخدم ملح كلوريد الكوبلت في معالجة أنواع معينة من فقر الدم ولكن بعد ذلك تم استبداله بهرمون الإريثروبويتين (Erythropoietin) الصناعي، فضلاً عن ذلك تم استخدام نظيره المشع ^{60}Co مصدراً للإشعاع عالي الطاقة لتدمير الأنسجة السرطانية، كما استخدمت معقدات قواعد شيف مع الكوبلت في علاج مرض الهربس البسيط (Cleave and Crans 2019)، واستعمل الكوبلت كحفازات للتعامل مع مركبات مثل S_2H الموجودة في الغلاف الجوي (A.Zaid et al. 2012). وكما يعد من المغذيات النشطة للبكتيريا (B. K. Singh and Adhikari 2012).

1.12 الأدوية قيد الدراسة:

1.12.1 السيبروفلوكساسين: Ciprofloxacin

يُعدُّ السيبروفلوكساسين من الأدوية الصناعية المضادة للبكتيريا، ويصنف ضمن الجيل الثاني لعائلة الكينولونات (Quinolones Antibiotics) والتي تضم مجموعة واسعة من المركبات الاصطناعية المضادة للبكتيريا والتي تحتوي على الجزء التركيبي الأساس (-1,4-oxo-4-dihydroquinoline) (Hernández-Gil et al. 2009). ولا يزال السيبروفلوكساسين واحدًا من أقوى مضادات الجراثيم وأكثرها شعبية. حصل السيبروفلوكساسين على براءة اختراع في عام 1983 من باير إيه جي (Bayer A.G)، وتمت الموافقة على استخدامه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في الولايات المتحدة عام 1987. وتعتمد ميكانيكية عمل السيبروفلوكساسين على تثبيط أحد الأنزيمات المهمة لعمل البكتيريا والمسؤول عن عملية تكاثر البكتيريا، وفي عام 1976م تم عزل هذا الأنزيم وتحديد هويته وأطلق عليه أنزيم (Gyrase DNA) والذي تحتاجه البكتيريا لتخليق (mRNA) وغير الموجود في خلايا البشرية، يتم تسويق السيبروفلوكساسين في جميع أنحاء العالم مع أكثر من 300 تسمية تجارية مختلفة التي لديها مجموعة واسعة من النشاط المضاد للبكتيريا ضد الكثير من البكتيريا الهوائية السالبة والموجبة الغرام (Sharma et al. 2010). ويستخدم السيبروفلوكساسين على نطاق واسع في الكثير من التهابات الجهاز التنفسي كالتهاب الجيوب الأنفية والتهاب الشعب الهوائية الخفيفة إلى المتوسطة الشدة التي تسببها الكائنات الحساسة فضلاً عن التهابات المسالك البولية والتهابات الجهاز الهضمي والالتهابات الجلدية والتهابات الإحليل وعنق الرحم والتهاب البروستات وحمى التيفوئيد والجمرة الخبيثة والطاعون والسالمونيلا وغيرها من الأمراض (Davis et al. 1996). والسيبروفلوكساسين مشابه تركيباً لحامض الناليديكسيك (Nalidixic Acid) والذي يعد أول مضاد حيوي من عائلة الكينولونات، وعلى عكس حامض الناليديكسيك يحتوي السيبروفلوكساسين على ذرة الفلور في الموقع رقم (6) وهذا التغيير جعل من السيبروفلوكساسين أقوى وأكثر فعالية بحوالي 100 مرة من حامض الناليديكسيك. وكذلك فإنَّ استبدال مجموعتي (N-Ethyl) و (Methyl) الموجودة في الموقع (1) و (7) لحامض الناليديكسيك بحلقة البييرازين و N-بروبان حلقي على التوالي في السيبروفلوكساسين، مما أدى إلى تحسين النشاط السلبي الجرام للبكتيريا وفعالية أعلى واختراق أفضل للأنسجة وزيادة التوافر البيولوجي وعمر نصف أطول في بلازما الدم (Sharma et al. 2010)، وكما موضح في الشكل (1-4):



الشكل 4-1: التركيب الكيميائي للسيبروفلوكساسين.

يعرف السيبروفلوكساسين بالاسم النظامي الآتي:

(1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid) HCl

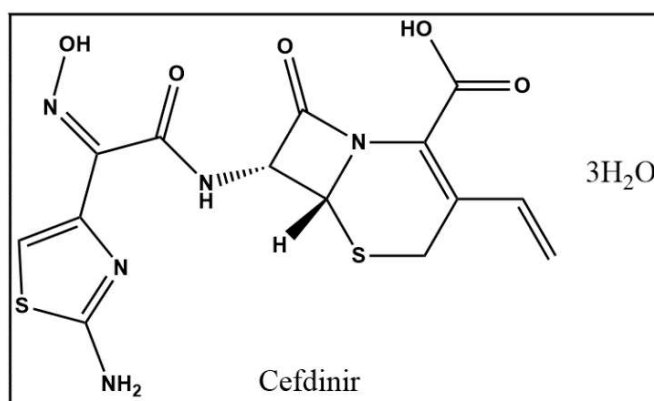
وهو مسحوق بلوري أبيض خافت اللون درجة انصهاره (293.15-323°C) اعتماداً على درجة نقاوته ومقدار امتصاصه للرطوبة، والسيبروفلوكساسين يذوب في الماء بسبب وجوده على هيئة الهيدروكلوريد، وقابل للذوبان أيضاً بشكل طفيف في الميثانول وبشكل طفيف جداً في الإيثانول اللامائي، وعملياً غير قابل للذوبان في كل من المذيبات العضوية (الأسيتون، أسيتات الإيثيل، كلوريد الميثيلين) (Varanda et al. 2006). ويحتوي السيبروفلوكساسين على مجموعتين قابلتين للتأين بقيمة (pK_a = 6) لمجموعة الكربوكسيل (COOH)، وبقيمة (pK_a = 8.8) لذرة النتروجين العائدة لحلقة البيرازين (Osonwa et al. 2017). أما الوزن الجزيئي له فيساوي (367.81g/mol) وله الصيغة الجزيئية (C₁₇H₁₈FN₃O₃HCl) والصيغة التركيبية الموضحة في الشكل (4-1) أعلاه.

1.12.2 السيفدينير : Cefdinir

يُعدُّ السيفدينير من الأدوية الصناعية المضادة للبكتيريا، ويصنف ضمن أدوية الجيل الثالث لعائلة السيفالوسبورينات (Cephalosporin Antibiotics) والتي تضم مجموعة واسعة من المركبات الاصطناعية المضادة للبكتيريا ذات الطيف الواسع من الفعالية ضد الكثير من البكتيريا الهوائية السالبة والموجبة الغرام، يستخدم السيفدينير لعلاج مجموعة واسعة من الالتهابات الخفيفة إلى المعتدلة مثل التهابات الرئوية والجلدية والمسالك البولية لكل من البالغين والمراهقين والأطفال (Perry and Scott 2004; Guay 2002; Sader and Jones 2007). ويعرف السيفدينير بالاسم النظامي الآتي:

(6R,7R)-7-[[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid)

وهو مسحوق بلوري أبيض مصفر مائل إلى البني قليلاً درجة انصهاره (170°C) فيما يتعلق بالخصائص الفيزيائية والكيميائية، فأَنَّ قابلية ذوبانه في الماء ضعيفة (0.46 mg/mL) وتعتمد بشكل كبير على درجة حموضة الوسط اذ يذوب بشكل طفيف في حامض الهيدروكلوريك المخفف أو في الوسط الحامضي ($\text{pH}=2-4$)، وتزداد قابلية ذوبانه بشكل كبير عند الأس الهيدروجيني ($\text{pH}=4$) أو أكبر، ويذوب السيفدينير في المذيبات العضوية مثل (DMSO , DMF) بشكل قليل وبنسبة (0.3 mg/ml) و (2.5 mg/ml) على التوالي. أما الوزن الجزيئي له فيساوي (395.42 g/mol) وله الصيغة الجزيئية ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$) (Al-Badr and Alasseiri 2014). ويحتوي السيفدينير على ثلاث مجاميع قابلة للتأين بقيمة ($\text{pK}_a = 1.9$) لمجموعة الكربوكسيل (COOH) العائدة لمجموعة السيفيم (Cephem)، وبقيمة ($\text{pK}_a = 3.3$) لمجموعة الأمين (NH_2) العائدة لمجموعة الأمينوثيازول، وبقيمة ($\text{pK}_a = 9.9$) لمجموعة الهيدروكسيل (OH) العائدة لمجموعة الأوكسيم (Cho et al. 2017). والصيغة التركيبية موضحة في الشكل (1-5):



الشكل 1-5: التركيب الكيميائي لسيفدينير.

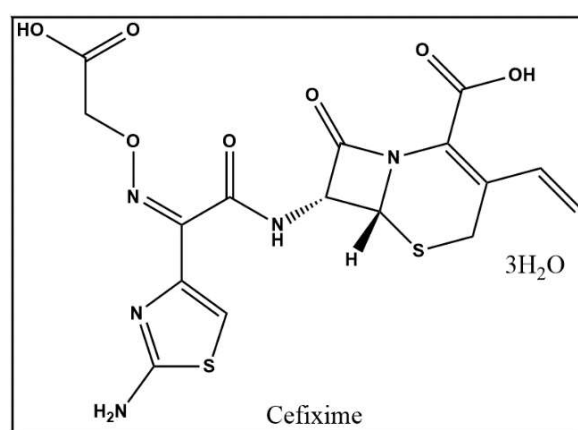
1.12.3 السيفيكسيم: Cefixime

يُعدُّ السيفيكسيم من الأدوية الصناعية المضادة للبكتيريا، ويصنف أيضاً من ضمن أدوية الجيل الثالث لعائلة السيفالوسبورينات (Cephalosporin Antibiotics) والتي تضم مجموعة واسعة من المركبات الاصطناعية المضادة للبكتيريا والتي ترتبط بصنف من المضادات الحيوية المسماة بيتا لاكتام (β -lactam Antibiotics). تم تطوير السيفيكسيم لأول مرة من (Fujisawa Pharmaceutical) عام 1983م وتمت الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة عام 1987م، والاسم العالمي له وغير محمي بحقوق الملكية هو (Cefixime Trihydrate) (Genvresse and Carbon 1993). وتعتمد ميكانيكية عمله على إيقاف وظيفة الجدار الخلوي للبكتيريا، اذ تعود القدرة العلاجية الكبيرة له إلى احتوائه على حلقة امينو- ثيازول

(amino-thiazole ring) (Natesan et al. 2011). يستخدم السيفيكسيم لعلاج العديد من الالتهابات القوية التي تسببها البكتيريا الموجبة الغرام والسالبة في الجسم مثل التهاب الأذن الوسطى، التهابات اللوزتين والحلق والحنجرة، التهاب الشعب الهوائية، التهابات المسالك البولية كما يستخدم لعلاج المرضى الذين يعانون من داء السيلان (Amraei and Niazi 2018). ويتشابه السيفيكسيم مع السيفدينير بشكل كبير في التركيب الكيميائي ويكمن الاختلاف في استبدال مجموعة (Hydroxyimino) في السيفدينير بمجموعة (CarboxyMethoxyimino) في السيفيكسيم وهذا الاختلاف أدى إلى زيادة فعالية السيفيكسيم ضد بعض أنواع البكتيريا مثل بكتيريا المكورات المعوية (Sader and Jones 2007). ويعرف السيفيكسيم بالاسم النظامي الآتي:

((6R,7R)-7[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxyimino)-acet-amido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo-(4,2,0)-oct-2-ene-2 carboxylic acid)

فيما يتعلق بالخصائص الفيزيائية والكيميائية يعد السيفيكسيم مسحوقاً بلورياً أبيض إلى أصفر اللون قليلاً درجة انصهاره (218-225°C)، وهو عديم الذوبان تقريباً في الماء وقليل الذوبان في الإيثانول (5 mg/ml)، لكنه سريع الذوبان في المذيبات العضوية الأخرى مثل (DMSO, DMF) بشكل كبير وبنسبة عالية (30 mg/ml) لكل منهما. ويحتوي السيفيكسيم على ثلاث مجاميع قابلة للتأين بقيمة (pK_a = 2.1) لمجموعة الكربوكسيل (COOH) العائدة لمجموعة السيفيم (Cephem) في الموقع (2)، وبقيمة (pK_a = 3.7) لمجموعة الكربوكسيل (=N-) العائدة لمجموعة الأوكسيم في الموقع (7)، وبقيمة (pK_a = 2.7) لمجموعة الأمين (NH₂) العائدة لمجموعة الأمينوثيازول (Genvresse and Carbon 1993). والشكل (1-6) يوضح التركيب الكيميائي له:



الشكل 1-6: التركيب الكيميائي لسيفيكسيم.

1.13 الهدف من البحث:

1. حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الناتجة من تفاعل كل دواء على حدا وهي السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم مع سبع من الأيونات الفلزية (Mn^{+2} , Cd^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2})
2. حساب العوامل المؤثرة على استقرارية هذه المعقدات وتحديد الظروف المناسبة لها من تركيز ودرجة حرارة وشدة أيونية.
3. حساب الدوال الثيرموداينمكية ΔG° , ΔH , ΔS° لتكوين هذه المعقدات.

الفصل الثاني

الجزء العملي

Experimental part

2. الجزء العملي: Experimental Part

إنَّ الجزء العملي في البحث العلمي هو اللبنة أو الأساس التي تصاغ فيه الأنظمة وتبنى من خلاله الوحدات التي تقام فيها عملية البحث وإعداد الدراسات المختلفة والتي تؤسس لاحقاً لبناء وحدات ريادية لاسيما في البحوث ذات الطابع التطبيقي. ولإنجاز الجزء العملي بشكل صحيح ومميز في أي بحث لابد من اتباع مسالك وخطوات متسلسلة تتبع أُسس علمية صحيحة كي يكون البنيان الذي يليه فضلاً عن حصيلته منتجاً ومثمراً. وعلى هذا الأساس فقد قسم البحث قيد الدراسة على محاور عدة تضمن قسم منها إعداد المواد الكيميائية الأولية وبيان مواصفاتها ومصادرها، وثم عرض للأجهزة والمستلزمات اللازمة لإنجاز البحث، وثم بين الطريقة الجهدية التي استخدمت لإجراء القياسات العملية، ومن ثم بيان الطريقة العملية التي أجريت فيها الدراسات للحصول على الظروف المناسبة والمتمثلة بالتركيز ودرجة حرارة والشدة الأيونية. وفيما يأتي شرح موجز لكل ماورد ذكره أعلاه:

2.1 المواد الكيميائية: Materials

إنَّ معظم المواد الكيميائية الأولية المستخدمة في تحضير المعقدات قيد الدراسة والمذيبات التي استخدمت في هذه الدراسة مجهزة من شركتي (Fluka،BDH) وقد استخدمت مواد كيميائية على درجة عالية من النقاوة، اما الأدوية فقد تم الحصول عليه بشكل نقي للغاية من معمل أدوية سامراء SDI والجدول (2-1) أدناه يوضح المواد الكيميائية المستعملة في البحث:

الجدول 2-1: المواد الكيميائية المستخدمة في البحث:

No.	Chemical Name	Molecular Formula	Molecular Weight (g\mol)	Company
1.	Ciprofloxacin	$C_{17}H_{18}FN_3O_3HCl$	367.81	معمل أدوية سامراء
2.	Cefdinir	$C_{14}H_{13}N_5O_5S_2 \cdot 3H_2O$	395.41	معمل أدوية سامراء
3.	Cefixime	$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$	507.44	معمل أدوية سامراء
4.	Copper Chloride Tetrahydrate	$CuCl_2 \cdot 4H_2O$	206.45	Fluka

5.	Cobaltous Chloride Hexahydrate	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	237.83	Fluka
6.	Nickel Nitrate Hexahydrate	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	290.81	Fluka
7.	Zinc Chloride Nonahydrate	ZnCl_2	136.286	Fluka
8.	Cadmium Chloride Nonahydrate	CdCl_2	183.411	Fluka
9.	Manganese Chloride Tetrahydrate	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	197	Fluka
10.	Ethanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	46.07	BDH
11.	Sodium Hydroxide	NaOH	40	Fluka
12.	Potassium Hydrogen Phthalate	KHC_8O_8	204.22	Fluka
13.	Phenolphthalein (ph.ph)	--	--	BDH
14.	Sodium Chloride	NaCl	58.44	Fluka
15.	Hydrochloric Acid	HCl	(37%, 1.19g\ml, 36.46g\mol)	Fluka
16.	Sodium Carbonate	Na_2CO_3	105.96	Fluka
17.	Dimethyl Formamide (DMF)	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	73.09	BDH

2.2 الأجهزة المستخدمة: Instrumentation

2.2.1 جهاز قياس الدالة الحامضية: pH-meter

استخدم جهاز من نوع (pH700 EUTECH Instrument) في قياسات الدالة الحامضية عند درجة حرارة مختلفة بعد معايرته بمحاليل معلومة البفر عند $pH=4$, $pH=7$, $pH=10$.

2.2.2 الحمام المائي: Shaker and Water Bath

أجريت القياسات المجهادية في درجات حرارة متنوعة وهي (318, 328 K) , (288, 298, 310) واستخدم جهاز المبرمج من نوع (Julabo SW23) والذي يحوي بداخله على حمام مائي لغرض ضبط درجات الحرارة وتنظيمها عند دراسة تأثيرها على استقرارية المعقدات.

2.2.3 ميزان حساس: Sensitive Balance

استخدم ميزان من نوع GR-200 بخمسة مراتب عشرية لوزن جميع المواد الكيميائية.

2.3 طرائق تحضير المحاليل الكيميائية: Preparation of Stock Solution

2.3.1 تحضير محلول (0.1M) كاربونات الصوديوم:

يوضع حوالي (6.0 غم) من كاربونات الصوديوم على زجاجة ساعة في فرن كهربائي درجة حرارته (110-140 °م)، وتُجفف المادة جيداً، ثم تُبرد إلى درجة حرارة المختبر بوضعها في مجفف زجاجي (Desiccator) لمدة نصف ساعة على الأقل، ثم يوزن (5.3 غم) من المادة الجافة، وتُنقل إلى بيكر، وتذاب بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (500 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول قياسي من كاربونات الصوديوم ذي تركيز (0.1M) قياسي، يُستفاد منه في معايرة حامض الهيدروكلوريك.

2.3.2 تحضير محلول (0.1M) حامض الهيدروكلوريك:

يتم في البداية الحصول على العيارية لحامض الهيدروكلوريك المركز الأصلي من موصفاته الفيزيائية والمتوفرة على العلبة الخاصة بالحامض (ذو النسبة المئوية 37% والكثافة النوعية 1.12) تم حساب تركيزه التقريبي البالغ (12.07M) بعد ذلك يُحضّر منه محلول تركيز (0.1M) باستخدام قانون التخفيف، إذ يتم سحب (8.28 مل) منه ويوضع في قنينة حجمية سعة (1000 مل) ويكمل إلى حد العلامة بالماء المقطر، ويُسح مع كاربونات الصوديوم (0.1M)، وباستخدام دليل الفينولفثالين لضبط عياريته (HCl) ومن ثم يُرج الحامض ويُحفظ في الثلاجة ليكون تركيزه (0.1M) جاهزاً للعمل.

2.3.3 تحضير محلول (0.1M) هيدروكسيد الصوديوم:

يحضر محلول منه بتركيز (0.1M) بوزن (4 غم) ويُنقل إلى بيكر، ويُذاب بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (1000 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول بتركيز تقريبي (0.1M).

2.3.4 تحضير محلول (0.1M) فثالات البوتاسيوم الهيدروجينية:

يحضر محلول قياسي منها بتركيز (0.1M) بوزن (5.3 غم) وتُنقل إلى بيكر، وتُذاب بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (250 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول قياسي من فثالات البوتاسيوم الهيدروجينية (KHP) ذي تركيز (0.1M) قياسي، يُستفاد منه في معايرة هيدروكسيد الصوديوم وباستخدام دليل الفينولفثالين.

2.3.5 تحضير (0.05M) محلول السيبروفلوكساسين:

يحضر محلول منه بتركيز (0.05M) بوزن (0.45976 غم) وتُنقل إلى بيكر، وتُذاب بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (25 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر، ويتم تحضيره آنياً عند كل استخدام.

2.3.6 تحضير (0.05M) محلول السيفدينير:

يحضر محلول منه بتركيز (0.05M) بوزن (0.49426 غم) وتُنقل إلى بيكر، وتُذاب بكميات متساوية باستخدام كل من حامض الهيدروكلوريك ومذيب (DMF) للحصول على أفضل إذابة للدواء، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (25 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة باستخدام هذين المذيبين ونسبة حجوم (50:50)، ويتم تحضيره آنياً عند كل استخدام.

2.3.7 تحضير (0.05M) محلول السيفيكسيم:

يحضر محلول منه بتركيز (0.05M) بوزن (0.6343 غم) وتُنقل إلى بيكر، وتُذاب بكمية قليلة من مذيب DMF، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (25 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالمذيب نفسه، ويتم تحضيره آنياً عند كل استخدام.

2.3.8 تحضير (0.05M) محاليل كلوريدات الفلزات (M^{+2}):

تم تحضير محاليل الأيونات الفلزية وهي (Mn^{+2} , Cd^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2}) وقد تم اختيار محاليل أملاح الفلزات على هيئة كلوريدات باستثناء النيكل على هيئة نترات وعلى درجة عالية من النقاوة وذلك لمنع حدوث تداخلات جانبية غير مرغوب بها. إذ يحضر محلول كلوريد الكوبلت (II) بتركيز (0.05M) بوزن (2.97287 غم) وتُنقل إلى بيكر، وتُذاب

بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (250 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر. وقد حضرت بقية المحاليل من أملاح كلوريدات النحاس والخرصين والكاديوم والمنغنيز والكروم ونترات النيكل باستخدام أوزان مناسبة من هذه الأملاح وبالطريقة المستخدمة نفسها في تحضير محلول كلوريد الكوبلت.

2.3.9 تحضير (2.5M) محلول كلوريد الصوديوم:

يحضر محلول منه بتركيز (2.5M) بوزن (14.61 غم) ويُنقل إلى بيكر، ويُذاب بكمية قليلة من الماء المقطر، ثم يُنقل إلى قنينة حجمية سعة (100 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر، يستفاد منه عند دراسة تأثير الشدة الأيونية.

2.3.10 تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=4):

يتم تحضير محلولين هما محلول خلات الصوديوم بتركيز (0.1M) ويحضر بوزن (0.82 غم) منها في قنينة حجمية سعة (100 مل)، أمّا المحلول الثاني فهو محلول حامض الخليك بتركيز (0.1M) فيحضر بسحب (0.58 مل) منه وتخفيفها إلى (100 مل)، بعد ذلك يؤخذ (9 مل) من محلول خلات الصوديوم وتمزج مع (41 مل) من محلول حامض الخليك وتنقل إلى قنينة سعة (100 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول بفر دالته الحامضية تساوي (pH=4) (Mohan 2003).

2.3.11 تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=7):

يتم تحضير محلولين هما محلول فوسفات الصوديوم أحادية الهيدروجين بتركيز (0.1M) ويحضر بإذابة (1.38 غم) منها في قنينة حجمية سعة (100 مل)، أمّا المحلول الثاني فهو محلول فوسفات الصوديوم ثنائية الهيدروجين بتركيز (0.1M) فيحضر بإذابة (2.68 غم) منها في قنينة حجمية سعة (200 مل)، بعد ذلك يؤخذ (39 مل) من محلول فوسفات الصوديوم أحادية الهيدروجين وتمزج مع (61 مل) من محلول فوسفات الصوديوم ثنائية الهيدروجين وتنقل إلى قنينة سعة (200 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول بفر دالته الحامضية تساوي (pH=7) (Mohan 2003).

2.3.12 تحضير محلول بفر دالته الحامضية (pH=10):

يتم تحضير محلولين هما محلول كربونات البوتاسيوم بتركيز (0.1M) ويحضر بإذابة (1.06 غم) منها في قنينة حجمية سعة (100 مل)، أمّا المحلول الثاني فهو محلول كربونات البوتاسيوم الهيدروجينية بتركيز (0.1M) فيحضر بإذابة (0.84 غم) منها في قنينة حجمية سعة (100 مل)،

بعد ذلك يؤخذ (27.5 مل) من محلول كاربونات البوتاسيوم وتمزج مع (22.5 مل) من محلول كاربونات البوتاسيوم الهيدروجينية وتنقل إلى قنينة سعة (200 مل)، ويُكَمَل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على بفر دالته الحامضية تساوي (pH=10) (Mohan 2003).

2.4 القياسات المجهادية: Potentiometric Measurements

2.4.1 معايرة جهاز قياس الدالة الحامضية:

إنَّ من مميزات جهاز قياس الدالة الحامضية (pH-Meter) الحديث الصنع والمستخدم في تجاربنا كافة بقدرته على قياس الدالة الحامضية المختلفة، فضلاً عن قياس درجة الحرارة أثناء القياس. ولأجل استخدام الجهاز بكفاءة يجب ضبطه أولاً عن طريق معايرته باستخدام ثلاثة محاليل بفر على الأقل (pH=4,7,10) قبل إجراء أية تجربة إذ يتم غسله بالماء المقطر جيداً وتجفيفه ثم يتم غمره في محاليل البفر المحضر سابقاً، وبالإستعانة بإعدادات الجهاز فإنَّ تطابق قيمة الـ pH المسجلة على شاشة الجهاز مع قيمة البفر المستخدم يعطي ثقة لعمل الجهاز بصورة صحيحة.

2.4.2 تحضير محاليل التفاعل:

لأجل تعيين ثوابت الاستقرار وحسابها لمثل هذه النوع من الدراسات عند تكوين المعقدات الثنائية بين الأدوية والأيونات الفلزية، فقد تم ذلك بتحضير ثلاثة محاليل قياسية وبالتسلسل الآتي:

- A) Free acid (A) (Acid Solution)
- B) Free acid + Ligand (A+L) (Drug or ligand Solution)
- C) Free acid + Ligand+ Metal (A+L+M) (Complex Solution)

ويتم تسحيح هذه المحاليل بالتتابع مع محلول قاعدة هيدروكسيد الصوديوم المستخدم وقياس التغير في الدالة الحامضية الناتج عن إضافة القاعدة إلى إنَّ نحصل على الطفرات الملائمة التي يحصل عندها تأين البروتونات لغرض حدوث عملية التعقيد بين الدواء والفلز، وبعد ذلك يتم استخدام نتائج هذه التسحيحات الثلاثة بين حجم القاعدة المضافة وقيم الدالة الحامضية للحصول على منحنيات التسحيح لكل أيون فلزي، ومن خلال الإزاحة الحاصلة بين منحنى التسحيح الجهدي لمحلول الحامض عن منحنى التسحيح الجهدي للدواء (الليكند) ($V_2 - V_1$) وأيضاً الإزاحة بين منحنى الدواء عن منحنى المحلول المحضر من الدواء والفلز (المعقد) ($V_3 - V_2$)، يتم حساب الفرق بالحجم بين المنحنيات الثلاثة عند قيم مختلفة لدالة الحامضية، تستخدم هذه الحجوم لحساب المتغيرات pL , $\bar{n}$, n_A ومنها يتم حساب ثوابت استقرارية الأدوية مع الأيونات الفلزية.

2.4.3 إجراء التسحيحات المجهادية:

بعد تحضير المحاليل الثلاثة الموضحة أعلاه وهي كل من محلول الحامض ومحلول الحامض مع الدواء (محلول الدواء) ومحلول الحامض مع الدواء مع الأيون الفلزي (محلول المعقد)، يتم إجراء القياسات المجهادية لهذه المحاليل الثلاثة وذلك برجها جيدا وتنقل إلى دورق مخروطي سعة (100 مل) وتوضع في حمام مائي لتستقر درجة حرارتها إلى (37°C) ويتم قياس الدالة الحامضية لها قبل البدء بالمعايرة، ثم البدء بالمعايرة مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، بإضافة كمية مقدارها (0.5 مل) لكل إضافة بواسطة ماصة الكترونية وبفارق زمني لا يقل عن (5 دقائق) بين كل إضافة وأخرى مع الرج المستمر خلال الإضافة باستعمال الحمام المائي المجهز بهزاز والمبرمج على (60 دورة في الدقيقة)، وتسجل قراءة الدالة الحامضية عند التأكد التام من تفاعل كل القاعدة المضافة وثبات قيمة الـ pH قبل الإضافة الجديدة، ويستمر بالإضافة إلى أن يتم الحصول على طفرة في الدالة الحامضية تشبه حرف S أو الوصول إلى (pH=12) وانتهاء التفاعل.

2.5 دراسة الظروف المثلى لتكوين المعقدات الدوائية:

2.5.1 دراسة تأثير التركيز لكل من الدواء والأيون الفلزي:

تم إجراء هذه الدراسة لمعرفة أفضل تركيز لكل من الدواء والأيون الفلزي إذ تم اختيار عدة تراكيز (0.01, 0.008, 0.006, 0.004, 0.002M) للدواء مقابل التراكيز الأتية للأيون الفلزي (0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 0.001M) على التوالي، وفي درجة حرارة (37°C)، وقد تم إنجاز هذه الدراسة وفقا للخطوات التالية:

1. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك (A):

يؤخذ (5 مل) من محلول حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، ليصبح تركيز الحامض بعد التخفيف يساوي (0.02M)، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى لهذا المحلول مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، وكما موضح سابقاً.

2. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك مع الدواء (A+L):

يحضر محلول مكون من إضافة (5 مل) حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) مع (1 مل) من الدواء تركيزه (0.05M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، وبذلك يكون تركيز حامض الهيدروكلوريك والدواء بعد التخفيف يساوي (0.02M)، (0.002M) على التوالي، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى لهذا المحلول الناتج مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، وكما موضح سابقاً.

3. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك مع الدواء مع الايون الفلزي (A+L+M):

يحضر محلول مكون من إضافة (5 مل) حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) مع (1 مل) من الدواء تركيزه (0.05M) مع (0.5 مل) من محلول الأيون الفلزي تركيزه (0.05M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، وبذلك يكون تركيز حامض الهيدروكلوريك والدواء والأيون الفلزي بعد التخفيف يساوي (0.02M)، (0.002M)، (0.001M) على التوالي، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، وكما موضح سابقاً.

بعدها تعاد هذه التسحيحات باستخدام الحجوم الآتية (2,3,4,5 ml) من الدواء للحصول على التراكيز الآتية (0.01,0.008,0.006,0.004,0.002) مقابل الحجوم الآتية (1,1.5,2,2.5 ml) من الأيون الفلزي للحصول على التراكيز (0.005,0.004,0.003,0.002,0.001) على التوالي. وتطبق هذه الطريقة على بقية الأيونات الفلزية لغرض اختيار أفضل تركيز لتكوين المعقدات.

2.5.2 دراسة تأثير درجة حرارة على تكوين المعقدات:

درس تأثير درجة الحرارة على تكوين المعقدات الدوائية وفي درجات حرارية مختلفة وقد تم اختيار خمس درجات حرارية وهي (288,298,310,318,328 K) لغرض دراسة تأثير درجة الحرارة على التعقيد وبالتالي الاستفادة منها في حساب الدوال الثيرموداينميكية والتي اجريت عند التركيز الأمثل لكل من الدواء والفلز (Drug=0.002M, $M^{+2}=0.001M$) وبطريقة العمل نفسها الموضحة في الفقرة السابقة لكن مع اختلاف درجات الحرارة وباستخدام الحمام المائي بعد ضبط الدرجة الحرارية وترك الحمام المائي ليستقر عند كل درجة حرارية لمدة نصف ساعة على الأقل قبل إجراء التجربة.

2.5.3 دراسة تأثير القوى الأيونية على تكوين المعقدات:

درس تأثير الشدة الأيونية على تكوين المعقدات الدوائية في قوى أيونية مختلفة وقد تم اختيار ثلاث قوى أيونية وهي (0.1, 0.3, 0.5 μ) وباستخدام محلول بتركيز (2.5M) من ملح كلوريد الصوديوم. إذ إن إضافة ملح خامل ليس له علاقة بالتفاعل إلى وسط التفاعل سيعمل على زيادة الشدة الأيونية لخليط التفاعل، وأن تراكيز كلوريد الصوديوم تساوي الشدة الأيونية لأن عدد الشحنات الأيون السالب والموجب له تساوي واحداً وحسب المعادلة الآتية(الدباغ 1987):

$$\mu = 1/2 \sum C_i Z_i^2$$

إذ أن: μ = تمثل الشدة الأيونية للمحلول، C_i = تركيز المحلول مول/ لتر، Z_i = تكافؤ أو شحنة الأيون، Σ = المجموع الكلي لحاصل ضرب تراكيز الأيونات ضرب مربع شحنة الأيون.

وقد تم إنجاز هذه الدراسة عند تركيز الأفضل للدواء والأيون الفلزي (Drug = 0.002M, $M^{+2} = 0.001M$) وبدرجة حرارة (37°C) ووفقاً للخطوات الآتية:

1. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك (A) وبوجود كلوريد الصوديوم:

يحضر محلول مكون من إضافة (5 مل) من محلول حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) مع (1 مل) من محلول كلوريد الصوديوم تركيزه (2.5M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، ليصبح تركيز الحامض وكلوريد الصوديوم بعد التخفيف يساوي (0.02M)، (0.1M) على التوالي، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى لهذا المحلول الناتج مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، وكما موضح سابقاً.

2. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك مع الدواء 1 (A+L) وبوجود كلوريد الصوديوم:

يحضر محلول مكون من إضافة (5 مل) حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) مع (1 مل) من محلول كلوريد الصوديوم تركيزه (2.5M) مع (1 مل) من الدواء تركيزه (0.05M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، وبذلك يكون تركيز حامض الهيدروكلوريك وكلوريد الصوديوم والدواء بعد التخفيف يساوي (0.02M)، (0.1M)، (0.002M) على التوالي، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى لهذا المحلول الناتج مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M)، وكما موضح سابقاً.

3. تسحيح محلول حامض الهيدروكلوريك مع الدواء مع الأيون الفلزي (A+L+M) وبوجود كلوريد الصوديوم:

يحضر محلول مكون من إضافة (5 مل) حامض الهيدروكلوريك تركيزه (0.1M) مع (1 مل) من محلول كلوريد الصوديوم تركيزه (2.5M) مع (1 مل) من الدواء تركيزه (0.05M) مع (0.5 مل) من محلول الأيون الفلزي تركيزه (0.05M) ويوضع في قنينة حجمية سعة (25 مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، وبذلك يكون تركيز حامض الهيدروكلوريك وكلوريد الصوديوم والدواء والأيون الفلزي بعد التخفيف يساوي (0.02M)، (0.1M)، (0.002M)، (0.001M) على التوالي، ثم يتم بعدها إجراء التسحيح الجهدى مع هيدروكسيد الصوديوم تركيزه (0.1M).

ثم تعاد الخطوات نفسها عند القوى الأيونية الأخرى (0.3, 0.5 μ) بإضافة الحجوم (3, 5 ml) بدلاً من الحجم (1 ml). وتعاد جميع هذه الخطوات عند دراسة تأثير القوى الأيونية على تكوين بقية المعقدات وبالطريقة العمل نفسها المبينة أعلاه.

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

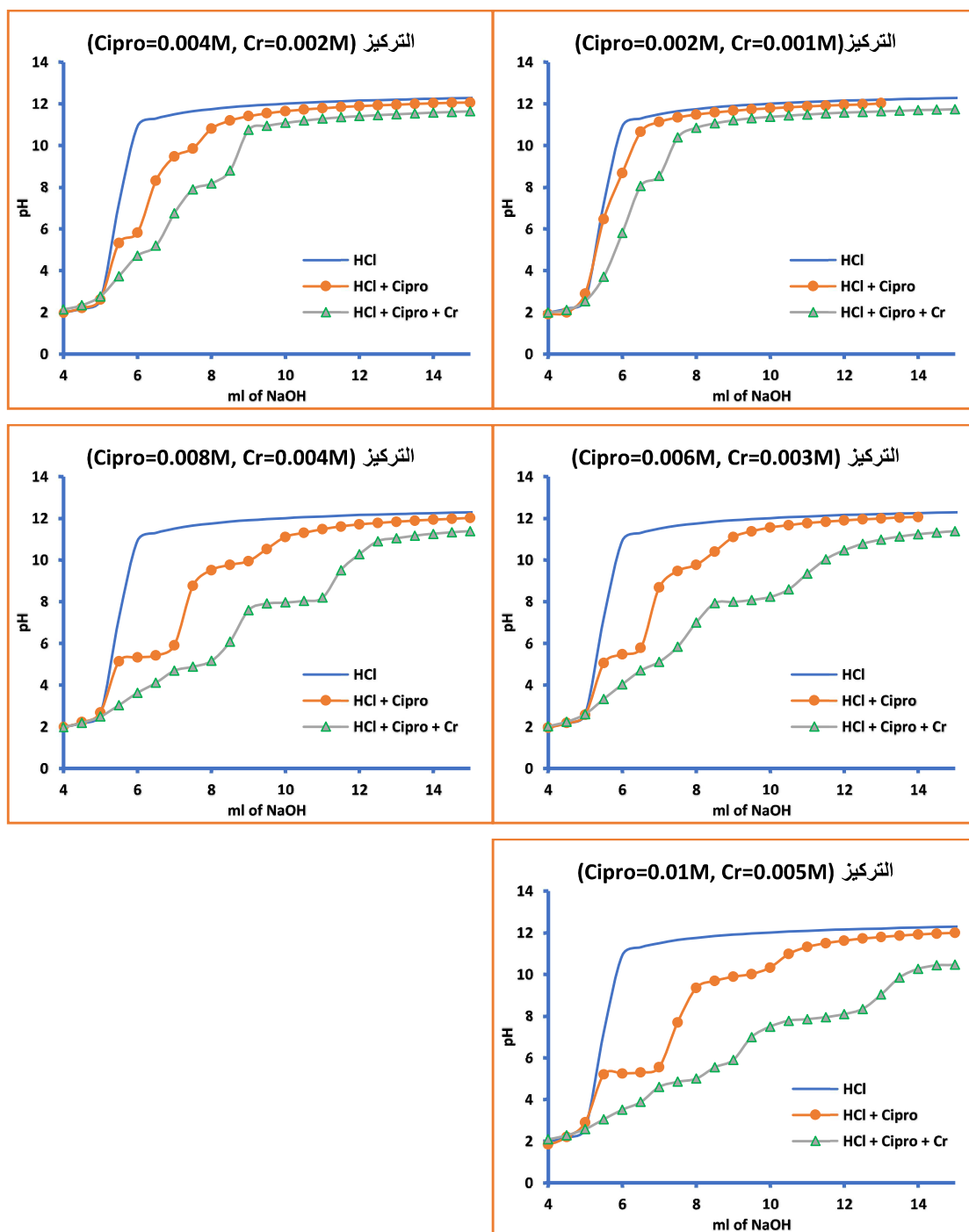
3. النتائج والمناقشة: Results and Discussion

إنَّ تكوين المعقدات الفلزية أصبح يمثل دوراً أساساً وفعالاً في مجالات عديدة منها الطبية والبيولوجية، فلا عجب أنَّ نرى في الأدبيات اهتماماً بالغاً من الباحثين في مجال دراسة المعقدات ولاسيما باستخدام المركبات الدوائية كليكندات مع الأيونات الفلزية (Naggar et al. 2018)، وبسبب هذا التوجه الحديث لمثل هذا النوع من الدراسات المتعلقة بدراسة معقدات المركبات الدوائية، فقد اشتملت هذه الدراسة على التوسع في هذا المجال والإسهام في زيادة المعرفة العلمية من خلال تطبيق هذا النوع من الدراسة على ثلاثة من أدوية المضادات الحيوية الشائعة الاستعمال وهي أدوية السيبروفلوكساسين والسيفدينيير والسيفيكسيم. إذ إنَّ المتصفح للأدبيات يجد فيها اهتماماً كبيراً لهذه المركبات ولكن الشيء الذي يميز هذا العمل هو أننا لم نجد وبقدر اجتهادنا ومتابعتنا للأدبيات دراسة هذه الأدوية في مجال تكوين معقدات السائلة من خلال مفاعلتها مع سبعة من الأيونات الفلزات الانتقالية وباستخدام تقنية التسحيح المجهادية. وقد عملنا في هذا البحث على إيجاد أفضل الظروف الملائمة لتكوين المعقدات الدوائية الناتجة من تفاعل هذه الأدوية مع عدد من أيونات الفلزات الانتقالية المتواجدة في الأنظمة الحيوية مثل (Zn^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2} , Cu^{+2}) والتي لها القدرة على الارتباط بالمواقع الفعالة الموجودة في جزيئات البروتينات والأنزيمات. إذ إنَّ دراسة أنظمة الاتزان الناتجة عن تكوين المعقدات يمكن أن تزود الباحثين بنماذج مفيدة تساعد في تفسير وتوضيح دور وفعل الأيونات الفلزية عند تواجدها على المواقع الفعالة في تراكيب هذه المركبات لاسيما في التطبيقات الطبية والذي يجعل هذا النوع من الدراسات ذا أهمية كبيرة في هذا المجال من المعرفة.

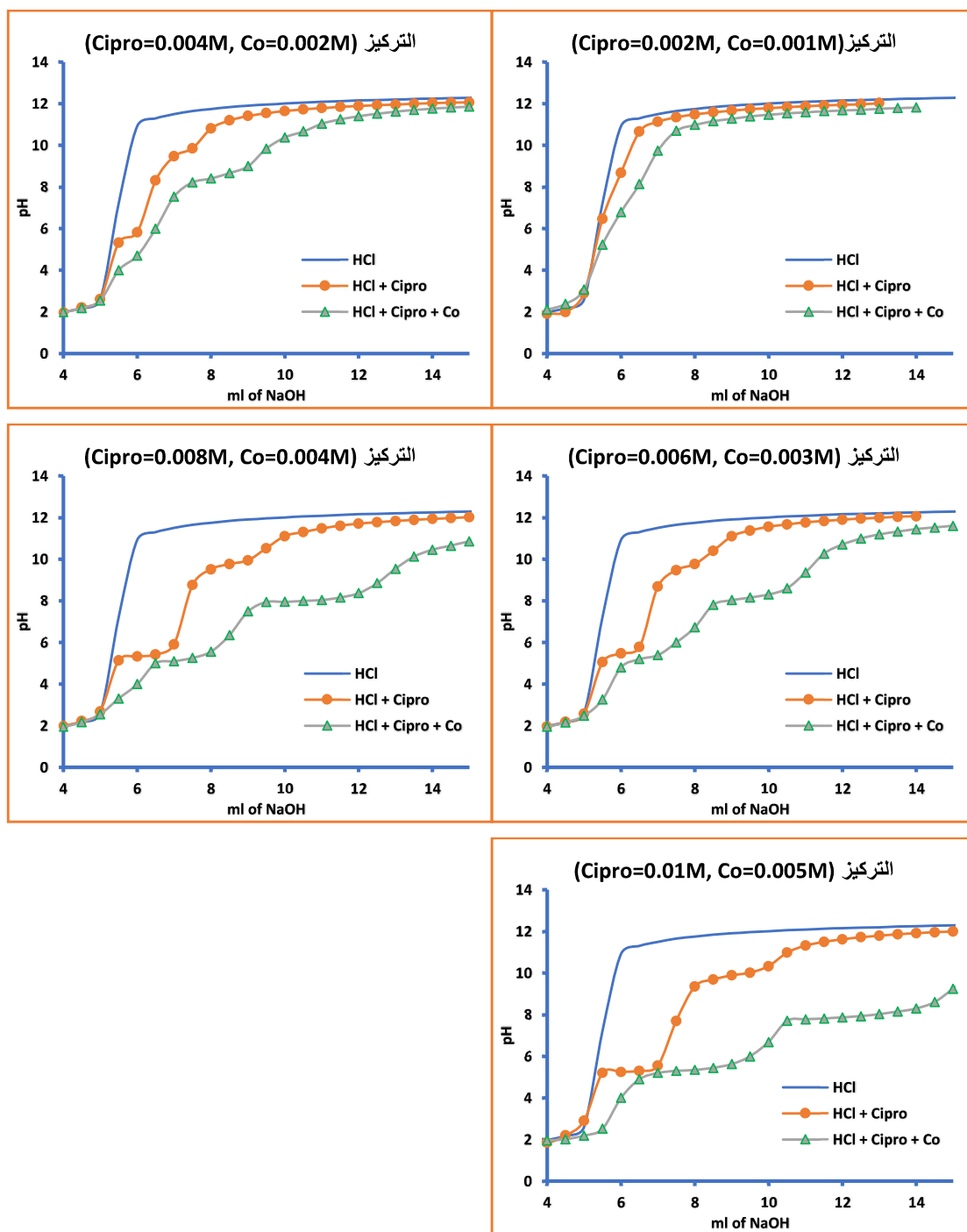
ولذلك فقد تم في هذا البحث دراسة حساب ثوابت الاستقرارية للمعقدات الدوائية باستخدام تقنية التسحيح الجهدى وأنَّ العوامل التي تم دراستها تركزت على كل من تأثير التركيز وتأثير درجة الحرارة وتأثير القوة الأيونية وقد تم اختيار هذه الظروف للتحقيق أفضل تداخل بين الأدوية قيد الدراسة والأيونات الفلزية من جانبين: الأول هو تحديد أفضل استفادة من الدواء عن طريق إبقائه أطول فترة ممكنة داخل جسم الكائن الحي قبل تحلله فضلاً عن تجنب أو تقليل التأثيرات الجانبية التي يمكن أن يحدثها الدواء، والجانب الثاني: هو التركيز على توفير أفضل الظروف البيئية لخرن المعقدات الناتجة. ولقد أُنجزت هذه الدراسة من خلال إنجاز تسحيحات لثلاثة محاليل بشكل متتابع من خلال إضافة قاعدة قوية مثل هيدروكسيد الصوديوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم إلى هذه المحاليل والتي تشمل: أولاً: محلول الحامض القوي، ثانياً: محلول الحامض القوي مع الدواء، ثالثاً: محلول الحامض القوي مع الدواء مع الفلز. وكل هذه المحاليل تسحح عند تركيز ودرجة حرارة وشدة أيونية معينة وفي مدى واسع من الدالة الحامضية.

3.1 دراسة تأثير التركيز على تكوين المعقدات الدوائية:

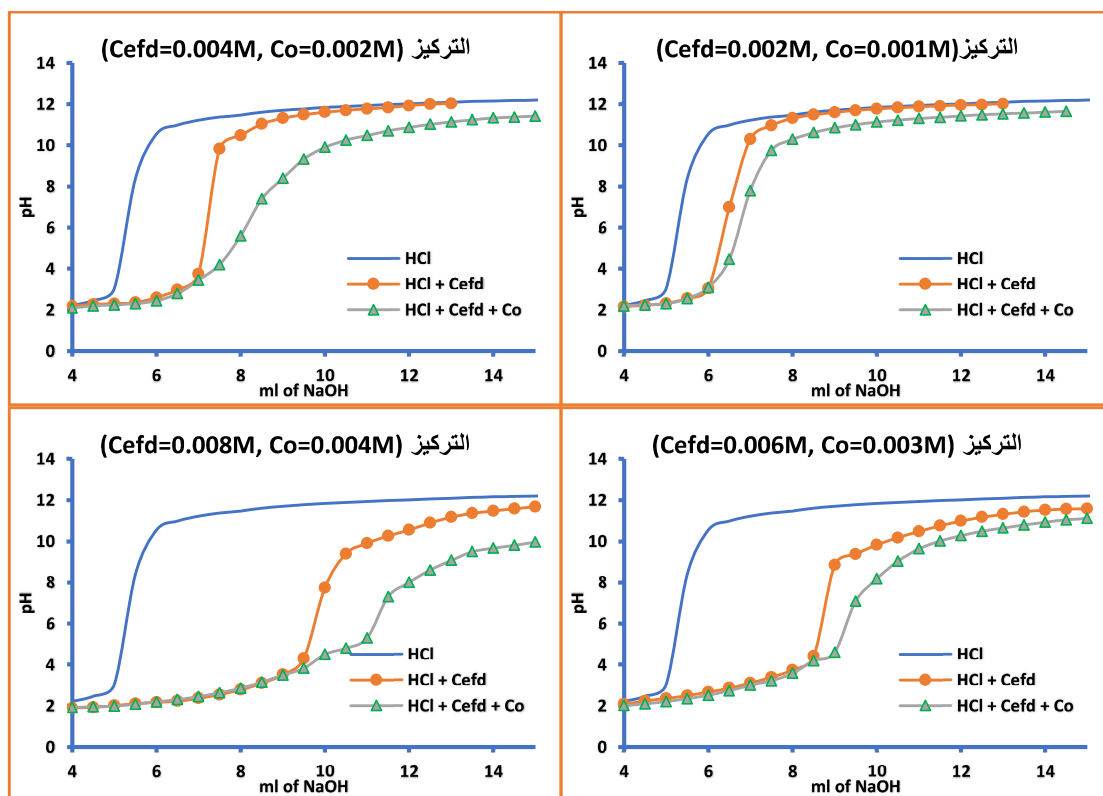
لأجل دراسة تأثير التركيز على تكوين المعقدات الدوائية وبعد إجراء مجموعة من الاختبارات الأولية تم اختيار خمسة تراكيز لتكون المعقدات مع الأدوية قيد الدراسة، وبنسبة ثابتة بين تركيز الدواء والفلز (1:2) (دواء:فلز) والتراكيز هي ($\text{Drug} = 0.002, 0.004, 0.006, 0.008, 0.01\text{M}$) مع الفلزات السبعة بالتراكيز ($\text{M} = 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005\text{M}$) على التوالي، مع إهمال نتيجة التركيز (0.01M) لدوائي السيفدينيير والسيفيكسيم بسبب حدوث ترسيب للفلز عند التراكيز العالية ولنفس السبب تم اختيار هذه النسبة. وأجريت التسحيحات اللازمة لها مقابل هيدروكسيد الصوديوم عند درجة حرارة ثابتة وهي 37°C ، وقد تم توضيح منحنيات التسحيح الجهدية لسيبروفلوكساسين مع كلوريد الكروم وكلوريد الكوبلت ولسيفدينيير مع كلوريد الكوبلت ونواتر النيكل ولسيفيكسيم مع كلوريد المنغنيز وكلوريد الكروم في عدة تراكيز بالأشكال البيانية (1-3)، (2-3)، (3-3)، (4-3)، (5-3)، (6-3) الآتية:



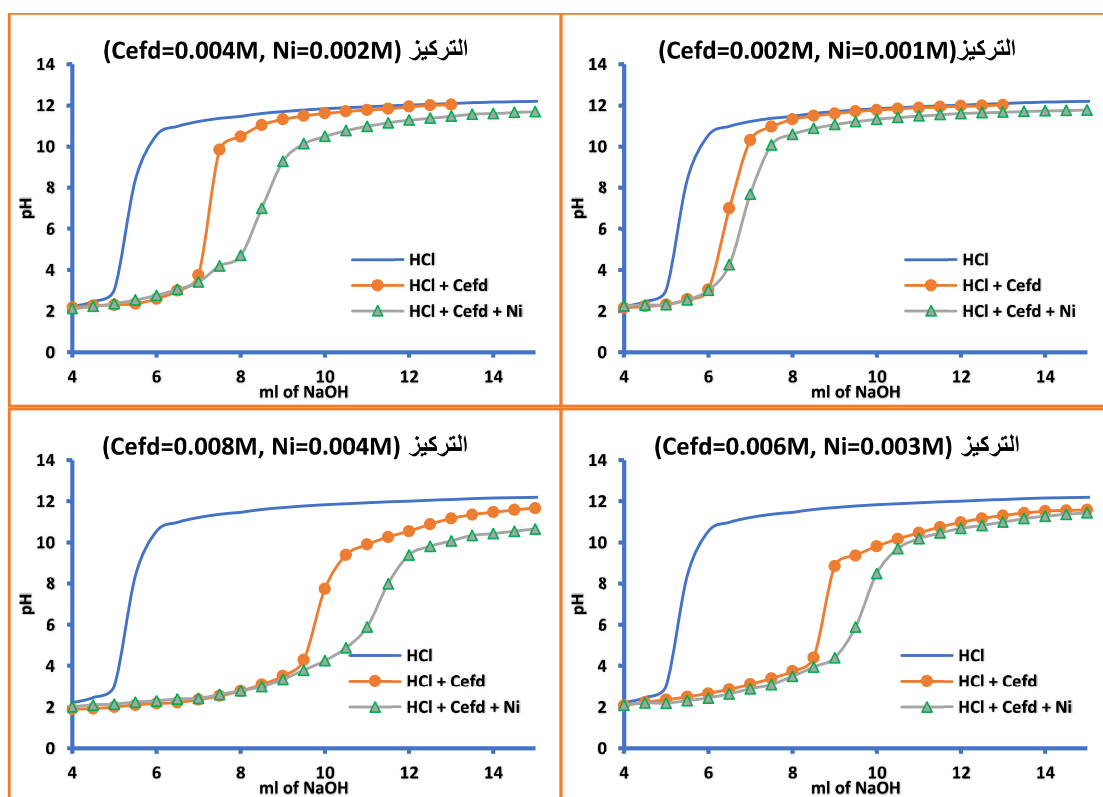
الشكل 1-3: تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكروم) وعند درجة حرارة 37°C.



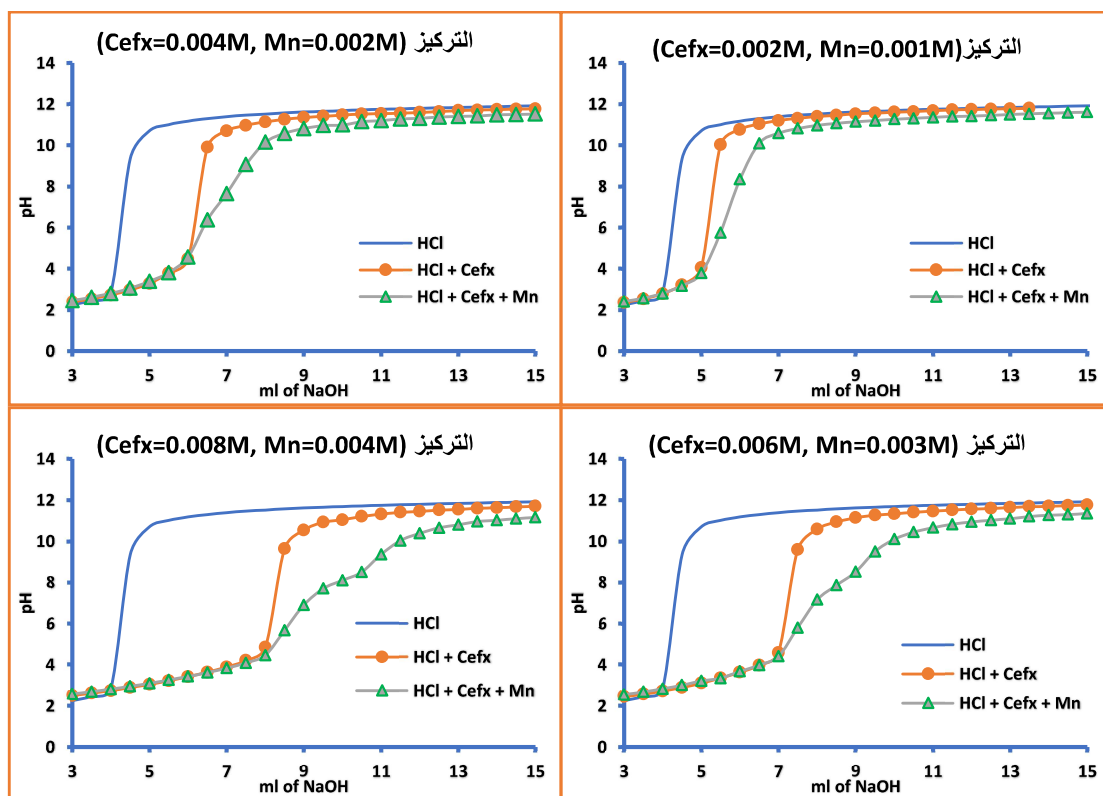
الشكل 2-3: تأثير تغير تراكيز متفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكوبلت) وعند درجة حرارة 37°C.



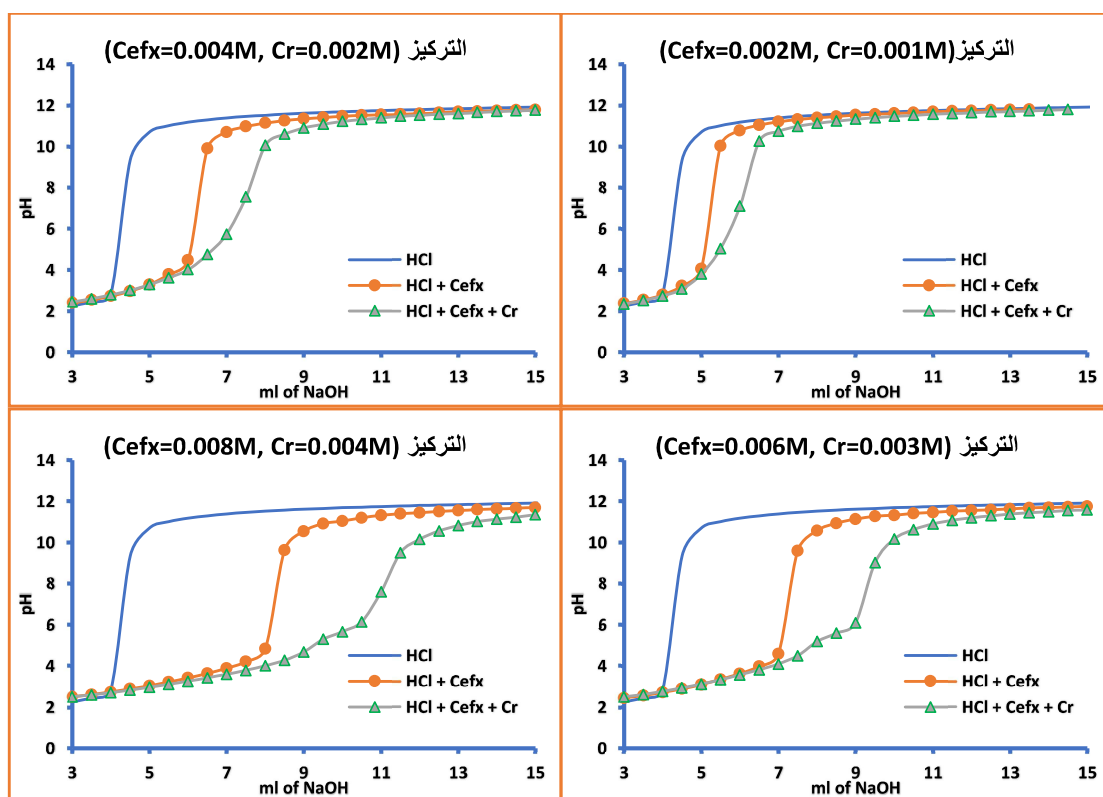
الشكل 3-3: تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينير و(السيفدينير مع كلوريد الكوبلت) وعند درجة حرارة 37°C .



الشكل 3-4: تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينير و(السيفدينير مع نترات النيكل) وعند درجة حرارة 37°C .



الشكل 5-3: تأثير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد المنغنيز) وعند درجة حرارة 37°C.



الشكل 6-3: تأثير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد الكروم) وعند درجة حرارة 37°C.

من خلال ملاحظة منحنيات التسحيح الجهدى لمعقدات الأدوية مع الأيونات الفلزية نجد أن:

1. إن منحنيات دواء السيبروفلوكساسين توجد بدالة حامضية أوطأ من مستوى منحنى الحامض، وهذا الابتعاد بين المنحنيين يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH = 6$ عندما يكون التركيز $(0.002M)$ أو يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH = 2$ عند التراكيز الأخرى. وكذلك نلاحظ أن هناك تباعداً بين منحنى الدواء والمعقد يبدأ من دالة حامضية تتراوح بين $pH = 4 - 6$ عندما يكون تركيز الدواء $(0.002M)$ ولجميع الأيونات الفلزية باستثناء أيوني النحاس والكروم إذ لوحظ أن المدى لهذه الأيونات يتراوح بين $pH = 2 - 3$ ، في حين يحصل التباعد عند بقية التراكيز ولجميع الأيونات الفلزية عند دالة حامضية أوطأ تتراوح بين $pH = 2 - 3$.
2. إن منحنيات دواء السيفدينير أيضاً توجد بدالة حامضية أوطأ من مستوى منحنى الحامض أيضاً، وهذا الابتعاد بين المنحنيين يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH = 2$. وكذلك نلاحظ أن منحنيات التسحيح الجهدى للمعقدات توجد بدالة حامضية أوطأ من مستوى منحنى الدواء إذ يلاحظ أن التباعد بين منحنى الدواء والمعقد يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH = 3$ عند جميع التراكيز ولجميع الأيونات الفلزية.
3. إن منحنيات دواء السيفيكسيم توجد بدالة حامضية أوطأ من مستوى منحنى الحامض أيضاً، وهذا الابتعاد بين المنحنيين يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH \approx 4$ ، كما نلاحظ أنه بزيادة تركيز دواء السيفيكسيم يزداد ابتعاد منحنى الدواء عن منحنى الحامض. وكذلك نلاحظ أن منحنيات التسحيح الجهدى للمعقدات توجد بدالة حامضية أوطأ من مستوى منحنى الدواء وهذا الابتعاد بين منحنى الدواء والمعقد يبدأ من دالة حامضية تبلغ $pH \approx 3.5$ عند جميع التراكيز ولجميع الأيونات الفلزية.
4. يدل ابتعاد منحنى الأدوية قيد الدراسة عن منحنى الحامض الى بدأ عملية تحرر أيونات الهيدروجين من الدواء، كما يلاحظ أنه بزيادة تركيز الأدوية يزداد ابتعاد منحنى الدواء عن منحنى الحامض بصورة أكثر وضوحاً نتيجة لزيادة عدد أيونات الهيدروجين المتأينة من جزيئات الدواء مع زيادة تركيز الدواء.
5. يدل ابتعاد منحنى المعقدات عن منحنى الأدوية الى بدأ حدوث عملية التعقيد بين الدواء والأيون الفلزي بعد هذا المدى من الدالة الحامضية، ويزداد هذا التباعد لكل التراكيز تدريجياً بين كل من منحنى الدواء ومنحنى المعقد كلما زاد حجم القاعدة المضافة حتى يتم الوصول إلى مرحلة معينة يلاحظ عندها اقتراب المنحنيين وانتهاء التفاعل بين الدواء والفلز، ويحدث ذلك نتيجة تكوين معقد يحتوي على مجاميع الهيدروكسيد (OH) إذ أن تركيز مجاميع الهيدروكسيد تزداد

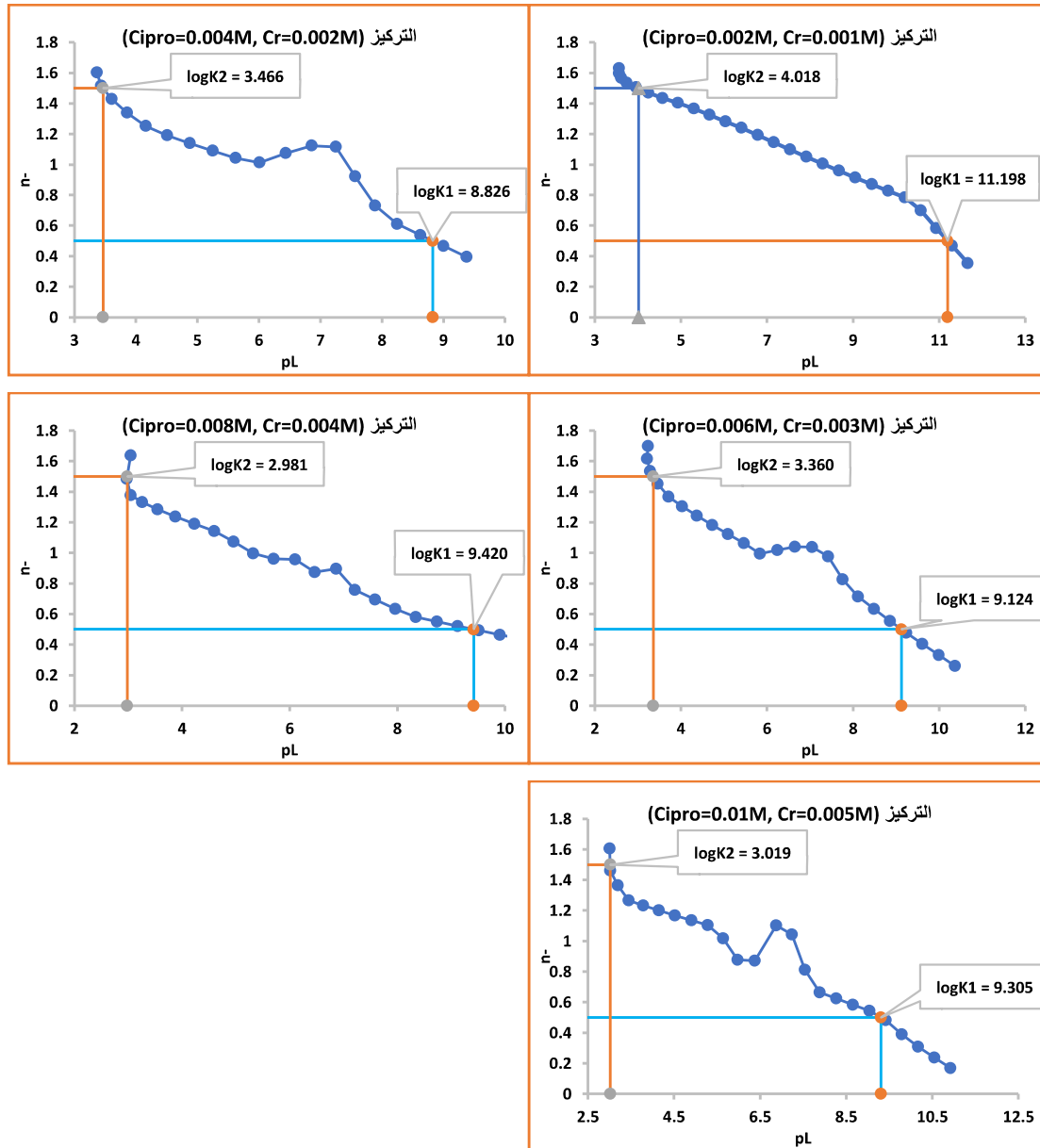
بزيادة قيمة pH للوسط وبالتالي يحدث ترسيب للمعقد، إذ أنَّ الغاية من جعل وسط التفاعل حامضياً يهدف لمنع تكوين أصناف OH وبالتالي منع تحلل المعقد أو ترسيبه.

6. يبدو من خلال ملاحظتنا لمنحنيات التسحيح الجهدى لجميع الأيونات المدروسة، حدوث أفضل عملية تناسق بين الدواء والفلز هو عند أقل تركيز للدواء والفلز ($Drug=0.002M$ ، $M^{+2}=0.001M$) نتيجة لانطباق منحنيات الدواء والأيون الفلزي عند دالة حامضية قليلة (في الوسط الحامضي) ثم ابتعادهما مع استمرار عملية التسحيح (في الوسط المتعادل إما أقل أو أكثر بقليل) ثم يصلان إلى نقطة انطباقهما مرةً أخرى نتيجة زيادة مجاميع الهيدروكسيد في المحلول التي تزداد مع زيادة الدالة الحامضية (في الوسط القاعدي).

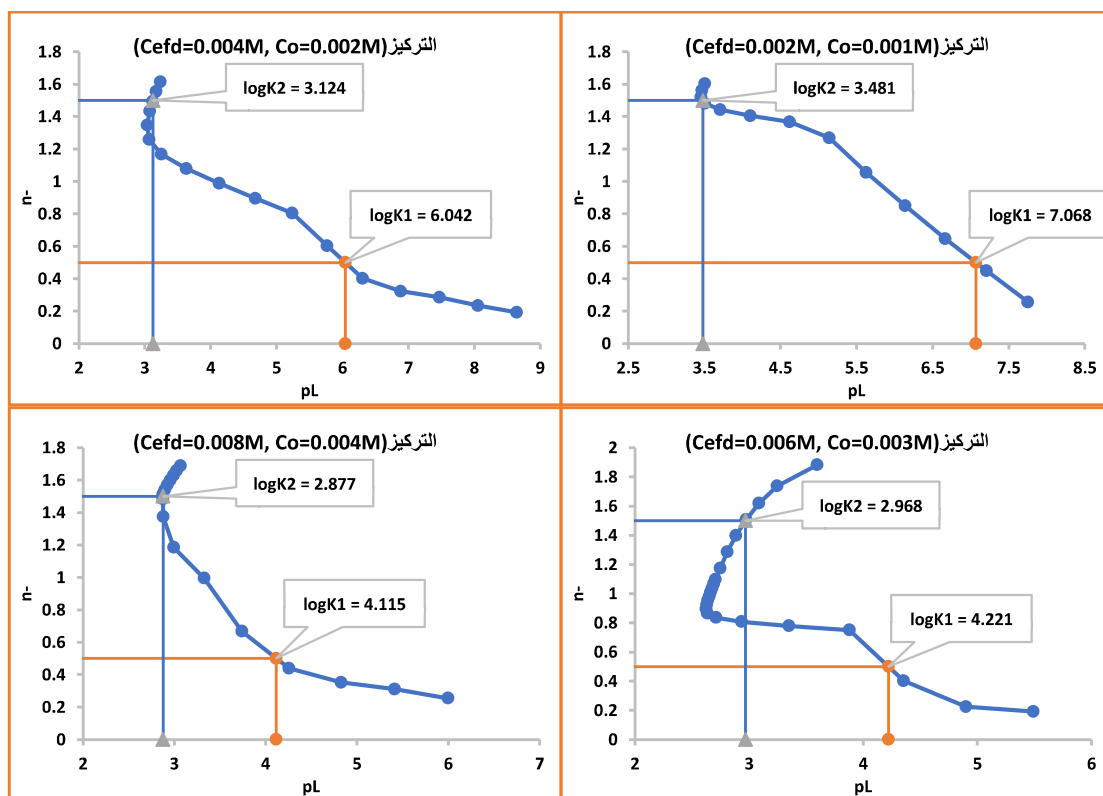
بعد ذلك استخدمت الرسوم البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى بين قيم الدالة الحامضية مقابل حجم القاعدة المضافة للأدوية قيد الدراسة مع الأيونات الفلزية السبعة عند تراكيز مختلفة في حساب قيم معدل عدد البروتونات n_A وقيم دالة التكوين $\bar{n}$ وقيم الأس الليكند الحر pL باستخدام المعادلات (11)، (13)، (15) الموجودة في الفقرة (1.9) من الجزء النظري، أدرجت المعلومات المستنتجة من التسحيحات الجهدى لدواء السيبروفلووكساسين مع أيون الكروم ولدواء السيفدينيير مع أيون الكوبلت ولدواء السيفيكسيم مع أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة في الجداول (م-1)، (م-2)، (م-3) المبينة جميعها في الملحق. وعند التدقيق في هذه النتائج نجد أنَّ من الواضح أنَّ للتركيز تأثيراً كبيراً على قيمة التداخل بين الدواء والأيون الفلزي، إذ إنَّ قلة التركيز للمتفاعلات يزيد من قوة التداخل بين الفلز والدواء وهذا الكلام ينطبق في حالة التراكيز المخففة أي عندما يكون التداخل ما بين الدواء كليكند والأيونات الفلزية سهل وغير معاق نتيجة التنافس الحاصل بين الأيونات الناتج عن زيادة تركيز المتفاعلات، إذ إنه عند التراكيز العالية يقل مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيمة pL لكل التراكيز فمثلاً لمعقد السيبروفلووكساسين مع أيوني النيكل والنحاس لوحظ أنه بزيادة تركيز الدواء والفلز تعذر حساب قيمة pL بعد الدالة الحامضية $pH = 6$ ، وايضاً من ملاحظة الجدول (م-3) لمعقد السيفيكسيم مع أيون المنغنيز نلاحظ أنه بزيادة تركيز الدواء والفلز يقل هذا المدى وهذا الشيء يدل على انتهاء تركيز الدواء بعد هذا المدى من الدالة الحامضية. بعد الانتهاء من حساب قيم كل من n_A و $\bar{n}$ و pL ، تم رسم العلاقة بينهما من أجل حساب قيم ثابت الاستقرار للمعقدات، إذ إنَّ هناك العديد من طرائق الحسابية والمستمدة من الباحثين في حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات من البيانات التجريبية، ومن أكثر الطرائق شيوعاً والمعمول بها بكثرة هي طريقة النصف تكاملية وطريقة الرسم الخطي وطريقة الحساب النقطية وكما مبينه أدناه:

3.1.1 الطريقة النصف تكاملية:

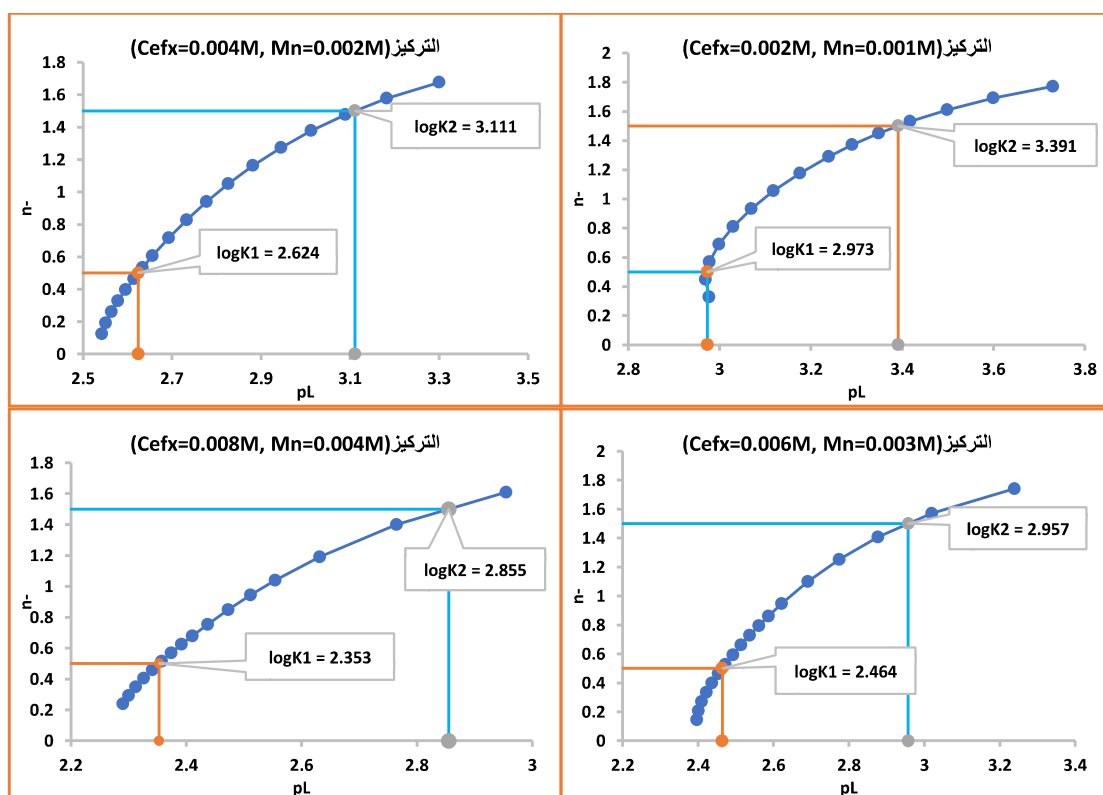
يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق رسم منحنيات تعرف بمنحنيات التكوين (Formation Curve)، والتي يتم الحصول عليها من خلال رسم قيم $\bar{n}$ مقابل قيم pL ، إذ إنَّ قيمة pL عندما $\bar{n} = 0.5$ تمثل قيمة $\log K_1$ وقيمة pL عندما $\bar{n} = 1.5$ تمثل $\log K_2$ إنَّ وجد. وتم توضيح منحنيات التكوين مع قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعقد السيبروفلوكساسين مع أيون الكروم ولمعقد السيدينير مع أيون الكوبلت ولمعقد السيدينير مع أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة في الأشكال البيانية (3-7)، (3-8)، (3-9) على التوالي والمبينة أدناه:



الشكل 3-7: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.



الشكل 3-8: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينيير) والمعدن (السيفدينيير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.

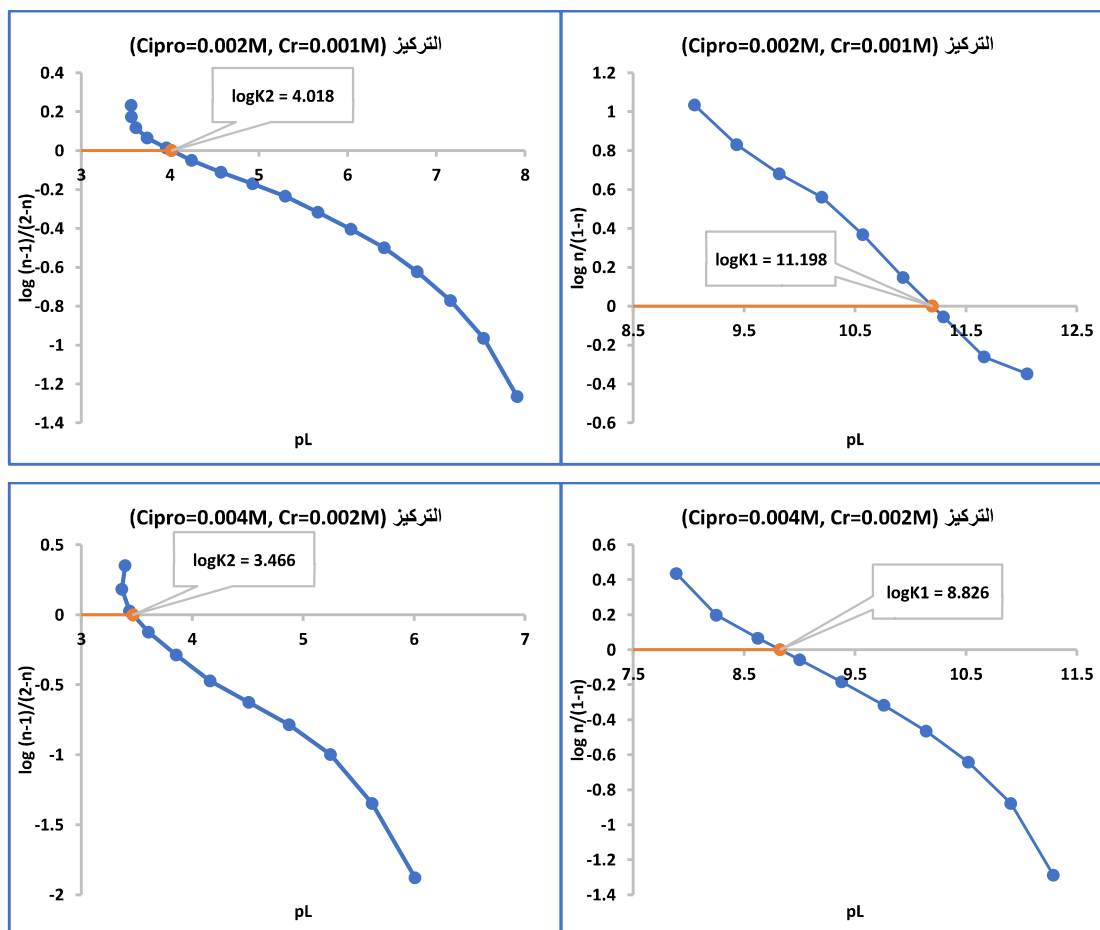


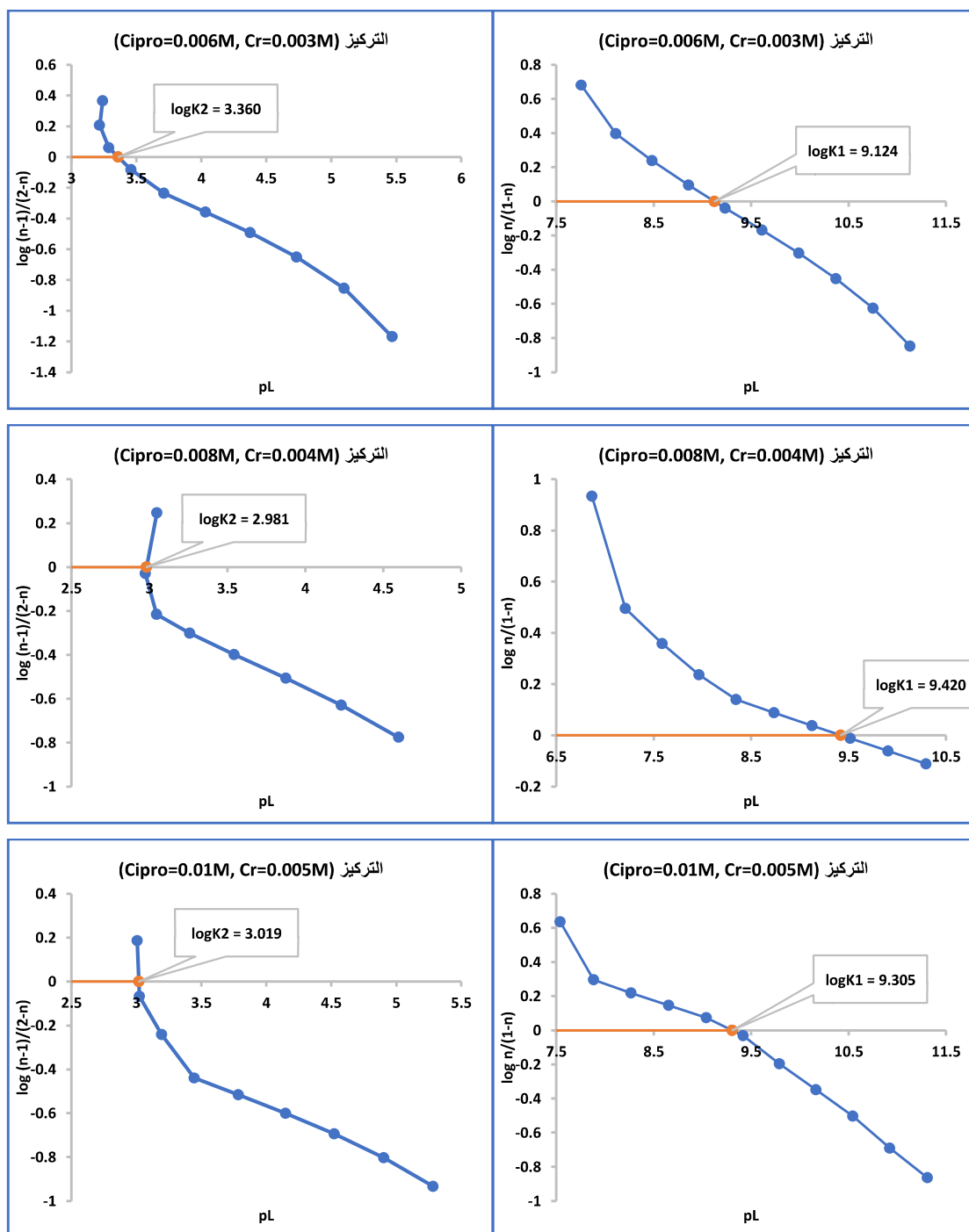
الشكل 3-9: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون المنغنيز) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.

وتم التحقق من مدى دقة وصحة هذه القيم التي تم الحصول عليها بواسطة طريقة أخرى وهي طريقة الرسم الخطي.

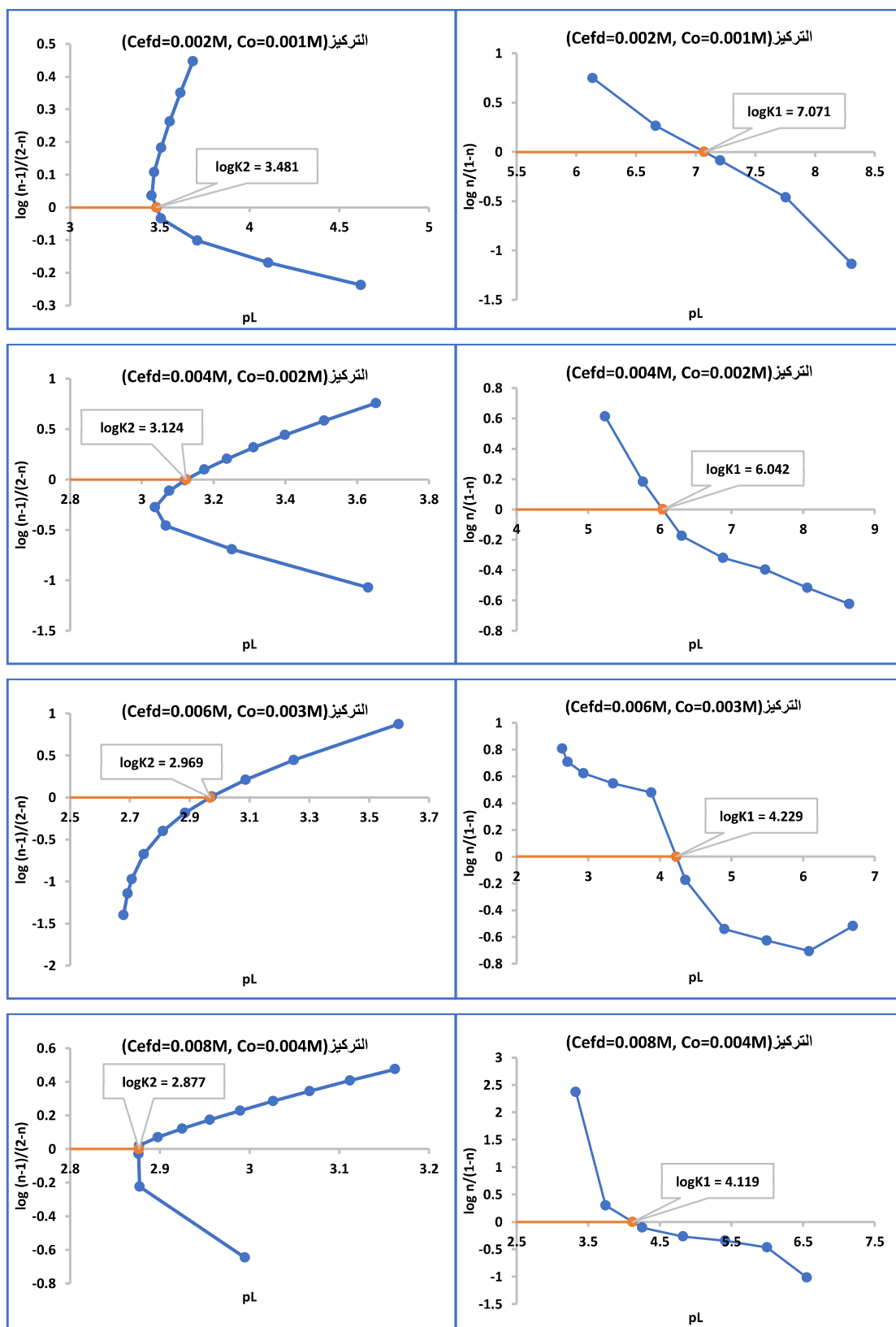
3.1.2 طريقة الرسم الخطي:

يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق تطبيق المعادلات (16)، (17) المذكورة في الفقرة (1.9)، ومن خلال رسم قيم $\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}}$ مقابل pL وعندما تكون قيمة $\log \frac{\bar{n}}{1-\bar{n}}$ تساوي صفراً نحصل على $\log K_1$ ، أو رسم قيم $\log \frac{\bar{n}-1}{2-\bar{n}}$ مقابل pL وعندما تكون قيمة $\log \frac{\bar{n}-1}{2-\bar{n}}$ تساوي صفراً نحصل على $\log K_2$ إن وجد. وتم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعدد السيبروفلوكساسين مع أيون الكروم ولمعدد السيدينير مع أيون الكوبلت ولمعدد السيبيكسيم مع أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة في الأشكال البيانية (3-10)، (3-11)، (3-12) على التوالي والمبينة ادناه:

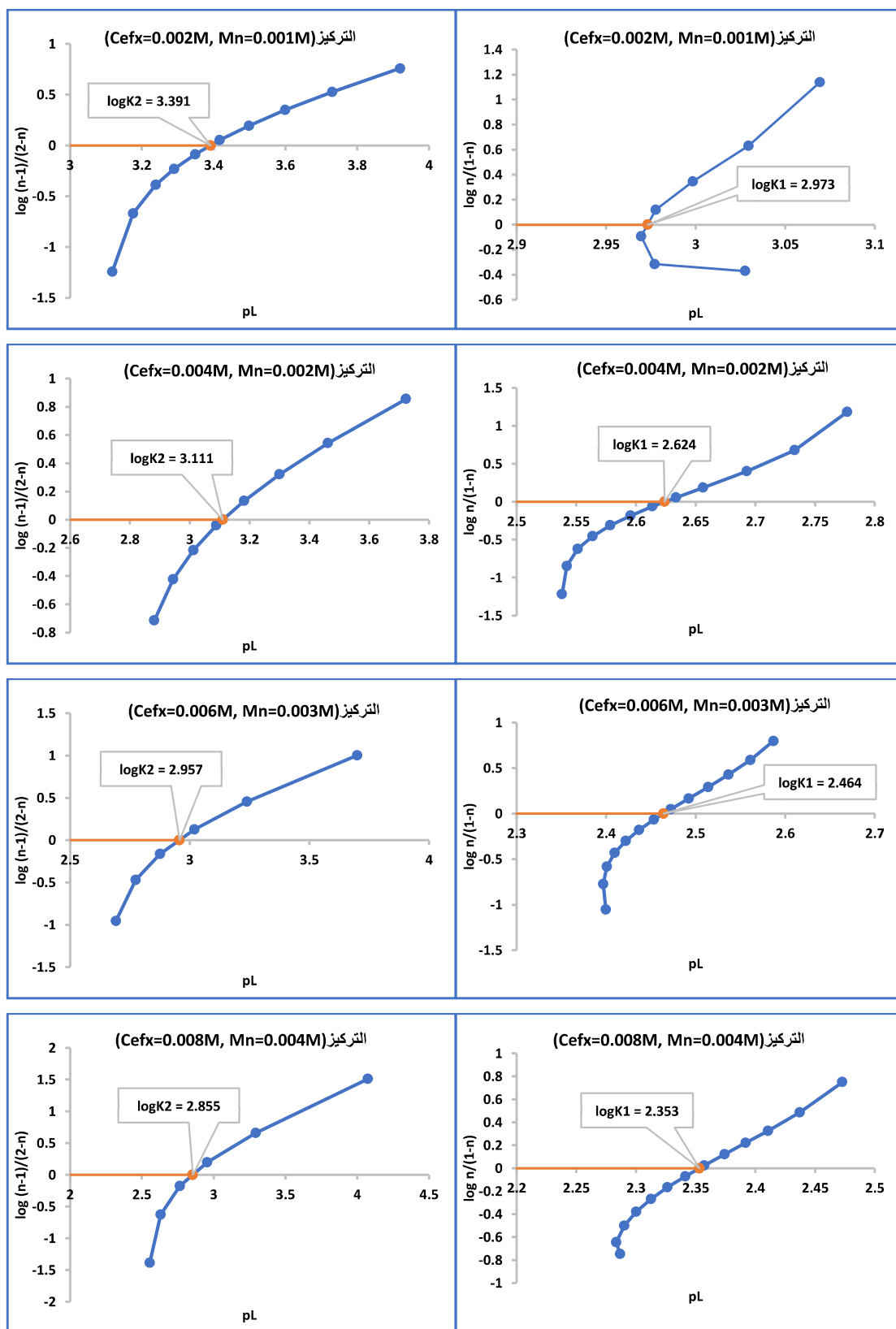




الشكل 10-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.



الشكل 11-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات ودرجة حرارة 37°C .



الشكل 12-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم) + أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C.

وكانت هذه القيم في حالة في انسجام وتوافق جيدة مع القيم التي تم الحصول عليها بطريقة السابقة. وتم التحقق من مدى دقة هذه القيم وصحتها التي تم الحصول عليها بواسطة طريقة أخرى وهي طريقة الحساب النقطية.

3.1.3 طريقة الحساب النقطية:

يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق استخدام معادلتني (18)، (19) المذكورة في الفقرة (1.9)، إذ يمكن حساب ثابت الاستقرار عن طريق التعويض المباشر لقيم $\bar{n}$ و pL في هذه المعادلات لنحصل على عدة قيم $\log K$ ومن ثم يؤخذ معدل هذ القيم للحصول على قيمة معدل ثابت الاستقرار $\log K$. وقد تم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعقد السيبروفلوكساسين مع أيون الكروم ولمعقد السيفدينير مع أيون الكوبلت ولمعقد السيفيكسيم مع أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة في الجداول (م-4)، (م-5)، (م-6) على التوالي والمبينة جميعها في الملحق.

وبعد الحصول على قيم ثوابت الاستقرار بالطرائق الثلاثة وجد أنَّ الاختلاف في قيم ثوابت الاستقرار بين طريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي هو أقل من (0.005) وحدة ثابت استقرار، لذلك أُدرجت المعلومات المستنتجة من دراسة تأثير التركيز بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي سوياً وبطريقة الحساب النقطية لمعقدات السيبروفلوكساسين في الجدولين (3-1)، (3-2) ولمعقدات السيفدينير في الجدولين (3-3)، (3-4) ولمعقدات السيفيكسيم في الجدولين (3-5)، (3-6) على التوالي والمبينة ادناه:

الجدول 1-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السبيروفلوكساسين عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	11.198	4.018	15.216	7.179	2.787
	0.004	8.826	3.466	12.292	5.360	2.546
	0.006	9.124	3.360	12.484	5.764	2.715
	0.008	9.420	2.981	12.402	6.439	3.160
	0.01	9.305	3.019	12.324	6.285	3.082
Mn	0.002	5.800	3.930	9.729	1.870	1.476
	0.004	4.225	4.157	8.382	0.067	1.016
	0.006	4.686	4.406	9.093	0.280	1.064
	0.008	4.720	4.867	9.587	-0.147	0.970
	0.01	5.027	3.085	8.112	1.942	1.629
Co	0.002	6.511	3.445	9.955	3.066	1.890
	0.004	8.560	3.145	11.705	5.415	2.722
	0.006	7.348	3.813	11.161	3.535	1.927
	0.008	7.542	2.981	10.523	4.561	2.530
	0.01	7.015	4.703	11.718	2.312	1.491
Ni	0.002	7.565	3.411	10.976	4.154	2.218
	0.004	8.854	7.052	15.906	1.802	1.255
	0.006	9.688	6.656	16.344	3.031	1.455
	0.008	9.339	7.371	16.709	1.968	1.267
	0.01	9.479	7.470	16.949	2.009	1.269
Cu	0.002	10.963	3.455	14.418	7.508	3.173
	0.004	12.121	4.051	16.172	8.071	2.993
	0.006	12.017	4.285	16.301	7.732	2.805
	0.008	11.639	4.450	16.089	7.189	2.615
	0.01	12.316	3.945	16.260	8.371	3.122
Zn	0.002	6.026	3.471	9.497	2.555	1.736
	0.004	7.166	4.416	11.582	2.750	1.623
	0.006	2.550	2.984	5.534	-0.434	0.855
	0.008	7.504	4.214	11.718	3.290	1.781
	0.01	7.169	3.490	10.658	3.679	2.054
Cd	0.002	6.612	4.208	10.820	2.405	1.571
	0.004	5.923	4.808	10.731	1.115	1.232
	0.006	5.694	3.381	9.075	2.312	1.684
	0.008	4.169	4.031	8.201	0.138	1.034
	0.01	4.629	2.757	7.386	1.872	1.679

الجدول 2-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	11.339	4.536	15.874	6.803	2.500
	0.004	9.076	3.626	12.701	5.450	2.503
	0.006	9.221	3.609	12.830	5.612	2.555
	0.008	8.976	3.163	12.140	5.813	2.838
	0.01	9.182	3.290	12.472	5.892	2.791
Mn	0.002	6.051	3.919	9.970	2.132	1.544
	0.004	5.092	4.312	9.404	0.779	1.181
	0.006	4.825	4.372	9.197	0.453	1.104
	0.008	6.187	4.633	10.819	1.554	1.335
	0.01	5.119	2.897	8.017	2.222	1.767
Co	0.002	6.591	3.592	10.182	2.999	1.835
	0.004	7.416	3.039	10.454	4.377	2.440
	0.006	8.451	3.879	12.331	4.572	2.178
	0.008	8.412	3.090	11.502	5.322	2.722
	0.01	8.404	4.429	12.833	3.975	1.898
Ni	0.002	7.376	3.553	10.928	3.823	2.076
	0.004	9.026	6.853	15.879	2.172	1.317
	0.006	9.886	6.894	16.780	2.993	1.434
	0.008	9.803	7.540	17.343	2.264	1.300
	0.01	9.608	6.995	16.603	2.613	1.374
Cu	0.002	10.090	3.875	13.965	6.215	2.604
	0.004	12.140	4.353	16.494	7.787	2.789
	0.006	12.035	5.351	17.386	6.684	2.249
	0.008	10.935	4.329	15.264	6.605	2.526
	0.01	12.110	3.538	15.648	8.573	3.423
Zn	0.002	6.167	3.829	9.996	2.338	1.611
	0.004	7.157	4.397	11.553	2.760	1.628
	0.006	3.652	3.132	6.784	0.520	1.166
	0.008	7.795	4.314	12.109	3.480	1.807
	0.01	7.302	3.592	10.894	3.709	2.033
Cd	0.002	6.879	4.408	11.287	2.470	1.560
	0.004	5.938	4.581	10.519	1.357	1.296
	0.006	5.707	3.502	9.209	2.205	1.630
	0.008	4.295	3.307	7.603	0.988	1.299
	0.01	4.699	2.766	7.465	1.932	1.698

الجدول 3-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	7.775	5.792	13.567	1.983	1.342
	0.004	7.114	3.886	10.999	3.228	1.831
	0.006	6.199	4.077	10.276	2.122	1.520
	0.008	4.754	2.956	7.710	1.798	1.608
Mn	0.002	3.096	3.408	6.504	-0.312	0.908
	0.004	5.352	3.124	8.476	2.228	1.713
	0.006	2.636	2.971	5.607	-0.335	0.887
	0.008	3.866	2.871	6.737	0.995	1.347
Co	0.002	7.068	3.481	10.550	3.587	2.030
	0.004	6.042	3.124	9.165	2.918	1.934
	0.006	4.221	2.968	7.190	1.253	1.422
	0.008	4.115	2.877	6.992	1.239	1.431
Ni	0.002	7.632	4.638	12.270	2.994	1.646
	0.004	6.098	4.234	10.332	1.864	1.440
	0.006	5.450	2.967	8.417	2.483	1.837
	0.008	4.945	2.860	7.805	2.085	1.729
Cu	0.002	7.970	6.599	14.570	1.371	1.208
	0.004	8.105	3.123	11.227	4.982	2.595
	0.006	7.684	2.966	10.650	4.718	2.591
	0.008	6.171	2.870	9.041	3.302	2.151
Zn	0.002	4.094	3.408	7.502	0.686	1.201
	0.004	2.984	3.132	6.116	-0.148	0.953
	0.006	2.495	3.020	5.515	-0.525	0.826
	0.008	4.113	2.862	6.976	1.251	1.437
Cd	0.002	2.925	3.410	6.336	-0.485	0.858
	0.004	5.918	3.124	9.042	2.794	1.895
	0.006	2.745	2.969	5.713	-0.224	0.925
	0.008	3.931	2.861	6.792	1.070	1.374

الجدول 3-4: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	7.920	5.815	13.735	2.105	1.362
	0.004	7.220	4.023	11.243	3.196	1.795
	0.006	6.533	4.304	10.836	2.229	1.518
	0.008	4.980	3.258	8.238	1.721	1.528
Mn	0.002	3.942	3.375	7.317	0.566	1.168
	0.004	5.232	3.034	8.266	2.198	1.724
	0.006	2.910	3.086	5.996	-0.176	0.943
	0.008	4.580	2.952	7.532	1.628	1.552
Co	0.002	7.057	3.975	11.032	3.082	1.775
	0.004	6.733	3.227	9.960	3.505	2.086
	0.006	4.204	3.091	7.295	1.113	1.360
	0.008	4.668	3.155	7.824	1.513	1.480
Ni	0.002	7.655	4.359	12.014	3.297	1.756
	0.004	6.360	4.014	10.373	2.346	1.584
	0.006	5.845	3.017	8.862	2.828	1.938
	0.008	5.110	2.981	8.091	2.129	1.714
Cu	0.002	8.058	4.711	12.768	3.347	1.710
	0.004	7.579	3.221	10.800	4.358	2.353
	0.006	8.006	3.091	11.097	4.916	2.590
	0.008	6.838	3.086	9.924	3.752	2.216
Zn	0.002	4.430	3.429	7.859	1.001	1.292
	0.004	3.494	2.924	6.418	0.571	1.195
	0.006	2.327	3.169	5.496	-0.842	0.734
	0.008	5.963	2.919	8.883	3.044	2.043
Cd	0.002	2.739	3.594	6.332	-0.855	0.762
	0.004	6.037	3.091	9.128	2.946	1.953
	0.006	3.073	2.923	5.996	0.150	1.051
	0.008	3.739	2.726	6.465	1.013	1.372

الجدول 5-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	3.038	3.409	6.447	-0.372	0.891
	0.004	2.742	3.112	5.854	-0.370	0.881
	0.006	2.793	3.142	5.935	-0.348	0.889
	0.008	2.542	2.861	5.402	-0.319	0.888
Mn	0.002	2.973	3.391	6.364	-0.418	0.877
	0.004	2.624	3.111	5.735	-0.487	0.844
	0.006	2.464	2.957	5.421	-0.493	0.833
	0.008	2.353	2.855	5.208	-0.502	0.824
Co	0.002	3.015	3.391	6.406	-0.376	0.889
	0.004	2.624	3.115	5.739	-0.491	0.842
	0.006	2.464	2.955	5.419	-0.490	0.834
	0.008	2.353	2.852	5.205	-0.498	0.825
Ni	0.002	2.909	3.393	6.301	-0.484	0.857
	0.004	2.625	3.110	5.735	-0.485	0.844
	0.006	2.464	2.960	5.424	-0.496	0.832
	0.008	2.354	2.849	5.203	-0.495	0.826
Cu	0.002	3.627	3.636	7.263	-0.009	0.998
	0.004	3.437	3.110	6.547	0.327	1.105
	0.006	4.244	2.953	7.197	1.291	1.437
	0.008	2.464	2.847	5.311	-0.383	0.866
Zn	0.002	2.920	3.391	6.311	-0.472	0.861
	0.004	2.624	3.109	5.733	-0.484	0.844
	0.006	2.479	2.978	5.457	-0.498	0.833
	0.008	2.353	2.848	5.201	-0.494	0.826
Cd	0.002	2.914	3.393	6.306	-0.479	0.859
	0.004	2.625	3.128	5.753	-0.503	0.839
	0.006	2.463	2.953	5.416	-0.490	0.834
	0.008	2.353	2.846	5.200	-0.493	0.827

الجدول 6-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

أيون الفلز	تركيز الدواء (M)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.002	3.071	3.574	6.645	-0.503	0.859
	0.004	2.807	3.381	6.188	-0.573	0.830
	0.006	2.741	3.171	5.912	-0.430	0.865
	0.008	2.560	2.984	5.544	-0.424	0.858
Mn	0.002	3.049	3.381	6.430	-0.332	0.902
	0.004	2.590	3.067	5.658	-0.477	0.844
	0.006	2.467	2.965	5.432	-0.498	0.832
	0.008	2.349	2.925	5.274	-0.575	0.803
Co	0.002	3.255	3.419	6.675	-0.164	0.952
	0.004	2.458	3.011	5.469	-0.553	0.816
	0.006	2.259	3.102	5.362	-0.843	0.728
	0.008	2.041	2.904	4.945	-0.863	0.703
Ni	0.002	2.805	3.445	6.250	-0.640	0.814
	0.004	2.672	2.938	5.610	-0.267	0.909
	0.006	2.241	3.049	5.290	-0.809	0.735
	0.008	2.166	3.021	5.186	-0.855	0.717
Cu	0.002	3.777	3.974	7.750	-0.197	0.950
	0.004	3.247	3.231	6.477	0.016	1.005
	0.006	3.678	3.010	6.688	0.667	1.222
	0.008	2.982	3.076	6.058	-0.093	0.970
Zn	0.002	3.035	3.412	6.448	-0.377	0.890
	0.004	2.508	3.493	6.001	-0.985	0.718
	0.006	2.289	3.126	5.415	-0.837	0.732
	0.008	2.081	3.237	5.319	-1.156	0.643
Cd	0.002	2.915	3.499	6.414	-0.583	0.833
	0.004	2.362	3.005	5.367	-0.643	0.786
	0.006	2.489	2.988	5.477	-0.500	0.833
	0.008	2.323	3.129	5.452	-0.807	0.742

تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى ما يأتي:

1. من خلال ملاحظة منحنيات التسحيح الجهدى لسيبروفلوكساسين نجد أنه موجود بشكله المبرتن في مدى الدالة الحامضية $pH = 2 - 6.5$ عندما يكون تركيز الدواء (0.002M) ثم يبدأ بفقدان أيونات الهيدروجين بالتدريج وبعد توفر كمية القاعدة الملائمة لمعادلة الحامض يبدأ منحنى الدواء بالابتعاد عن منحنى الحامض وهذا يدل على تحرر أيونات الهيدروجين من السيبروفلوكساسين أما عند التراكيز الأعلى فيقل المدى الذي يبقى فيه الدواء مبرتن إلى $pH = 2 - 5$. وكذلك من خلال ملاحظة منحنى المعقد عند التركيز (0.002M) نجد بأنه يبتعد عن منحنى الدواء عند الدالة الحامضية $pH \approx 5$ والذي يعد إشارة إلى تكون المعقد إذ

إنّ موقع منحنى المعقد نسبة إلى منحنى الدواء يشير إلى مدى الاستقرار النسبية لمعقد (الدواء - فلز) المتكون. ونلاحظ الأمر ذاته بالنسبة لتراكيز العالية لكن مع انحسار مدى الدالة الحامضية إلى ما بين $pH = 2 - 5$. الكلام أعلاه ينطبق على جميع المعقدات باستثناء معقدات النيكل والكروم عند التركيز (0.002M).

2. تشير الأشكال البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى لمعقدات السيبروفلوكساسين إلى أنّ مدى الدالة الحامضية الذي يتكون فيها المعقد يتراوح بين $pH = 5 - 10$ عندما يكون تركيز الدواء (0.002M) وهذا المدى يتغير إلى $pH = 3 - 8$ عند التراكيز العالية الأخرى.

3. تشير خلاصة تأثير التراكيز للمعقدات المدروسة والمدرجة في الجداول السابقة إلى أنّ المعقدات الدوائية الناتجة تكون أكثر استقراراً في المحاليل المخففة التركيز إذ إنّ أعلى قيمة LogB ظهرت في هذه المحاليل، وهذا الأمر يمكن أن يفسر على أنّ زيادة تركيز المتفاعلات سيؤدي إلى زيادة التنافس الحاصل بين كل من جزيئات الدواء والأيونات الفلزية المتداخلة مع بعضها، وبالتالي فإنّ زيادة التركيز يزيد من تناثر الجزيئات المتشابهة مما يقلل من قابليتها على التداخل ويضعف من قوة تداخلها وبعبارة أخرى فإنّه عند التراكيز الواطئة يكون التداخل بين الدواء والأيونات الفلزية سهلاً وغير معاق.

4. يبدو من خلال ملاحظتنا للجداول (م-1)، (م-2)، (م-3) أنّ قيمة $\bar{n}$ تتراوح ما بين (0-2) وذلك يشير إلى أنّ نسبة الاتحاد بين الأدوية قيد الدراسة والأيونات الفلزية السبعة هي (1:1) و(1:2) وهذا يدل على تكوين نوعين من المعقدات هما ML_1 , ML_2 لهذه الأدوية، ويعود سبب ذلك إلى جزيئاتها تحتوي على أكثر من موقع للارتباط مع الفلز فمثلاً جزيئة السيبروفلوكساسين تحتوي على مجموعة الكربوكسيل وذرة النيتروجين التابعة لحلقة البييرازين كما أنّ جزيئة السيفدينير تحتوي أيضاً على أكثر من موقع للارتباط مع الفلز خصوصاً مجموعة الكربوكسيل وذرة النيتروجين لمجموعة الأمين إذ من الممكن أنّ تعمل هذه الجزيئات كليكندات مخلبية ثنائية السن أو أكثر (El-Bindary, El-Sonbati, et al. 2015; El-Bindary, Shoaib, et al. 2015).

5. تشير النتائج في الجدول (م-1)، (م-2)، (م-3) إلى أنّ زيادة التركيز يقلل من مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم $(pL, \bar{n})$ وهذا يعطي دلالة على أنّ زيادة التركيز يزيد من سرعة التفاعل فيزداد ترسيب الليكند أو تميؤ الفلز أو تكوين معقد متميؤ بأيونات الهيدروكسيد بسبب زيادة التنافس الحاصل بين الجزيئات المتفاعلة نتيجة لذلك يقل مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم $(pL, \bar{n})$ مع زيادة تركيز المتفاعلات.

6. عند إجراء مقارنة يسيرة بين قيم ثوابت الاستقرار المحسوبة بالطرائق الثلاثة نلاحظ أنّ قيم ثوابت الاستقرار المحسوبة باستخدام طريقتي النصف تكاملية والرسم البياني كانت في حالة

توافق دقيق لكن عند مقارنة هذه القيم لهاتين الطريقتين مع قيم المحسوبة باستخدام الطريقة النقطية نلاحظ بعض الاختلاف في القيم مع فرق يتراوح بين (0.5-1) وحدة ثابت استقرارية، وهذا يعود إلى أنَّ لكل طريقة حسابية خصوصيتها في إجراء الحسابات.

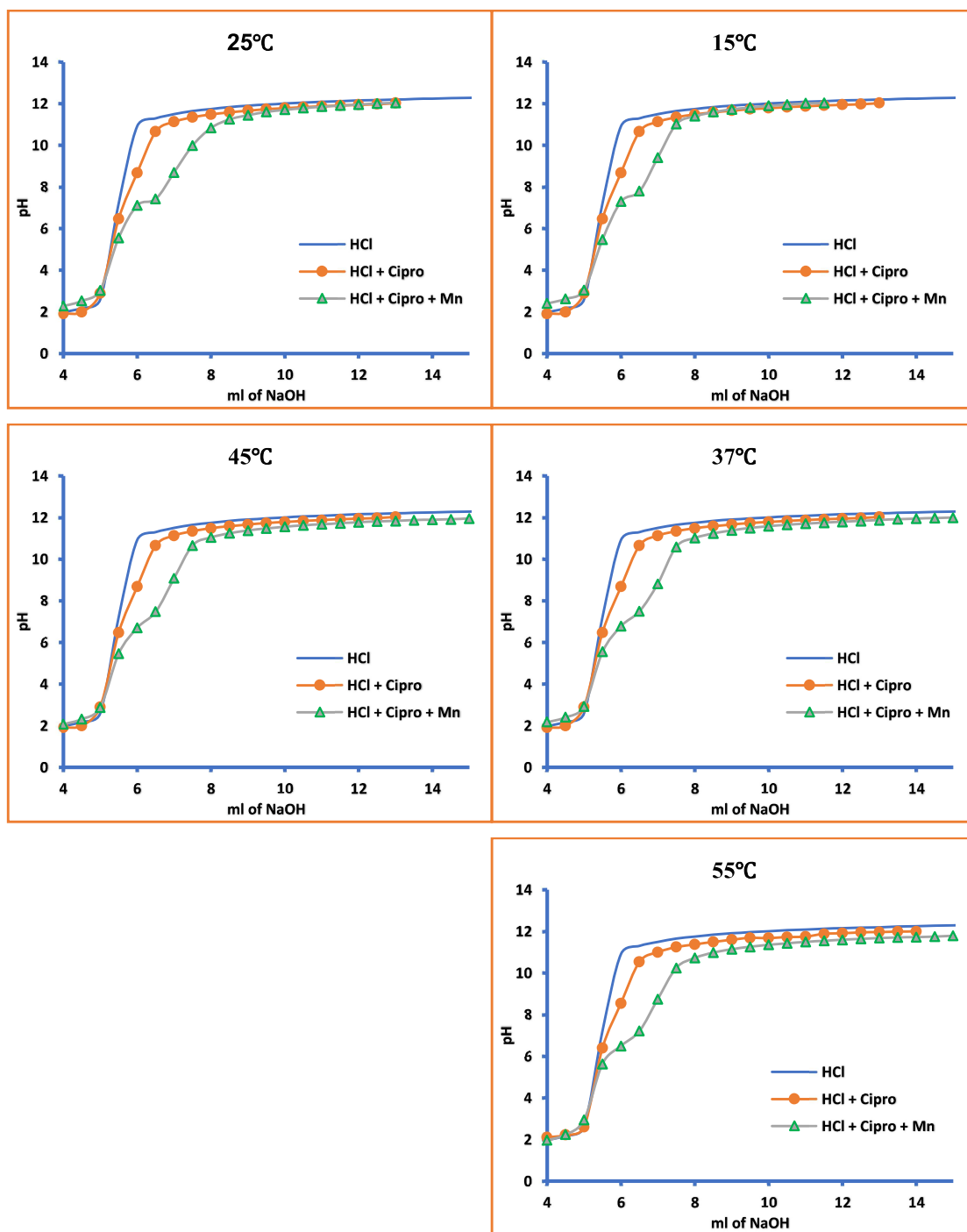
7. من خلال ملاحظة قيم ثوابت الاستقرارية المتحصل عليها، نلاحظ أنَّ الفرق بين قيمتي ثابت الاستقرارية الأول $\log K_1$ وثابت الاستقرارية الثاني $\log K_2$ هي أكبر من (1.8) لجميع معقدات السيبروفلوكساسين وخصوصاً الفرق الكبير لمعقداته مع أيوني الكروم والنحاس، وكذلك الفرق الكبير لمعقدات السيفدينير مع أيونات النحاس والنيكل والكروم وخصوصاً الفرق الكبير لمعقد أيون النحاس، وأن هذا الفرق يدل على أنَّ عملية تكوين هذه المعقدات تحدث بشكل تدريجي (Stepwise Process) وليس بشكل متعاقب أو متتابع (Simultaneously Process). في حين نلاحظ أنَّ الفرق بين قيمتي ثابت الاستقرارية قليل لمعقدات السيبروفلوكساسين مع أيوني المنغنيز والكاديوم وكذلك لمعقدات السيفدينير مع أيونات المنغنيز والكاديوم والخاصين وايضاً لجميع معقدات السيفيكسيم مقارنة بباقي الأيونات الفلزية، وأن هذا الفرق يدل على أنَّ عملية تكوين هذه المعقدات تحدث بشكل تعاقبي وليس بشكل تدريجي أي أن كلا المعقدين (ML_1, ML_2) يتكونان في الوقت نفسه. نلاحظ أيضاً أنَّ النسبة بين قيمتي ($\log K_1 / \log K_2$) لمعقدات السيبروفلوكساسين مع أيوني الكروم والنحاس وكذلك لمعقدات السيفدينير مع أيونات النحاس والكوبلت والنيكل والكروم هي أكبر مقارنة مع باقي نسب المعقدات وهذا يدل على أنَّ هذه الأيونات تكون معقدات بشكل تدريجي أكثر استقراراً من باقي الأيونات الفلزية وربما يدل هذا الشيء أيضاً على إمكانية إدخال جزيئة دواء ثالثة لتكوين معقد بشكل (ML_3) (Thakur et al. 2011; Susatkar 2015).

8. أخيراً فإنَّ مقدار الإزاحة بين منحنى المعقد عن منحنى الدواء هي ليست الإشارة الوحيدة المستعملة للدلالة على تكوين المعقدات الفلزية، وإنما يمكن الاستدلال على حدوث عملية التعقيد بين الدواء والأيونات الفلزية من خلال ملاحظة تغير ألوان المحاليل للمعقدات الفلزية مقارنة مع محلول الدواء لوحده هو دليل أيضاً على تكوين المعقدات (Abu-Melha and El-Bindary 2015).

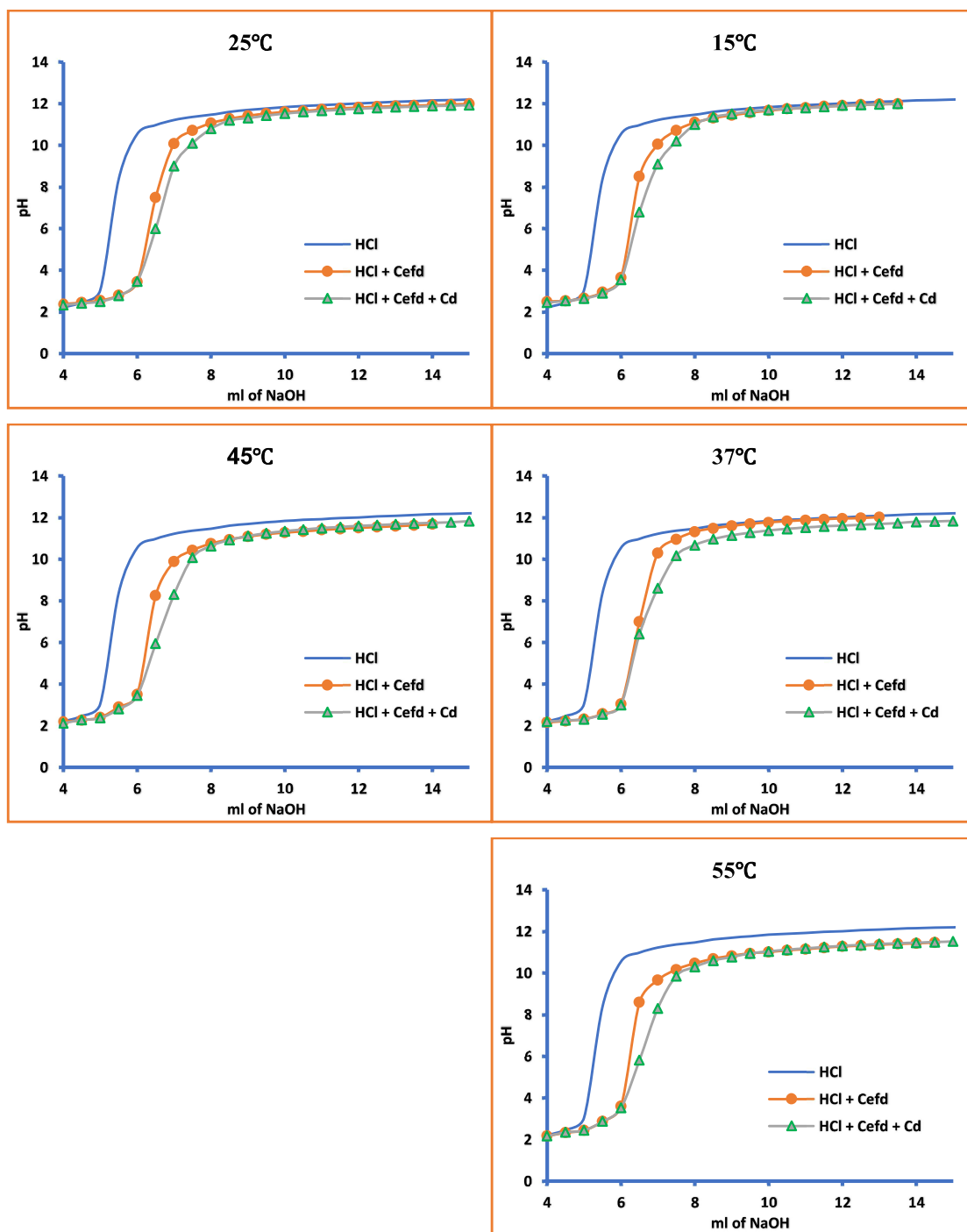
3.2 دراسة تأثير درجة الحرارة على تكوين المعقدات الدوائية:

تم في هذا البحث دراسة تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت استقرارية المعقدات الدوائية قيد الدراسة والتي تعد من أهم العوامل التي تؤثر على طبيعة وقوة التداخل بين المواد المتفاعلة فضلاً عن أنها تُعد وسيلة لحساب قيم المتغيرات الثيرمودايناميكية لتفاعل معين، وبما أنَّ أحد أهداف هذه الدراسة هو تحديد الظروف المثلى التي من الممكن أنَّ يحدث عندها أكبر تداخل ما بين الدواء والأيونات الفلزية وفضلاً عن تحديد أفضل الظروف الملائمة لأجل خزن هذه المعقدات، فقد تركزت هذه الفقرة من البحث على دراسة تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت استقرارية المعقدات الدوائية قيد الدراسة في مدى من درجات الحرارة يتراوح بين (15-55°C)، وأنَّ هذا المدى من الدرجات الحرارية من الممكن أنَّ يمثل مقدار المدى الذي تتراوح فيه أجواء مدينة الموصل وكثير من المحافظات العراقية الأخرى من الصيف إلى الشتاء فضلاً عن دراسة درجة الحرارة (37°C) والتي تمثل درجة حرارة جسم الإنسان.

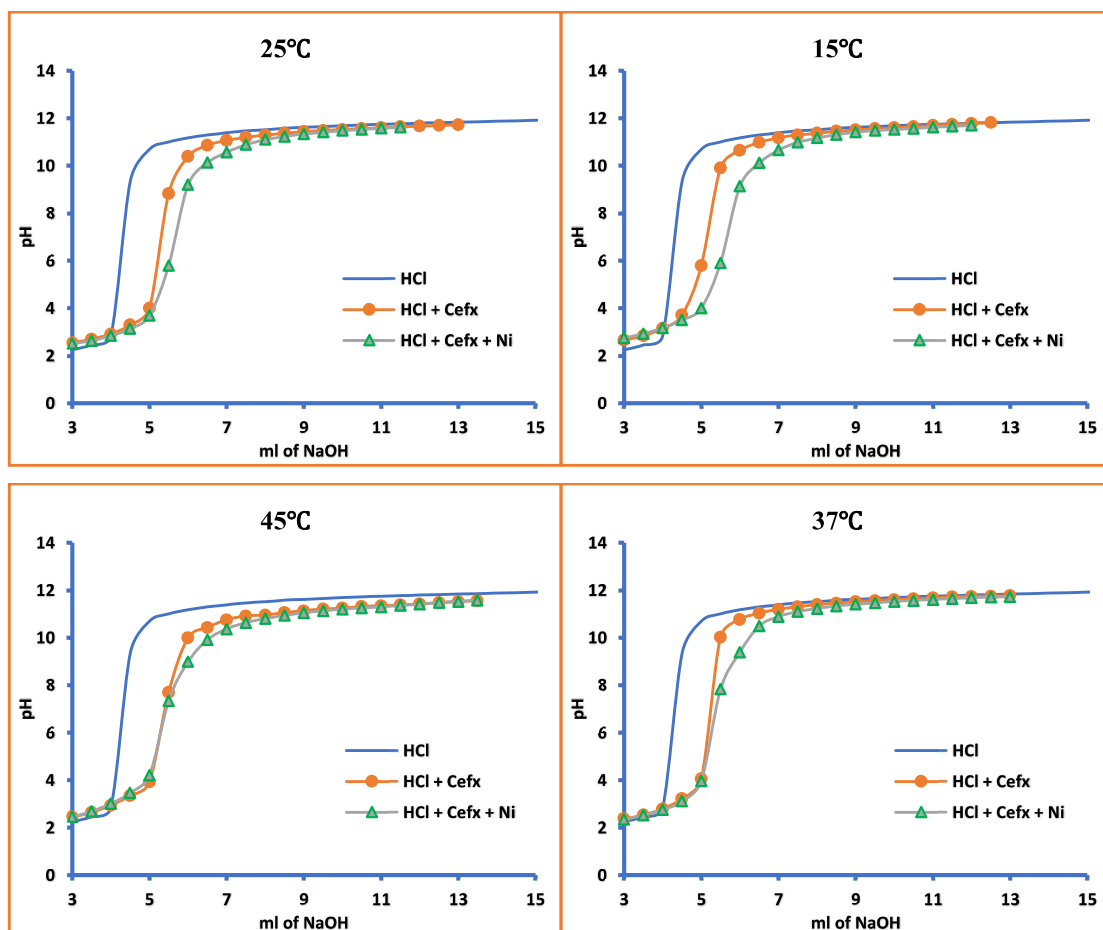
وقد أُنجزت هذه الدراسة من خلال إجراء التسحيح الجهدي على محاليل الأدوية قيد الدراسة والمذكورة في الفقرة (2.5.2) ضمن الجزء العملي، عند خمس درجات حرارية مختلفة وهي (15,25,37,45,55°C) لغرض دراسة تأثيرها على قيم ثوابت الاستقرار للمعقدات الدوائية وعند أفضل تركيز للدواء والفلز ($\text{Drug}=0.002\text{M}$, $\text{M}^{+2}=0.001\text{M}$) وضمن مدى من الدالة الحامضية يتراوح (pH=2-12). وعند رسم منحنيات التسحيح بين الدالة الحامضية مقابل حجم القاعدة المضافة بالمليتر من السحاحة فإنَّ حدوث انزياح في منحنى الدواء عن منحنى الحامض يشير إلى حدوث عملية التآين للدواء وتحرر أيونات الهيدروجين من الدواء. وكما أنَّ حدوث انزياح لمنحنى المعقد عن منحنى الدواء وفي المدى نفسه من الدالة الحامضية يدل على حدوث عملية التعقد أو التداخل بين الدواء والفلز، وقد تم توضيح منحنيات التسحيح الجهدي لسيبروفلوكساسين مع كلوريد المنغنيز ولسيفدينير مع كلوريد كاديوم ولسيفيكسيم مع نترات النيكل في عدة درجات حرارية وعند أفضل تركيز للدواء والفلز ($\text{Drug}=0.002\text{M}$, $\text{M}^{+2}=0.001\text{M}$) بالأشكال البيانية (3-13)، (3-14)، (3-15) على التوالي الآتية:



الشكل 13-3: تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد المنغنيز) عند التراكيز المثلث للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.



الشكل 14-3: تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفدينيير و(السيفدينيير مع كلوريد الكاديوم) عند التراكيز المثلثى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.



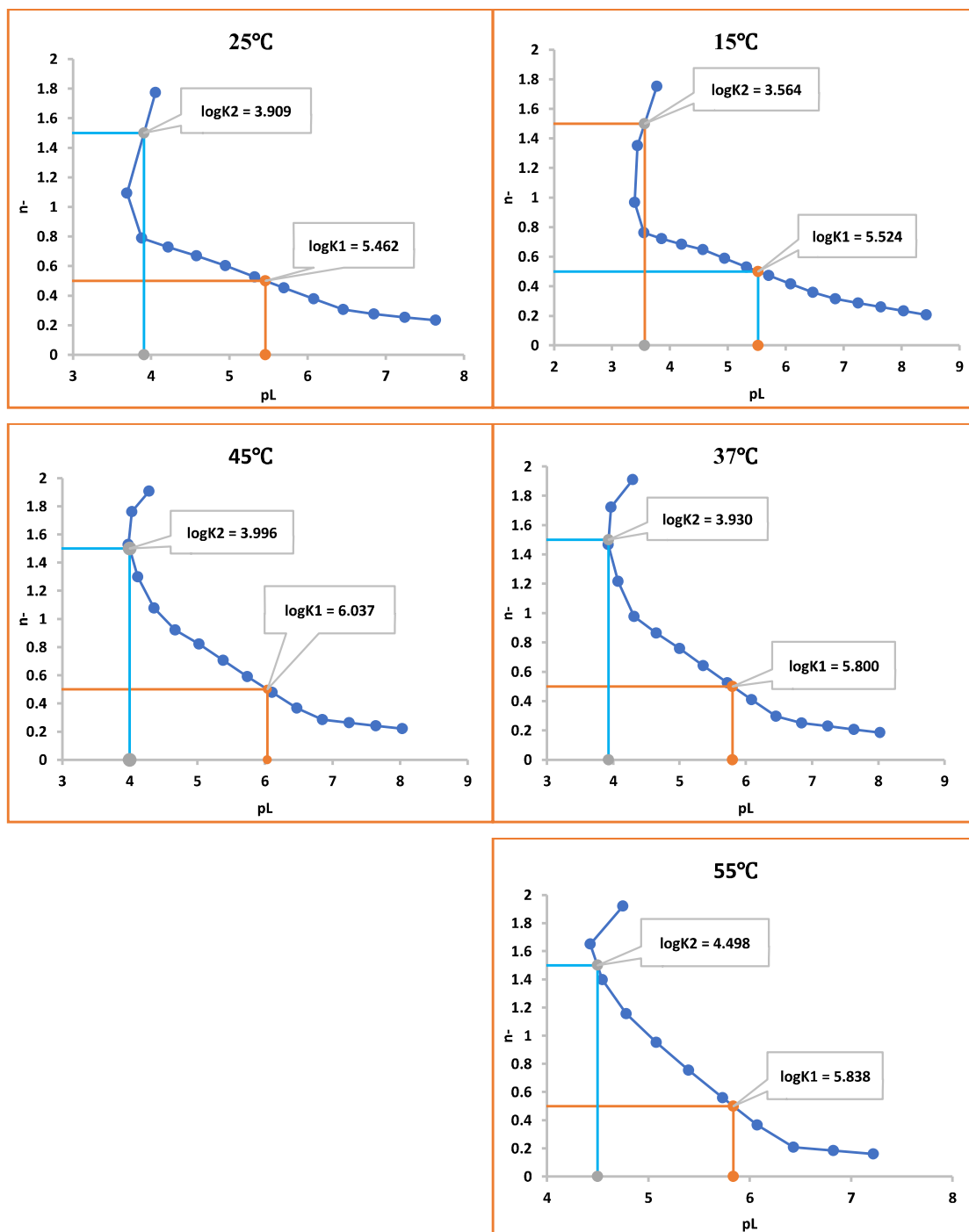
الشكل 3-15: تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع نترات النيكل) عند التراكيز المثلثى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.

على المبدأ نفسه الذي تم الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز استخدمت الرسوم البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى بين قيم الدالة الحامضية مقابل حجم القاعدة المضافة للأدوية مع الأيونات الفلزية السبعة عند درجات حرارية مختلفة في حساب قيم معدل عدد البروتونات n_A وقيم دالة التكوين $\bar{n}$ وقيم الأس اللينكد الحر pL ، أدرجت المعلومات المستنتجة من التسحيحات الجهدى لدواء السيبروفلووكساسين مع أيون المنغنيز ولدواء السيفدينير مع أيون كاديوم ولدواء السيفيكسيم مع أيون النيكل عند درجات حرارية مختلفة في الجداول (م-7)، (م-8)، (م-9) المبينة جميعها في الملحق. وبعد الانتهاء من حساب قيم كل من n_A و $\bar{n}$ و pL ، تم رسم العلاقة بينهما من أجل حساب قيم ثابت الاستقرار للمعقدات باستخدام الطرائق الحسابية الثلاثة، وكما مبينه ادناه:

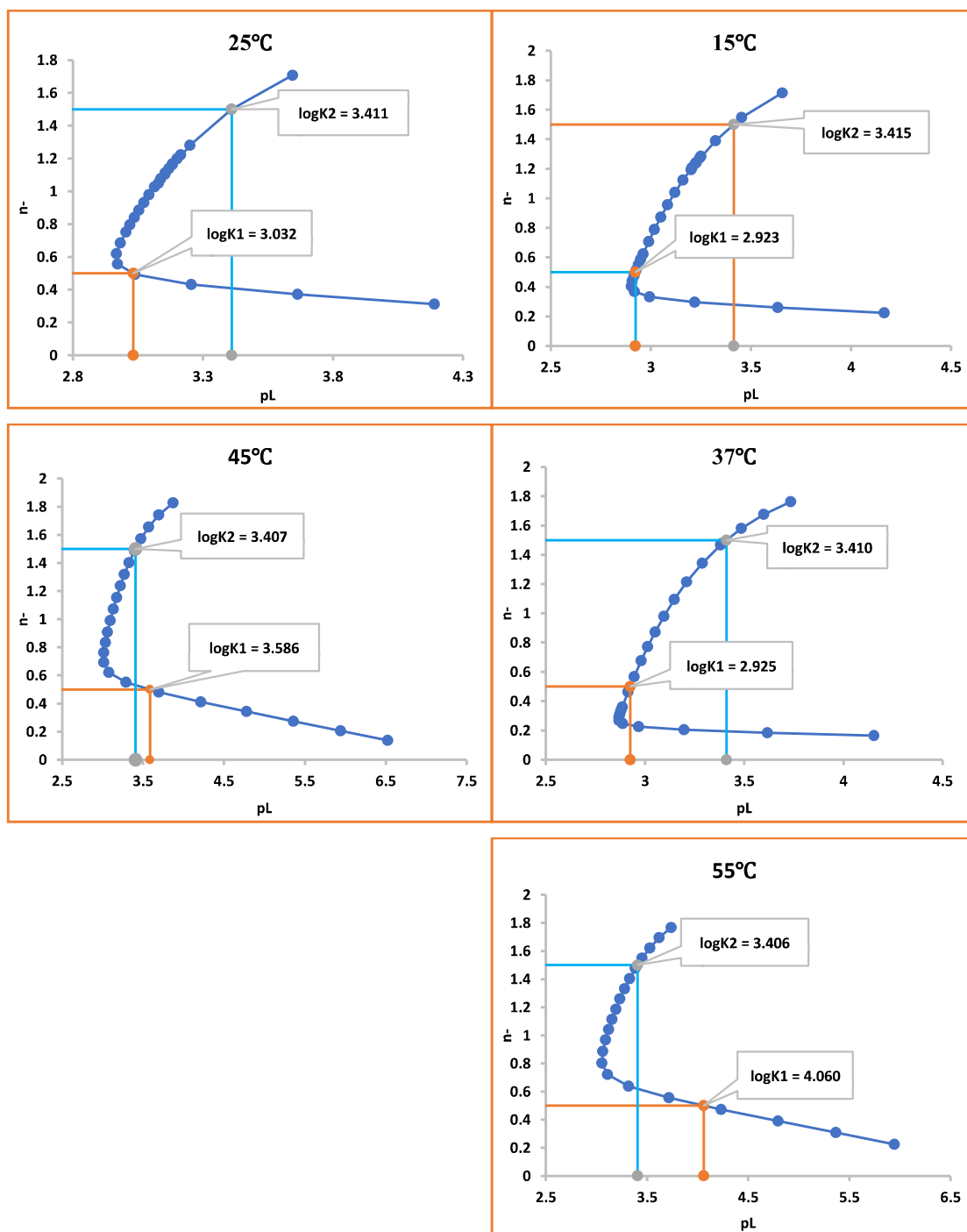
3.2.1 الطريقة النصف تكاملية:

على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز تم حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق رسم منحنيات التكوين. وتم توضيح منحنيات التكوين مع قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعقد السيبروفلووكساسين مع أيون المنغنيز

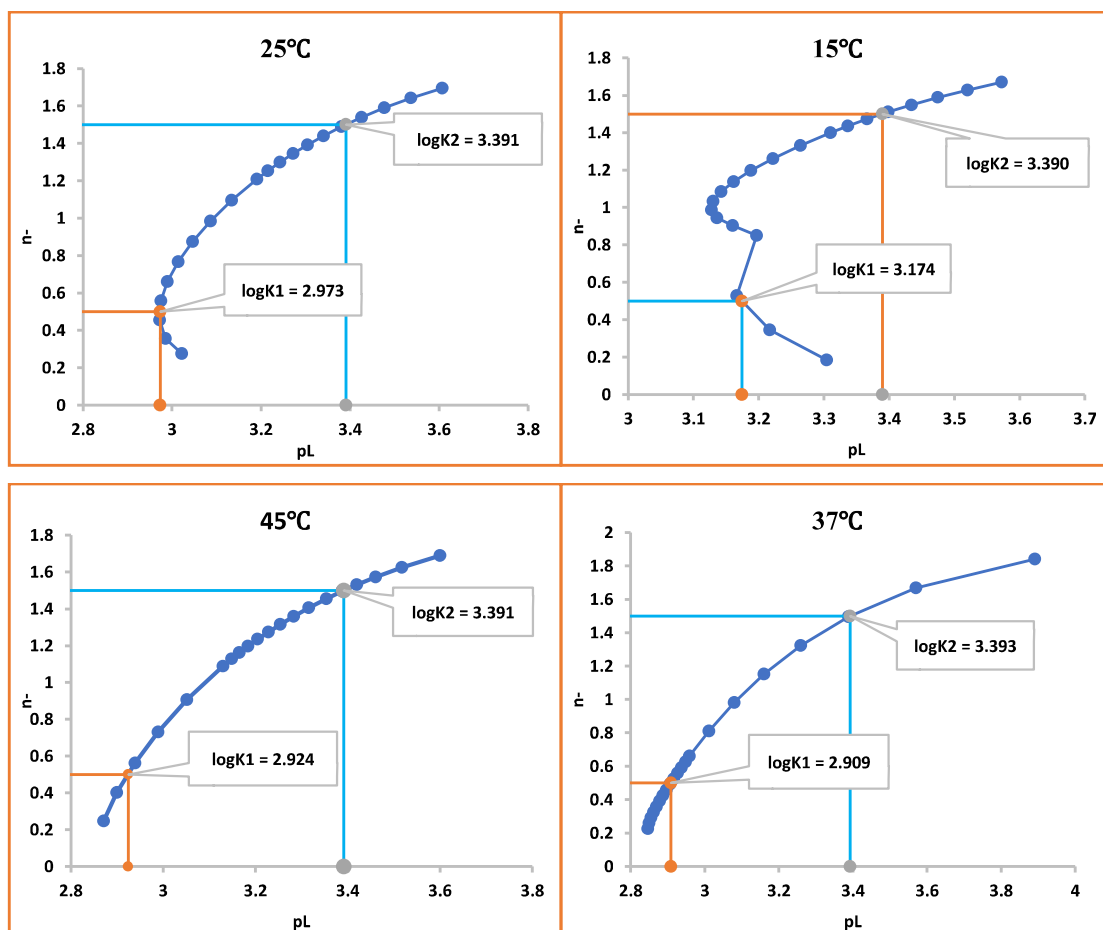
ولمعدد السيفدينير مع أيون الكاديوم ولمعدد السيفيكسيم مع أيون النيكل عند درجات حرارة مختلفة في الأشكال البيانية (3-16)، (3-17)، (3-18) على التوالي والمبينة ادناه:



الشكل 3-16: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارة مختلفة.



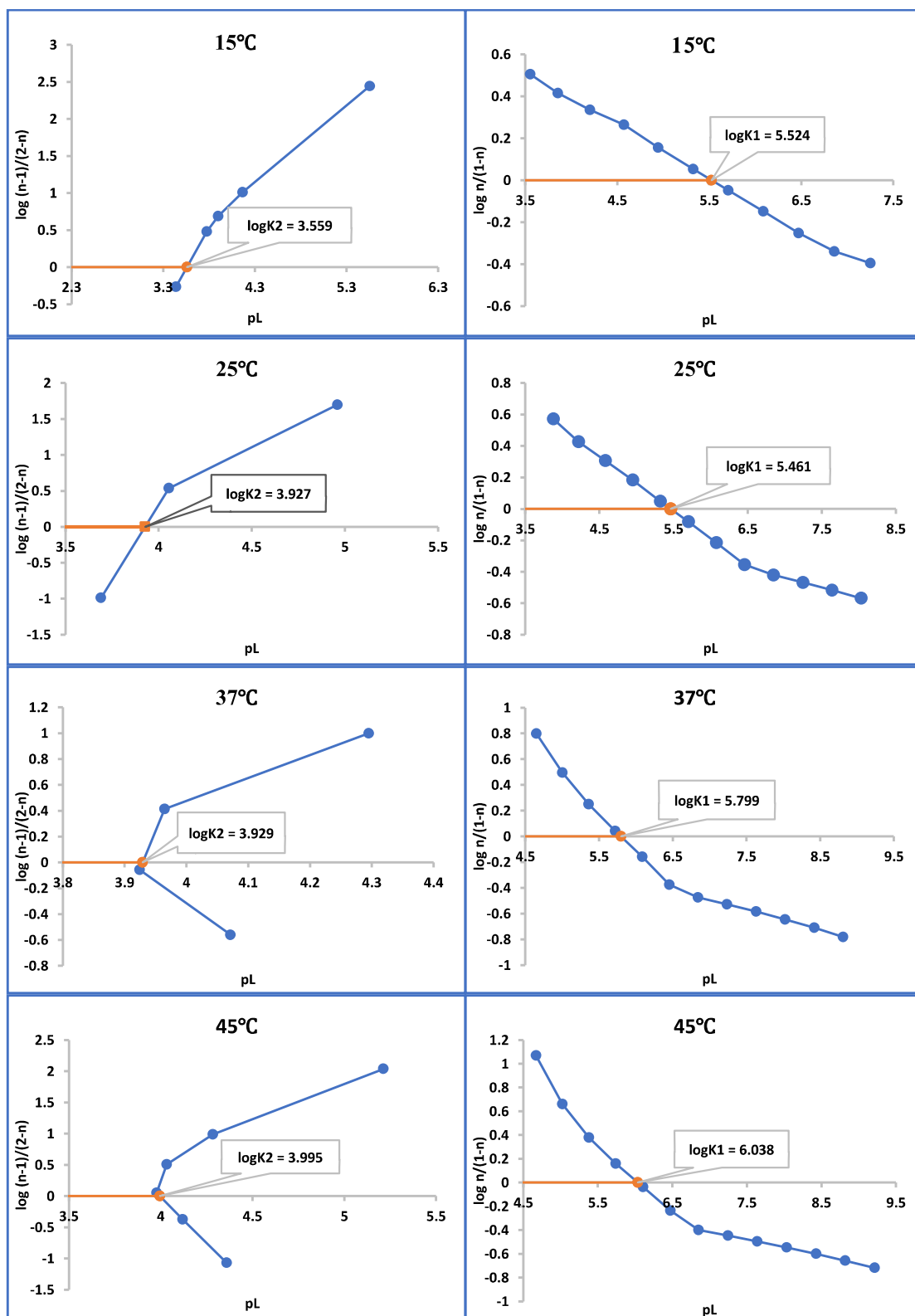
الشكل 17-3: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.

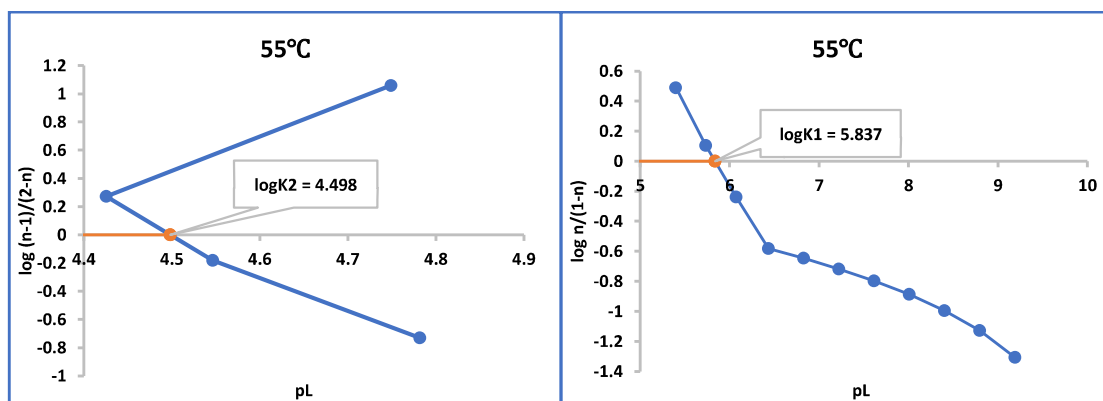


الشكل 18-3: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.

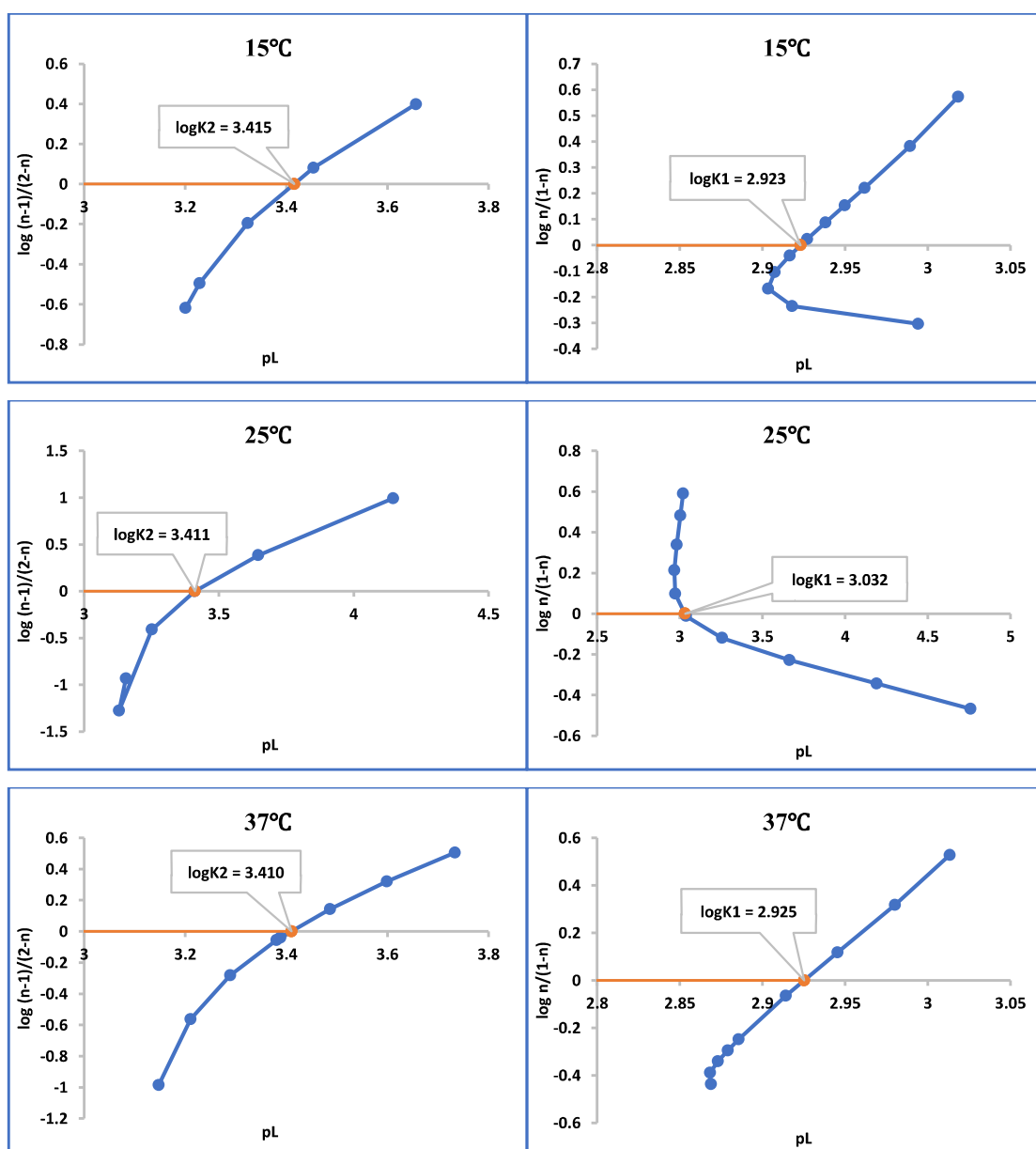
3.2.2 طريقة الرسم الخطي:

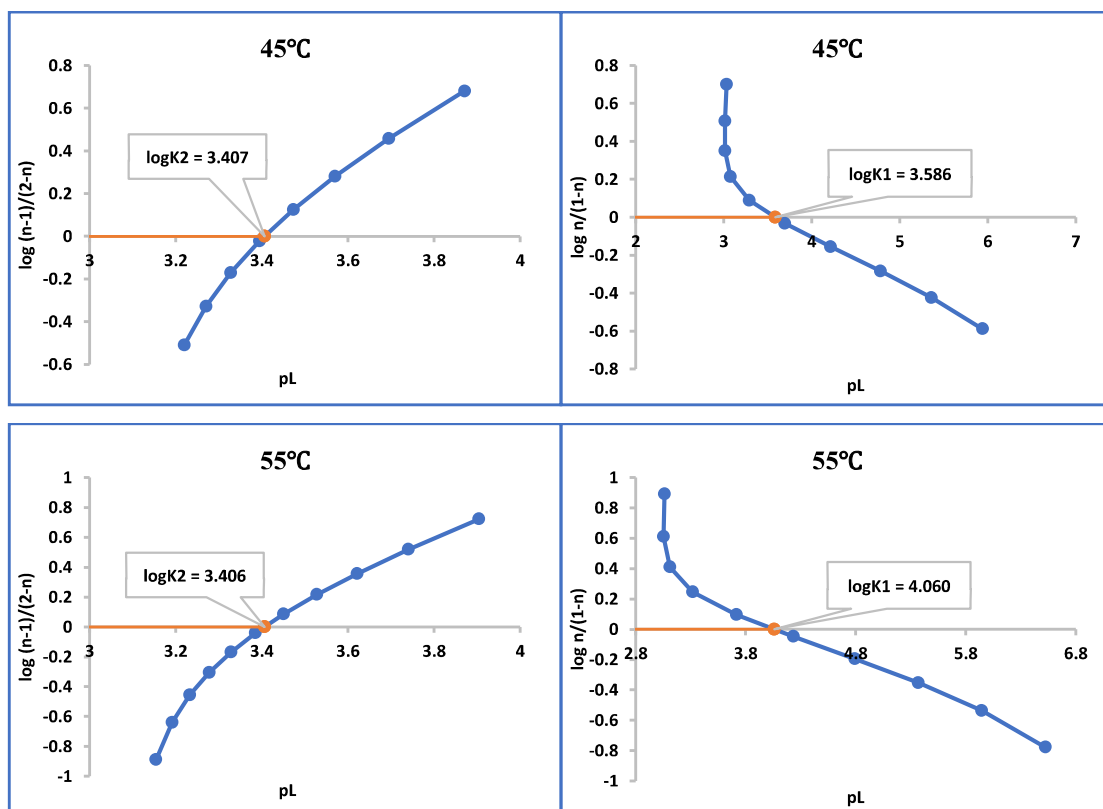
على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق تطبيق المعدلات (16)، (17). وتم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعدن السيبروفلوكساسين مع أيون المنغنيز ولمعدن السيفدينيير مع أيون الكاديوم ولمعدن السيفيكسيم مع أيون النيكل عند درجات حرارية مختلفة في الأشكال البيانية (19-3)، (20-3)، (21-3) على التوالي والمبينة ادناه:



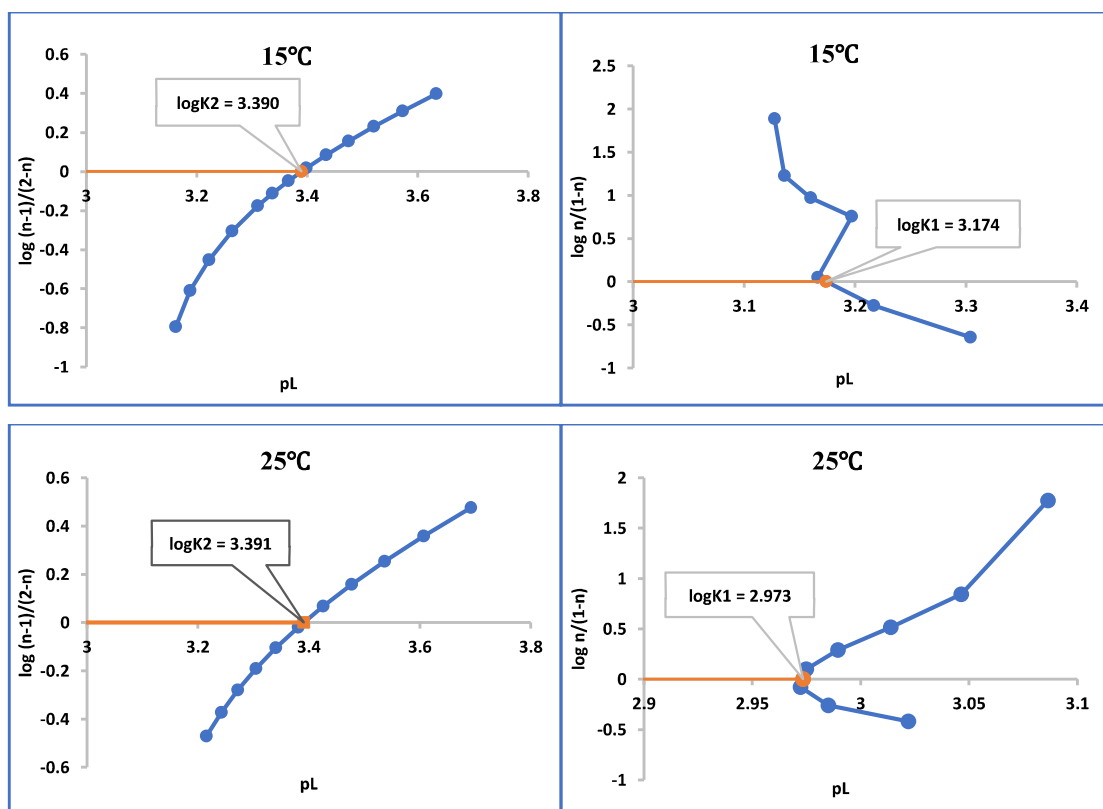


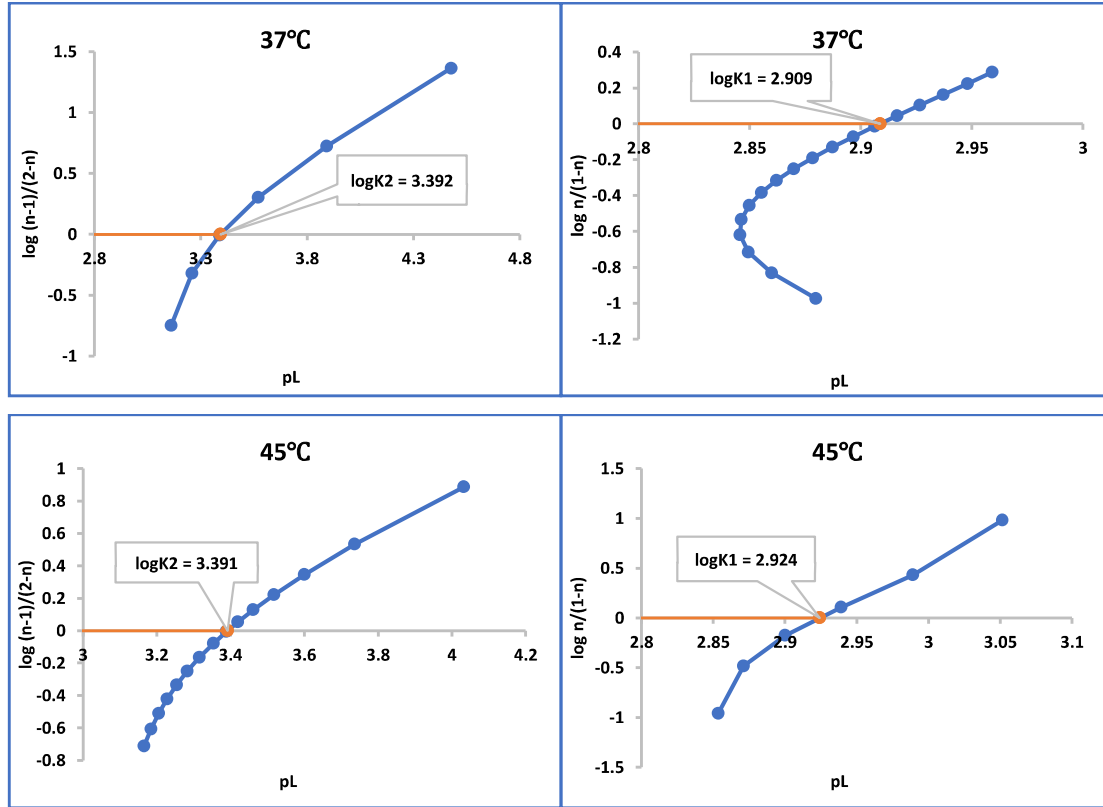
الشكل 19-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجات حرارة مختلفة.





الشكل 20-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة.





الشكل 21-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارة مختلفة.

3.2.3 طريقة الحساب النقطية:

على المبدأ نفسه الذي تم الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق استخدام معادلتين (18)، (19). وقد تم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعدن السيبروفلوكساسين مع أيون المنغنيز ولمعدن السيدينير مع أيون الكاديوم ولمعدن السييكسيم مع أيون النيكل عند درجات حرارة مختلفة في الجداول (م-10)، (م-11)، (م-12) على التوالي والمبينة جميعها في الملحق.

وبعد الحصول على قيم ثوابت الاستقرار بالطرائق الثلاثة وجد أن الاختلاف في قيم ثوابت الاستقرار بين طريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي هو أقل من (0.005) وحدة ثابت استقرار، لذلك أدرجت المعلومات المستنتجة من دراسة تأثير درجة الحرارة بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي سوياً وبطريقة الحساب النقطية لمعدن السيبروفلوكساسين في الجدولين (3-7)، (3-8) ولمعدن السيدينير في الجدولين (3-9)، (3-10) ولمعدن السييكسيم في الجدولين (3-11)، (3-12) على التوالي والمبينة ادناه:

الجدول 7-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السبيروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	9.365	3.458	12.823	5.907	2.708
	25	10.476	3.667	14.143	6.809	2.857
	37	11.198	4.018	15.216	7.179	2.787
	45	10.520	6.570	17.089	3.950	1.601
	55	10.696	7.073	17.769	3.623	1.512
Mn	15	5.524	3.564	9.088	1.960	1.550
	25	5.462	3.909	9.370	1.553	1.397
	37	5.800	3.930	9.729	1.870	1.476
	45	6.037	3.996	10.033	2.041	1.511
	55	5.838	4.498	10.336	1.341	1.298
Co	15	5.477	3.413	8.890	2.063	1.605
	25	5.852	3.408	9.260	2.444	1.717
	37	6.511	3.445	9.955	3.066	1.890
	45	6.722	3.405	10.126	3.317	1.974
	55	7.358	3.439	10.797	3.919	2.140
Ni	15	6.339	3.404	9.743	2.935	1.862
	25	6.917	3.407	10.323	3.510	2.030
	37	7.565	3.411	10.976	4.154	2.218
	45	8.300	3.411	11.711	4.889	2.433
	55	8.597	3.459	12.057	5.138	2.485
Cu	15	10.473	3.403	13.876	7.069	3.077
	25	11.146	3.429	14.575	7.716	3.250
	37	10.963	3.455	14.418	7.508	3.173
	45	11.345	3.493	14.838	7.852	3.248
	55	11.579	3.548	15.127	8.032	3.264
Zn	15	4.943	3.689	8.632	1.253	1.340
	25	5.830	3.513	9.344	2.317	1.659
	37	6.026	3.471	9.497	2.555	1.736
	45	6.490	3.876	10.367	2.614	1.674
	55	6.762	4.086	10.848	2.676	1.655
Cd	15	5.174	3.491	8.665	1.682	1.482
	25	5.762	3.882	9.645	1.880	1.484
	37	6.612	4.208	10.820	2.405	1.571
	45	6.791	4.696	11.487	2.095	1.446
	55	7.180	5.111	12.291	2.069	1.405

الجدول 8-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السبيروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	9.185	3.804	12.989	5.380	2.414
	25	10.565	4.270	14.836	6.295	2.474
	37	11.339	4.536	15.874	6.803	2.500
	45	10.405	6.632	17.036	3.773	1.569
	55	10.702	6.953	17.654	3.749	1.539
Mn	15	5.548	4.007	9.555	1.540	1.384
	25	5.974	3.646	9.620	2.328	1.638
	37	5.926	3.919	9.846	2.007	1.512
	45	6.537	4.105	10.642	2.432	1.592
	55	5.853	4.371	10.224	1.482	1.339
Co	15	5.788	3.586	9.374	2.203	1.614
	25	6.203	3.263	9.466	2.940	1.901
	37	6.834	3.592	10.426	3.243	1.903
	45	6.888	3.305	10.193	3.582	2.084
	55	7.500	3.431	10.932	4.069	2.186
Ni	15	6.637	3.331	9.968	3.306	1.993
	25	7.095	3.128	10.223	3.967	2.268
	37	7.376	3.441	10.817	3.934	2.143
	45	8.367	3.668	12.035	4.700	2.281
	55	8.517	3.652	12.168	4.865	2.332
Cu	15	10.199	3.574	13.774	6.625	2.853
	25	11.371	3.782	15.153	7.589	3.006
	37	10.031	3.786	13.816	6.245	2.649
	45	11.035	3.767	14.802	7.269	2.930
	55	11.103	3.680	14.783	7.424	3.017
Zn	15	4.940	3.827	8.767	1.113	1.291
	25	6.637	3.695	10.332	2.942	1.796
	37	6.167	3.799	9.967	2.368	1.623
	45	6.706	4.080	10.786	2.627	1.644
	55	6.770	4.214	10.984	2.556	1.607
Cd	15	5.208	3.497	8.705	1.712	1.490
	25	5.909	4.042	9.951	1.867	1.462
	37	7.232	4.348	11.580	2.884	1.663
	45	7.337	4.789	12.126	2.549	1.532
	55	7.556	5.172	12.728	2.384	1.461

الجدول 9-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	4.755	3.441	8.196	1.314	1.382
	25	5.969	3.545	9.514	2.424	1.684
	37	7.775	5.792	13.567	1.983	1.342
	45	7.499	5.961	13.460	1.538	1.258
	55	10.826	7.605	18.431	3.221	1.423
Mn	15	3.514	3.407	6.921	0.107	1.031
	25	3.415	3.407	6.822	0.008	1.002
	37	3.096	3.408	6.504	-0.312	0.908
	45	2.985	3.408	6.393	-0.423	0.876
	55	2.925	3.410	6.335	-0.486	0.858
Co	15	6.365	3.413	9.778	2.952	1.865
	25	6.807	3.411	10.218	3.396	1.995
	37	7.068	3.481	10.550	3.587	2.030
	45	6.972	3.611	10.583	3.361	1.931
	55	6.584	4.184	10.768	2.400	1.574
Ni	15	5.697	3.414	9.111	2.283	1.669
	25	6.589	3.425	10.014	3.165	1.924
	37	7.632	4.638	12.270	2.994	1.646
	45	6.605	4.096	10.701	2.509	1.612
	55	6.847	4.842	11.688	2.005	1.414
Cu	15	5.994	3.405	9.399	2.589	1.760
	25	7.039	3.610	10.649	3.429	1.950
	37	7.970	6.599	14.570	1.371	1.208
	45	8.716	4.027	12.742	4.689	2.165
	55	9.155	4.283	13.438	4.873	2.138
Zn	15	2.930	3.407	6.337	-0.477	0.860
	25	3.550	3.408	6.959	0.142	1.042
	37	4.094	3.408	7.502	0.686	1.201
	45	4.086	3.406	7.492	0.680	1.200
	55	4.497	3.422	7.920	1.075	1.314
Cd	15	2.923	3.415	6.338	-0.492	0.856
	25	3.032	3.411	6.443	-0.379	0.889
	37	2.925	3.410	6.336	-0.485	0.858
	45	3.586	3.407	6.993	0.179	1.053
	55	4.060	3.406	7.466	0.653	1.192

الجدول 10-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلثي للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	4.722	3.316	8.038	1.406	1.424
	25	5.937	3.731	9.668	2.205	1.591
	37	7.920	5.815	13.735	2.105	1.362
	45	7.806	5.918	13.724	1.888	1.319
	55	10.153	7.523	17.676	2.630	1.350
Mn	15	3.818	3.429	7.247	0.390	1.114
	25	3.924	3.384	7.308	0.541	1.160
	37	3.942	3.375	7.317	0.566	1.168
	45	3.538	3.322	6.860	0.216	1.065
	55	3.110	3.317	6.427	-0.207	0.938
Co	15	6.596	3.501	10.097	3.095	1.884
	25	7.364	3.767	11.130	3.597	1.955
	37	7.057	3.975	11.032	3.082	1.775
	45	7.693	4.014	11.707	3.678	1.916
	55	6.681	4.112	10.793	2.569	1.625
Ni	15	5.705	3.231	8.936	2.474	1.766
	25	6.598	3.873	10.471	2.725	1.703
	37	7.655	4.359	12.014	3.297	1.756
	45	6.704	4.173	10.878	2.531	1.607
	55	7.201	4.344	11.545	2.857	1.658
Cu	15	6.067	3.477	9.544	2.590	1.745
	25	7.332	4.055	11.388	3.277	1.808
	37	8.058	4.711	12.768	3.347	1.710
	45	8.003	4.161	12.164	3.843	1.924
	55	9.427	4.094	13.521	5.332	2.302
Zn	15	3.163	3.471	6.634	-0.308	0.911
	25	4.145	3.439	7.585	0.706	1.205
	37	4.366	3.429	7.794	0.937	1.273
	45	4.234	3.350	7.584	0.884	1.264
	55	4.568	3.069	7.637	1.500	1.489
Cd	15	3.119	3.005	6.123	0.114	1.038
	25	3.574	3.426	7.001	0.148	1.043
	37	2.739	3.594	6.332	-0.855	0.762
	45	3.981	3.543	7.524	0.439	1.124
	55	4.221	3.495	7.716	0.726	1.208

الجدول 11-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	3.273	3.470	6.743	-0.197	0.943
	25	3.051	3.449	6.500	-0.398	0.885
	37	3.038	3.409	6.447	-0.372	0.891
	45	2.968	3.391	6.359	-0.423	0.875
Mn	15	3.836	3.408	7.244	0.428	1.126
	25	3.515	3.395	6.910	0.120	1.035
	37	2.973	3.391	6.364	-0.418	0.877
	45	2.920	3.392	6.312	-0.472	0.861
Co	15	3.094	3.391	6.485	-0.297	0.913
	25	3.023	3.396	6.419	-0.373	0.890
	37	3.015	3.391	6.406	-0.376	0.889
	45	2.963	3.392	6.355	-0.430	0.873
Ni	15	3.174	3.390	6.564	-0.215	0.936
	25	2.973	3.391	6.364	-0.417	0.877
	37	2.909	3.393	6.301	-0.484	0.857
	45	2.924	3.391	6.316	-0.467	0.862
Cu	15	3.185	3.401	6.586	-0.216	0.937
	25	3.475	3.393	6.868	0.082	1.024
	37	3.627	3.636	7.263	-0.009	0.998
	45	3.999	3.506	7.505	0.493	1.141
Zn	15	2.909	3.391	6.300	-0.482	0.858
	25	2.916	3.393	6.309	-0.477	0.859
	37	2.920	3.391	6.311	-0.472	0.861
	45	2.924	3.391	6.316	-0.467	0.862
Cd	15	2.985	3.391	6.376	-0.406	0.880
	25	2.939	3.390	6.329	-0.451	0.867
	37	2.914	3.393	6.306	-0.479	0.859
	45	2.914	3.392	6.305	-0.478	0.859

الجدول 12-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	درجة الحرارة (°C)	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	15	3.225	3.639	6.864	-0.414	0.886
	25	2.886	3.914	6.800	-1.028	0.737
	37	3.071	3.574	6.645	-0.503	0.859
	45	2.928	3.507	6.434	-0.579	0.835
Mn	15	3.930	3.560	7.491	0.370	1.104
	25	3.544	3.416	6.960	0.128	1.038
	37	2.980	3.525	6.506	-0.545	0.845
	45	3.037	3.398	6.435	-0.361	0.894
Co	15	3.205	3.463	6.669	-0.258	0.925
	25	3.184	3.654	6.838	-0.470	0.871
	37	3.235	3.572	6.807	-0.337	0.906
	45	3.048	3.418	6.467	-0.370	0.892
Ni	15	3.192	3.487	6.680	-0.295	0.915
	25	3.019	3.416	6.435	-0.397	0.884
	37	2.805	3.398	6.203	-0.593	0.825
	45	2.895	3.296	6.191	-0.402	0.878
Cu	15	3.279	3.632	6.910	-0.353	0.903
	25	3.395	3.578	6.972	-0.183	0.949
	37	3.805	3.974	7.779	-0.168	0.958
	45	4.159	3.778	7.937	0.381	1.101
Zn	15	3.087	3.469	6.557	-0.382	0.890
	25	2.959	3.481	6.441	-0.522	0.850
	37	2.903	3.478	6.381	-0.575	0.835
	45	2.895	3.296	6.191	-0.402	0.878
Cd	15	3.296	3.516	6.813	-0.220	0.937
	25	2.938	3.473	6.411	-0.535	0.846
	37	2.915	3.499	6.414	-0.583	0.833
	45	2.895	3.463	6.358	-0.568	0.836

تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى ما يأتي:

1. يتبين من نتائج قيم ثوابت الاستقرار المحسوبة بالطرائق الثلاثة والمدرجة أعلاه أنَّ استقرارية معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير تزداد مع زيادة درجة الحرارة دلالة على كون التفاعل بين هذين الدوائين والأيونات الفلزية السبعة هو ماصٌّ للحرارة، في حين استقرارية اغلب معقدات السيفيكسيم تقل مع زيادة درجة الحرارة دلالة على كون تفاعله مع الأيونات الفلزية هو باعث للحرارة، كما لوحظ إنَّ قيمة ثابت الاستقرار العالية نسبياً عند درجة حرارة (37°C) وهي درجة حرارة جسم الإنسان الطبيعي مقارنة بدرجات الحرارة الأخرى فإنَّ هذا قد يعزز من ابقاء الدواء مستقراً لفترة أطول عند العلاج به، إذ إنَّ حدوث أي التهاب في أي عضو من

جسم الإنسان يصاحبه عادةً حمى وبالتالي فإنّ التفاعلات الماصة للحرارة من الممكن أن تساعد في إمكانية امتصاصه بشكل افضل من قبل المنطقة المصابة قبل تحلله. فضلاً عن ذلك فإنّ زيادة استقرارية المعقدات مع ارتفاع درجة الحرارة فذلك يشجع على استخدام هذه الطريقة في البحث لأجل التوصل إلى أدوية أفضل وذات كفاءة علاجية أعلى وبالتالي ممكن أن تستثمر في مجال البحوث الصيدلانية، كما إنّ كون جميع تفاعلات دواء السيبروفلوكساسين والسيفدينير هي ماصة للحرارة فإنّ ذلك يجعل من إمكانية خزن معقداتهما في الظروف الجوية الطبيعية (لاسيما في فصل الصيف) ممكناً.

2. يشذ عما ذكر أعلاه هو معقد السيفدينير مع المنغنيز إذ وجد أنه باعثاً للحرارة بالإضافة إلى معقدات السيفيكسيم مع النحاس والخرصين وجدت أنها ماصة للحرارة.

3. تشير النتائج في الجدول (م-7)، (م-8)، (م-9) إلى أنّ زيادة درجة الحرارة لمعقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير يقلل من مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم $(pL, \bar{n})$ في حين يلاحظ العكس بالنسبة لمعقدات السيفيكسيم إذ إن انخفاض درجة الحرارة يقلل من مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم $(pL, \bar{n})$ ، وهذا يعطي دلالة على أنّ ارتفاع درجة الحرارة أو انخفاضها يلعب دوراً مهماً في عملية الترابط الحاصلة ما بين الدواء والأيونات الفلزية، وربما يعود سبب ذلك إلى أنّ تغير سرعة التفاعل ستؤدي إلى زيادة ترسيب الليكند أو تميؤ الفلز أو تكوين معقد متميئ بأيونات الهيدروكسيد مع ارتفاع أو انخفاض درجة الحرارة للجزيئات المتفاعلة.

4. نلاحظ أيضاً أن تأثير درجات الحرارة على استقرارية معقدات السيفدينير مع أيونات المنغنيز والكوبلت والخرصين والكادميوم ضئيل مقارنة مع بقية الفلزات التي تتغير استقراريته بمقدار أكثر وضوحاً.

وبعد دراسة تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت الاستقرارية تم دراسة الدوال الثيرموداينميكية والتي تُعد من المقاييس الحقيقية لمعرفة قوة التداخل والارتباط بين المواد المتفاعلة في أي تفاعل كيميائي، مع التعرف على طبيعة نظام التفاعل المدروس من حيث إمكانية حدوثه بشكل تلقائي أو أنّ هناك حاجة لتدخل مؤثر خارجي أو توفر ظروف خاصة لحدوثه، فضلاً عن ذلك فإنّ دراستها تحدد نوعية التفاعل وتوضح القوى المسيرة له مع تحديد موقع الاتزان المفضل له واتجاه سيره. ولقد انجزت هذه الدراسة بالاعتماد على النتائج التي تم الحصول عليها من تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت الاستقرارية لحساب الدوال الثيرموداينميكية المختلفة، إذ يمكن حساب قيم الانثالبي باستخدام علاقة فان-هوف التكاملية معادلة (21) وذلك من خلال رسم العلاقة بين $\log K$ مقابل مقلوب درجة الحرارة والتي تعطي خطاً مستقيماً ميله مساوي لـ $-\frac{\Delta H}{2.303R}$.

$$\text{Log } K = \text{Log } K_o - \frac{\Delta H}{2.303RT} \dots \dots \dots (21)$$

في حين تم حساب قيم التغير في طاقة جيبس الحرة ΔG° عند درجات حرارية مختلفة من خلال استخدام العلاقة (7):

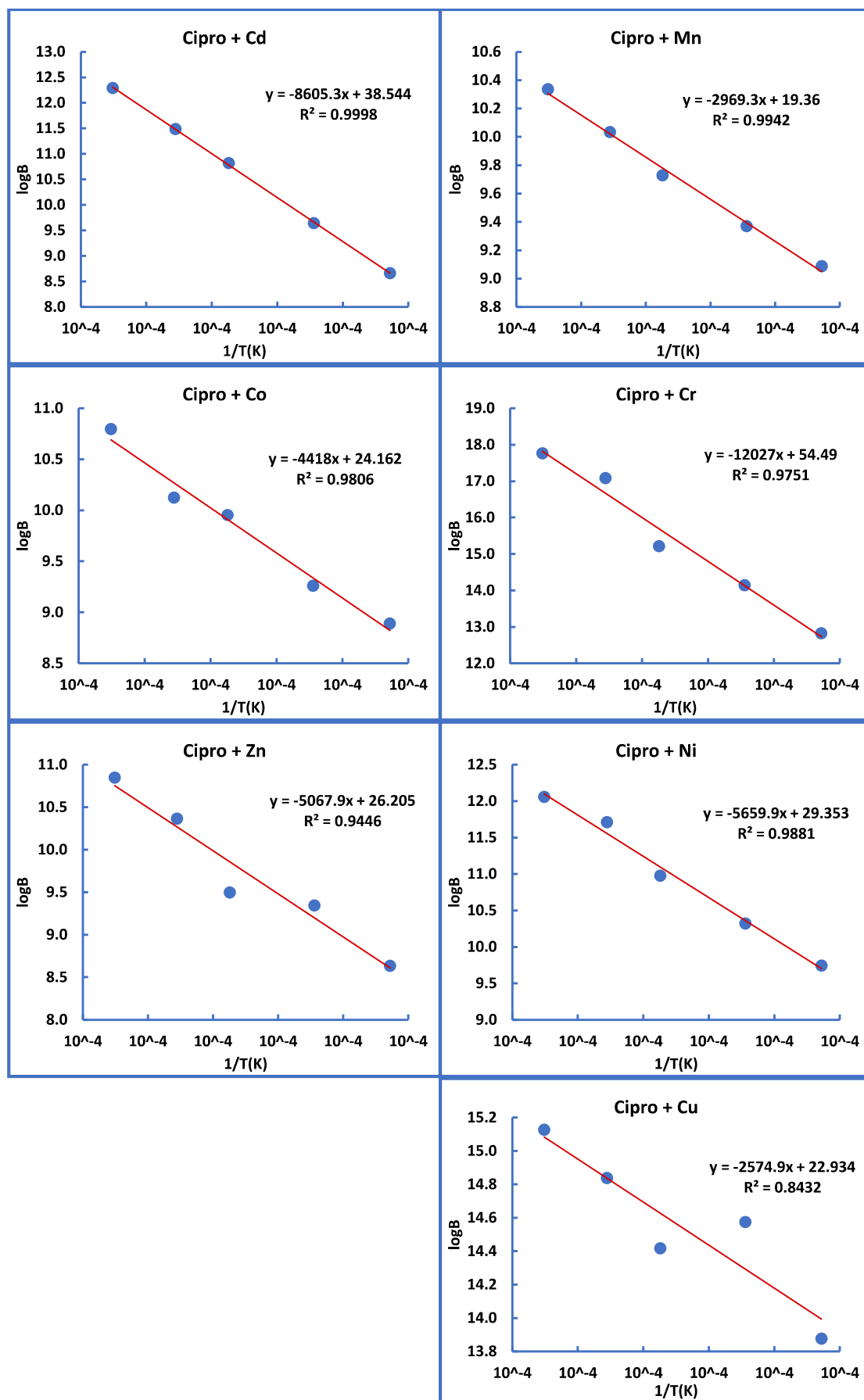
$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K \dots \dots \dots (7)$$

أما قيم التغير في الانتروبي ΔS° فقد استخدمت العلاقة الثيرموداينميكية المتمثلة بالمعادلة (9) في حسابها:

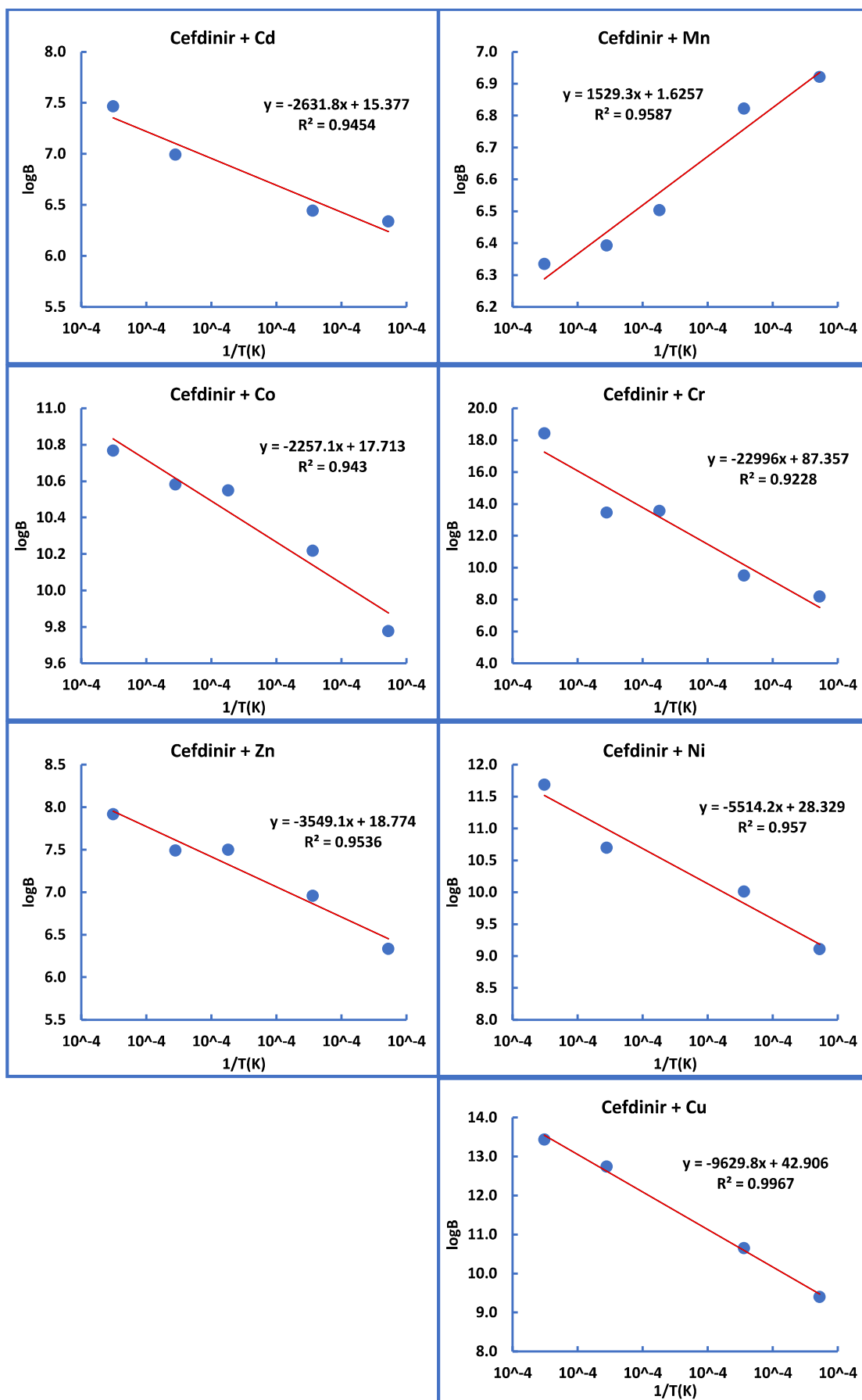
$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S^\circ \dots \dots \dots (8)$$

$$\Delta S^\circ = (\Delta H - \Delta G^\circ)/T \dots \dots \dots (9)$$

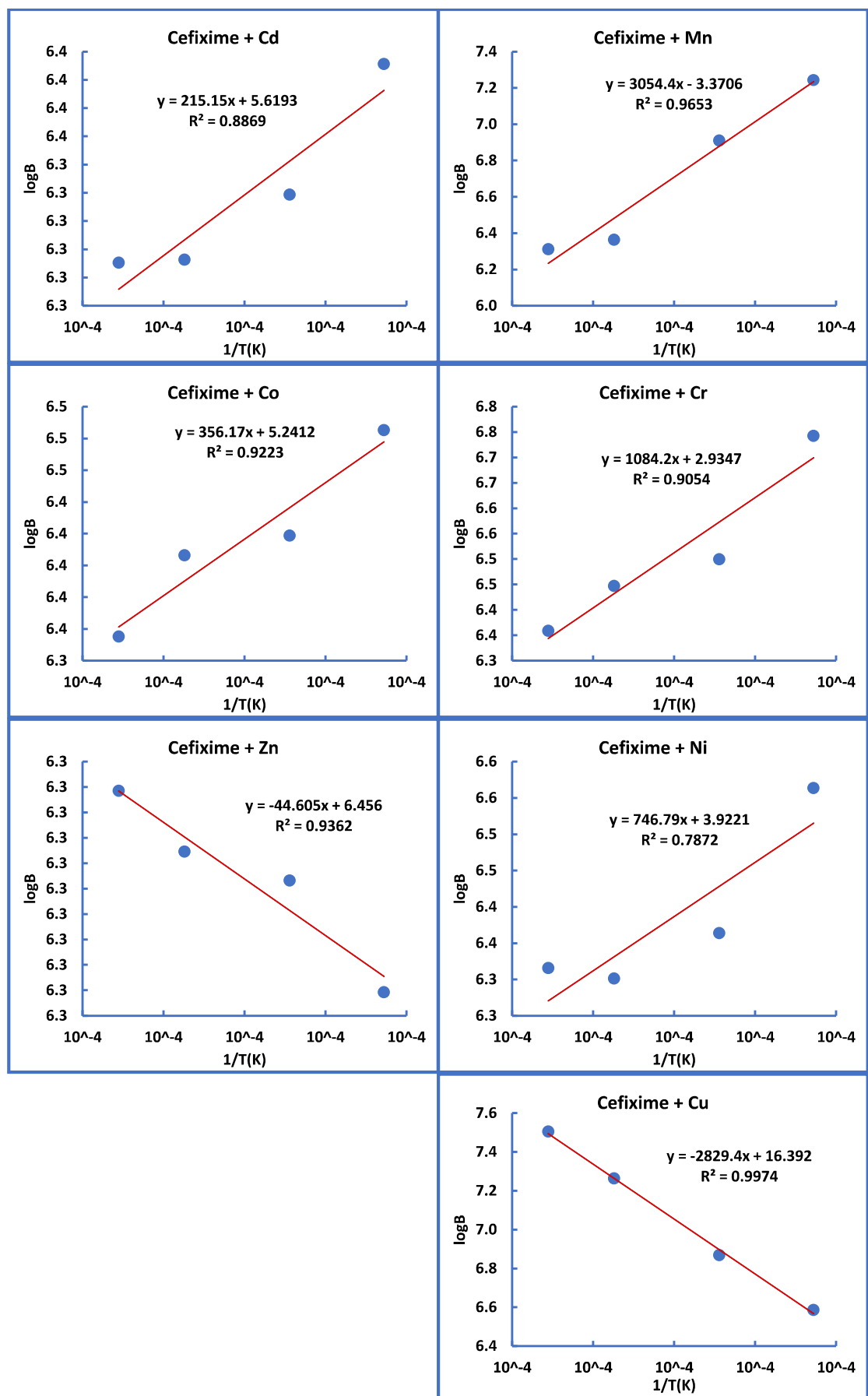
والأشكال البيانية الآتية (3-22)، (3-23)، (3-24) توضح العلاقات الخطية التي تم الحصول عليها عن طريق تطبيق معادلة فانت هوف لجميع المعقدات الدوائية، في حين قيم الدوال الثيرموداينميكية ($\Delta G^\circ, \Delta H, \Delta S^\circ$) التي تم حسابها لهذه المعقدات مع الأيونات الفلزية أدرجت في الجداول (3-13)، (3-14)، (3-15) الآتية:



الشكل 22-3: تطبيق علاقة فانت هوف لمعقدات السيبروفلوكساسين مع الأيونات الفلزية.



الشكل 23-3: تطبيق علاقة فانت هوف لمعقدات السيفدينير مع الأيونات الفلزية.



الشكل 24-3: تطبيق علاقة فانت هوف لمعقدات السيفيكسيم مع الأيونات الفلزية.

الجدول 13-3: قيم الدوال الثيرموداينميكية لمعقدات السيبروفلوكساسين مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلثي للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	LogB	T(K)	1/T(K)	ΔH (KJ/mol)	ΔG (KJ/mol)	ΔS (J/mol.K)
Mn	9.088	288	0.003472	56.854	-50.113	371.414
	9.370	298	0.003356		-53.465	370.200
	9.729	310	0.003226		-57.749	369.688
	10.033	318	0.003145		-61.092	370.900
	10.336	328	0.003049		-64.913	371.243
Cd	8.665	288	0.003472	164.768	-47.782	738.021
	9.645	298	0.003356		-55.031	737.578
	10.820	310	0.003226		-64.224	738.682
	11.487	318	0.003145		-69.945	738.089
	12.291	328	0.003049		-77.189	737.673
Cr	12.823	288	0.003472	230.288	-70.711	1045.138
	14.143	298	0.003356		-80.697	1043.576
	15.216	310	0.003226		-90.316	1034.207
	17.089	318	0.003145		-104.054	1051.392
	17.769	328	0.003049		-111.596	1042.332
Co	8.890	288	0.003472	84.592	-49.021	463.933
	9.260	298	0.003356		-52.837	461.170
	9.955	310	0.003226		-59.090	463.490
	10.126	318	0.003145		-61.658	459.905
	10.797	328	0.003049		-67.805	464.625
Ni	9.743	288	0.003472	108.370	-53.725	562.831
	10.323	298	0.003356		-58.904	561.321
	10.976	310	0.003226		-65.148	559.736
	11.711	318	0.003145		-71.307	565.024
	12.057	328	0.003049		-75.720	561.251
Cu	13.876	288	0.003472	49.302	-76.519	436.878
	14.575	298	0.003356		-83.162	444.509
	14.418	310	0.003226		-85.578	435.095
	14.838	318	0.003145		-90.345	439.141
	15.127	328	0.003049		-95.001	439.948
Zn	8.632	288	0.003472	97.035	-47.599	502.200
	9.344	298	0.003356		-53.313	504.525
	9.497	310	0.003226		-56.371	494.857
	10.367	318	0.003145		-63.121	503.636
	10.848	328	0.003049		-68.128	503.546

الجدول 14-3: قيم الدوال الترمودايناميكية لمعقدات السيفدينير مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلثي للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	LogB	T(K)	1/T(K)	ΔH (KJ/mol)	ΔG (KJ/mol)	ΔS (J/mol.K)
Mn	6.921	288	0.003472	-29.281	-38.168	30.855
	6.822	298	0.003356		-38.925	32.363
	6.504	310	0.003226		-38.603	30.070
	6.393	318	0.003145		-38.924	30.324
	6.335	328	0.003049		-39.785	32.024
Cd	6.338	288	0.003472	48.176	-34.952	288.638
	6.443	298	0.003356		-36.764	285.033
	6.336	310	0.003226		-37.606	276.715
	6.993	318	0.003145		-42.576	285.383
	7.466	328	0.003049		-46.889	289.832
Cr	8.196	288	0.003472	440.307	-45.194	1685.767
	9.514	298	0.003356		-54.283	1659.699
	13.567	310	0.003226		-80.529	1680.116
	13.460	318	0.003145		-81.957	1642.339
	18.431	328	0.003049		-115.753	1695.303
Co	9.778	288	0.003472	43.217	-53.919	337.279
	10.218	298	0.003356		-58.301	340.662
	10.550	310	0.003226		-62.618	341.404
	10.583	318	0.003145		-64.437	338.534
	10.768	328	0.003049		-67.624	337.929
Ni	9.111	288	0.003472	112.519	-50.241	565.139
	10.014	298	0.003356		-57.139	569.322
	12.270	310	0.003226		-72.832	597.908
	10.701	318	0.003145		-65.154	558.721
	11.688	328	0.003049		-73.407	566.848
Cu	9.399	288	0.003472	195.330	-51.832	858.203
	10.649	298	0.003356		-60.764	859.377
	14.570	310	0.003226		-86.480	909.064
	12.742	318	0.003145		-77.584	858.222
	13.438	328	0.003049		-84.397	852.826
Zn	6.337	288	0.003472	67.955	-34.943	357.285
	6.959	298	0.003356		-39.705	361.276
	7.502	310	0.003226		-44.529	362.851
	7.492	318	0.003145		-45.615	357.140
	7.920	328	0.003049		-49.737	358.819

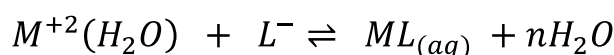
الجدول 15-3: قيم الدوال الثيرموداينميكية لمعقدات السيفيكسيم مع الأيونات الفلزية عند التراكيز المثلثي للمتفاعلات ودرجات حرارية مختلفة:

أيون الفلز	LogB	T(K)	1/T(K)	$\Delta H(KJ/mol)$	$\Delta G (KJ/mol)$	$\Delta S (J/mol.K)$
Mn	7.244	288	0.003472	-58.483	-39.946	-64.365
	6.910	298	0.003356		-39.428	-63.941
	6.364	310	0.003226		-37.777	-66.793
	6.312	318	0.003145		-38.431	-63.055
Cd	6.376	288	0.003472	-4.119	-35.158	107.773
	6.329	298	0.003356		-36.114	107.365
	6.306	310	0.003226		-37.432	107.459
	6.305	318	0.003145		-38.392	107.774
Cr	6.743	288	0.003472	-20.759	-37.181	57.022
	6.500	298	0.003356		-37.087	54.792
	6.447	310	0.003226		-38.267	56.477
	6.359	318	0.003145		-38.718	56.474
Co	6.485	288	0.003472	-6.820	-35.762	100.494
	6.419	298	0.003356		-36.625	100.017
	6.406	310	0.003226		-38.026	100.667
	6.355	318	0.003145		-38.696	100.239
Ni	6.564	288	0.003472	-14.299	-36.195	76.030
	6.364	298	0.003356		-36.312	73.870
	6.301	310	0.003226		-37.403	74.528
	6.316	318	0.003145		-38.455	75.963
Cu	6.586	288	0.003472	54.176	-36.317	314.211
	6.868	298	0.003356		-39.191	313.309
	7.263	310	0.003226		-43.113	313.834
	7.505	318	0.003145		-45.697	314.064
Zn	6.300	288	0.003472	0.854	-34.740	123.590
	6.309	298	0.003356		-35.996	123.659
	6.311	310	0.003226		-37.459	123.591
	6.316	318	0.003145		-38.455	123.614

وعند النظر بإمعان إلى نتائج دراسة تأثير درجة الحرارة يمكن الاستدلال على ما يأتي:

1. يتبين من خلال الأشكال البيانية المدرجة في الشكل (22-3)، (23-3)، (24-3) أن تطبيق معادلة فان-ت-هوف أعطى علاقات خطية جيدة، وتشير إلى ذلك قيم معاملات الارتباط الجيدة التي تراوحت قيمها بين (0.94-0.99)، (0.92-0.99)، (0.88-0.99) لمعقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم على التوالي، فيما عدا معقد السيبروفلوكساسين مع أيون النحاس ومعقد السييفيكسيم مع أيون النيكل إذ أعطت علاقات غير جيدة نوعاً ما مع قيمة معامل ارتباط قدرها (0.7872)، (0.8432) على التوالي.

2. تشير قيم الانثالبي ΔH الموجبة والمحصورة بين مديات (49-230)، (43-440) كيلو جول. مول⁻¹ لمعقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير على التوالي إلى أن التداخل بين هذه المعقدات وجميع الفلزات هو تفاعل ماص للحرارة، وتشير قيمها العالية إلى حدوث تفاعل كيميائي في أثناء تكوين المعقدات وليس تداخلاً عن طريق أوامر فيزيائية. بينما تشير قيم الانثالبي ΔH السالبة والمحصورة بين مديات (4-58) كيلو جول. مول⁻¹ لجميع معقدات السيفيكسيم باستثناء أيوني النحاس والخاصين إلى أن التداخل بين السيفيكسيم مع هذه الفلزات هو تفاعل باعث للحرارة وأن زيادة درجة الحرارة تؤدي إلى تفكك المعقد وبالتالي انخفاض الاستقرار.
3. يشذ عن كل ما ذكر في أعلاه هو قيمة ($\Delta H = -29$) لمعقد السيفدينير مع المنغنيز التي تشير إلى كون تفاعله باعثاً للحرارة وأن زيادة درجة الحرارة تؤدي إلى تفككه. وايضاً قيمة ($\Delta H = +$) الموجبة لمعقدات السيفيكسيم مع أيونات النحاس والخاصين والتي تشير إلى كون تفاعله ماصاً للحرارة وأن زيادة درجة الحرارة تؤدي إلى زيادة تداخلهما مع الدواء.
4. تشير قيم الطاقة الحرة ΔG^0 السالبة والمحصورة بين مديات (47-111)، (34-115)، (-) (35-45) كيلو جول. مول⁻¹ والتي تم ملاحظتها في جميع معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم على التوالي إلى أن تكوين المعقدات الدوائية مع الأيونات الفلزية السبعة يمكن أن يحدث بصورة تلقائية، وأن هذه النتيجة هي متوقعة لمثل هذا النوع من الدراسات لأن أغلب هذه الفلزات موجودة بشكل طبيعي في النظام البايولوجي لجسم الإنسان.
5. تشير قيم ΔS^0 الموجبة والمحصورة بين مديات (369-1051)، (30-1695)، (54-314) جول. مول⁻¹ كلفن⁻¹ والتي تم ملاحظتها في جميع معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم على التوالي والتي هي على عكس المتوقع لمثل هذا النوع من التفاعلات إذ تشير إلى أن عملية تكوينها يصاحبها ازدياد في عشوائية النظام المدروس، وربما يمكن تفسير هذه الحالة من خلال زيادة عدد أيونات الهيدروجين (H^+) المتحررة إلى نظام التفاعل، أو أن السبب وراء زيادة عشوائية النظام يعود إلى تحرر جزيئات الماء إلى المحلول نتيجة إزاحة جزيئات الماء من جزيئات الأملاح الفلزية المتأينة بواسطة جزيئات السيبروفلوكساسين، وهذا يؤدي إلى زيادة عدد الجزيئات في المحلول وبالتالي زيادة في العشوائية (L. Jadumani and Ak.Manihar 2011، وحسب المعادلة أدناه:

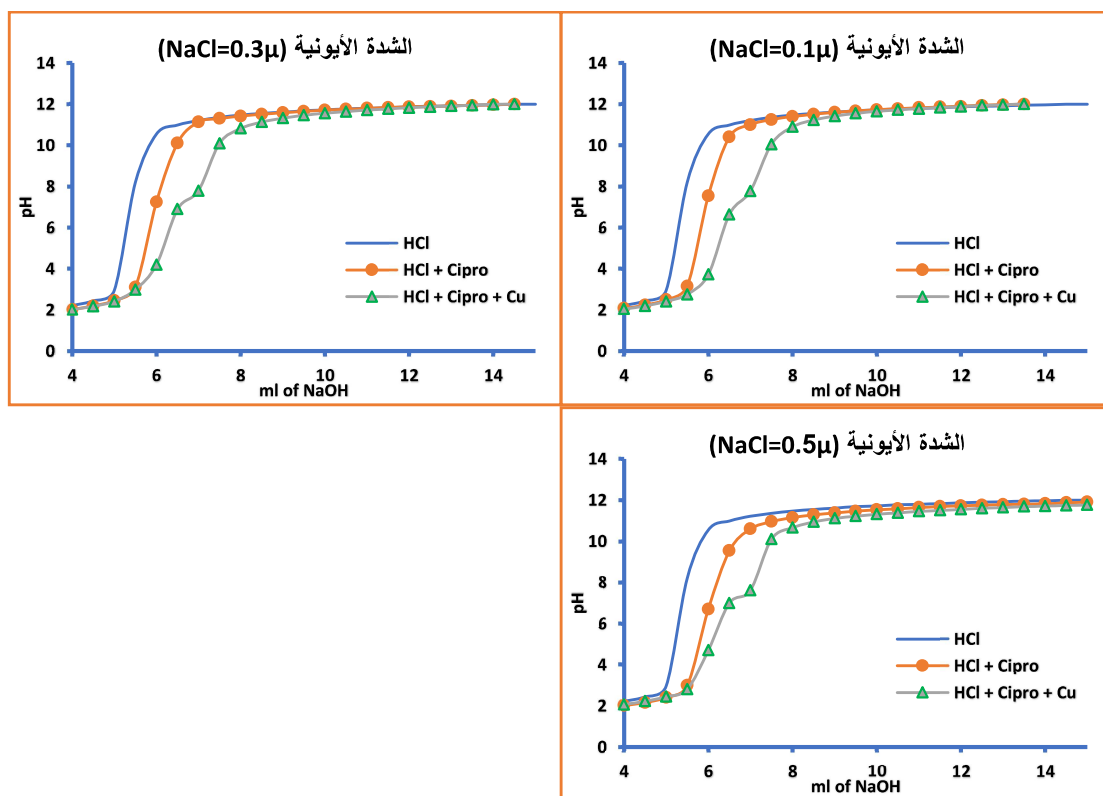


يشذ عن ذلك قيم ΔS^0 السالبة لمعقد السيفيكسيم مع أيون المنغنيز الذي يشير إلى أن عملية تكوينه تقلل من عشوائية النظام وهو المعقد الوحيد من بين جميع معقدات الأدوية الذي اظهر قيم سالبة للانتروبي.

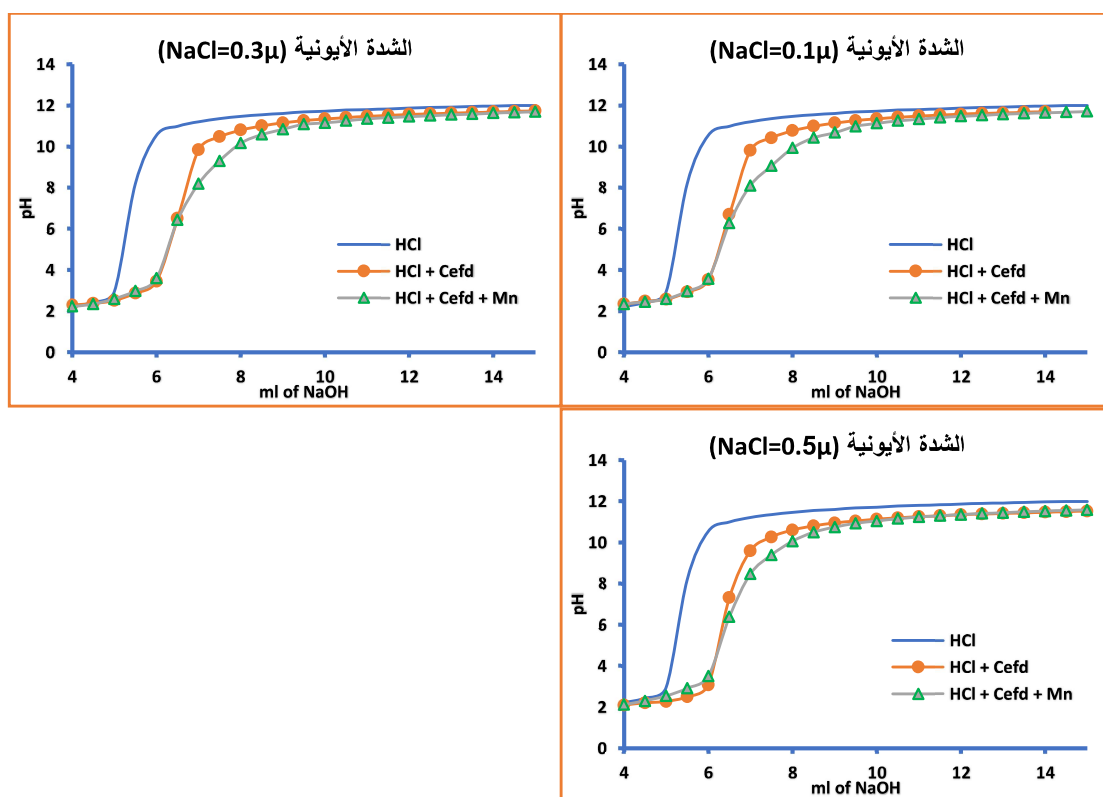
6. إنَّ النتائج التي تم الحصول عليها تتفق مع النتائج التي تم ملاحظتها في الأدبيات لدراسات مماثلة لبعض الأدوية الأخرى (Refaat et al. 2016).

3.3 دراسة تأثير الشدة الأيونية على تكوين المعقدات الدوائية:

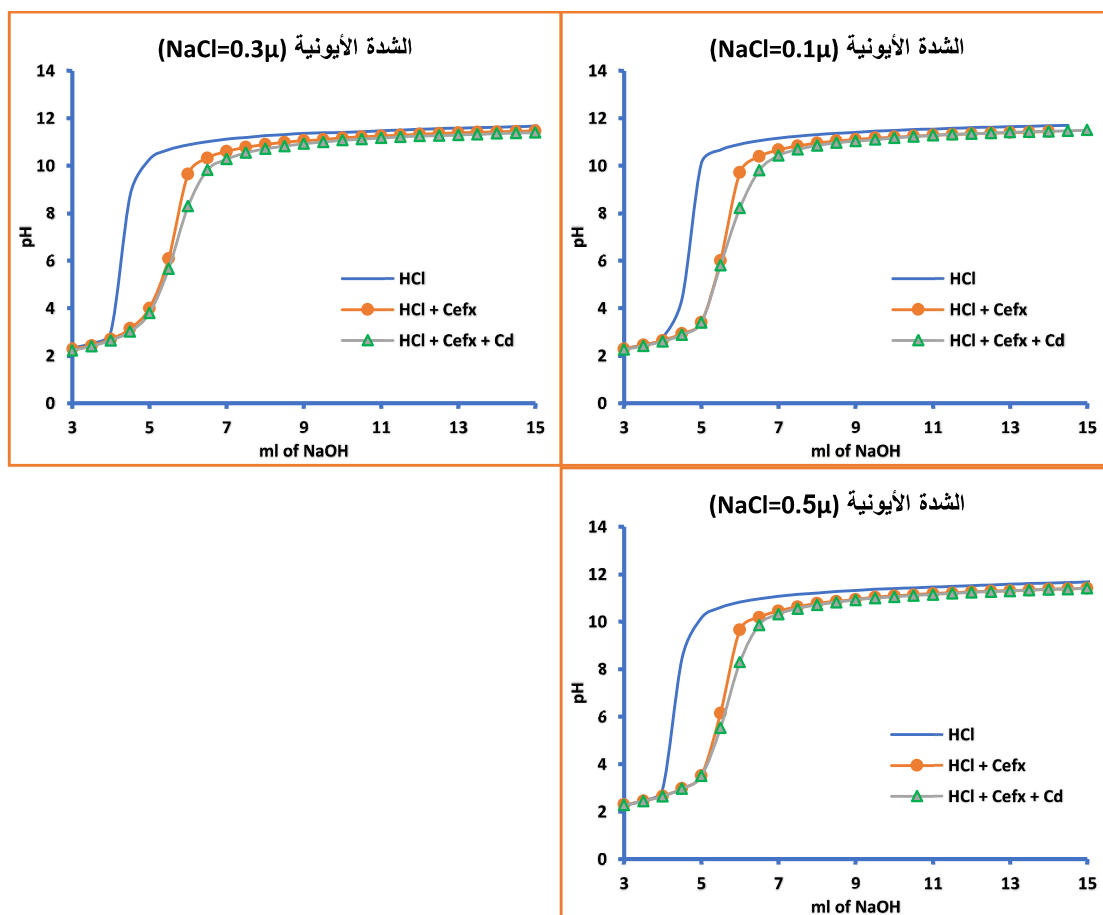
في معظم دراسات التوازنات الأيونية في المحاليل عند تكوين المعقدات الفلزية نجد أنَّ حساب ثابت الاتزان للتفاعل يتم من خلال قياسات أصناف المحاليل التي تحتوي على تراكيز مختلف من الليكند والأيون الفلزي عند الوصول إلى حالة الاتزان. وأنَّ التغيرات التي تحدث في التراكيز ستنتج عنها تغييرات في القوة الأيونية للمحلول، وللحفاظ على ثبات القوة الأيونية للمحلول، يتم إضافة فائض كبير من ملح أيوني غير تفاعلي إلى المحلول وبالتالي فإنَّ إنحراف موقع الاتزان بعد إجراء أي تغيير في القوة الأيونية نتيجة تغير تراكيز المتفاعلات سيكون ضئيلاً مقارنة مع التركيز العالي للملح المضاف. ويضاف الملح عادةً للحفاظ على ثبات القوة الأيونية للوسط فقط وليس للدخول في تفاعل مباشرة مع كل من أيونات الليكند أو الفلز. ويتم استخدام أملاح كثيرة مثل $(\text{KNO}_3, \text{NaClO}_4, \text{NaCl})$ على نطاق واسع بسبب انخفاض ألفة الأيونات السالبة Cl^- و NO_3^- و ClO_4^- تجاه أيونات الفلز (Ansari et al. 2008). وفي هذه الدراسة تم استخدام ملح NaCl لتوفره. لذلك تُعدُّ القوة الأيونية من أكثر العوامل المتغيرة والمؤثرة على سرعة التفاعلات الكيميائي وعلى قوة الترابط والتداخل بين أيونات المواد المتفاعلة نتيجة تأثيرها على مقدار المحتوى الأيوني في المحلول لأي تفاعل كيميائي، وعليه ولأجل إنجاز هذا البحث بشكل علمي صحيح وبصورة نظامية فأُخذَ لابد من الحفاظ على ثبات جميع المتغيرات التي تؤثر على طبيعة التفاعل وسرعته بين كل من الأدوية قيد الدراسة والأيونات الفلزية، ومن أهم هذه المتغيرات هي القوة أو الشدة الأيونية. ولذلك فقد تضمنت هذه الدراسة اختبار قوة التداخل بين الدواء والفلز عند ثلاثة قوى أيونية مختلفة مع تثبيت المتغيرات الأخرى من تركيز ودرجة حرارة، وأنَّ الهدف من ذلك هو إنجازها عند شدة أيونية ثابتة تحقق أوسع مدى من الدالة الحامضية يكون فيها المعقد متكوناً ومع أفضل قيمة لثابت الاستقرار قدر الإمكان. وأُجريت هذه الدراسة من خلال إجراء التسحيحات المذكورة في الفقرة (2.5.3) عند التركيز الأمثل لكل من الدواء والفلز ($\text{Drug}=0.002\text{M}$, $\text{M}^{+2}=0.001\text{M}$) وبدرجة حرارة ثابتة (37°C) وفي عدة قوى أيونية. وقد تم توضيح منحنيات التسحيح الجهدية لسيبروفلووكساسين مع كلوريد النحاس ولسيفدينير مع كلوريد المنغنيز ولسيفيكسيم مع كلوريد الكاديوم بالأشكال البيانية (25-3)، (26-3)، (27-3) على التوالي الآتية:



الشكل 25-3: تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد النحاس) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C .



الشكل 26-3: تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدي لكل من السيفدينيير و(السيفدينيير مع كلوريد المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C .



الشكل 27-3: تأثير الشدة الأيونية على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيفيكسيم و(السيفيكسيم مع كلوريد الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتعادلات وبدرجة حرارة 37°C .

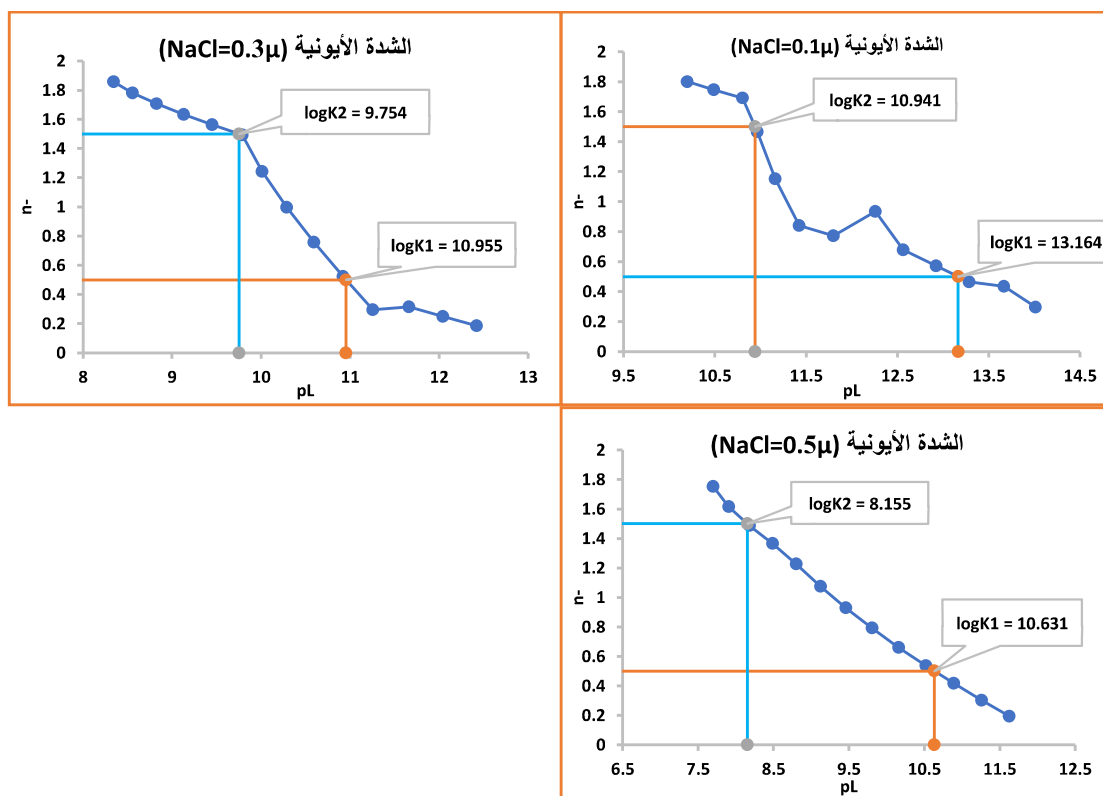
ويبدو من خلال ملاحظة الأشكال البيانية أعلاه انطباق كل من منحنى الدواء ومنحنى المعقد الفلزي عند قيم pH الواطئة وذلك يعني عدم تكوين المعقد في حين يلاحظ أنه كلما زادت قيم pH يزداد الفرق بين هذين المنحنيين وذلك دليل على زيادة حدوث التعقد إلى أن ينطبق مرة أخرى عند قيم pH العالية دلالة على انتهاء التفاعل بين الدواء والفلزات. ومن خلال ملاحظة منحنيات التسحيح الجهدى عند قوى أيونية مختلفة يتبين أن زيادة القوى الأيونية للمحلول تؤدي إلى التقليل من الإزاحة الحاصلة ما بين منحنى التسحيح الجهدى لمحلولي دوائي السيبروفلوكساسين والسيفدينير ومنحنى التسحيح الجهدى لمحاليل المعقدات لجميع الأيونات الفلزية وهذا يؤدي إلى تقليل عملية التعقد بين الدواء والأيون الفلزي، وكما مبين لاحقاً من نتائج قيم ثوابت الاستقرار المتحصل عليها. وبعبارة أخرى ما تمت ملاحظته في الدوائيين السابقين فقد لوحظ أنه كلما زادت الشدة الأيونية لمحاليل معقدات السيفيكسيم أدى ذلك إلى زيادة الإزاحة الحاصلة بين منحنى التسحيح للدواء والمعدن وهذا يؤدي إلى زيادة التعقد، وكما مبين لاحقاً من خلال الزيادة الحاصلة في قيم ثوابت الاستقرار المتحصل عليها. وأن النتائج التي تم الحصول عليها تتفق مع النتائج التي تم ملاحظتها في

الأدبيات لدراسات مماثلة لبعض الأدوية الأخرى- Al (M.El-Sagher and Farghaly 2017; Rashdi et al. 2019).

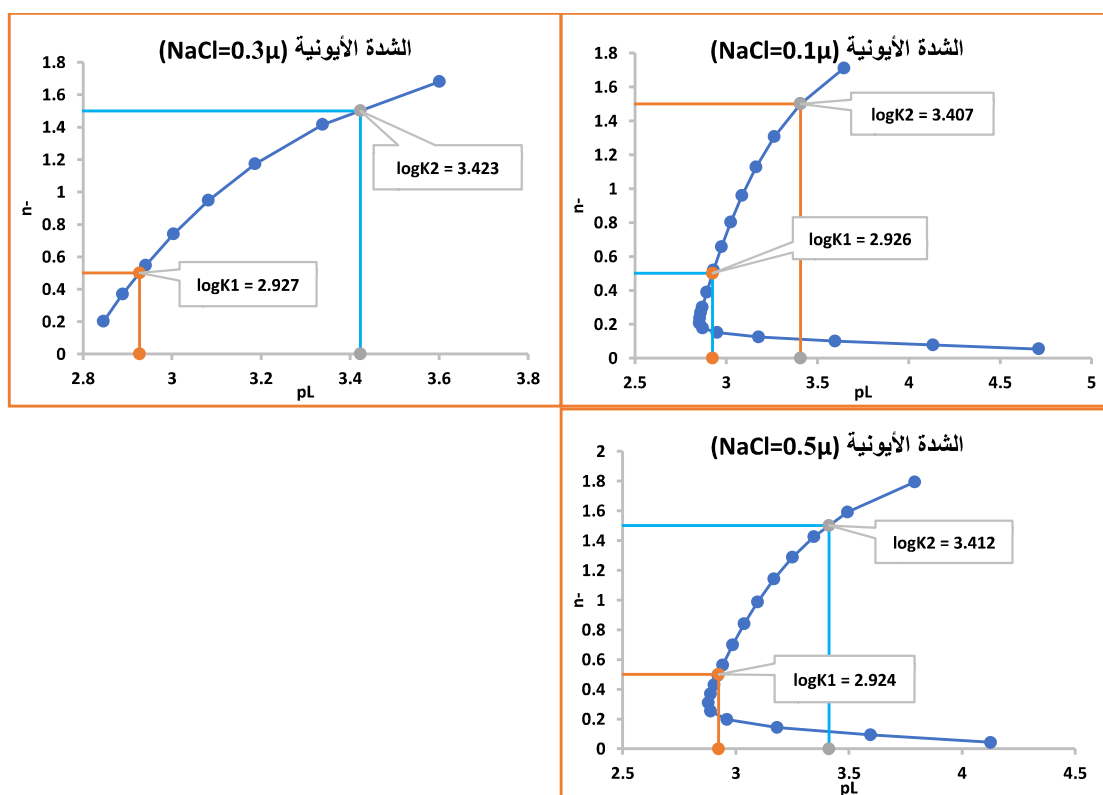
على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز استخدمت الرسوم البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى بين قيم الدالة الحامضية مقابل حجم القاعدة المضافة للأدوية قيد الدراسة مع الأيونات الفلزية السبعة عند قوى أيونية مختلفة في حساب قيم معدل عدد البروتونات n_A وقيم دالة التكوين $\bar{n}$ وقيم الأس الليكند الحر pL من خلال تطبيق المعادلات (11)، (13)، (15)، أدرجت المعلومات المستنتجة من التسحيحات الجهدى لدواء السيبروفلوكساسين مع أيون النحاس ولدواء السيفدينير مع أيون المنغنيز ولدواء السيفيكسيم مع أيون الكاديوم عند قوى أيونية مختلفة في الجداول (م-13)، (م-14)، (م-15) المبينة جميعها في الملحق. وعند التدقيق في هذه النتائج نجد من الواضح أن زيادة تركيز المحتوى الأيوني للمحلول تأثيراً كبيراً على قيمة الترابط أو التداخل ما بين الدواء والأيون الفلزي والذي تتم الإشارة إليه من خلال قيم $(pL, \bar{n})$ ، إذ لوحظ لجميع محاليل معقدات السيبروفلوكساسين أنه بزيادة الشدة الأيونية للمحلول تعمل على زيادة المدى الدالة الحامضية الذي يمكن من خلاله حساب قيم $(pL, \bar{n})$ في حين لوحظ لمحاليل معقدات السيفدينير مع أيونات الكوبلت والنيكل والنحاس والخاصين والكاديوم أنه بزيادة الشدة الأيونية تؤدي إلى نقصان هذا المدى أما محاليل معقداته مع أيونات المنغنيز والكروم لوحظ ثبات هذا المدى من الدالة الحامضية تقريباً عند جميع القوى الأيونية. وعلى العكس من ذلك لوحظ أنه بزيادة الشدة الأيونية لمحاليل معقدات السيفيكسيم تؤدي إلى انخفاض المدى الدالة الحامضية الذي يمكن من خلاله حساب قيم $(pL, \bar{n})$. وبعد الانتهاء من حساب قيم كل من n_A و $\bar{n}$ و pL تم رسم العلاقة بينهما من أجل حساب قيم ثابت الاستقرار للمعقدات باستخدام الطرائق الحسابية الثلاثة، وكما مبينه أدناه:

3.3.1 الطريقة النصف تكاملية:

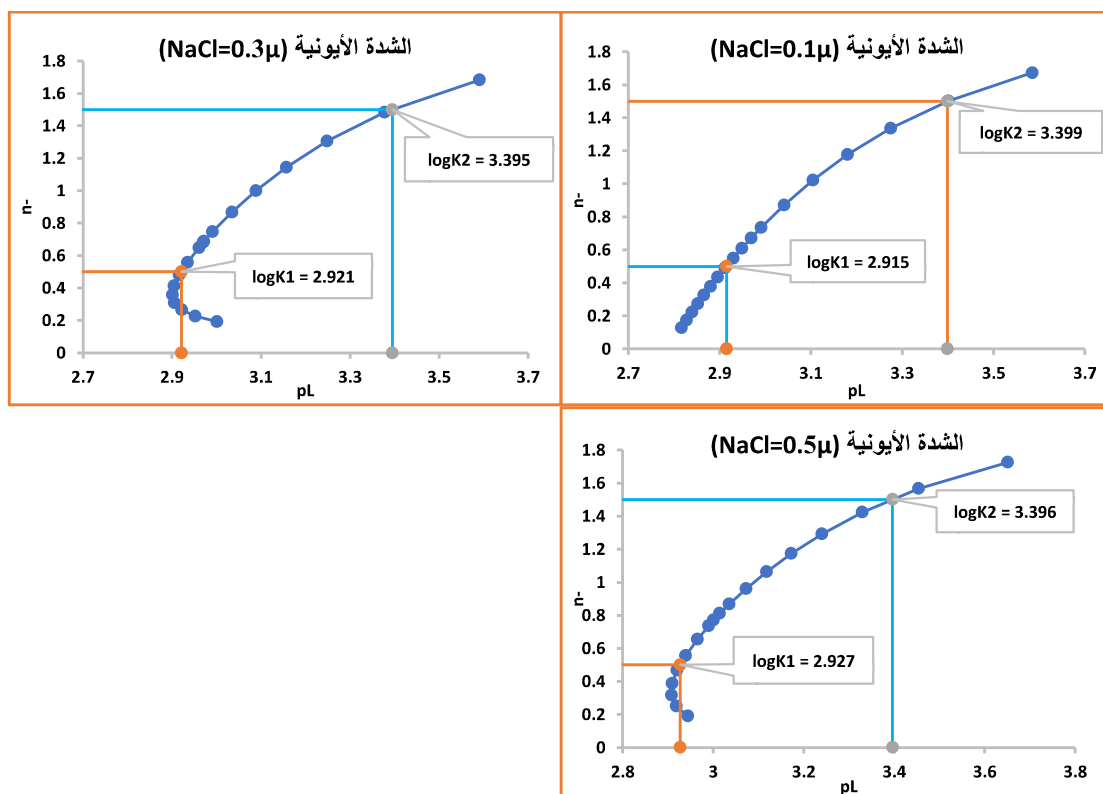
على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز تم حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق رسم منحنيات التكوين. وتم توضيح منحنيات التكوين مع قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعقد السيبروفلوكساسين مع أيون النحاس ولمعقد السيفدينير مع أيون منغنيز ولمعقد السيفيكسيم مع أيون الكاديوم عند قوى أيونية مختلفة في الأشكال البيانية (3-28)، (3-29)، (3-30) على التوالي والمبينة أدناه:



الشكل 28-3: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى وبدرجة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.



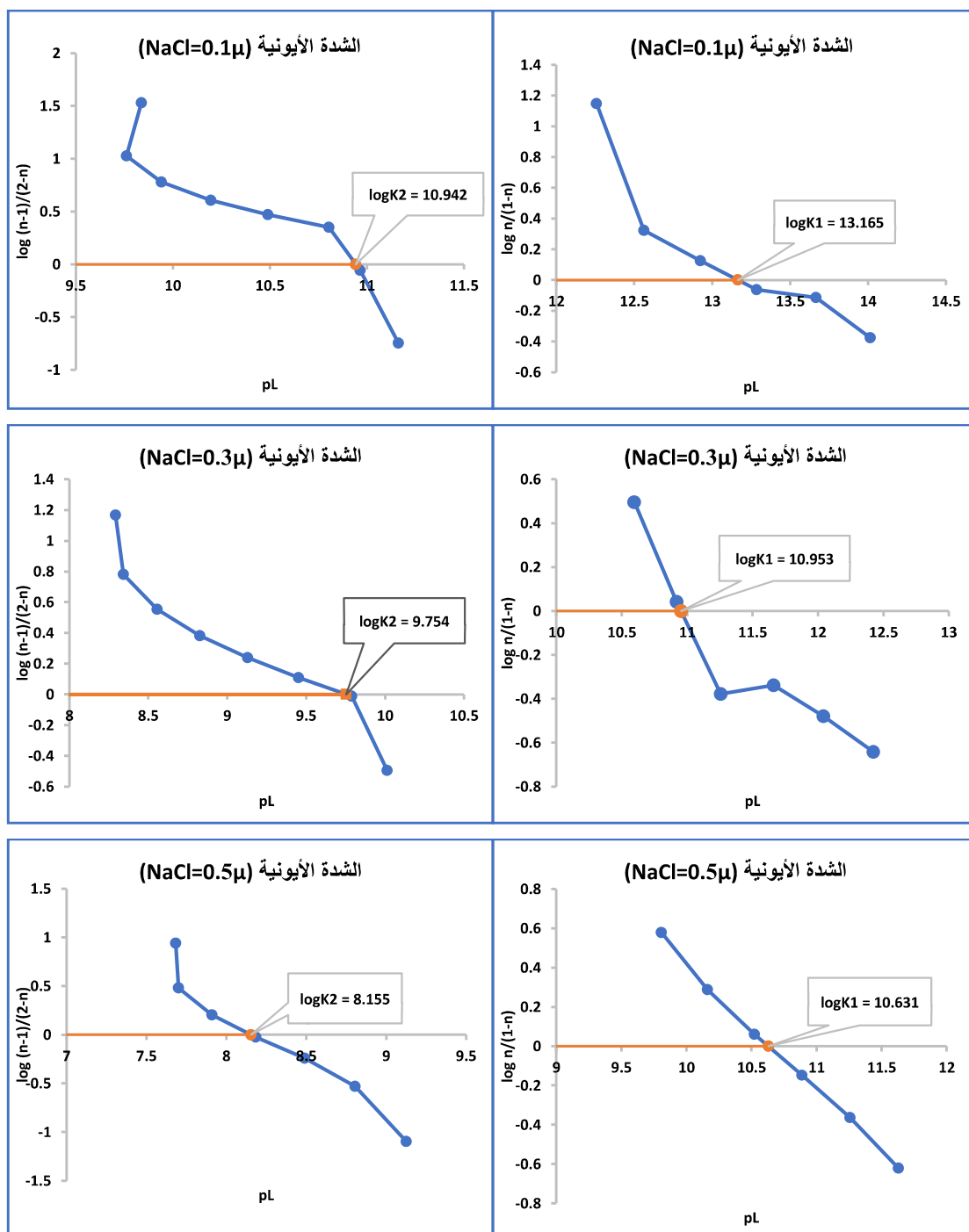
الشكل 29-3: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.



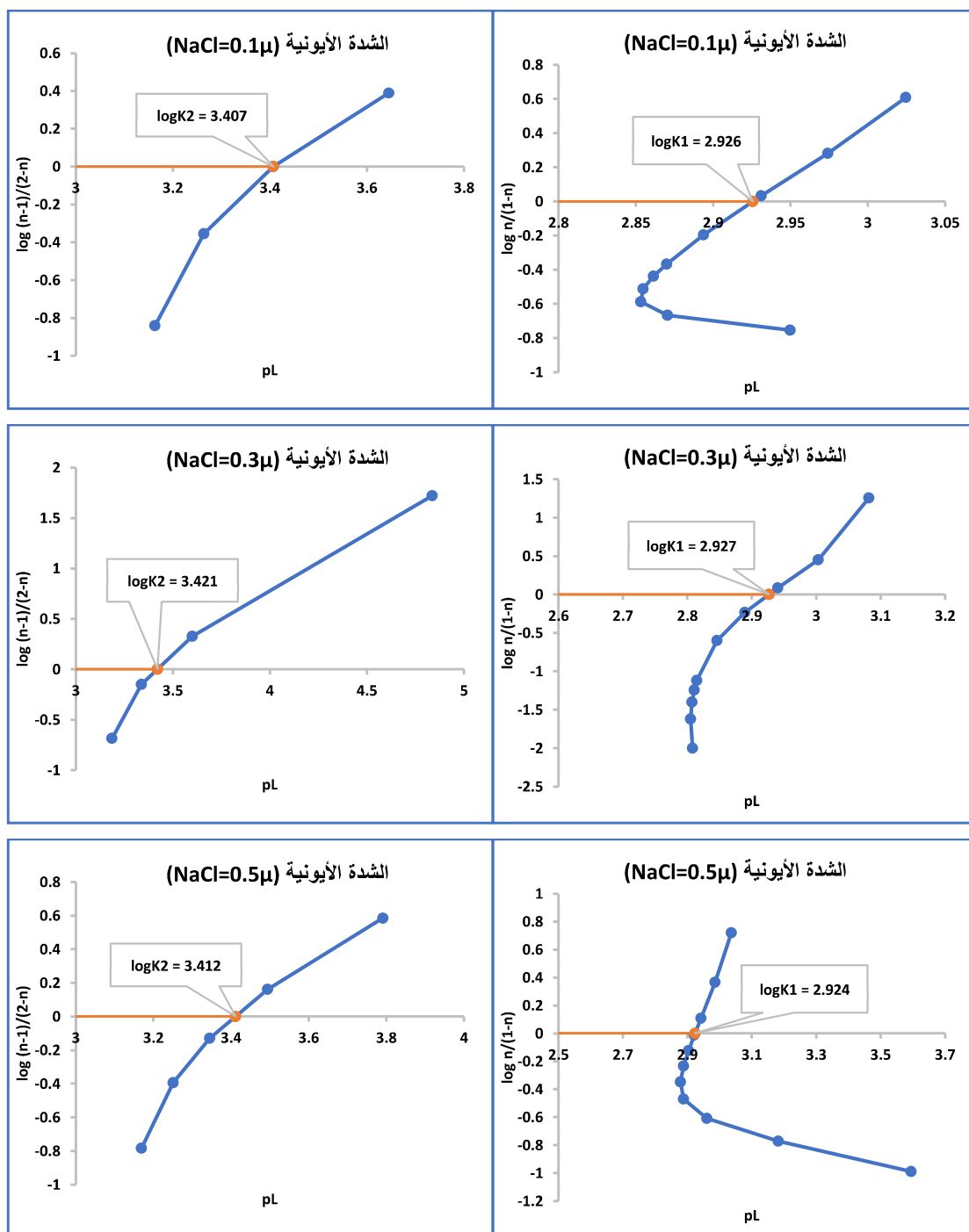
الشكل 3-30: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.

3.3.2 طريقة الرسم الخطي:

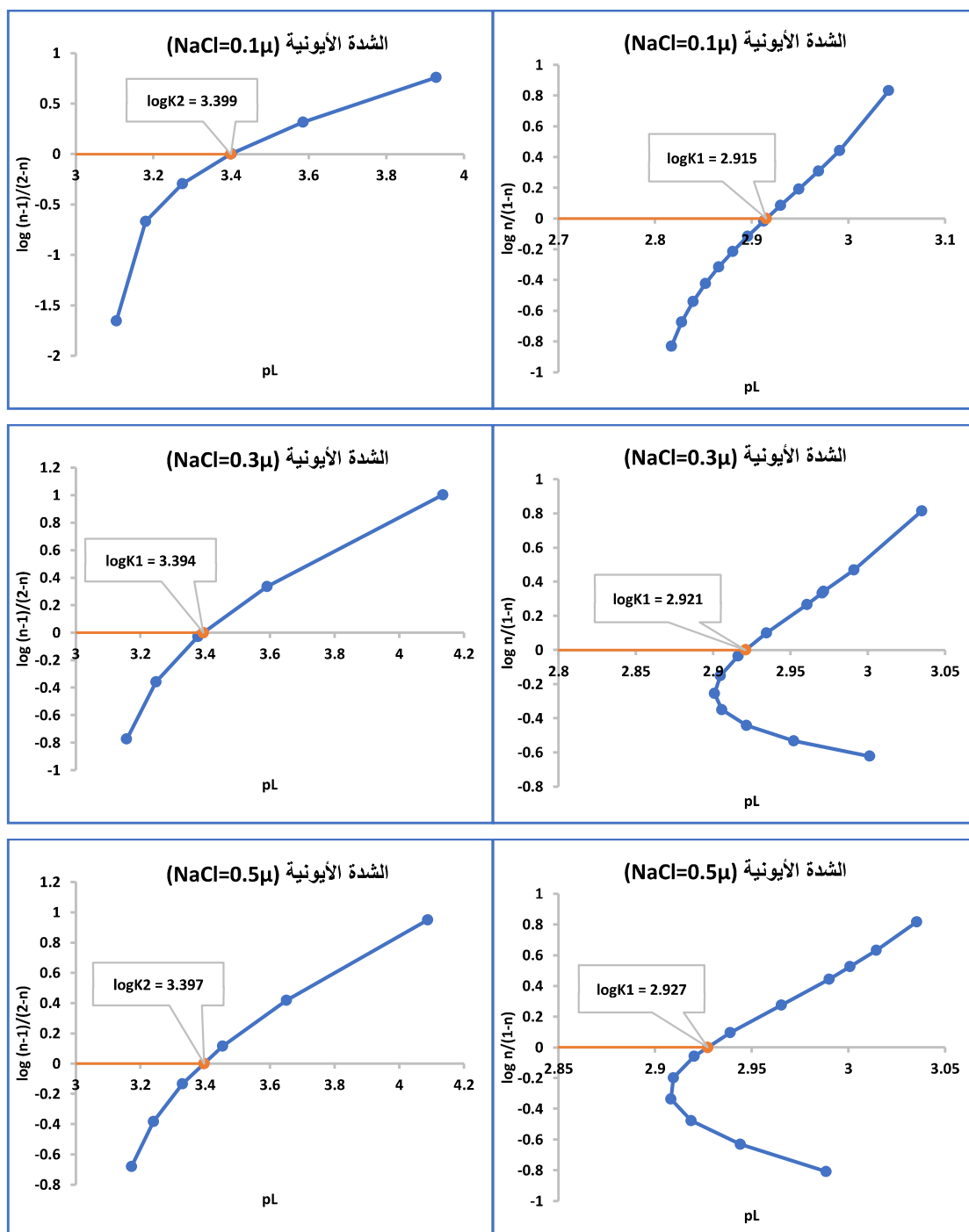
على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق تطبيق المعادلات (16)، (17). وتم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعدن السيبروفلوكساسين مع أيون النحاس ولمعدن السيفدينيير مع أيون المنغنيز ولمعدن السيفيكسيم مع أيون الكاديوم عند قوى أيونية مختلفة في الأشكال البيانية (3-31)، (3-32)، (3-33) على التوالي والمبينة ادناه:



الشكل 31-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعدن (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.



الشكل 32-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفدينيير) والمعدن (السيفدينيير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة.



الشكل 3-33: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الرسم الخطي لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة $37^{\circ}C$ وعند قوى أيونية مختلفة.

3.3.3 طريقة الحساب النقطية:

على المبدأ نفسه الذي تمت الإشارة إليه سابقاً عند دراسة تأثير التركيز يمكن حساب ثوابت الاستقرار بهذه الطريقة عن طريق استخدام معادلتى (18)، (19). وقد تم توضيح قيم ثوابت الاستقرار التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لمعدن السيبروفلوكساسين مع أيون النحاس ولمعدن

السيفدينير مع أيون المنغنيز ولمعقد السيفيكسيم مع أيون الكاديوم عند قوى أيونية مختلفة في الجداول (م-16)، (م-17)، (م-18) على التوالي والمبينة جميعها في الملحق.

وبعد الحصول على قيم ثوابت الاستقرار بالطرائق الثلاثة وجد أنَّ الاختلاف في قيم ثوابت الاستقرار بين طريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي هو أقل من (0.005) وحدة ثابت استقرار، لذلك أُدرجت المعلومات المستنتجة من دراسة تأثير القوى الأيونية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي سوياً وبطريقة الحساب النقطية لمعقدات السيبروفلوكساسين في الجدولين (3-16)، (3-17) ولمعقدات السيفدينير في الجدولين (3-18)، (3-19) ولمعقدات السيفيكسيم في الجدولين (3-20)، (3-21) على التوالي والمبينة ادناه:

الجدول 3-16: قيم ثوابت الاستقرار بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	11.214	10.453	21.667	0.762	1.073
	0.3μ	11.161	10.302	21.463	0.859	1.083
	0.5μ	11.036	9.845	20.881	1.191	1.121
Mn	0.1μ	8.641	5.856	14.497	2.785	1.476
	0.3μ	8.225	5.753	13.978	2.472	1.430
	0.5μ	7.827	5.717	13.544	2.110	1.369
Co	0.1μ	10.270	7.533	17.803	2.737	1.363
	0.3μ	9.862	7.325	17.187	2.538	1.346
	0.5μ	8.573	6.644	15.217	1.930	1.290
Ni	0.1μ	10.107	8.064	18.171	2.043	1.253
	0.3μ	9.844	7.236	17.080	2.609	1.361
	0.5μ	9.245	7.219	16.463	2.026	1.281
Cu	0.1μ	13.164	10.941	24.106	2.223	1.203
	0.3μ	10.955	9.754	20.709	1.201	1.123
	0.5μ	10.631	8.155	18.786	2.476	1.304
Zn	0.1μ	9.539	7.013	16.553	2.526	1.360
	0.3μ	8.761	6.625	15.386	2.136	1.322
	0.5μ	6.987	6.206	13.193	0.781	1.126
Cd	0.1μ	6.452	4.990	11.443	1.462	1.293
	0.3μ	5.992	4.041	10.033	1.951	1.483
	0.5μ	5.245	4.395	9.639	0.850	1.193

الجدول 3-17: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	11.364	10.491	21.855	0.874	1.083

	0.3μ	11.269	10.335	21.604	0.935	1.090
	0.5μ	11.092	9.888	20.980	1.205	1.122
Mn	0.1μ	8.579	5.952	14.531	2.627	1.441
	0.3μ	8.300	5.729	14.029	2.572	1.449
	0.5μ	8.186	5.620	13.806	2.566	1.457
Co	0.1μ	10.227	7.543	17.770	2.684	1.356
	0.3μ	9.831	7.466	17.298	2.365	1.317
	0.5μ	8.594	6.760	15.354	1.834	1.271
Ni	0.1μ	10.118	8.092	18.210	2.027	1.250
	0.3μ	9.874	7.300	17.175	2.574	1.353
	0.5μ	9.277	7.206	16.483	2.071	1.287
Cu	0.1μ	13.196	10.848	24.044	2.348	1.216
	0.3μ	11.266	9.424	20.690	1.842	1.195
	0.5μ	11.025	8.196	19.221	2.830	1.345
Zn	0.1μ	9.539	7.941	17.480	1.599	1.201
	0.3μ	8.751	6.274	15.025	2.476	1.395
	0.5μ	7.108	6.750	13.857	0.358	1.053
Cd	0.1μ	6.816	4.541	11.357	2.275	1.501
	0.3μ	6.434	4.037	10.471	2.398	1.594
	0.5μ	5.995	4.295	10.290	1.699	1.396

الجدول 18-3: قيم ثوابت الاستقرارية بطريقتي النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلى للمفاعلات ودرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	8.513	6.595	15.108	1.917	1.291
	0.3μ	8.864	6.076	14.939	2.788	1.459
	0.5μ	7.179	3.685	10.864	3.494	1.948
Mn	0.1μ	2.926	3.407	6.333	-0.482	0.859
	0.3μ	2.927	3.423	6.350	-0.496	0.855
	0.5μ	2.924	3.412	6.336	-0.488	0.857
Co	0.1μ	7.944	6.007	13.951	1.937	1.322
	0.3μ	7.443	5.976	13.419	1.466	1.245
	0.5μ	7.588	4.695	12.284	2.893	1.616
Ni	0.1μ	8.678	5.977	14.655	2.700	1.452
	0.3μ	8.812	4.741	13.553	4.071	1.859
	0.5μ	7.847	4.011	11.858	3.836	1.956
Cu	0.1μ	8.641	7.123	15.764	1.518	1.213
	0.3μ	8.029	6.795	14.823	1.234	1.182
	0.5μ	7.837	6.246	14.082	1.591	1.255
Zn	0.1μ	3.813	3.413	7.226	0.400	1.117
	0.3μ	3.558	3.409	6.967	0.149	1.044
	0.5μ	3.398	3.407	6.804	-0.009	0.997

Cd	0.1μ	2.926	3.416	6.342	-0.491	0.856
	0.3μ	2.927	3.410	6.337	-0.483	0.858
	0.5μ	3.087	3.405	6.492	-0.317	0.907

الجدول 19-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفدينير عند التراكيز المثلث للمفاعلات ودرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	8.631	6.383	15.014	2.248	1.352
	0.3μ	8.728	6.040	14.768	2.689	1.445
	0.5μ	7.213	3.826	11.039	3.387	1.885
Mn	0.1μ	2.761	3.450	6.211	-0.689	0.800
	0.3μ	2.846	3.206	6.052	-0.360	0.888
	0.5μ	2.867	3.298	6.165	-0.430	0.870
Co	0.1μ	8.091	4.412	12.503	3.678	1.834
	0.3μ	7.931	4.612	12.543	3.320	1.720
	0.5μ	8.205	4.422	12.628	3.783	1.855
Ni	0.1μ	8.250	4.566	12.816	3.683	1.807
	0.3μ	8.623	4.418	13.041	4.205	1.952
	0.5μ	8.513	4.105	12.617	4.408	2.074
Cu	0.1μ	8.908	6.152	15.060	2.756	1.448
	0.3μ	8.676	6.392	15.068	2.283	1.357
	0.5μ	7.854	6.013	13.867	1.841	1.306
Zn	0.1μ	4.113	3.208	7.321	0.905	1.282
	0.3μ	3.959	3.359	7.317	0.600	1.179
	0.5μ	3.781	3.426	7.207	0.356	1.104
Cd	0.1μ	2.810	3.107	5.917	-0.297	0.904
	0.3μ	3.630	3.411	7.042	0.219	1.064
	0.5μ	3.447	3.479	6.927	-0.032	0.991

الجدول 20-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة النصف تكاملية والرسم الخطي لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلث للمفاعلات ودرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	3.287	3.444	6.730	-0.157	0.954
	0.3μ	3.366	3.564	6.930	-0.198	0.945
	0.5μ	3.359	3.691	7.050	-0.333	0.910
Mn	0.1μ	2.965	3.401	6.366	-0.436	0.872
	0.3μ	3.047	3.393	6.439	-0.346	0.898
	0.5μ	3.068	3.396	6.464	-0.327	0.904
Co	0.1μ	2.961	3.397	6.358	-0.436	0.872
	0.3μ	3.019	3.394	6.413	-0.375	0.890
	0.5μ	3.141	3.399	6.540	-0.258	0.924
Ni	0.1μ	3.116	3.397	6.514	-0.281	0.917
	0.3μ	3.288	3.395	6.682	-0.107	0.968

	0.5μ	3.593	3.475	7.069	0.118	1.034
Cu	0.1μ	3.218	3.396	6.614	-0.178	0.948
	0.3μ	3.350	3.408	6.757	-0.058	0.983
	0.5μ	3.716	3.656	7.372	0.061	1.017
Zn	0.1μ	2.922	3.396	6.318	-0.474	0.860
	0.3μ	2.939	3.446	6.386	-0.507	0.853
	0.5μ	2.956	3.404	6.360	-0.448	0.869
Cd	0.1μ	2.915	3.399	6.314	-0.484	0.858
	0.3μ	2.921	3.395	6.316	-0.474	0.860
	0.5μ	2.927	3.396	6.324	-0.469	0.862

الجدول 21-3: قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لجميع معقدات السيفيكسيم عند التراكيز المثلث للمفاعلات ودرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

أيون الفلز	الشدة الأيونية	LogK ₁	LogK ₂	LogB	LogK ₁ -LogK ₂	LogK ₁ /LogK ₂
Cr	0.1μ	2.906	3.436	6.342	-0.530	0.846
	0.3μ	3.261	3.803	7.064	-0.542	0.857
	0.5μ	3.184	3.831	7.015	-0.647	0.831
Mn	0.1μ	3.135	3.487	6.621	-0.352	0.899
	0.3μ	3.185	3.272	6.457	-0.088	0.973
	0.5μ	2.943	3.521	6.464	-0.578	0.836
Co	0.1μ	3.117	3.517	6.634	-0.399	0.886
	0.3μ	3.172	3.241	6.413	-0.070	0.978
	0.5μ	3.217	3.542	6.760	-0.325	0.908
Ni	0.1μ	3.407	3.438	6.845	-0.031	0.991
	0.3μ	3.174	3.454	6.628	-0.280	0.919
	0.5μ	3.447	3.808	7.255	-0.360	0.905
Cu	0.1μ	3.398	3.485	6.883	-0.087	0.975
	0.3μ	3.167	3.137	6.304	0.030	1.009
	0.5μ	3.897	3.826	7.722	0.071	1.019
Zn	0.1μ	2.810	3.668	6.478	-0.858	0.766
	0.3μ	2.930	3.750	6.680	-0.820	0.781
	0.5μ	2.998	3.777	6.775	-0.780	0.794
Cd	0.1μ	2.942	3.200	6.142	-0.258	0.919
	0.3μ	2.947	3.389	6.335	-0.442	0.870
	0.5μ	2.978	3.237	6.215	-0.258	0.920

تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى ما يأتي:

1. تشير خلاصة تأثير القوى الأيونية للمعقدات الدوائية المدروسة والمدرجة في جداول أعلاه إلى أنَّ استقرارية معقدات السيبروفلووكساسين والسيفدينير تقل مع زيادة الشدة الأيونية للمحلول، إذ أنَّ أعلى قيمة لثوابت الاستقرار ظهرت في المحاليل المخففة الشدة. نلاحظ أيضاً أن تأثير الشدة الأيونية على استقرارية معقدات السيفدينير مع أيونات المنغنيز والخاصين والكاديوم

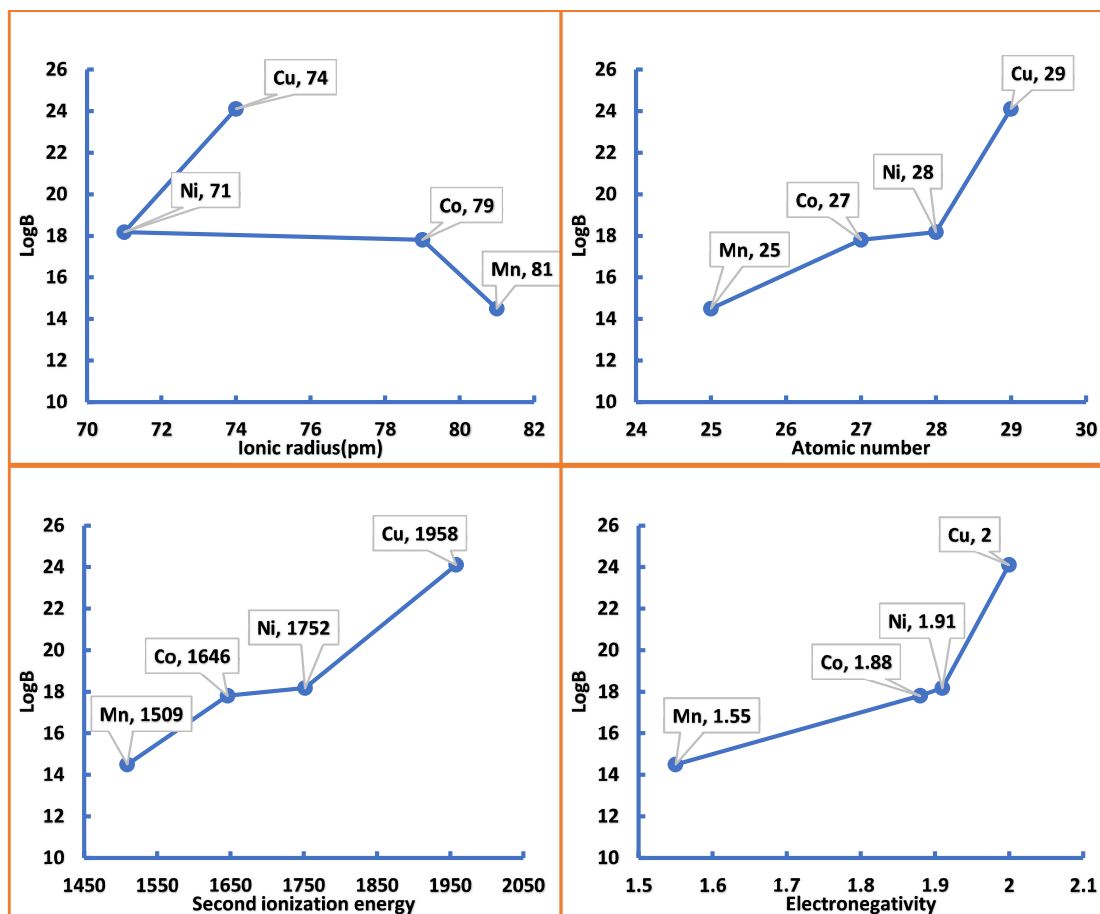
ضئيل مقارنة مع أيونات الكروم والكوبلت والنيكل التي تتغير إستقراريتها بمقدار أكثر وضوحاً. في حين تشير خلاصة تأثير القوى الأيونية على معقدات السيفيكسيم إلى أن إستقراريتها تزداد مع زيادة الشدة الأيونية للمحلول، إذ إن أعلى قيمة لثوابت الاستقرارية ظهرت في المحاليل المركزة وهذا عكس ما تمت ملاحظته عند دراسة تأثير الشدة الأيونية على معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير، والتي ربما يمكن تفسيرها بأن زيادة استقرارية المعقدات مع ازدياد الشدة الأيونية للمحلول هي نتيجة لزيادة قاعدية الليكند أي تعزيز الشحنة السالبة للمزدوجات الإلكترونية المتواجدة على جزيئة الدواء مع زيادة تركيز كلوريد الصوديوم مؤدياً إلى زيادة قابليتها على منح المزدوجات الإلكترونية إلى الفلزات التي تحتوي على أوربيتالات مستقبلية للإلكترونات. نلاحظ أيضاً أن تأثير الشدة الأيونية على استقرارية معقدات السيفيكسيم مع أيونات المنغنيز والخاصين والكادميوم ضئيل مقارنة ببقية الأيونات مثل النحاس والكروم والنيكل التي تتغير إستقراريتها بمقدار أكثر وضوحاً، والأمر نفسه تمت ملاحظته أيضاً عند دراسة معقدات دواء السيفدينير.

2. عند إجراء مقارنة يسيرة بين استقرارية المعقدات الناتجة من تفاعل المعقدات الدوائية مع بعض الفلزات مثل (المنغنيز والكوبلت والنيكل والنحاس) نجد أن ثوابت الاستقرارية لهذه الفلزات تزداد مع زيادة كل من العدد الذري والكهرسالبية وطاقة التأين الثانية وتزداد أيضاً مع نقصان نصف القطر الأيوني (Refaat et al. 2016; El-Bindary et al. 2016)، وكما موضح بالترتيب الآتي:

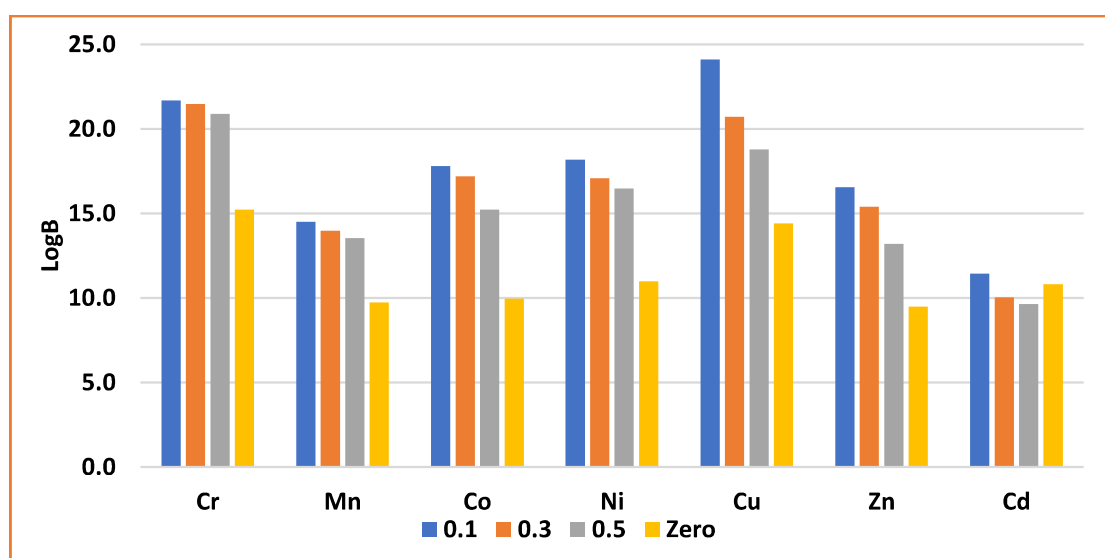


ويمكن أن يعزى هذا التسلسل إلى عدة اسباب منها الفتحا الإلكترونية أو قاعدية الفلز (قابليتها على استقبال الإلكترونات) وطبيعتها كونها عناصر انتقالية فضلاً عن شحنتها، علماً أن هذا التسلسل لقابلية الفلز على تكوين معقدات مع الأدوية وجد انه ينطبق مع تسلسل إيرفينغ ويليامز (Irving-Williams Order) والذي تمت الإشارة إليه في كثير من الدراسات، ونلاحظ أيضاً قيم الاستقرارية العالية لمعقد النحاس مقارنة مع بقية معقدات الفلزات السلسلة الانتقالية الأولى والذي يمكن أن يعزى سببه إلى الترتيب الإلكتروني الفريد والمميز للنحاس $3d^9$ والذي يمكن أن ينتج عنه استقرارية إضافية بسبب التأثير الذي يدعى بتأثير جان تيلر (Jahn-Teller Effect)، الذي يعمل على تشوه زوايا الشكل الهندسي الثماني السطوح لمعقدات النحاس وبالتالي يمنحها استقرارية إضافية (Mahrouka et al. 2015; El-Bindary, Shoaib, et al. 2015)، أما الاستقرارية العالية لمعقد الكروم مقارنة مع بقية الفلزات ربما يكون بسبب عدده التأكسدي Cr^{+3} إذ يمكن أن

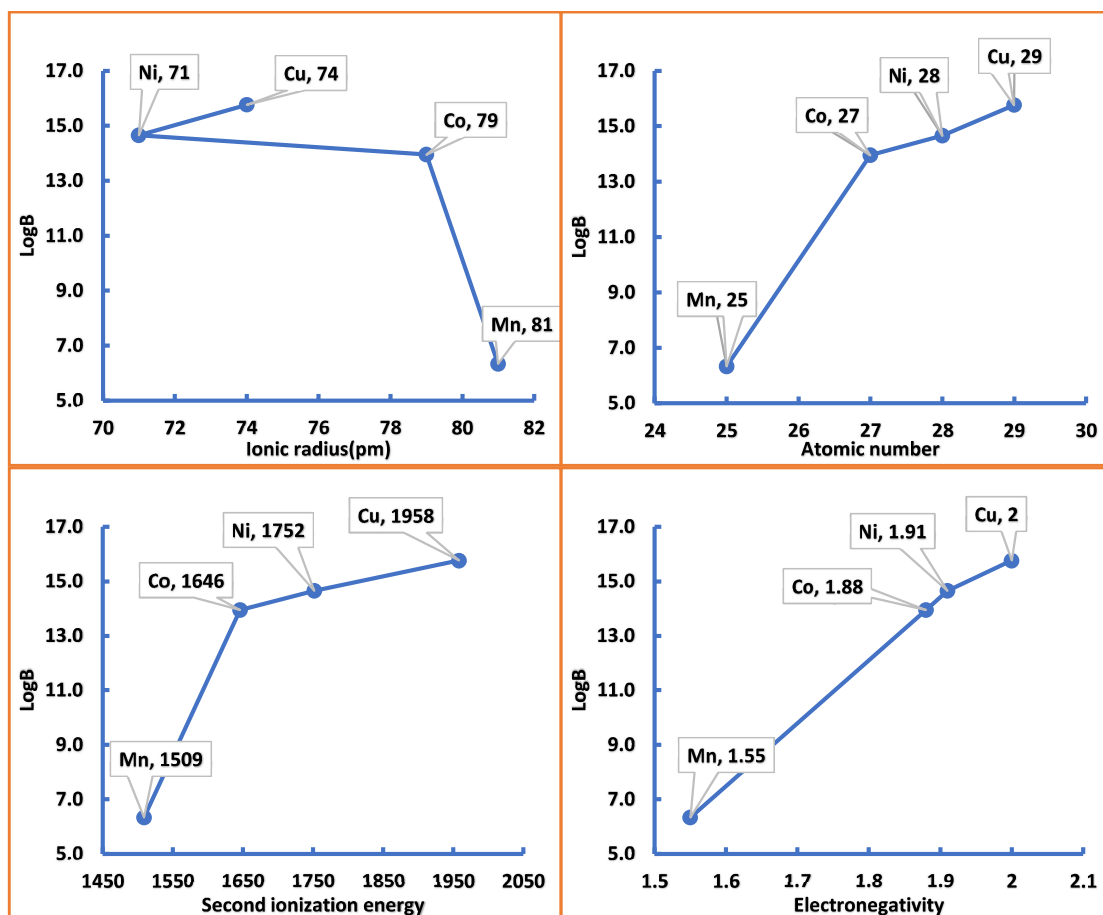
يكون لعدد الشحنات الأيون الفلزي الأثر الأكبر في تحديد استقرارية المعقد إذ إن الأيونات ذات الشحنة الثلاثية لها قابلية أكبر على التناسق والارتباط مقارنة مع الأيونات ذات الشحنة الثنائية.



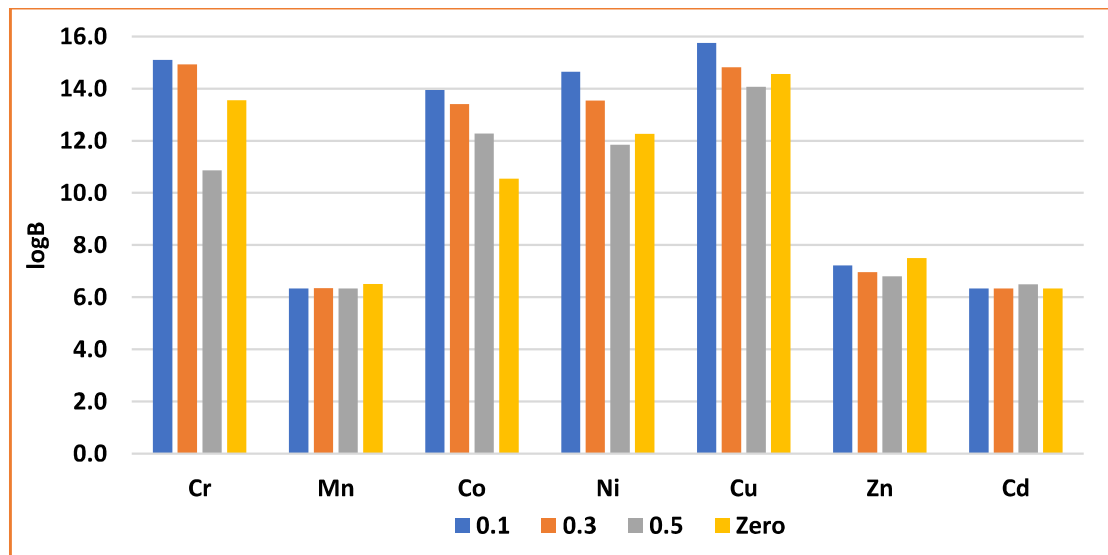
الشكل 3-34: علاقة ثوابت الاستقرارية لمعقدات السيبروفلوكساسين مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ) والتركيز المثلثي (Cipro=0.002M, M⁺²=0.001M) للمتعاملات ودرجة 37°C.



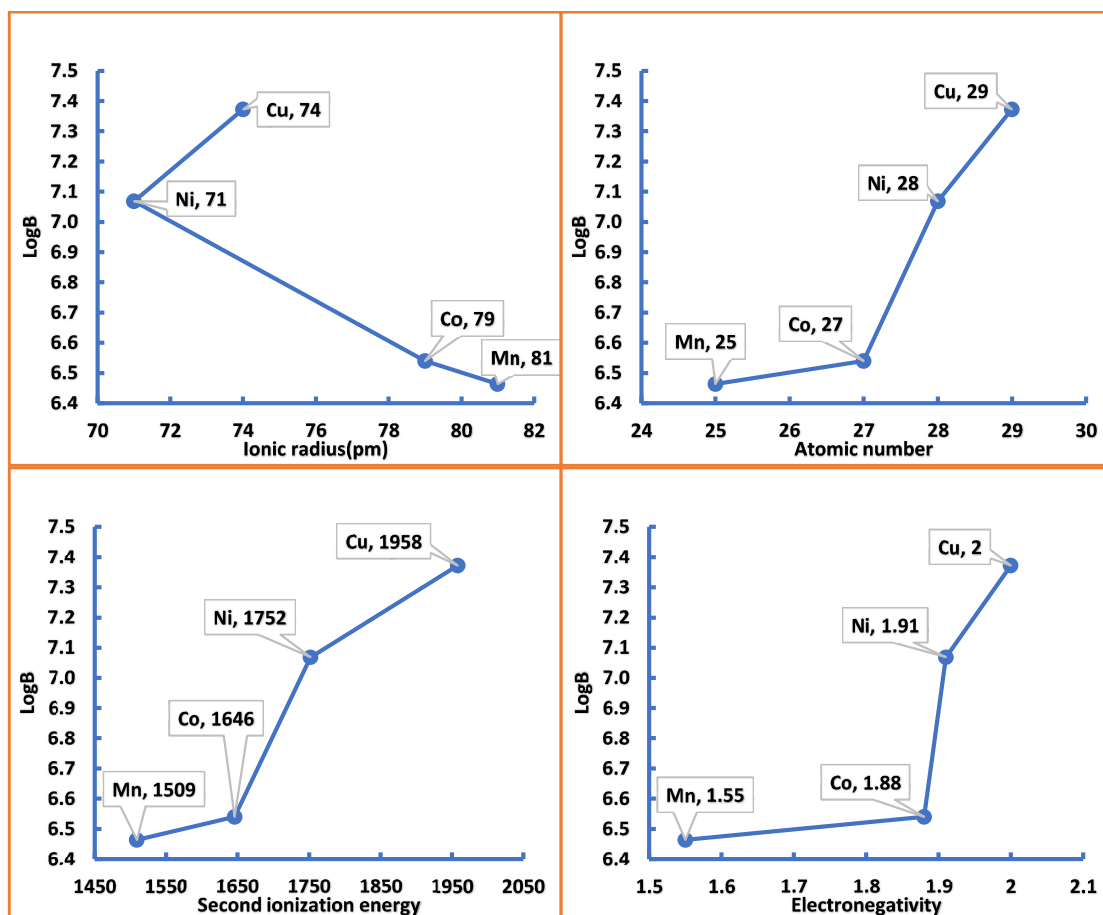
الشكل 3-35: تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرارية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين.



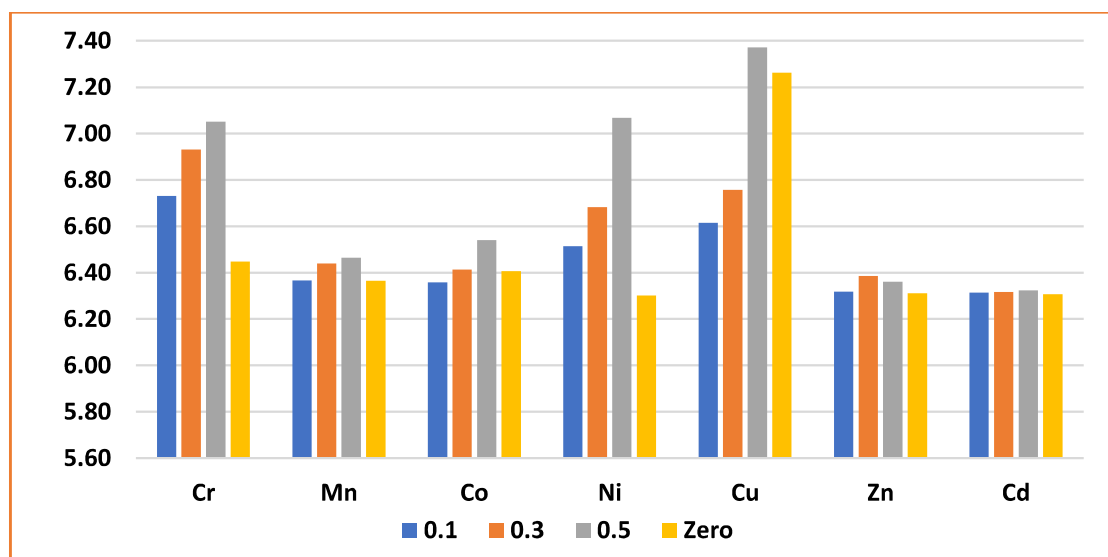
الشكل 3-36: علاقة ثوابت الاستقرار لمعقدات السيفدينير مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ) والتركيز المثلثي (Cef_d=0.002M, M⁺²=0.001M) ودرجة حرارة 37°C.



الشكل 3-37: تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرار لجميع معقدات السيفدينير.



الشكل 3-38: علاقة ثوابت الاستقرار لمعقدات السيفيكسيم مع الخواص الذرية للعناصر عند الشدة الأيونية ($\text{NaCl}=0.1\mu$) والتراكيز المثلى ($\text{Cefx}=0.002\text{M}$, $\text{M}^{+2}=0.001\text{M}$) للمتفاعلات ودرجة حرارة 37°C .



الشكل 3-39: تأثير الشدة الأيونية على قيم ثوابت الاستقرار لجميع معقدات السيفيكسيم.

الاستنتاجات والدراسات المستقبلية

*Conclusions
And Future Works*

الاستنتاجات: Conclusions

نظراً لأهمية دواء السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم كونها مضاداتٍ للالتهابات فقد تم اختيارهم لغرض دراسة ثوابت استقرار معقداتهم مع بعض الأيونات الفلزية لما لها من إستخدامات عديدة لعلاج الكثير من حالات الإصابة بالعدوى البكتيرية المختلفة. إذ تمت أولاً دراسة العوامل المؤثرة على ثوابت الاستقرار المعقدات الدوائية وأن هذه العوامل هي كل من تأثير التركيز ودرجة الحرارة والشدة الأيونية. ومن خلال استعراض ما تم الحصول عليه من نتائج في هذا البحث يمكن التوصل إلى الاستنتاجات الآتية:

1. تمت دراسة تأثير التركيز وبنسبة ثابتة بين تركيز الدواء إلى الفلز قدرها (1:2) (دواء: فلز)، وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن المعقدات الناتجة كانت أكثر استقراراً في المحاليل الواطئة التركيز والمخففة وهذا يؤدي إلى زيادة كفاءة عملية التعقد بين الدواء والفلز وبالتالي يساعد على استقرار النواتج لأن تواجد هذه الأيونات غالباً ما يكون بنسب قليلة في جسم الإنسان.
2. تم دراسة تأثير القوى الأيونية على استقرارية المعقدات الناتجة عند ثلاث قوى أيونية مختلفة وهي ($0.1, 0.3, 0.5 \mu$) باستخدام ملح كلوريد الصوديوم عند التركيز الأمثل للدواء والفلز ($\text{Drug}=0.002\text{M}, \text{M}^{+2}=0.001\text{M}$)، وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن استقرارية المعقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير تزداد مع انخفاض الشدة الأيونية للمحلول في حين استقرارية معقدات السيفيكسيم تزداد مع زيادة الشدة الأيونية للمحلول وتم إعطاء التفسير المناسب لذلك.
3. تمت دراسة تأثير درجة الحرارة على استقرارية المعقدات الناتجة عند خمس درجات حرارية مختلفة وهي ($15, 25, 37, 45, 55^\circ\text{C}$)، وأظهرت نتائج هذه الدراسة أن استقرارية أغلب المعقدات الدوائية لسيبروفلوكساسين والسيفدينير تزداد مع زيادة درجة الحرارة في حين استقرارية معقدات السيفيكسيم تزداد مع انخفاض درجة الحرارة باستثناء معقدات النحاس والخرصين التي تزداد مع زيادة درجة الحرارة، وبالاعتماد على النتائج التي تم الحصول عليها من دراسة التسحيح عند درجات حرارية مختلفة حسبت قيم الدوال الثرموداينميكية ($\Delta S^\circ, \Delta H, \Delta G^\circ$) للمعقدات عند تراكيز الأمثل للدواء والفلز.
4. أشارت قيم الانثالبي (ΔH) التي تم الحصول عليها وعلى الرغم من تفاوت قيمها بعض الشيء إلى أن عملية تكوين معظم معقدات السيبروفلوكساسين والسيفدينير هي عملية ماصة للحرارة وذات طبيعة كيميائية باستثناء قيم (ΔH) لمعقد (السيفدينير مع المنغنيز) كانت باعثة للحرارة. فيما أشارت قيم (ΔH) لمعظم معقدات السيفيكسيم إلى أن عملية تكوينها هي باعثة للحرارة باستثناء معقدات النحاس والخرصين التي وجدت بأنها ماصة للحرارة. وأعطت قيم التغير في الانتروبي (ΔS°) إشارة موجبة لجميع المعقدات الدوائية باستثناء معقد (السيفيكسيم

والمغنيز) وهذا يدل على زيادة عشوائية النظام وتم إعطاء التفسير المناسب لذلك. فيما أشارت قيم السالبة للطاقة الحرة (ΔG^0) لجميع المعقدات الدوائية إلى أن عملية تكوينها يمكن أن تحدث بصورة تلقائية وهذه نتيجة متوقعة لمثل هذا النوع من الدراسات.

5. مثل هذا البحث دراسة شاملة لحساب ثوابت الاستقرار الكلي (LogB) وتحديد النسبة المولية لمعقدات أدوية السيبروفلوكساسين والسيفدينيير والسيفيكسيم باستخدام ثلاث طرائق وهي طريقة النصف تكاملية وطريقة الرسم الخطي وطريقة الحساب النقطية، ولوحظ أن جميع الطرائق أعطت نتائج جيدة ومتقاربة مع بعضها، ولا يوجد فرق ملموس بين قيم ثوابت الاستقرار باستثناء طريقة الحساب النقطية إذ كان الفرق قليلاً جداً وغالباً ما يتراوح الفرق بين (0.5-1) وحدة ثابت استقرارية، وبذلك فإن أية طريقة يمكن أن تمثل الأخرى.

6. وأظهرت نتائج هذه الدراسة أن المركبات الدوائية الثلاثة تميل إلى تكوين نوعين من المعقدات الفلزية في المحلول هما (ML_1) و (ML_2) وهذا يشير إلى أن نسبة التفاعل بين الدواء والأيون الفلزي كانت (1:1) و (1:2) ($M:L$) على التوالي ولجميع المعقدات الدوائية الأيونات الفلزية معتمدة على طبيعة الليكند أو الأيون الفلزية. في هذه الدراسة وجد أن استقرارية المعقدات المتكونة تزداد تبعاً للترتيب الآتي ($Mn^{+2} < Co^{+2} < Ni^{+2} < Cu^{+2} > Zn^{+2}$) وهذا الترتيب متلائم ومتوافق مع ترتيب إيرفينغ ويليامز لاستقرارية العناصر.

7. ان أدوية السيبروفلوكساسين والسيفدينيير والسيفيكسيم يكونان معقدات أكثر استقراراً عند درجة حرارة الجسم مع معظم الأيونات الفلزية وخصوصاً الأيونات ذات الفائدة الحيوية للإنسان مثل النحاس والمغنيز والخاصين، إذ إن تفاعل تكوين المعقدات هو في أغلب الأحيان ماص للحرارة مما يسهل عملية إعطاء الدواء للمريض في حالة ارتفاع درجة حرارته وبالتالي يساعد على امتصاص الدواء بشكل أكبر. وكما لوحظ حدوث عملية التعقد تقريباً عند مدى من الدالة الحامضية يتراوح ما بين (6-8) للمعقدات الأدوية المدروسة وهو مدى يقارب للدالة الحامضية للدم مما يسهل من عملية تكوين المعقدات مع الدواء وبالتالي يساعد على استقراريتها.

8. تُعدّ تقنية التسحيح المجهادية من التقنيات الدقيقة والموثوقة لحساب ثوابت الاستقرارية، كما أن أجهزة والادوات اللازمة لإجراء تجارب المعايرة لهذه التقنية تكون متوفرة وأرخص من أدوات غيرها من الطرائق كطريقة الطيفية مثلاً، ولذلك يفضل استخدامها لمثل هذا النوع من الدراسات.

9. أخيراً فإن الأيونات الفلزية المدروسة يمكن تتواجد بشكل مباشر أو غير مباشر في سائل جسم الإنسان لذلك فإن ثوابت الاستقرارية التي وجدناها لهذه الأدوية مع الأيونات الفلزية يمكن أن تلقي الضوء على تحليل عينات الدم للمرضى.

الدراسات المستقبلية: Future Works

- بعد الانتهاء من مشروع البحث لهذه الرسالة يمكن في المستقبل القيام بدراسة المشاريع الآتية:
1. حساب ثوابت الاستقرار للمعقدات الثلاثية ذات المزيج من الليكندات لأدوية السيبروفلوكساسين والسيفدينير والسيفيكسيم مع الأحماض الأمينية وبالطريقة المجهادية.
 2. إجراء دراسات نظرية لتحديد العوامل التي تؤثر على قيم ثوابت الاستقرار للمعقدات الثنائية والثلاثية.
 3. إجراء قياسات التوصيلية الكهربائية لتأكد من النسبة المولية لاتحاد ما بين الدواء والفلز.
 4. دراسة أطيف الأشعة فوق البنفسجية لمحاليل الأدوية ومحاليل المعقدات الناتجة لغرض تحديد حزم الانتقالات الإلكترونية للمعقدات الناتجة ومقارنتها ولتأكد من حدوث عملية التناسق بين الأدوية والأيونات الفلزية من خلال ظهور حزم جديدة للمعقدات أو حدوث انزياح لحزم الأدوية.

المصادر

References

المصادر : References

- رنا تحسين علي. (2013). دراسة استقرارية وضوئية لعدد من المركبات الدوائية مع عدد من الايونات الفلزية. رسالة ماجستير، قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة الموصل، ص: 10-11.
- عبد المجيد محمد الدباغ. (1987). حركيات التفاعلات الكيميائية. مطبعة جامعة الموصل، ص: 128.
- عصام جرجيس سلومي. (1989). الكيمياء التناسقية. كلية التربية، جامعة الموصل، ص: 339-360.
- علي محمد خلف الركابي وهيفاء عبد المجيد. (1984). اساسيات الثيرموداينميك الكيميائي. جامعة البصرة.
- ليلي نجيب محمد ومحمود شاكر سعيد. (1990). الكيمياء الفيزيائية. كلية التربية، مطبعة جامعة الموصل، ص: 312-314.
- محمد محمود النعيمي. (2006). دراسة مقارنة للعوامل المؤثرة على قيم ثوابت استقرار بعض اصباغ الازوايمين الفينولية. اطروحة دكتوراة، قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة الموصل، ص: 23-29.
- A.Zaid, Abdulbaset, Mazahar Farooqui, and D.M Janrao. (2012). "Study of Stability Constant of Biological Active Molecules (Drug) Using Potentiometric Titration Technique." **Journal of Chemical , Biological and Physical Sciences** 2 (1): 67–81.
- Abu-Melha, K. A., and A. A. El-Bindary. (2015). "Potentiometric Studies and Theoretical Calculations of Some Azo Rhodanines and Their Metal Complexes." **Oriental Journal of Chemistry** 31 (4): 2005–15. doi.org/10.13005/ojc/310418.
- Afradi, M., N. Foroughifar, H. Pashar, H. Moghanian, and N. Foroughifar. (2017). "Facile Green One-Pot Synthesis of Novel Thiazolo[3,2-a]Pyrimidine Derivatives Using Fe₃O₄@1-Arginine and Their Biological Investigation as Potent Antimicrobial Agents." **Applied Organometallic Chemistry** 31 (9): e3683. doi.org/10.1002/aoc.3683.
- Agrawal, Smita, and O. D. Gupta. (2014). "Polarographic Determination of Stability Constant Values of Thallium (I) Complexes with l-Threonine in Aqueous Nonaqueous Media." **International Journal of Chemical Sciences** 12 (1): 209–16.
- Al-Badr, Abdullah A., and Fahad A. Alasseiri. (2014). "Cefdinir." In **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, 39:41–112. doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00002-7.
- Al-Mohaimeed, Amal M., and Asma A. Alothman. (2019). "Characterization by Potentiometric Procedures of the Stability Constants of the Binary and Ternary Complexes of Cu(II) and Duloxetine Drug with Amino Acids." **Journal of Chemistry** 2019 (April): 1–13. doi.org/10.1155/2019/1064942.

Al-Rashdi, A.A., A. H.Naggar, O. A. Farghaly, H. A. Mauof, and A. A. Ekshiba. (2019). "Potentiometric and Conductometric Studies of Sulfathiazole: Glycine Binary and Ternary Complexes." **International Journal of Electrochemical Science** 14 (2): 1132–46. doi.org/10.20964/2019.02.17.

Amraei, Ahmadreza, and Ali Niazi. (2018). "Partial Least Square and Parallel Factor Analysis Methods Applied for Spectrophotometric Determination of Cefixime in Pharmaceutical Formulations and Biological Fluid." **Iranian Journal of Pharmaceutical Research** 17 (4): 1191–1200. http://ijpr.sbm.ac.ir/article_2294.html.

Andhale, Ganesh, and Sanjay Wagh. (2019). "Studies in Interaction Between Bivalent Transition and Alkaline Earth Metal Ions with Substituted Ketimine Drugs Under 75% Dichloromethane (DCM)-Water Mixture at 302+ 1K PH Metrically." **International Journal of Advanced Scientific Research and Management** 4 (6). www.ijasrm.com.

Ansari, Farooque Basheer, Fauzia Mansoor, and S. H. Quadri. (2008). "Potentiometric Determination of Stability Constants of Transition Metal Complexes with P-Aminobenzoic Acid." **International Journal of Chemical Sciences** 6 (2): 873–77.

Araya, Magdalena, Fernando Pizarro, Manuel Olivares, Miguel Arredondo, Mauricio Gonzalez, and Marco Méndez. (2006). "Understanding Copper Homeostasis in Humans and Copper Effects on Health." **Biological Research** 39 (1): 183–87.

Azeh Engwa, Godwill, Paschaline Udoka Ferdinand, Friday Nweke Nwalo, and Marian N. Unachukwu. (2019). "Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans." In **Poisoning in the Modern World - New Tricks for an Old Dog?** IntechOpen. doi.org/10.5772/intechopen.82511.

Basolo, F, and R Johnson. (1964). "Complex Ion Stability." In **Coordination Chemistry**, 123. WA Benjamin, Inc Menlo Park, Calif.

Boer, Jodi L., Scott B. Mulrooney, and Robert P. Hausinger. (2014). "Nickel-Dependent Metalloenzymes." **Archives of Biochemistry and Biophysics** 544 (February): 142–52. doi.org/10.1016/j.abb.2013.09.002.

Borthagaray, Graciela. (2016). "Essential Transition Metal Ion Complexation as a Strategy to Improve the Antimicrobial Activity of Organic Drugs." **Journal of Infectious Diseases and Epidemiology** 2 (2). doi.org/10.23937/2474-3658/1510014.

Chandrathilaka, A. M. D. S., and C. V. Hettiarachchi. (2017). "Study on Mixed Ligand Complexes of Pb(II) with EDTA and Dietary Ligands to

Investigate the Applicability on Chelation Therapy.” **Ceylon Journal of Science** 46 (3): 105. doi.org/10.4038/cjs.v46i3.7447.

Cho, Hyun-Jong, Jun-Pil Jee, Ji-Ye Kang, Dong-Yeop Shin, Han-Gon Choi, Han-Joo Maeng, and Kwan Cho. (2017). “Cefdinir Solid Dispersion Composed of Hydrophilic Polymers with Enhanced Solubility, Dissolution, and Bioavailability in Rats.” **Molecules** 22 (2): 280. doi.org/10.3390/molecules22020280.

Classen, Hans-Georg, Uwe Gröber, Dieter Löw, Joachim Schmidt, and Hilmar Stracke. (2011). “[Zinc Deficiency. Symptoms, Causes, Diagnosis and Therapy].” **Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten** 34 (3): 87–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21736013>.

Cleave, and Crans. (2019). “The First-Row Transition Metals in the Periodic Table of Medicine.” **Inorganics** 7 (9): 111. doi.org/10.3390/inorganics7090111.

Cotton, Frank Albert, Geoffrey Wilkinson, Carlos A Murillo, Manfred Bochmann, and Russell Grimes. (1988). **Advanced Inorganic Chemistry**. Vol. 5. Wiley New York.

Davis, Rick, Anthony Markham, and Julia A. Balfour. (1996). “Ciprofloxacin.” **Drugs** 51 (6): 1019–74. doi.org/10.2165/00003495-199651060-00010.

Dr. Arvindbhai S. Prajapati, Dr. Sanjay B. Dalicha. (2014). “Equilibrium Studies of the Calcium (II) and Barium(II) Complexes with Mesalamine in Aqueous Solution.” **International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology(IJSRSET)** 1 (1). <http://ijsrset.com/IJSRSET1841043>.

Duce, James A., and Ashley I. Bush. (2010). “Biological Metals and Alzheimer’s Disease: Implications for Therapeutics and Diagnostics.” **Progress in Neurobiology** 92 (1): 1–18. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.04.003.

Ekberg, Christian, Mikael Nilsson, and Paul Brown. (2019). “Determining Stability Constants Using the AKUFVE Technique.” **Solvent Extraction and Ion Exchange** 37 (3–4): 213–25. doi.org/10.1080/07366299.2019.1639356.

El-Bindary, A.A., A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, and Sh.M. Morgan. (2015). “Geometrical Structure, Potentiometric and Thermodynamic Studies of Rhodanine Azodye and Its Metal Complexes.” **Journal of Molecular Liquids** 201 (January): 36–42. doi.org/10.1016/j.molliq.2014.11.022.

El-Bindary, A.A., G.G. Mohamed, A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, W.M.I. Hassan, Sh.M. Morgan, and A.K. Elkholy. (2016). "Geometrical Structure, Potentiometric, Molecular Docking and Thermodynamic Studies of Azo Dye Ligand and Its Metal Complexes." **Journal of Molecular Liquids** 218 (June): 138–49. doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.021.

El-Bindary, A.A., A.F. Shoair, A.Z. El-Sonbati, M.A. Diab, and E.E. Abdo. (2015). "Geometrical Structure, Molecular Docking and Potentiometric Studies of Schiff Base Ligand." **Journal of Molecular Liquids** 212 (December): 576–84. doi.org/10.1016/j.molliq.2015.10.011.

Farghaly, O. A., H. M. Al-Saidi, A. H. Naggar, and I. M. El-Mabrouk. (2017). "Metal Complexes and Determination of Nalidixic Acid by Potentiometric and Conductometric Methods." **International Journal of Electrochemical Science** 12 (October): 9865–81. doi.org/10.20964/2017.10.29.

Flora, Swaran J.S., and Vidhu Pachauri. (2010). "Chelation in Metal Intoxication." **International Journal of Environmental Research and Public Health** 7 (7): 2745–88. doi.org/10.3390/ijerph7072745.

Genvresse, Isabelle, and Claude Carbon. (1993). "Cefixime." **International Journal of Antimicrobial Agents** 3 (1): 1–16. doi.org/10.1016/0924-8579(93)90002-M.

Guay, David R.P. (2002). "Cefdinir: An Advanced-Generation, Broad-Spectrum Oral Cephalosporin." **Clinical Therapeutics** 24 (4): 473–89. doi.org/10.1016/S0149-2918(02)85125-6.

Hernández-Gil, J., L. Perelló, R. Ortiz, G. Alzuet, M. González-Álvarez, and M. Liu-González. (2009). "Synthesis, Structure and Biological Properties of Several Binary and Ternary Complexes of Copper(II) with Ciprofloxacin and 1,10 Phenanthroline." **Polyhedron** 28 (1): 138–44. doi.org/10.1016/j.poly.2008.09.018.

Hughes, M N. (1981). "The Inorganic Chemistry of Biological Processes 2nd Edn." **Chichester: John Wiley & Sons**, 300–315.

Hyvönen, Helena. (2008). "Studies on Metal Complex Formation of Environmentally Friendly Aminopolycarboxylate Chelating Agents." Academic dissertation, University of Helsinki Finland.

Irving, H. M., and H. S. Rossotti. (1954). "The Calculation of Formation Curves of Metal Complexes from PH Titration Curves in Mixed Solvents." **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, 2904. doi.org/10.1039/jr9540002904.

Irving, H., and H. S. Rossotti. (1953). "680. Methods for Computing Successive Stability Constants from Experimental Formation Curves."

Journal of the Chemical Society (Resumed), 3397.
doi.org/10.1039/jr9530003397.

Janrao, D M, Jamil Pathan, D D Kayande, and Jabber J Mulla. (2014). "An Over View of Potentiometric Determination of Stability Constants of Metal Complexes." **Sci. Revs. Chem. Commun** 4 (2014): 11–24. www.sadgurupublications.com.

K.Magare, Baban, and B.Ubale Milind. (2011). "Solution Behavior of Copper Complexes with Antibacterial Drugs and Amino Acids Baban." **Pelagia Research Library, Der Chemica Sinica** 2 (2): 158–64.

Krátký, Martin, Jana Mandíková, František Trejtnar, Vladimír Buchta, Jiřina Stolaříková, and Jarmila Vinšová. (2015). "Synthesis and Antimicrobial Activity of Sulphamethoxazole-Based Ureas and Imidazolidine-2,4,5-Triones." **Chemical Papers** 69 (8). doi.org/10.1515/chempap-2015-0109.

Kurt Cücü, Ayşen, Emine Arslan, and Serap Karaderi. (2016). "The Determination of The Stability Constant of Finasteride Complexes with Various Metals by Potentiometric and Spectrophotometric Methods." **MARMARA PHARMACEUTICAL JOURNAL** 20 (3): 408. doi.org/10.12991/mpj.34400.

L. Jadumani, Singh, and Singh Ak.Manihar. (2011). "Spectrophotometric Study on Stability Constants of Copper(II) Complex with 1-Amidino-O-Methylurea." **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research** 3 (6): 1022–27. http://www.jocpr.com.

Lemire, Joseph A., Joe J. Harrison, and Raymond J. Turner. (2013). "Antimicrobial Activity of Metals: Mechanisms, Molecular Targets and Applications." **Nature Reviews Microbiology** 11 (6): 371–84. doi.org/10.1038/nrmicro3028.

M.El-Sagher, Hussein, and Othman. A. Farghaly. (2017). "Potentiometric and Conductometric Studies on the Binary and Ternary Complexes of Tolbutamide with Some Metal Ions." **International Journal of Pharma Sciences and Research** 8 (11): 230–40. www.ijpsr.info.

Mahrouka, Mowafak M., Abeer T. Abdelkarim, Ahmed A. El-Sherif, and Mohamed M. Shoukry. (2015). "Potentiometric and Thermodynamic Studies for Binary and Mixed Ligand Complexes of Some Transition Metal Ions with Hydrazone and Phenylalanine." **International Journal of Electrochemical Science**.

Maret, Wolfgang. (2016). "The Metals in the Biological Periodic System of the Elements: Concepts and Conjectures." **International**

Journal of Molecular Sciences 17 (1): 66.
doi.org/10.3390/ijms17010066.

Martell, Arthur E., and Robert D. Hancock. (1996). *Metal Complexes in Aqueous Solutions. Metal Complexes in Aqueous Solutions*. Boston, MA: Springer US. doi.org/10.1007/978-1-4899-1486-6.

Martin, A, P Bustamante, and A H Chun. (1993). *Physical Pharmacy Principles in the Pharmaceutical Sciences*. 4 th Editi. Lea and Febiger, Philadelphia, London.

Miličević, Ante, Gina Branica, and Nenad Raos. (2011). “Irving-Williams Order in the Framework of Connectivity Index $3\chi_v$ Enables Simultaneous Prediction of Stability Constants of Bivalent Transition Metal Complexes.” **Molecules** 16 (2): 1103–12. doi.org/10.3390/molecules16021103.

Mohan, Chandra. (2003). “Buffers a Guide for the Preparation and Use of Buffers in Biological Systems.” **A Calbiochem Brand of EMD Biosciences, Inc.**

Mosa, Aisha I., Aisha M.A. Al-Turkustani, Mohamed M. Ibrahim, and Kholood S. Abo-Melha. (2015). “Thermodynamic Properties of Some Lanthanide Metal Ion Complexes of Newly Mono- and Dioximes in Dioxan-Water Mixtures.” **International Journal of Electrochemical Science** 10 (1): 347–55. www.electrochemsci.org.

Naggar, Ahmed Hosny, Hammed Mohammed Al-Saidi, Othman Abd El-Moaty Farghaly, Taher Mohammed Hassan, and Salma Zaidan Mohamed Bortata. (2018). “Complexation Equilibria of Ambroxol Hydrochloride in Solution by Potentiometric and Conductometric Methods.” **European Journal of Chemistry** 9 (1): 49–56. doi.org/10.5155/eurjchem.9.1.49-56.1682.

Naggar, Ahmed Hosny, H A Mauof, A A Ekshiba, and Osman Ahmed Farghaly. (2016). “Potentiometric and Conductometric Studies of Binary and Ternary Complexes of Sulphamethoxazole and Glycine with Metal Ions.” **The Pharmaceutical and Chemical Journal** 3 (1): 125–37. www.tpcj.org.

Natesan, Subramanian, Rameshkumar Loganathan, Venkateshwaran Krishnaswami, and Abimanyu Sugumaran. (2011). “Simultaneous Estimation of Cefixime and Ofloxacin in Tablet Dosage Form by RP-HPLC.” **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences** 2 (2): 219–24.

Nawmosyc G, El Batouti M. (2015). “Spectro-Potentiality and Thermodynamic Studies on Schiff Base Hydrazone Derivatives

Complexes with Some Transition Elements.” **Journal of Thermodynamics and Catalysis** 06 (01). doi.org/10.4172/2157-7544.1000141.

Nim, Yap Shing, and Kam-Bo Wong. (2019). “The Maturation Pathway of Nickel Urease.” **Inorganics** 7 (7): 85. doi.org/10.3390/inorganics7070085.

Ogunniran, K O, K O Ajanaku, Olusola O James, Olayinka O Ajani, Obinna Nwinyi, M A Allensela, Ogunniran Olurotimi, Ajanaku Oluseyi, and Olusola O James. (2008). “Fe (III) and Co (II) Complexes of Mixed Antibiotics: Synthesis, Characterization, Antimicrobial Potential and Their Effect on Alkaline Phosphatase Activities of Selected Rat Tissues.” **International Journal of Physical Sciences** 3 (8): 177–82.

Omar, Abdalazeem, and Elmugdad Ali. (2014). “Titanium Carboxylate Complexes Stability Constants Estimated by Four Graphical Methods.” **International Journal of Basic and Applied Sciences** 3 (4): 497. doi.org/10.14419/ijbas.v3i4.3750.

———. (2015). “Stability Constants and Stoichiometries of Chromium and Zirconium Carboxylates Complexes Calculated by Four Comparative Methods.” **International Journal of Advanced Chemistry** 3 (1): 6. doi.org/10.14419/ijac.v3i1.3974.

Osonwa, Uduma E., Jane I. Ugochukwu, Eze E. Ajaegbu, Kingsley I. Chukwu, Ricardo B. Azevedo, and Charles O. Esimone. (2017). “Enhancement of Antibacterial Activity of Ciprofloxacin Hydrochloride by Complexation with Sodium Cholate.” **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University** 55 (2): 233–37. doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.09.006.

Osredkar, Josko. (2011). “Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance.” **Journal of Clinical Toxicology** s3 (01). doi.org/10.4172/2161-0495.S3-001.

Paşca, Claudia, Liviu Mărghitaş, Daniel Dezmirean, Otilia Bobiş, Victorița Bonta, Flore Chirilă, Ioana Matei, and Nicodim Fiț. (2017). “Medicinal Plants Based Products Tested on Pathogens Isolated from Mastitis Milk.” **Molecules** 22 (9): 1473. doi.org/10.3390/molecules22091473.

Perry, Caroline M, and Lesley J Scott. (2004). “Cefdinir.” **Drugs** 64 (13): 1433–64. doi.org/10.2165/00003495-200464130-00004.

Pfeiffer, Carl C, and Eric R Braverman. (1982). “Zinc, the Brain and Behavior.” **Biological Psychiatry** 17 (4): 513–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7082716>.

Prasad, Ananda S. (1995). "Zinc: An Overview." **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)** 11 (1 Suppl): 93–99.

Refaat, Heba M., Hemmat A. El-Badway, and Sh.M. Morgan. (2016). "Molecular Docking, Geometrical Structure, Potentiometric and Thermodynamic Studies of Moxifloxacin and Its Metal Complexes." **Journal of Molecular Liquids** 220 (August): 802–12. doi.org/10.1016/j.molliq.2016.04.124.

Ríos, J.L., and M.C. Recio. (2005). "Medicinal Plants and Antimicrobial Activity." **Journal of Ethnopharmacology** 100 (1–2): 80–84. doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.025.

Sader, Helio S, and Ronald N Jones. (2007). "Cefdinir: An Oral Cephalosporin for the Treatment of Respiratory Tract Infections and Skin and Skin Structure Infections." **Expert Review of Anti-Infective Therapy** 5 (1): 29–43. doi.org/10.1586/14787210.5.1.29.

Sandstead, H H. (1994). "Understanding Zinc: Recent Observations and Interpretations." **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine** 124 (3): 322–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083574>.

Schatzschneider, Ulrich. (2018). "14. Metallointercalators and Metalloinsertors: Structural Requirements for DNA Recognition and Anticancer Activity." In **Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents**, edited by Astrid Sigel, Helmut Sigel, Eva Freisinger, and Roland K.O. Sigel, 18:387–436. Berlin, Boston, Boston, Netherlands: De Gruyter. doi.org/10.1515/9783110470734-020.

Schmid, F. (1997). "Stabilization of Tilt Order by Chain Flexibility in Langmuir Monolayers." **Physical Review E** 55 (5): 5774.

Selman, Mohammed, Christopher Rousso, Anabel Bergeron, Hwan Hee Son, Ramya Krishnan, Nader A. El-Sayes, Oliver Varette, et al. (2018). "Multi-Modal Potentiation of Oncolytic Virotherapy by Vanadium Compounds." **Molecular Therapy** 26 (1): 56–69. doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.10.014.

Sharma, Prabodh Chander, Ankit Jain, Sandeep Jain, Rakesh Pahwa, and Mohammad Shahar Yar. (2010). "Ciprofloxacin: Review on Developments in Synthetic, Analytical, and Medicinal Aspects." **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry** 25 (4): 577–89. doi.org/10.3109/14756360903373350.

Silbey, Robert J., Robert A. Alberty, and Moungi G. Bawendi. (2004). **Physical Chemistry 4th Edition**. JohnWiley&Sons, Inc. JohnWiley&Sons, Inc.

Singh, Bibhesh K, and Devjani Adhikari. (2012). "Complexation Behavior of Schiff Base Ligands with Transition Metal Ions." **Inter. J. Basic and Applied Chem. Sci** 2 (1): 84–107.

Singh, Jagvir, Abhay Nanda Srivastav, Netrapal Singh, and Anuradha Singh. (2020). "Stability Constants of Metal Complexes in Solution." In **Stability and Applications of Coordination Compounds**. IntechOpen. doi.org/10.5772/intechopen.90183.

Solomons, Noel W. (2009). "Mild Human Zinc Deficiency Produces an Imbalance Between Cell-Mediated and Humoral Immunity." **Nutrition Reviews** 56 (1): 27–28. doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01656.x.

Sonone, A. V., M. Shaikh, M. Farooqui, and A. Durrani. (2020). "Potentiometric Studies of Binary and Ternary Complexes of Transition Metal Ions with Ceftriaxone Sodium and Esomeprazole." **Russian Journal of Inorganic Chemistry** 65 (3): 390–94. doi.org/10.1134/S003602362003016X.

Susatkar, Praneeta V. (2015). "PH Metric Analysis of Complex Formation of Cu(II), Ni(II), Co(II) and Fe(III) Metal Ions and 2-Hydroxy-4-Substituted Phenyl-6-Substituted Phenyl Pyrimidines at 0.1 M Ionic Strength." **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, 7 (4): 842–48.

Swaddle, Thomas W. (1997). **Inorganic Chemistry: An Industrial and Environmental Perspective**. Elsevier Science. <https://books.google.iq/books?id=hXpOtkYS5X4C>.

Taiwo Ishola, Kayode, Mary Adelaide Oladipo, Omobola Ajibike Odedokun, and Oladapo Tunde Olanipekun. (2020). "Potentiometric Studies of Stability Constants and Speciation of Binary and Ternary Complexes of Metal (II) Ions with Amino Acids and Thiobarbituric Acid." **American Journal of Applied Chemistry** 8 (1): 23. doi.org/10.11648/j.ajac.20200801.14.

Thakur, Sumer D., Devidas T. Mahajan, Kamlesh P. Munot, Rajesh D. Deshmukh, and Mangesh S. Tihile. (2011). "Metal-Ligand Stability Constants of Th(III), Sm(III), Nd(III) and Pr(III) Metal Ion Complexes with 2-Mercapto-4-Substituted Phenyl-6-Substituted Phenyl Pyrimidines at 0.1 M Ionic Strength PH Metrically." **Der Pharma Chemica** 3 (6): 382–89.

To, Uyen, and Michael L. Schilsky. (2018). "Introduction to Copper Metabolism and Wilson Disease." In , 1–16. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature. doi.org/10.1007/978-3-319-91527-2_1.

Varanda, Fátima, Maria J. Pratas de Melo, Ana I. Caço, Ralf Dohrn, Foteini A. Makrydaki, Epaminondas Voutsas, Dimitrios Tassios, and Isabel M. Marrucho. (2006). "Solubility of Antibiotics in Different Solvents. 1. Hydrochloride Forms of Tetracycline, Moxifloxacin, and Ciprofloxacin." **Industrial & Engineering Chemistry Research** 45 (18): 6368–74. doi.org/10.1021/ie060055v.

Vázquez, Dolores, Belit Garcinuño, Jesús Tejedor, Rafael Pardo, and Luis Deban. (2017). "Polarographic Determination of the Stability Constant of the Ternary Complex Formed between Cocaine and Cobalt Thiocyanate." **Toxicological & Environmental Chemistry** 99 (1): 10–16. doi.org/10.1080/02772248.2016.1145681.

Vijayarohini, S, Caroline Swamidoss, G Kavitha, and Bangarusudarsan Alwar. (2014). "The Effect of Different Concentrations Of DMF-H₂O On the Proton Ligand Dissociation Constant (P_k) and the Stability Constant of Mn- Glycine Complex." **International Journal of Pharmaceutical Science Invention** 3 (7): 46–49. www.ijpsi.org.

Wacker, M., and A. Seubert. (2014). "Determination of Stability Constants of Strong Metal–Ligand Complexes Using Anion or Cation Exchange Chromatography and Atomic Spectrometry Detection." **Journal of Analytical Atomic Spectrometry** 29 (4): 707. doi.org/10.1039/c3ja50358e.

Willis, Monte S, Sara A Monaghan, Michael L Miller, Robert W McKenna, Wiley D Perkins, Barry S Levinson, Vikas Bhushan, and Steven H Kroft. (2005). "Zinc-Induced Copper Deficiency." **American Journal of Clinical Pathology** 123 (1): 125–31. doi.org/10.1309/V6GVYW2QTYD5C5PJ.

Yatsimirskii, K. B., and V. P. Vasil'ev. (1995). **Instability Constants of Complex Compounds. Instability Constants of Complex Compounds.** Boston, MA: Springer US. doi.org/10.1007/978-1-4684-8404-5.

Yousef, W. M., K. Alenezi, A. H. Naggar, T. M. Hassan, S. Z. Bortata, and O. A. Farghaly. (2017). "Potentiometric and Conductometric Studies on Complexes of Folic Acid with Some Metal Ions." **International Journal of Electrochemical Science** 12 (2): 1146–56. doi.org/10.20964/2017.02.06.

المالحق

الجدول (م-1): قيم الـ pH, V1, V2, V3، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) وقيم pL , n , n_A عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

التركيز (Cipro=0.002M, Cr=0.001M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n_A	$\bar{n}$	pL
2.4	4.763	4.722	4.833	0.111	2.081	0.216	12.825
3	5.044	5.014	5.197	0.183	2.060	0.354	11.666
3.2	5.066	5.042	5.282	0.240	2.048	0.468	11.298
3.4	5.087	5.070	5.368	0.297	2.035	0.583	10.933
4	5.152	5.154	5.569	0.415	1.996	0.827	9.818
4.6	5.217	5.238	5.712	0.474	1.958	0.960	8.672
5.2	5.282	5.322	5.855	0.533	1.920	1.098	7.536
5.8	5.347	5.406	5.998	0.591	1.882	1.240	6.413
6.4	5.411	5.490	6.131	0.641	1.845	1.367	5.300
7	5.476	5.620	6.264	0.645	1.717	1.471	4.243
7.2	5.498	5.665	6.309	0.644	1.671	1.508	3.959
7.8	5.578	5.801	6.442	0.641	1.563	1.598	3.565
8.2	5.632	5.891	6.646	0.754	1.493	1.963	4.551
التركيز (Cipro=0.004M, Cr=0.002M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n_A	$\bar{n}$	pL
3.6	5.109	5.181	5.428	0.247	1.929	0.255	10.142
4.2	5.174	5.292	5.735	0.443	1.883	0.466	9.003
4.4	5.195	5.328	5.837	0.508	1.868	0.538	8.625
5	5.260	5.439	6.292	0.853	1.823	0.922	7.564
5.6	5.325	5.770	6.629	0.859	1.560	1.074	6.435
6.2	5.390	6.074	6.823	0.748	1.324	1.091	5.248
7	5.476	6.235	7.109	0.874	1.253	1.339	3.857
7.2	5.498	6.275	7.196	0.921	1.235	1.429	3.606
7.4	5.524	6.315	7.283	0.967	1.223	1.516	3.435
7.8	5.578	6.396	7.457	1.061	1.198	1.692	3.394
التركيز (Cipro=0.006M, Cr=0.003M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n_A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.066	5.127	5.410	0.283	1.959	0.192	10.751
4	5.152	5.288	5.979	0.690	1.910	0.477	9.233
4.2	5.174	5.329	6.127	0.798	1.897	0.555	8.858
4.8	5.239	5.450	6.622	1.172	1.860	0.828	7.756
5.4	5.303	5.917	7.199	1.282	1.595	1.040	6.651
6	5.368	6.538	7.569	1.031	1.230	1.063	5.468
6.6	5.433	6.641	7.828	1.186	1.206	1.244	4.376
7.2	5.498	6.745	8.108	1.363	1.182	1.452	3.460
7.4	5.524	6.779	8.215	1.436	1.178	1.534	3.288
7.6	5.551	6.814	8.323	1.509	1.174	1.616	3.217

التركيز (Cipro=0.008M, Cr=0.004M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.066	5.104	5.428	0.324	1.981	0.163	10.619
3.8	5.131	5.227	6.196	0.970	1.952	0.493	9.516
4	5.152	5.267	6.290	1.022	1.943	0.522	9.126
4.6	5.217	5.390	6.617	1.227	1.914	0.633	7.964
5.2	5.282	5.667	7.324	1.657	1.809	0.896	6.867
5.8	5.347	6.888	8.152	1.264	1.238	0.960	5.704
6.4	5.411	7.086	8.522	1.436	1.174	1.144	4.599
7	5.476	7.191	8.785	1.594	1.156	1.285	3.544
7.6	5.551	7.296	9.122	1.826	1.143	1.484	2.973
7.8	5.578	7.332	9.344	2.013	1.140	1.638	3.047
التركيز (Cipro=0.01M, Cr=0.005M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3	5.044	5.022	5.447	0.425	2.009	0.169	10.924
3.6	5.109	5.152	6.122	0.969	1.983	0.389	9.789
3.8	5.131	5.196	6.392	1.196	1.974	0.482	9.419
4	5.152	5.239	6.583	1.344	1.965	0.543	9.039
4.6	5.217	5.370	7.000	1.630	1.939	0.664	7.883
5.2	5.282	5.500	8.182	2.682	1.914	1.103	6.871
5.8	5.347	7.058	8.857	1.799	1.323	1.018	5.641
6.4	5.411	7.198	9.227	2.030	1.295	1.168	4.523
7.2	5.498	7.384	9.700	2.316	1.258	1.365	3.194
7.4	5.524	7.430	9.900	2.470	1.251	1.461	3.024
7.6	5.551	7.477	10.179	2.702	1.244	1.605	3.006

الجدول (م-2): قيم الـ pH, V₁, V₂, V₃ والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد (السيفدينير + أيون الكوبلت) وقيم n, n_A, pL عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

التركيز (Cefd=0.002M, Co=0.001M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.015	6.019	6.036	0.018	0.993	0.068	8.308
3.4	5.034	6.044	6.109	0.065	0.981	0.257	7.754
3.6	5.052	6.070	6.182	0.113	0.969	0.450	7.206
3.8	5.071	6.095	6.255	0.161	0.957	0.647	6.666
4	5.090	6.120	6.328	0.208	0.945	0.849	6.137
4.6	5.146	6.196	6.520	0.323	0.910	1.367	4.620
5.2	5.202	6.272	6.610	0.337	0.875	1.481	3.506
5.4	5.221	6.297	6.640	0.342	0.863	1.521	3.455
6	5.277	6.373	6.730	0.356	0.828	1.647	3.556
6.6	5.333	6.449	6.820	0.370	0.792	1.784	3.770
7.4	5.408	6.561	6.940	0.379	0.726	1.986	4.963
التركيز (Cefd=0.004M, Co=0.002M)							

pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.015	6.638	6.808	0.170	1.378	0.233	8.056
3.6	5.052	6.901	7.100	0.199	1.154	0.324	6.883
3.8	5.071	7.004	7.233	0.229	1.072	0.401	6.306
4.4	5.127	7.053	7.571	0.518	1.082	0.896	4.676
5	5.184	7.103	7.786	0.683	1.092	1.168	3.251
5.6	5.240	7.152	8.000	0.848	1.103	1.435	3.076
5.8	5.258	7.169	8.056	0.887	1.106	1.496	3.120
6	5.277	7.185	8.111	0.926	1.110	1.556	3.174
6.2	5.296	7.201	8.167	0.965	1.113	1.616	3.237
6.8	5.352	7.251	8.333	1.083	1.123	1.793	3.508
7.4	5.408	7.300	8.500	1.200	1.133	1.966	4.299
التركيز (Cefd=0.006M, Co=0.003M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.8	5.071	8.038	8.177	0.140	1.027	0.165	6.082
4.2	5.109	8.341	8.500	0.159	0.853	0.224	4.902
4.4	5.127	8.492	8.750	0.258	0.766	0.402	4.355
4.6	5.146	8.521	9.000	0.479	0.761	0.751	3.881
5.2	5.202	8.589	9.121	0.532	0.757	0.837	2.712
6	5.277	8.679	9.282	0.603	0.753	0.952	2.640
7.4	5.408	8.837	9.647	0.810	0.745	1.285	2.811
7.6	5.427	8.859	9.739	0.879	0.744	1.396	2.885
7.8	5.446	8.882	9.830	0.949	0.743	1.507	2.974
8	5.464	8.904	9.922	1.018	0.742	1.619	3.087
التركيز (Cefd=0.008M, Co=0.004M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.8	5.071	9.179	9.455	0.275	0.951	0.254	5.995
4.4	5.127	9.515	9.925	0.411	0.816	0.438	4.255
4.6	5.146	9.544	10.167	0.623	0.812	0.666	3.742
4.8	5.165	9.573	10.500	0.927	0.808	0.996	3.327
5.2	5.202	9.631	10.900	1.269	0.801	1.373	2.878
5.4	5.221	9.660	11.025	1.365	0.797	1.483	2.876
5.6	5.240	9.689	11.075	1.386	0.793	1.512	2.877
6.4	5.315	9.805	11.275	1.470	0.778	1.628	2.990
7.2	5.390	9.922	11.475	1.553	0.763	1.749	3.162
7.4	5.408	9.951	11.571	1.621	0.759	1.832	3.338
7.6	5.427	9.980	11.714	1.735	0.756	1.969	4.072

الجدول (م-3): قيم الـ pH, V₁, V₂, V₃، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفيكسيم) ومنحنى المعقد (السيفيكسيم + أيون المنغنيز) وقيم n, n_A عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

التركيز (Cefx=0.002M, Mn=0.001M)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	4.090	4.964	5.053	0.089	1.198	0.299	3.028

4.4	4.121	5.028	5.155	0.126	1.130	0.447	2.970
4.6	4.136	5.045	5.206	0.160	1.128	0.568	2.978
4.8	4.152	5.062	5.256	0.194	1.126	0.689	2.998
5	4.167	5.079	5.307	0.228	1.124	0.810	3.029
6	4.243	5.162	5.546	0.384	1.114	1.370	3.290
6.2	4.259	5.179	5.585	0.406	1.113	1.450	3.349
6.4	4.274	5.196	5.624	0.428	1.111	1.530	3.417
6.6	4.289	5.213	5.662	0.449	1.109	1.610	3.498
7.2	4.335	5.263	5.778	0.515	1.103	1.852	3.920
7.4	4.351	5.280	5.817	0.537	1.101	1.933	4.264
(Cefx=0.004M, Mn=0.002M) التركيز							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.8	4.152	6.030	6.061	0.032	1.067	0.057	2.538
5.6	4.213	6.103	6.283	0.180	1.059	0.328	2.579
6	4.243	6.140	6.394	0.254	1.054	0.465	2.614
6.2	4.259	6.159	6.450	0.291	1.052	0.533	2.634
6.4	4.274	6.177	6.508	0.331	1.050	0.606	2.656
6.8	4.305	6.214	6.664	0.450	1.045	0.827	2.733
7	4.320	6.232	6.742	0.510	1.043	0.939	2.777
7.8	4.381	6.306	7.050	0.743	1.035	1.377	3.013
8	4.397	6.325	7.121	0.796	1.032	1.477	3.089
8.2	4.412	6.343	7.191	0.848	1.030	1.576	3.182
8.4	4.427	6.362	7.262	0.901	1.028	1.676	3.300
(Cefx=0.006M, Mn=0.003M) التركيز							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.8	4.152	7.021	7.140	0.119	1.031	0.144	2.397
5.6	4.213	7.101	7.428	0.327	1.023	0.398	2.437
5.8	4.228	7.121	7.500	0.379	1.021	0.462	2.453
6	4.243	7.141	7.574	0.433	1.018	0.529	2.472
6.2	4.259	7.161	7.647	0.486	1.016	0.595	2.492
6.4	4.274	7.181	7.721	0.540	1.014	0.661	2.514
6.6	4.289	7.201	7.794	0.593	1.012	0.728	2.537
7.2	4.335	7.261	8.029	0.768	1.005	0.947	2.621
7.8	4.381	7.321	8.457	1.136	0.999	1.408	2.877
8	4.397	7.341	8.608	1.267	0.997	1.572	3.020
8.2	4.412	7.361	8.762	1.401	0.995	1.740	3.239
(Cefx=0.008M, Mn=0.004M) التركيز							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.8	4.152	7.968	8.140	0.172	1.036	0.151	2.287
5.4	4.198	8.058	8.388	0.330	1.016	0.295	2.300
5.6	4.213	8.079	8.471	0.392	1.015	0.350	2.313
6	4.243	8.121	8.634	0.513	1.011	0.460	2.341
6.2	4.259	8.142	8.715	0.573	1.009	0.514	2.357
6.4	4.274	8.163	8.797	0.634	1.007	0.569	2.374
7	4.320	8.225	9.063	0.837	1.002	0.754	2.437

7.2	4.335	8.246	9.188	0.941	1.000	0.849	2.473
7.4	4.351	8.267	9.313	1.045	0.998	0.944	2.512
8	4.397	8.330	9.875	1.545	0.993	1.401	2.765
8.2	4.412	8.351	10.125	1.774	0.991	1.610	2.955

الجدول (م-4): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

(Cipro=0.002M, Cr=0.001M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
2.4	12.825	0.216	-0.561	12.264	5.8	6.413	1.240	-0.500	5.913
2.6	12.457	0.331	-0.305	12.152	6	6.039	1.282	-0.405	5.634
2.8	12.053	0.310	-0.348	11.705	6.2	5.668	1.325	-0.318	5.350
3	11.666	0.354	-0.261	11.405	6.4	5.300	1.367	-0.236	5.064
3.2	11.298	0.468	-0.055	11.243	6.6	4.933	1.403	-0.170	4.763
3.4	10.933	0.583	0.146	11.080	6.8	4.576	1.436	-0.111	4.465
3.6	10.572	0.700	0.368	10.939	7	4.243	1.471	-0.050	4.193
3.8	10.202	0.784	0.559	10.761	7.2	3.959	1.508	0.013	3.972
4	9.818	0.827	0.680	10.498	7.4	3.743	1.537	0.065	3.807
Average logK1=				11.339	7.6	3.616	1.567	0.117	3.733
					7.8	3.565	1.598	0.173	3.738
					8	3.563	1.631	0.232	3.796
					Average logK2 =				4.536
(Cipro=0.004M, Cr=0.002M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3.4	10.524	0.185	-0.643	9.881	6.6	4.511	1.191	-0.627	3.884
3.6	10.142	0.255	-0.466	9.676	6.8	4.163	1.252	-0.474	3.689
3.8	9.762	0.325	-0.318	9.444	7	3.857	1.339	-0.289	3.568
4	9.382	0.395	-0.185	9.197	7.2	3.606	1.429	-0.123	3.483
4.2	9.003	0.466	-0.059	8.944	7.4	3.435	1.516	0.028	3.462
4.4	8.625	0.538	0.067	8.692	7.6	3.366	1.603	0.182	3.548
4.6	8.249	0.612	0.197	8.446	7.8	3.394	1.692	0.352	3.745
4.8	7.890	0.731	0.435	8.325	Average logK2=				3.626
Average logK1=				9.076					
(Cipro=0.006M, Cr=0.003M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3.2	10.751	0.192	-0.625	10.125	6.4	4.734	1.183	-0.650	4.083
3.4	10.370	0.261	-0.453	9.917	6.6	4.376	1.244	-0.492	3.884
3.6	9.990	0.332	-0.303	9.686	6.8	4.031	1.305	-0.358	3.673
3.8	9.611	0.404	-0.168	9.443	7	3.712	1.367	-0.237	3.475
4	9.233	0.477	-0.039	9.194	7.2	3.460	1.452	-0.083	3.377
4.2	8.858	0.555	0.096	8.954	7.4	3.288	1.534	0.060	3.348
4.4	8.485	0.634	0.238	8.723	7.6	3.217	1.616	0.206	3.423
4.6	8.113	0.714	0.397	8.510	7.8	3.240	1.699	0.366	3.606
4.8	7.756	0.828	0.682	8.438	Average logK2 =				3.609

Average logK1=				9.221					
التركيز (Cipro=0.008M, Cr=0.004M)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1- n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3.2	10.619	0.163	-0.711	9.908	6.6	4.232	1.190	-0.629	3.603
3.4	10.297	0.436	-0.111	10.186	6.8	3.876	1.237	-0.507	3.369
3.6	9.907	0.465	-0.062	9.845	7	3.544	1.285	-0.399	3.145
3.8	9.516	0.493	-0.012	9.504	7.2	3.259	1.333	-0.302	2.957
4	9.126	0.522	0.038	9.163	7.4	3.047	1.378	-0.216	2.831
4.2	8.735	0.550	0.088	8.823	7.6	2.973	1.484	-0.029	2.945
4.4	8.346	0.579	0.139	8.485	7.8	3.047	1.638	0.247	3.294
4.6	7.964	0.633	0.237	8.201	Average logK2 =				3.163
4.8	7.586	0.695	0.358	7.944					
5	7.210	0.757	0.495	7.705					
Average logK1 =				8.976					
التركيز (Cipro=0.01M, Cr=0.005M)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1- n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3	10.924	0.169	-0.691	10.233	6.6	4.149	1.201	-0.601	3.549
3.2	10.544	0.239	-0.504	10.040	6.8	3.786	1.233	-0.516	3.269
3.4	10.165	0.309	-0.350	9.815	7	3.445	1.267	-0.439	3.006
3.6	9.789	0.389	-0.196	9.593	7.2	3.194	1.365	-0.241	2.952
3.8	9.419	0.482	-0.032	9.387	7.4	3.024	1.461	-0.067	2.957
4	9.039	0.543	0.075	9.114	7.6	3.006	1.605	0.186	3.192
4.2	8.653	0.583	0.146	8.799	7.8	3.349	1.850	0.754	4.103
4.4	8.268	0.624	0.219	8.487	Average logK2 =				3.290
4.6	7.883	0.664	0.297	8.179					
4.8	7.539	0.812	0.636	8.175					
Average logK1=				9.182					

الجدول (م-5): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

التركيز (Co=0.001M, Cefd=0.002M)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	logK ₂
3.4	7.754	0.257	-0.461	7.292	4.4	5.141	1.268	-0.437	4.704
3.6	7.206	0.450	-0.088	7.118	4.6	4.620	1.367	-0.237	4.383
3.8	6.666	0.647	0.263	6.929	4.8	4.105	1.404	-0.169	3.936
4	6.137	0.849	0.751	6.888	5	3.709	1.442	-0.102	3.607
Average logK1=				7.057	5.2	3.506	1.481	-0.034	3.472
					5.4	3.455	1.521	0.036	3.491
					5.6	3.470	1.562	0.108	3.577
					5.8	3.507	1.604	0.183	3.690
					6	3.556	1.647	0.263	3.819
					6.2	3.614	1.691	0.350	3.964
					6.4	3.684	1.737	0.447	4.131
					6.6	3.770	1.784	0.559	4.329

					6.8	3.880	1.832	0.695	4.574
					Average logK2 =				3.975
(Cefd=0.004M, Co=0.002M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3	8.644	0.193	-0.623	8.022	5	3.251	1.168	-0.694	2.557
3.2	8.056	0.233	-0.517	7.540	5.2	3.067	1.258	-0.459	2.608
3.4	7.472	0.286	-0.397	7.075	5.4	3.037	1.347	-0.275	2.762
3.6	6.883	0.324	-0.320	6.563	5.6	3.076	1.435	-0.114	2.962
3.8	6.306	0.401	-0.174	6.131	5.8	3.120	1.496	-0.008	3.112
4	5.766	0.603	0.182	5.948	6	3.174	1.556	0.098	3.272
4.2	5.237	0.804	0.613	5.849	6.2	3.237	1.616	0.205	3.442
Average logK1 =				6.733	6.4	3.311	1.675	0.318	3.629
					6.6	3.399	1.734	0.441	3.840
					6.8	3.508	1.793	0.583	4.091
					Average logK2 =				3.227
(Cefd=0.006M, Co=0.003M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4	5.491	0.191	-0.626	4.865	7.2	2.747	1.175	-0.675	2.072
4.2	4.902	0.224	-0.540	4.362	7.4	2.811	1.285	-0.399	2.412
4.4	4.355	0.402	-0.173	4.182	7.6	2.885	1.396	-0.183	2.702
4.6	3.881	0.751	0.479	4.360	7.8	2.974	1.507	0.013	2.987
4.8	3.349	0.779	0.548	3.897	8	3.087	1.619	0.210	3.297
5	2.935	0.808	0.624	3.559	8.2	3.248	1.736	0.446	3.694
Average logK1=				4.204	8.4	3.599	1.882	0.873	4.472
					Average logK2 =				3.091
(Cefd=0.008M, Co=0.004M) التركيز									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
3.8	5.995	0.254	-0.468	5.527	5	2.995	1.184	-0.647	2.348
4	5.412	0.311	-0.345	5.067	5.2	2.878	1.373	-0.225	2.653
4.2	4.825	0.351	-0.267	4.559	5.4	2.876	1.483	-0.030	2.847
4.4	4.255	0.438	-0.109	4.146	5.6	2.877	1.512	0.020	2.897
4.6	3.742	0.666	0.301	4.043	5.8	2.898	1.540	0.070	2.968
Average logK1=				4.668	6	2.925	1.570	0.122	3.047
					6.2	2.956	1.599	0.174	3.130
					6.4	2.990	1.628	0.228	3.218
					6.6	3.026	1.658	0.284	3.311
					6.8	3.067	1.688	0.344	3.411
					7	3.112	1.718	0.407	3.519
					7.2	3.162	1.749	0.475	3.637
					7.4	3.338	1.832	0.696	4.034
					Average logK2 =				3.155

الجدول (م-6): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم) + أيون المنغنيز عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

التركيز (M0.002)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
4	3.028	0.299	-0.370	2.657	5.6	3.176	1.177	-0.668	2.507
4.2	2.977	0.326	-0.315	2.662	5.8	3.239	1.291	-0.387	2.852
4.4	2.970	0.447	-0.093	2.877	6	3.290	1.370	-0.231	3.059
4.6	2.978	0.568	0.118	3.096	6.2	3.349	1.450	-0.087	3.262
4.8	2.998	0.689	0.345	3.344	6.4	3.417	1.530	0.052	3.469
5	3.029	0.810	0.631	3.660	6.6	3.498	1.610	0.195	3.693
Average $\log K_1$ =				3.049	6.8	3.599	1.691	0.349	3.948
					7	3.730	1.771	0.527	4.258
					Average $\log K_2$ =				3.381
التركيز (M0.004)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
5.2	2.551	0.192	-0.623	1.928	7.4	2.882	1.162	-0.714	2.168
5.4	2.564	0.260	-0.454	2.109	7.6	2.945	1.274	-0.423	2.522
5.6	2.579	0.328	-0.311	2.267	7.8	3.013	1.377	-0.218	2.795
5.8	2.595	0.396	-0.183	2.412	8	3.089	1.477	-0.041	3.048
6	2.614	0.465	-0.062	2.552	8.2	3.182	1.576	0.134	3.316
6.2	2.634	0.533	0.058	2.692	8.4	3.300	1.676	0.320	3.620
6.4	2.656	0.606	0.187	2.843	8.6	3.462	1.777	0.542	4.004
6.6	2.693	0.717	0.403	3.096	Average $\log K_2$ =				3.067
6.8	2.733	0.827	0.681	3.414					
Average $\log K_1$ =				2.590					
التركيز (M0.006)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
5	2.401	0.208	-0.581	1.819	7.6	2.775	1.253	-0.469	2.305
5.2	2.410	0.271	-0.430	1.980	7.8	2.877	1.408	-0.162	2.714
5.4	2.422	0.335	-0.298	2.124	8	3.020	1.572	0.125	3.145
5.6	2.437	0.398	-0.179	2.258	8.2	3.239	1.740	0.455	3.694
5.8	2.453	0.462	-0.065	2.388	Average $\log K_2$ =				2.965
6	2.472	0.529	0.050	2.522					
6.2	2.492	0.595	0.167	2.659					
6.4	2.514	0.661	0.291	2.805					
6.6	2.537	0.728	0.428	2.965					
6.8	2.561	0.795	0.589	3.150					
Average $\log K_1$ =				2.467					
التركيز (M0.008)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
5	2.284	0.184	-0.647	1.636	7.8	2.632	1.191	-0.626	2.006
5.2	2.290	0.239	-0.503	1.788	8	2.765	1.401	-0.175	2.590
5.4	2.300	0.295	-0.379	1.921	8.2	2.955	1.610	0.194	3.149
5.6	2.313	0.350	-0.269	2.044	8.4	3.294	1.820	0.659	3.953

5.8	2.326	0.405	-0.167	2.159	Average logK2 =	2.925
6	2.341	0.460	-0.070	2.271		
6.2	2.357	0.514	0.025	2.382		
6.4	2.374	0.569	0.121	2.495		
6.6	2.392	0.624	0.220	2.612		
6.8	2.411	0.679	0.326	2.737		
7	2.437	0.754	0.487	2.924		
7.2	2.473	0.849	0.750	3.223		
Average logK1 =					2.349	

الجدول (م-7): قيم الـ pH, V_1, V_2, V_3 ، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) وقيم pL, n, n_A عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.152	5.129	5.195	0.067	2.047	0.130	9.610
4.4	5.195	5.186	5.278	0.092	2.019	0.181	8.823
5	5.260	5.271	5.401	0.130	1.978	0.260	7.645
5.8	5.347	5.386	5.588	0.202	1.923	0.415	6.088
6	5.368	5.414	5.643	0.229	1.909	0.472	5.706
6.2	5.390	5.443	5.698	0.255	1.895	0.530	5.325
6.8	5.455	5.545	5.863	0.317	1.821	0.684	4.203
7.4	5.524	5.682	6.100	0.418	1.690	0.968	3.391
7.6	5.551	5.727	6.300	0.573	1.655	1.352	3.439
7.8	5.578	5.773	6.500	0.727	1.619	1.752	3.776
8.4	5.659	5.909	6.686	0.777	1.511	1.996	5.555
درجة الحرارة (25°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.152	5.121	5.190	0.069	2.062	0.134	9.611
4.6	5.217	5.212	5.310	0.097	2.010	0.192	8.427
5.2	5.282	5.303	5.429	0.126	1.958	0.254	7.243
5.8	5.347	5.394	5.577	0.183	1.907	0.379	6.078
6	5.368	5.424	5.641	0.217	1.889	0.453	5.700
6.2	5.390	5.455	5.705	0.251	1.872	0.527	5.324
6.6	5.433	5.523	5.833	0.311	1.823	0.670	4.581
6.8	5.455	5.568	5.897	0.329	1.776	0.728	4.218
7.4	5.524	5.705	6.452	0.747	1.646	1.774	4.055
7.6	5.551	5.750	6.567	0.817	1.610	1.980	4.960
درجة الحرارة (37°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.152	5.154	5.204	0.050	1.996	0.100	9.603
4.6	5.217	5.238	5.319	0.081	1.958	0.163	8.420
5.2	5.282	5.322	5.433	0.111	1.920	0.229	7.237
5.8	5.347	5.406	5.602	0.195	1.882	0.410	6.087

6	5.368	5.434	5.683	0.249	1.870	0.525	5.721
6.4	5.411	5.490	5.846	0.355	1.845	0.758	5.003
6.6	5.433	5.529	5.927	0.397	1.810	0.863	4.650
7.2	5.498	5.665	6.292	0.627	1.671	1.467	3.924
7.4	5.524	5.710	6.431	0.720	1.634	1.722	3.965
7.6	5.551	5.756	6.538	0.782	1.599	1.909	4.295
درجة الحرارة (45°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.152	5.147	5.218	0.071	2.010	0.140	9.613
4.6	5.217	5.235	5.334	0.099	1.965	0.201	8.429
5.2	5.282	5.322	5.450	0.128	1.920	0.263	7.246
5.8	5.347	5.410	5.637	0.227	1.876	0.479	6.107
6	5.368	5.439	5.718	0.279	1.861	0.591	5.742
6.2	5.390	5.468	5.798	0.330	1.846	0.705	5.381
6.8	5.455	5.585	6.064	0.479	1.743	1.078	4.360
7	5.476	5.630	6.192	0.562	1.697	1.298	4.119
7.2	5.498	5.675	6.321	0.646	1.652	1.529	3.978
7.8	5.578	5.809	6.600	0.791	1.547	1.991	5.213
درجة الحرارة (55°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.152	5.184	5.196	0.012	1.936	0.025	9.586
4.6	5.217	5.263	5.307	0.044	1.908	0.092	8.403
5.2	5.282	5.342	5.419	0.076	1.881	0.161	7.221
5.8	5.347	5.421	5.593	0.172	1.853	0.366	6.075
6	5.368	5.447	5.709	0.262	1.844	0.560	5.732
6.2	5.390	5.474	5.826	0.352	1.834	0.755	5.399
6.8	5.455	5.593	6.208	0.615	1.727	1.397	4.547
7	5.476	5.640	6.347	0.708	1.679	1.651	4.426
7.2	5.498	5.686	6.486	0.800	1.630	1.920	4.749

الجدول (م-8): قيم الـ pH, V₁, V₂, V₃، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد (السيفدينير + أيون الكاديوم) وقيم n, n_A عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.090	6.035	6.069	0.034	1.115	0.118	5.920
4.6	5.146	6.097	6.162	0.064	1.107	0.225	4.168
5.2	5.202	6.159	6.254	0.095	1.099	0.332	2.994
6	5.277	6.242	6.377	0.135	1.088	0.477	2.917
6.2	5.296	6.262	6.408	0.145	1.086	0.514	2.927
6.8	5.352	6.324	6.500	0.176	1.078	0.624	2.962
7	5.371	6.345	6.543	0.198	1.075	0.707	2.989
7.4	5.408	6.386	6.630	0.244	1.070	0.872	3.050
7.6	5.427	6.407	6.674	0.267	1.067	0.955	3.084

8.8	5.597	6.597	6.935	0.338	1.039	1.236	3.223
9.4	5.735	6.790	7.136	0.346	0.940	1.390	3.324
9.6	5.781	6.855	7.227	0.372	0.907	1.547	3.454
9.8	5.827	6.919	7.318	0.399	0.874	1.715	3.657
10	5.873	6.984	7.409	0.425	0.842	1.896	4.094
(25°C) درجة الحرارة							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.6	5.052	6.019	6.028	0.009	1.071	0.033	7.100
4.2	5.109	6.093	6.146	0.053	1.039	0.197	5.341
4.8	5.165	6.167	6.264	0.097	1.007	0.371	3.664
5.2	5.202	6.216	6.343	0.126	0.986	0.493	3.040
5.4	5.221	6.241	6.382	0.141	0.975	0.556	2.972
5.6	5.240	6.265	6.421	0.156	0.965	0.620	2.968
6.2	5.296	6.340	6.533	0.194	0.933	0.795	3.020
6.4	5.315	6.364	6.567	0.202	0.923	0.840	3.037
7	5.371	6.438	6.667	0.228	0.891	0.978	3.093
8	5.464	6.597	6.833	0.236	0.770	1.167	3.184
9	5.643	6.791	7.000	0.209	0.752	1.050	3.129
9.2	5.689	6.829	7.091	0.261	0.770	1.280	3.251
9.4	5.735	6.868	7.182	0.314	0.788	1.499	3.410
9.6	5.781	6.907	7.273	0.366	0.805	1.708	3.645
9.8	5.827	6.946	7.364	0.418	0.823	1.908	4.146
(37°C) درجة الحرارة							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.015	6.019	6.029	0.010	0.993	0.041	8.302
4	5.090	6.120	6.147	0.027	0.945	0.109	5.919
5	5.184	6.247	6.294	0.047	0.886	0.205	3.197
6	5.277	6.373	6.441	0.068	0.828	0.313	2.873
6.6	5.333	6.449	6.545	0.096	0.792	0.463	2.914
6.8	5.352	6.475	6.591	0.116	0.781	0.568	2.946
7	5.371	6.500	6.636	0.136	0.769	0.675	2.980
7.2	5.390	6.530	6.682	0.152	0.748	0.771	3.013
7.4	5.408	6.561	6.727	0.167	0.726	0.873	3.051
7.6	5.427	6.591	6.773	0.182	0.705	0.980	3.095
8	5.464	6.652	6.864	0.212	0.662	1.215	3.210
8.6	5.551	6.742	7.000	0.258	0.659	1.476	3.388
8.8	5.597	6.773	7.063	0.291	0.694	1.581	3.486
9	5.643	6.803	7.127	0.324	0.728	1.676	3.599
9.2	5.689	6.833	7.190	0.357	0.763	1.762	3.734
9.8	5.827	6.924	7.380	0.456	0.865	1.980	4.810
(45°C) درجة الحرارة							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.015	5.750	5.808	0.058	1.531	0.147	8.323

4	5.090	6.053	6.110	0.057	1.080	0.205	5.941
4.4	5.127	6.095	6.190	0.095	1.073	0.343	4.782
4.8	5.165	6.137	6.270	0.133	1.067	0.481	3.695
5	5.184	6.158	6.310	0.152	1.063	0.551	3.291
5.2	5.202	6.179	6.350	0.171	1.060	0.621	3.078
5.6	5.240	6.221	6.430	0.209	1.053	0.763	3.016
5.8	5.258	6.242	6.470	0.228	1.049	0.834	3.036
6	5.277	6.263	6.511	0.247	1.046	0.908	3.063
6.8	5.352	6.347	6.681	0.333	1.032	1.236	3.220
7	5.371	6.368	6.723	0.355	1.029	1.320	3.271
7.4	5.408	6.411	6.809	0.398	1.022	1.487	3.395
7.6	5.427	6.432	6.851	0.419	1.019	1.572	3.473
7.8	5.446	6.453	6.894	0.441	1.016	1.657	3.570
8	5.464	6.474	6.936	0.462	1.012	1.742	3.695
8.2	5.483	6.495	6.979	0.484	1.009	1.828	3.871
8.8	5.597	6.668	7.140	0.473	0.900	1.991	5.137
درجة الحرارة (55°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.2	5.015	5.726	5.754	0.028	1.579	0.069	8.304
4	5.090	6.040	6.104	0.064	1.105	0.225	5.946
4.4	5.127	6.080	6.191	0.111	1.103	0.390	4.795
4.6	5.146	6.100	6.235	0.135	1.101	0.472	4.234
4.8	5.165	6.120	6.278	0.158	1.100	0.555	3.716
5	5.184	6.140	6.322	0.182	1.099	0.637	3.318
5.2	5.202	6.160	6.365	0.205	1.097	0.720	3.111
5.4	5.221	6.180	6.409	0.229	1.096	0.803	3.054
5.8	5.258	6.220	6.496	0.276	1.093	0.969	3.089
6.6	5.333	6.300	6.657	0.357	1.088	1.259	3.233
6.8	5.352	6.320	6.698	0.378	1.087	1.331	3.278
7.2	5.390	6.360	6.778	0.418	1.084	1.476	3.385
7.4	5.408	6.380	6.819	0.439	1.083	1.549	3.451
7.8	5.446	6.420	6.899	0.479	1.080	1.695	3.621
8	5.464	6.440	6.940	0.500	1.079	1.768	3.740
8.2	5.483	6.460	6.980	0.520	1.077	1.841	3.905
8.4	5.505	6.480	7.032	0.552	1.081	1.946	4.374

الجدول (م-9): قيم الـ pH, V₁, V₂, V₃، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفيكسيم) ومنحنى المعقد (السيفيكسيم + أيون النيكل) وقيم pL, n, n_A عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3.4	4.044	4.219	4.338	0.119	2.639	0.185	3.304
3.6	4.060	4.395	4.590	0.195	2.308	0.345	3.217
3.8	4.075	4.519	4.790	0.271	2.083	0.528	3.166

4	4.090	4.567	4.990	0.423	2.016	0.851	3.197
4.6	4.136	4.712	5.155	0.444	1.815	0.987	3.128
5.6	4.213	4.952	5.418	0.466	1.482	1.261	3.222
5.8	4.228	5.000	5.471	0.471	1.416	1.331	3.264
6.4	4.274	5.073	5.576	0.503	1.363	1.473	3.366
6.6	4.289	5.097	5.607	0.509	1.345	1.510	3.398
6.8	4.305	5.122	5.638	0.516	1.327	1.549	3.434
7.4	4.351	5.195	5.731	0.536	1.275	1.671	3.573
7.6	4.366	5.219	5.762	0.543	1.257	1.714	3.634
8.6	4.443	5.341	5.916	0.576	1.170	1.947	4.364
درجة الحرارة (25°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3	4.014	4.105	4.259	0.153	2.811	0.225	3.662
4	4.090	4.993	5.071	0.078	1.138	0.276	3.022
4.2	4.106	5.020	5.119	0.099	1.116	0.356	2.985
4.4	4.121	5.040	5.167	0.126	1.106	0.456	2.972
4.6	4.136	5.061	5.214	0.153	1.095	0.558	2.975
4.8	4.152	5.082	5.262	0.180	1.085	0.662	2.990
5	4.167	5.103	5.310	0.207	1.075	0.767	3.014
5.2	4.182	5.123	5.357	0.234	1.065	0.874	3.046
5.4	4.198	5.144	5.405	0.261	1.055	0.984	3.086
6.6	4.289	5.269	5.618	0.349	0.994	1.392	3.305
7	4.320	5.310	5.676	0.366	0.974	1.489	3.381
7.2	4.335	5.331	5.706	0.375	0.964	1.539	3.426
8.6	4.443	5.476	5.912	0.436	0.894	1.919	4.185
درجة الحرارة (37°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.2	4.106	5.012	5.030	0.018	1.132	0.064	2.913
5	4.167	5.079	5.133	0.055	1.124	0.194	2.846
6	4.243	5.162	5.263	0.100	1.114	0.359	2.870
6.8	4.305	5.229	5.367	0.137	1.107	0.492	2.906
7	4.320	5.246	5.392	0.146	1.105	0.525	2.916
7.8	4.381	5.313	5.496	0.183	1.097	0.660	2.959
8	4.397	5.330	5.554	0.224	1.095	0.810	3.012
8.2	4.412	5.347	5.618	0.271	1.093	0.981	3.080
8.4	4.427	5.363	5.682	0.318	1.091	1.152	3.161
8.6	4.443	5.380	5.745	0.365	1.089	1.324	3.260
8.8	4.458	5.397	5.809	0.412	1.087	1.496	3.388
9	4.473	5.414	5.873	0.459	1.085	1.668	3.571
9.2	4.489	5.430	5.936	0.506	1.083	1.841	3.892
درجة الحرارة (45°C)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.6	4.136	5.089	5.115	0.026	1.038	0.099	2.854
4.8	4.152	5.115	5.178	0.063	1.016	0.247	2.871
5	4.167	5.142	5.242	0.100	0.994	0.401	2.900

5.2	4.182	5.168	5.306	0.137	0.972	0.562	2.939
5.4	4.198	5.195	5.369	0.174	0.950	0.730	2.989
5.6	4.213	5.221	5.433	0.212	0.928	0.905	3.051
6	4.243	5.275	5.526	0.252	0.885	1.129	3.149
6.8	4.305	5.381	5.638	0.257	0.797	1.275	3.228
7	4.320	5.407	5.666	0.259	0.775	1.316	3.254
7.8	4.381	5.522	5.777	0.255	0.671	1.496	3.388
8	4.397	5.565	5.805	0.240	0.615	1.531	3.420
8.6	4.443	5.696	5.889	0.193	0.446	1.690	3.600
8.8	4.458	5.739	5.916	0.177	0.390	1.773	3.737

الجدول (م-10): قيم ثوابت الاستقرارية بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5	7.645	0.260	-0.454	7.191	7.6	3.439	1.352	-0.265	3.174
5.2	7.252	0.287	-0.395	6.857	7.8	3.776	1.752	0.482	4.258
5.4	6.860	0.314	-0.339	6.521	8	3.902	1.830	0.689	4.590
5.6	6.472	0.359	-0.252	6.220	Average logK2 =				4.007
5.8	6.088	0.415	-0.149	5.940					
6	5.706	0.472	-0.048	5.658					
6.2	5.325	0.530	0.053	5.377					
6.4	4.946	0.589	0.156	5.102					
6.6	4.573	0.648	0.265	4.838					
6.8	4.203	0.684	0.336	4.539					
7	3.856	0.722	0.415	4.271					
7.2	3.554	0.762	0.506	4.060					
Average logK1=				5.548					
درجة الحرارة (25°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4.6	8.427	0.192	-0.623	7.804	7.2	3.691	1.093	-0.989	2.702
4.8	8.032	0.213	-0.569	7.464	7.4	4.055	1.774	0.535	4.590
5	7.638	0.233	-0.517	7.120	Average logK2 =				3.646
5.2	7.243	0.254	-0.468	6.775					
5.4	6.849	0.275	-0.421	6.428					
5.6	6.458	0.306	-0.355	6.104					
5.8	6.078	0.379	-0.215	5.864					
6	5.700	0.453	-0.083	5.617					
6.2	5.324	0.527	0.048	5.372					
6.4	4.951	0.603	0.182	5.133					
6.6	4.581	0.670	0.307	4.888					
6.8	4.218	0.728	0.427	4.645					
7	3.879	0.788	0.571	4.451					
Average logK1=				5.974					

درجة الحرارة (37°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5.2	7.237	0.229	-0.527	6.710	7	4.071	1.216	-0.559	3.512
5.4	6.843	0.251	-0.474	6.369	7.2	3.924	1.467	-0.057	3.868
5.6	6.456	0.296	-0.375	6.080	7.4	3.965	1.722	0.414	4.379
5.8	6.087	0.410	-0.158	5.929	Average logK2 =				3.919
6	5.721	0.525	0.043	5.764					
6.2	5.360	0.641	0.251	5.611					
6.4	5.003	0.758	0.496	5.499					
6.6	4.650	0.863	0.799	5.450					
Average logK1=				5.926					
درجة الحرارة (45°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4.6	8.429	0.201	-0.601	7.828	7	4.119	1.298	-0.372	3.747
4.8	8.034	0.221	-0.547	7.488	7.2	3.978	1.529	0.051	4.029
5	7.640	0.242	-0.496	7.144	7.4	4.033	1.762	0.506	4.539
5.2	7.246	0.263	-0.447	6.799	Average logK2 =				4.105
5.4	6.852	0.285	-0.400	6.452					
5.6	6.475	0.368	-0.235	6.239					
5.8	6.107	0.479	-0.037	6.070					
6	5.742	0.591	0.160	5.902					
6.2	5.381	0.705	0.379	5.760					
6.4	5.026	0.821	0.661	5.687					
Average logK1=				6.537					
درجة الحرارة (55°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5.6	6.433	0.207	-0.582	5.851	6.6	4.782	1.157	-0.732	4.050
5.8	6.075	0.366	-0.238	5.837	6.8	4.547	1.397	-0.181	4.366
6	5.732	0.560	0.105	5.837	7	4.426	1.651	0.271	4.697
6.2	5.399	0.755	0.490	5.888	Average logK2 =				4.371
Average logK1=				5.853					

الجدول (م-11): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعدن (السيفدينير + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
4.4	4.743	0.189	-0.633	4.110	8.2	3.205	1.207	-0.584	2.622
4.6	4.168	0.225	-0.538	3.629	8.4	3.251	1.285	-0.400	2.850
4.8	3.635	0.260	-0.454	3.181	8.6	3.245	1.274	-0.422	2.823
5	3.219	0.296	-0.376	2.843	8.8	3.223	1.236	-0.511	2.712
5.2	2.994	0.332	-0.304	2.691	9	3.201	1.194	-0.618	2.583
5.4	2.918	0.368	-0.235	2.683	9.2	3.229	1.243	-0.494	2.735
5.6	2.904	0.404	-0.168	2.735	9.4	3.324	1.390	-0.195	3.129
5.8	2.908	0.441	-0.104	2.804	9.6	3.454	1.547	0.082	3.536

6	2.917	0.477	-0.040	2.877	9.8	3.657	1.715	0.399	4.056
6.2	2.927	0.514	0.024	2.951	Average logK2 =				3.005
6.4	2.938	0.550	0.088	3.026					
6.6	2.950	0.587	0.153	3.103					
6.8	2.962	0.624	0.220	3.182					
7	2.989	0.707	0.382	3.371					
7.2	3.018	0.789	0.573	3.592					
Average logK1=				3.119					
(25°C) درجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4.2	5.341	0.197	-0.610	4.731	9.2	3.251	1.280	-0.411	2.840
4.4	4.759	0.254	-0.468	4.292	9.4	3.410	1.499	-0.002	3.408
4.6	4.190	0.312	-0.343	3.847	9.6	3.645	1.708	0.384	4.030
4.8	3.664	0.371	-0.229	3.436	Average logK2 =				3.426
5	3.256	0.432	-0.120	3.137					
5.2	3.040	0.493	-0.012	3.028					
5.4	2.972	0.556	0.097	3.070					
5.6	2.968	0.620	0.212	3.180					
5.8	2.983	0.685	0.338	3.321					
6	3.005	0.752	0.482	3.486					
6.2	3.020	0.795	0.590	3.610					
6.4	3.037	0.840	0.719	3.756					
Average logK1=				3.574					
(37°C) درجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5	3.197	0.205	-0.589	2.609	8	3.210	1.215	-0.563	2.647
5.2	2.968	0.225	-0.536	2.432	8.2	3.289	1.344	-0.281	3.008
5.4	2.888	0.247	-0.485	2.403	8.4	3.381	1.468	-0.056	3.325
5.6	2.869	0.268	-0.436	2.433	8.6	3.388	1.476	-0.041	3.347
5.8	2.868	0.290	-0.388	2.480	8.8	3.486	1.581	0.143	3.629
6	2.873	0.313	-0.341	2.532	9	3.599	1.676	0.320	3.918
6.2	2.879	0.337	-0.295	2.584	9.2	3.734	1.762	0.506	4.240
6.4	2.886	0.361	-0.249	2.637	9.4	3.910	1.841	0.724	4.634
6.6	2.914	0.463	-0.065	2.849	Average logK2 =				3.658
6.8	2.946	0.568	0.118	3.064					
7	2.980	0.675	0.318	3.298					
7.2	3.013	0.771	0.528	3.541					
Average logK1=				2.739					
(45°C) درجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4	5.941	0.205	-0.588	5.353	6.8	3.220	1.236	-0.509	2.711
4.2	5.360	0.274	-0.424	4.936	7	3.271	1.320	-0.328	2.943
4.4	4.782	0.343	-0.283	4.499	7.2	3.328	1.403	-0.170	3.158

4.6	4.217	0.412	-0.155	4.062	7.4	3.395	1.487	-0.022	3.372
4.8	3.695	0.481	-0.033	3.662	7.6	3.473	1.572	0.125	3.599
5	3.291	0.551	0.089	3.380	7.8	3.570	1.657	0.282	3.852
5.2	3.078	0.621	0.215	3.293	8	3.695	1.742	0.459	4.154
5.4	3.016	0.692	0.351	3.367	8.2	3.871	1.828	0.682	4.553
5.6	3.016	0.763	0.507	3.523	Average logK2 =				3.543
5.8	3.036	0.834	0.701	3.737					
Average logK1=				3.981					
(55°C) ادرجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
4	5.946	0.225	-0.537	5.409	6.4	3.192	1.187	-0.639	2.553
4.2	5.368	0.307	-0.353	5.015	6.6	3.233	1.259	-0.457	2.776
4.4	4.795	0.390	-0.195	4.600	6.8	3.278	1.331	-0.305	2.973
4.6	4.234	0.472	-0.048	4.186	7	3.328	1.404	-0.169	3.159
4.8	3.716	0.555	0.096	3.812	7.2	3.385	1.476	-0.041	3.344
5	3.318	0.637	0.245	3.563	7.4	3.451	1.549	0.086	3.536
5.2	3.111	0.720	0.411	3.522	7.6	3.528	1.622	0.216	3.744
5.4	3.054	0.803	0.610	3.665	7.8	3.621	1.695	0.357	3.978
Average logK1=				4.221	8	3.740	1.768	0.519	4.259
					8.2	3.905	1.841	0.722	4.627
					Average logK2 =				3.495

الجدول (م-12): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفيكسيم) والمعدن (السيفيكسيم + أيون النيكل) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات ودرجات حرارة مختلفة:

درجة الحرارة (15°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
3.4	3.304	0.185	-0.644	2.660	5.4	3.188	1.197	-0.610	2.578
3.6	3.217	0.345	-0.278	2.939	5.6	3.222	1.261	-0.452	2.770
3.8	3.166	0.528	0.049	3.216	5.8	3.264	1.331	-0.306	2.958
4	3.197	0.851	0.756	3.953	6	3.310	1.400	-0.176	3.134
Average logK1=				3.192	6.2	3.337	1.436	-0.112	3.225
					6.4	3.366	1.473	-0.048	3.318
					6.6	3.398	1.510	0.018	3.416
					6.8	3.434	1.549	0.085	3.520
					7	3.475	1.589	0.156	3.630
					7.2	3.520	1.629	0.230	3.750
					7.4	3.573	1.671	0.310	3.882
					7.6	3.634	1.714	0.397	4.031
					7.8	3.707	1.758	0.496	4.202
					8	3.797	1.803	0.611	4.408
									Average logK2 =
درجة الحرارة (25°C)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$

4	3.022	0.276	-0.419	2.603	5.8	3.191	1.208	-0.581	2.610
4.2	2.985	0.356	-0.258	2.728	6	3.215	1.253	-0.471	2.744
4.4	2.972	0.456	-0.077	2.896	6.2	3.242	1.298	-0.372	2.871
4.6	2.975	0.558	0.101	3.076	6.4	3.272	1.345	-0.279	2.993
4.8	2.990	0.662	0.291	3.281	6.6	3.305	1.392	-0.191	3.114
5	3.014	0.767	0.517	3.531	6.8	3.341	1.440	-0.105	3.236
Average logK1=				3.019	7	3.381	1.489	-0.019	3.362
				7.2	3.426	1.539	0.068	3.494	
				7.4	3.477	1.590	0.159	3.636	
				7.6	3.537	1.642	0.254	3.791	
				7.8	3.607	1.695	0.359	3.966	
				8	3.693	1.750	0.476	4.169	
				8.2	3.801	1.805	0.616	4.417	
				Average logK2 =				3.416	
(37°C) درجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5	2.846	0.194	-0.618	2.227	8.6	3.260	1.324	-0.320	2.940
5.2	2.846	0.227	-0.533	2.314	8.8	3.388	1.496	-0.007	3.381
5.4	2.850	0.260	-0.455	2.395	9	3.571	1.668	0.304	3.875
5.6	2.855	0.293	-0.383	2.472	Average logK2 =				3.398
5.8	2.862	0.326	-0.316	2.546					
6	2.870	0.359	-0.252	2.618					
6.2	2.878	0.392	-0.191	2.687					
6.4	2.887	0.425	-0.131	2.756					
6.6	2.897	0.458	-0.072	2.824					
6.8	2.906	0.492	-0.014	2.892					
7	2.916	0.525	0.044	2.960					
7.2	2.927	0.559	0.103	3.029					
7.4	2.937	0.592	0.163	3.100					
7.6	2.948	0.626	0.224	3.172					
7.8	2.959	0.660	0.288	3.247					
8	3.012	0.810	0.630	3.641					
Average logK1=				2.805					
(45°C) درجة الحرارة									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4.8	2.871	0.247	-0.484	2.387	6.4	3.184	1.198	-0.607	2.577
5	2.900	0.401	-0.174	2.726	6.6	3.205	1.235	-0.512	2.693
5.2	2.939	0.562	0.108	3.047	6.8	3.228	1.275	-0.422	2.806
5.4	2.989	0.730	0.431	3.420	7	3.254	1.316	-0.335	2.919
Average logK1=				2.895	7.2	3.283	1.360	-0.250	3.033
				7.4	3.316	1.406	-0.165	3.151	
				7.6	3.354	1.455	-0.078	3.276	
				7.8	3.388	1.496	-0.006	3.382	
				8	3.420	1.531	0.054	3.474	
				8.2	3.461	1.573	0.128	3.589	

	8.4	3.517	1.625	0.222	3.739
	8.6	3.600	1.690	0.347	3.947
	8.8	3.737	1.773	0.533	4.269
	Average logK2 =				3.296

الجدول (م-13): قيم الـ pH, V_1, V_2, V_3 ، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) وقيم pL, n, n_A عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة $37^\circ C$ وبقوى أيونية مختلفة:

الشدة الأيونية ($NaCl=0.1\mu$)							
pH	V_1	V_2	V_3	V_3-V_2	n_A	$\bar{n}$	pL
1.6	0.750	1.000	1.167	0.167	1.417	0.543	14.456
2.2	3.941	4.375	4.500	0.125	1.101	0.464	13.285
2.4	4.409	4.808	4.976	0.168	1.187	0.572	12.924
3	5.005	5.379	5.624	0.245	1.252	0.773	11.799
3.6	5.062	5.550	5.933	0.383	1.026	1.466	10.965
3.8	5.081	5.573	6.012	0.439	1.019	1.692	10.805
4.4	5.138	5.641	6.115	0.473	0.998	1.857	9.941
4.8	5.176	5.687	6.183	0.496	0.985	1.971	9.838
الشدة الأيونية ($NaCl=0.3\mu$)							
pH	V_1	V_2	V_3	V_3-V_2	n_A	$\bar{n}$	pL
2.6	4.667	5.106	5.158	0.052	1.111	0.186	12.423
3.2	5.023	5.510	5.587	0.077	1.028	0.295	11.256
3.4	5.041	5.534	5.669	0.136	1.016	0.524	10.920
4	5.095	5.607	5.917	0.311	0.981	1.242	10.013
4.2	5.113	5.631	6.000	0.369	0.969	1.493	9.788
4.4	5.131	5.655	6.037	0.382	0.957	1.562	9.453
5	5.185	5.728	6.148	0.421	0.922	1.781	8.556
5.4	5.221	5.776	6.222	0.446	0.899	1.936	8.292
الشدة الأيونية ($NaCl=0.5\mu$)							
pH	V_1	V_2	V_3	V_3-V_2	n_A	$\bar{n}$	pL
3	5.000	5.501	5.550	0.049	0.997	0.193	11.630
3.2	5.015	5.528	5.603	0.075	0.975	0.302	11.258
3.4	5.031	5.555	5.656	0.101	0.952	0.416	10.889
3.6	5.046	5.582	5.709	0.127	0.930	0.535	10.524
4.2	5.092	5.663	5.868	0.205	0.862	0.929	9.462
4.8	5.138	5.744	6.022	0.278	0.795	1.365	8.491
5	5.154	5.771	6.065	0.294	0.772	1.486	8.184
5.2	5.169	5.798	6.109	0.311	0.750	1.615	7.910
5.6	5.200	5.852	6.196	0.344	0.705	1.897	7.684

الجدول (م-14): قيم الـ pH, V_1, V_2, V_3 ، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفدينير) ومنحنى المعقد الثنائي (السيفدينير + أيون المنغنيز) وقيم pL, n, n_A عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة $37^\circ C$ وبقوى أيونية مختلفة:

(NaCl=0.1μ) الشدة الأيونية							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	5.100	6.074	6.078	0.003	1.058	0.012	5.897
4.8	5.176	6.201	6.226	0.025	0.962	0.100	3.597
5.6	5.252	6.328	6.374	0.047	0.868	0.205	2.853
6.4	5.329	6.454	6.533	0.079	0.773	0.389	2.894
6.6	5.348	6.486	6.588	0.102	0.750	0.519	2.931
6.8	5.367	6.518	6.643	0.125	0.726	0.657	2.974
7	5.386	6.550	6.698	0.148	0.701	0.802	3.025
7.2	5.405	6.582	6.753	0.171	0.677	0.959	3.086
7.4	5.424	6.614	6.808	0.194	0.652	1.126	3.163
7.6	5.443	6.646	6.863	0.216	0.628	1.306	3.264
7.8	5.462	6.678	6.918	0.239	0.604	1.500	3.407
8	5.481	6.711	6.973	0.262	0.579	1.710	3.645
(NaCl=0.3μ) الشدة الأيونية							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
5.6	5.239	6.351	6.353	0.002	0.793	0.010	2.808
6.4	5.311	6.482	6.495	0.013	0.682	0.071	2.815
6.6	5.329	6.514	6.548	0.035	0.657	0.201	2.846
6.8	5.347	6.544	6.605	0.061	0.634	0.369	2.889
7	5.365	6.574	6.662	0.088	0.612	0.548	2.941
7.2	5.383	6.604	6.719	0.115	0.589	0.740	3.003
7.4	5.401	6.634	6.776	0.142	0.567	0.948	3.082
7.6	5.419	6.664	6.832	0.168	0.544	1.172	3.187
7.8	5.437	6.694	6.889	0.195	0.522	1.415	3.338
8	5.455	6.724	6.946	0.222	0.499	1.679	3.600
8.2	5.473	6.755	7.005	0.250	0.477	1.981	4.837
(NaCl=0.5μ) الشدة الأيونية							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.6	5.123	6.178	6.188	0.010	0.899	0.043	4.126
5.4	5.185	6.272	6.328	0.055	0.838	0.252	2.889
5.8	5.215	6.320	6.397	0.078	0.807	0.368	2.889
6	5.231	6.343	6.432	0.089	0.792	0.430	2.904
6.2	5.246	6.367	6.467	0.100	0.777	0.493	2.922
6.4	5.262	6.390	6.502	0.112	0.762	0.562	2.943
6.6	5.277	6.414	6.550	0.137	0.747	0.699	2.987
6.8	5.292	6.438	6.599	0.161	0.732	0.840	3.037
7	5.308	6.461	6.647	0.186	0.717	0.988	3.097
7.4	5.338	6.515	6.743	0.227	0.672	1.288	3.251
7.6	5.354	6.560	6.791	0.231	0.616	1.426	3.345
7.8	5.369	6.604	6.839	0.235	0.561	1.592	3.494
8	5.385	6.648	6.887	0.239	0.505	1.794	3.791

الجدول (م-15): قيم الـ pH, V1, V2, V3 والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيفيكسيم) ومنحنى المعقد (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) وقيم pL, n, nA عند التراكيز المثلثى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وبقوى أيونية مختلفة:

الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4	4.375	5.113	5.124	0.011	1.492	0.029	2.965
5	4.552	5.306	5.332	0.026	1.469	0.071	2.820
6	4.640	5.498	5.539	0.041	1.262	0.129	2.817
7	4.728	5.633	5.747	0.113	1.172	0.379	2.880
7.4	4.763	5.687	5.830	0.143	1.136	0.491	2.912
7.6	4.780	5.714	5.871	0.157	1.118	0.549	2.930
8	4.815	5.768	5.954	0.186	1.083	0.671	2.969
8.2	4.833	5.795	5.996	0.201	1.065	0.734	2.991
8.4	4.851	5.822	6.057	0.235	1.047	0.872	3.042
9	4.903	5.903	6.245	0.342	0.994	1.337	3.275
9.2	4.921	5.930	6.308	0.378	0.977	1.503	3.401
9.4	4.938	5.957	6.371	0.414	0.959	1.674	3.586
الشدة الأيونية (NaCl=0.3μ)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
4.2	4.104	5.048	5.108	0.060	1.054	0.227	2.952
4.8	4.156	5.190	5.269	0.078	0.871	0.358	2.901
5.2	4.190	5.286	5.376	0.091	0.748	0.480	2.916
5.4	4.208	5.333	5.430	0.097	0.687	0.557	2.935
6	4.260	5.476	5.564	0.088	0.505	0.688	2.971
6.2	4.277	5.514	5.602	0.088	0.464	0.747	2.991
6.4	4.294	5.542	5.640	0.098	0.444	0.867	3.035
7	4.346	5.627	5.754	0.127	0.381	1.305	3.248
7.2	4.363	5.655	5.792	0.137	0.361	1.484	3.378
7.4	4.381	5.683	5.830	0.146	0.340	1.684	3.591
الشدة الأيونية (NaCl=0.5μ)							
pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n _A	$\bar{n}$	pL
3	4.005	4.519	4.528	0.010	1.937	0.021	3.618
4	4.095	5.091	5.123	0.032	0.946	0.135	2.989
4.6	4.149	5.205	5.271	0.066	0.827	0.315	2.908
5	4.186	5.281	5.369	0.088	0.747	0.467	2.920
5.2	4.204	5.319	5.419	0.099	0.708	0.555	2.939
5.4	4.222	5.357	5.468	0.111	0.669	0.654	2.965
6.4	4.313	5.536	5.657	0.121	0.496	0.961	3.073
7	4.367	5.621	5.765	0.144	0.437	1.292	3.241
7.2	4.385	5.650	5.801	0.152	0.418	1.423	3.330
7.4	4.403	5.678	5.838	0.159	0.398	1.566	3.454
7.6	4.421	5.707	5.874	0.167	0.379	1.724	3.651

الجدول (م-16): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون النحاس) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:

الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
1.6	14.456	0.543	0.074	14.531	3.4	11.163	1.152	-0.747	10.416
1.8	14.014	0.296	-0.377	13.637	3.6	10.965	1.466	-0.058	10.907
2	13.667	0.434	-0.115	13.552	3.8	10.805	1.692	0.351	11.156
2.2	13.285	0.464	-0.063	13.223	4	10.490	1.746	0.469	10.958
2.4	12.924	0.572	0.125	13.049	4.2	10.197	1.802	0.606	10.803
2.6	12.562	0.677	0.322	12.884	Average logK2 =				10.848
2.8	12.259	0.933	1.147	13.405					
3	11.799	0.773	0.531	12.331					
3.2	11.426	0.841	0.724	12.150					
Average logK1 =				13.196					
الشدة الأيونية (NaCl=0.3μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
2.6	12.423	0.186	-0.641	11.781	4	10.013	1.242	-0.495	9.518
2.8	12.041	0.249	-0.479	11.561	4.2	9.788	1.493	-0.012	9.776
3	11.660	0.314	-0.339	11.321	4.4	9.453	1.562	0.109	9.562
3.2	11.256	0.295	-0.379	10.877	4.6	9.131	1.634	0.238	9.369
3.4	10.920	0.524	0.042	10.962	4.8	8.828	1.707	0.382	9.210
3.6	10.596	0.758	0.497	11.092	5	8.556	1.781	0.553	9.109
Average logK1 =				11.266	Average logK2 =				9.424
الشدة الأيونية (NaCl=0.5μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
3	11.630	0.193	-0.621	11.009	4.6	8.805	1.227	-0.533	8.272
3.2	11.258	0.302	-0.364	10.894	4.8	8.491	1.365	-0.241	8.249
3.4	10.889	0.416	-0.147	10.741	5	8.184	1.486	-0.024	8.160
3.6	10.524	0.535	0.061	10.585	5.2	7.910	1.615	0.204	8.114
3.8	10.163	0.660	0.288	10.452	5.4	7.701	1.752	0.482	8.183
4	9.809	0.791	0.579	10.388	Average logK2 =				8.196
Average logK1 =				11.025					

الجدول (م-17): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفدينير) والمعقد (السيفدينير + أيون المنغنيز) عند التراكيز المثلى للمفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:

الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	$\log n/(1-n)$	$\log K_1$	pH	pL	$\bar{n}$	$\log (n-1)/(2-n)$	$\log K_2$
5.6	2.853	0.205	-0.587	2.266	7.6	3.264	1.306	-0.356	2.908
5.8	2.855	0.235	-0.511	2.343	7.8	3.407	1.500	0.000	3.408
6	2.861	0.267	-0.438	2.423	8	3.645	1.710	0.390	4.035
6.2	2.870	0.301	-0.367	2.503	Average $\log K_2 =$				3.450
6.4	2.894	0.389	-0.196	2.698					

6.6	2.931	0.519	0.033	2.965					
6.8	2.974	0.657	0.282	3.256					
7	3.025	0.802	0.609	3.634					
Average logK1=				2.761					
الشدة الأيونية (NaCl=0.3μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
6.6	2.846	0.201	-0.598	2.248	7.6	3.187	1.172	-0.683	2.503
6.8	2.889	0.369	-0.234	2.655	7.8	3.338	1.415	-0.149	3.189
7	2.941	0.548	0.083	3.023	8	3.600	1.679	0.326	3.926
7.2	3.003	0.740	0.454	3.458	Average logK2 =				3.206
Average logK1=				2.846					
الشدة الأيونية (NaCl=0.5μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
5.2	2.961	0.197	-0.609	2.352	7.2	3.169	1.141	-0.784	2.385
5.4	2.889	0.252	-0.471	2.417	7.4	3.251	1.288	-0.394	2.857
5.6	2.879	0.309	-0.349	2.530	7.6	3.345	1.426	-0.130	3.216
5.8	2.889	0.368	-0.234	2.655	7.8	3.494	1.592	0.161	3.655
6	2.904	0.430	-0.123	2.781	8	3.791	1.794	0.585	4.377
6.2	2.922	0.493	-0.012	2.910	Average logK2 =				3.298
6.4	2.943	0.562	0.109	3.052					
6.6	2.987	0.699	0.365	3.352					
6.8	3.037	0.840	0.721	3.758					
Average logK1=				2.867					

الجدول (م-18): قيم ثوابت الاستقرار بطريقة الحساب النقطية لدواء (السيفيكسيم) والمعقد (السيفيكسيم + أيون الكاديوم) عند التراكيز المثلى للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C وعند قوى أيونية مختلفة:

الشدة الأيونية (NaCl=0.1μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
6.4	2.839	0.224	-0.540	2.300	8.8	3.180	1.177	-0.668	2.512
6.6	2.852	0.274	-0.423	2.430	9	3.275	1.337	-0.294	2.981
6.8	2.866	0.326	-0.315	2.551	9.2	3.401	1.503	0.005	3.406
7	2.880	0.379	-0.214	2.667	9.4	3.586	1.674	0.316	3.901
7.2	2.896	0.434	-0.115	2.781	9.6	3.929	1.852	0.759	4.688
7.4	2.912	0.491	-0.016	2.896	Average logK2 =				0.000
7.6	2.930	0.549	0.085	3.015					
8	2.969	0.671	0.309	3.278					
8.2	2.991	0.734	0.442	3.433					
8.4	3.042	0.872	0.832	3.874					
Average logK1 =				2.942					
الشدة الأيونية (NaCl=0.3μ)									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4	3.001	0.193	-0.622	2.379	7	3.248	1.305	-0.358	2.890
4.2	2.952	0.227	-0.532	2.420	7.2	3.378	1.484	-0.028	3.349

4.4	2.922	0.265	-0.442	2.479	7.4	3.591	1.684	0.335	3.926
4.6	2.906	0.308	-0.351	2.555	Average logK2 =				3.389
4.8	2.901	0.358	-0.254	2.647					
5	2.905	0.414	-0.151	2.754					
5.4	2.935	0.557	0.099	3.034					
5.8	2.970	0.683	0.333	3.303					
6	2.971	0.688	0.343	3.314					
6.2	2.991	0.747	0.470	3.461					
6.4	3.035	0.867	0.815	3.850					
Average logK1 =				2.947					
(NaCl=0.5μ) الشدة الأيونية									
pH	pL	$\bar{n}$	log n/(1-n)	logK ₁	pH	pL	$\bar{n}$	log (n-1)/(2-n)	logK ₂
4.2	2.944	0.190	-0.631	2.313	6.8	3.172	1.173	-0.680	2.492
4.4	2.919	0.250	-0.478	2.441	7	3.241	1.292	-0.384	2.857
4.6	2.908	0.315	-0.337	2.572	7.2	3.330	1.423	-0.135	3.195
4.8	2.910	0.387	-0.199	2.711	7.4	3.454	1.566	0.116	3.570
5	2.920	0.467	-0.057	2.863	7.6	3.651	1.724	0.419	4.071
5.2	2.939	0.555	0.096	3.035	Average logK2 =				3.237
5.4	2.965	0.654	0.276	3.241					
5.6	2.990	0.735	0.444	3.434					
5.8	3.001	0.771	0.526	3.527					
6	3.015	0.811	0.632	3.647					
Average logK1 =				2.978					

Abstract:

This study included calculating the stability constants of some complexes formed from the interaction of three antibiotic drugs, which are each of the ciprofloxacin, cefdinir and cefixime drugs with seven metallic ions, namely (Mn^{+2} , Cd^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2}) in the aqueous solution and This study was carried out using potentiometric titration technique at different concentrations of the drug and the metal ion and at temperatures (288,298,310,318,328K ± 0.1) and using ionic strength (0.1,0.3,0.5M) of sodium chloride salt.

Although, there are many methods available to study the stability of metal-ligand complexes in solutions, pH-metric method is most frequently used for determination stability constants. Hence, we used (Calvin-Bjerrum pH -metric titration technique) as adopted by Irving–Rossotti for the calculation of stability constants and stoichiometries between drugs and metal.

Also, the stability constants were calculated by three computational methods, which are the half-integral method, the pointwise calculation method and the linear plot method. It was noted that all methods gave good results and are close to each other. In addition, the study also aims to determine the factors that influence on the stability constants. Therefore, three influencing factors were studied: drug and metal ion concentration, ionic strength and temperature.

The effect of concentration on the stability of the formed complexes was studied with a constant ratio between the drug to the metal (1:2) (L:M), and the results of the concentration effect study showed that the formed complexes were more stable in dilute solutions. and the results of the effect of ionic strength showed that the stability of the ciprofloxacin and cefdinir complexes increases with the decrease in the ionic strength of the solution, while the stability of the cefixime complexes decreases with the decrease in the ionic strength. While the effect of temperature varied depending on the nature of the reaction in terms of being exothermic or endothermic, they found that the stability of most of the ciprofloxacin and cefdinir complexes increases with increasing temperature, and this indicates that they are endothermic. while the stability of the cefixime complexes increases with the decrease in temperature and this indicates that it is exothermic, Except for the copper and zinc cefixime complexes they were found endothermic.

also, the obtained stability constants were used in calculating thermodynamic functions (ΔS° , ΔH , ΔG°) as the values of the change in entropy (ΔS°) a positive signal for all drugs complexes except for the complex (cefixime with manganese) and this indicates a random increase in the system which is the opposite of the expected for this type of studies and an appropriate explanation has been given to that while negative values of free energy (ΔG°) indicated Pharmacological complications indicate that the process of their formation can take place automatically, and this is an expected result of this type of study.

In this work, The stability constants and stoichiometries of these complexes were determined potentiometrically and indicated that they tend to form two types of metal complexes in solution ML_1 and ML_2 and this indicates that the ratio of the interaction between the drug and the metal ion was (1:1) and (1:2) (M:L) ratio for all metal ion depending on the nature of the ligand or metal ions. also, it was found that the order of stability of the formed drugs complexes increase according to the following order ($Mn^{+2} < Co^{+2} < Ni^{+2} < Cu^{+2} > Zn^{+2}$) and this order in agreement and consistent with the Irving-Williams' order for the stability of the elements.

**University of Mosul
College of Education
for Pure Science**



**Calculation of Stability Constants for Some Drug
Complexes Inhabiting Enzyme Using
Potentiometric Titration Method**

Essam Raad Mahmood Garges Al-Jassar

M.Sc. Degree
In Chemistry

Supervised By
Assist. Prof.
Dr. Zaheda Ahmed Najim

2020 A.D.

1442 A.H.