



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

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 أغلب 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.

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.