

حساب ثوابت الإستقرارية والمتغيرات التيرموداينميكية لمعدّات السيبروفلوكسامين مع بعض العناصر الانتقالية باستخدام الطريقة الجهدية

عصام رعد محمود

أ.م.د. زاهدة أحمد نجم

جامعة الموصل/كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم الكيمياء

تاريخ تسليم البحث: ٢٠٢٠/٥/٣ ؛ تاريخ قبول النشر: ٢٠٢٠/٧/١٩

الملخص:

في هذه الدراسة تم حساب ثوابت الإستقرارية لمعدّات الثنائية الناتجة من تفاعل دواء السيبروفلوكسامين مع سبع من الأيونات الفلزّية (Mn^{+2} , Cd^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2}) باستخدام تقنية التسحيح الجهدية، وأجريت هذه الدراسة عند تراكيز مختلفة للدواء والأيون الفلزّي وبدرجات حرارية (288,298,310,318,328 K) (± 0.1) في الوسط المائي. وكما ان هناك العديد من الطرق المستخدمة لحساب ثوابت الاتزان من نوع (فلز - ليكند) في المحاليل، ومن اهم الطرق الشائعة هي الطريقة المعتمدة على قياس الدالة الحامضية (pH-Metric Method) لذلك تم استخدام أسلوب كالفن- بجيروم (Calvin - Bjerrum Titration Technique) والمطور من قبل الباحثان إيرفينغ وروسوتي (Irving - Rossotti) في حساب ثوابت الإستقرارية. وقد أظهرت نتائج دراسة تأثير التركيز أن المعدّات الناتجة كانت أكثر استقراراً في المحاليل المخففة، ومن خلال دراسة تأثير درجة الحرارة تبين ان إستقرارية المعدّات تزداد مع زيادة درجة الحرارة، وكما استخدمت ثوابت الإستقرارية المستحصل عليها في حساب المتغيرات التيرموداينميكية (ΔS° , ΔH , ΔG°). وظهرت نتائج هذه الدراسة ايضاً ان المركب الدوائي السيبروفلوكسامين يميل إلى تكوين نوعين من المعدّات الفلزّية في المحلول هما (ML_1) و (ML_2) وهذا يشير إلى أن نسبة التفاعل بين الدواء والأيون الفلزّي كانت (١:١) و (١:٢) (M:L) على التوالي ولجميع الأيونات الفلزّية معتمدةً على طبيعة الليكند أو الأيون الفلزّي. وكما وجد أن إستقرارية المعدّات المتكونة تزداد تبعاً للترتيب التالي ($Mn^{+2} < Co^{+2} < Ni^{+2} < Cu^{+2} >$) وهذا الترتيب متلائم ومتوافق مع ترتيب إيرفينغ ويليامز لاستقراره العناصر.

الكلمات المفتاحية: السيبروفلوكسامين، ثوابت الإستقرارية، التسحيح الجهدية، المعدّات الفلزّية..

Determination of Stability Constants and Thermodynamic Parameters for Ciprofloxacin-HCl With Some Transition Metal Ions by Potentiometric Titration Technique

Asst. Prof. Dr. Zahida Ahmed Najim Esam Raad Mahmmod
 Department of Chemistry
 College of Education for Pure Sciences / University of Mosul

Abstract:

This study included calculating the stability constants and stoichiometries of some binary complexes formed from the interaction of seven of metal ions (Cr^{+3} , Mn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} and Cd^{+2}) with Ciprofloxacin-HCl. 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 and 328 K \pm 0.1) in aqueous solution. Although, there are many methods available to study the stability of metal-ligand complexes, pH-metric is most frequently used to determine the stability constants. Hence, (Calvin - Bjerrum pH-metric titration technique) as adopted by Irving-Rossotti was used to calculate of stability constants. The results of the concentration effect study showed that the formation of complexes were more stable in dilute solutions, and through study of the temperature effect it was concluded that the stability of the complexes can be increased with raising temperature, and the stability constants value obtained were used in the calculation of thermodynamic parameters (ΔS° , ΔH , ΔG°). The results of this study also showed that the ciprofloxacin tends to form two types of metal complexes in the solution (ML_1), (ML_2) and this indicates that the reaction ratio between the drug and the metal ion was (1:1) and (1:2)(M:L) respectively for all metal ions. These ratios depended on the nature of the ligand or the metal ion, and the stability of the complexes formed increases according to the following arrangement ($\text{Mn}^{+2} < \text{Co}^{+2} < \text{Ni}^{+2} < \text{Cu}^{+2} > \text{Zn}^{+2}$) and this arrangement is compatible with Irving Williams's arrangement for the stability of the elements.

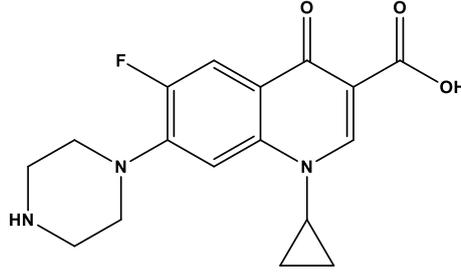
Keywords: Ciprofloxacin, Stability Constant, Potentiometric Titration, Metal Complexes.

ان المتابع للأدبيات الحديثة يلاحظ أن هناك اهتماماً كبيراً خلال العقد الماضي في الدراسات المتعلقة بتكوين المعقدات الفلزية في المحاليل باستعمال المركبات الدوائية كليكندات⁽¹⁾⁽²⁾. وقد تركز الهدف الرئيسي في اغلب الدراسات على حساب قيمة ثابت الإستقرارية لمعقدات الادوية للتعرف على الميكانيكية الصحيحة لعملها داخل جسم الإنسان بالإضافة الى معرفة الجرعة الملائمة لها ومدى تأثيرها بمكونات مصل الدم الأخرى، مع تقليل تأثيراتها الجانبية⁽³⁾. فضلاً عن معرفة قوة الارتباط بين الفلز والليكند من خلال قياس قوة الاواصر المتكونة بينهما⁽⁴⁾. ولهذا السبب نجد ان الخصائص العلاجية للمعقدات الفلزية جذبت اهتمام الكثير من الباحثين في عملية ازالة العناصر الفلزية الثقيلة مثل الزئبق والرصاص والزرنيخ والكاديوم من جسم الإنسان حيث استخدمت طريقة العلاج بالمركبات الكليتيية او المخلبية (Chelation Therapy) في التحكم بتراكيز هذه العناصر السامة في جسم الإنسان والحد من سميتها، اذ يمكن ان ترتبط هذه المركبات الكليتيية مع الايونات المعدنية السامة فتكون بذلك معقدات يتم افراسها بسهولة من جسم الإنسان⁽⁵⁾.

وهناك العديد من الطرق التجريبية والتطبيقية⁽⁶⁾ التي تم تطويرها لحساب ثوابت الإستقرارية للمعقدات، حيث قام العديد من الباحثين مثل⁽⁷⁾ (Martel and Calvin, Irving and Rossotti, Lewis) باستعراض ووصف العديد من الطرق التي تستخدم لحساب ثوابت الإستقرارية للمعقدات. حيث استخدمت طريقة التسحيح الجهدية 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⁽⁸⁾⁽⁹⁾، حيث يمكن أن تستعمل هذه التقنية عندما يكون بالإمكان متابعة عملية التعقد بواسطة التغير بالدالة الحامضية⁽¹⁰⁾.

يعتبر 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 الأساسي (-4-oxo-1,4) dihydroquinoline⁽¹¹⁾. ولا يزال السيبروفلوكساسين واحداً من أقوى المضادات الحيوية وأكثرها شعبية. وتعتمد ميكانيكية عمل السيبروفلوكساسين على تثبيط انزيم (Gyrase DNA) المهمة لعمل البكتيريا والمسؤول عن عملية تكاثرها⁽¹²⁾⁽¹³⁾. ويستخدم السيبروفلوكساسين على نطاق واسع في علاج الكثير من التهابات الجهاز التنفسي التي تسببها الكائنات الحساسة بالإضافة الى التهابات المسالك البولية والتهابات الجهاز الهضمي والالتهابات الجلدية وغيرها من الأمراض⁽¹⁴⁾.

الشكل 1: التركيب الكيميائي للسيبروفلوكساسين:



٢. الجزء العملي: Experimental Part

٢.١ الاجهزة المستخدمة: Instrumentation

استخدم جهاز قياس الدالة الحامضية (pH-meter) جهاز من نوع (pH700 EUTECH Instrument) في ضبط وقياسات الدالة الحامضية عند درجة حرارية مختلفة بعد معايرته بمحاليل معلومة البفر عند pH=4، pH=7، pH=10. كما اجريت القياسات الجهدية في درجات حرارية متنوعة وهي (٣٢٨ K، ٣١٨ K، ٣١٠ K، ٢٩٨ K، ٢٨٨ K) باستخدام الحمام المائي (Shaker and Water Bath) والمبرمج من نوع (Julabo SW23) لغرض ضبط وتنظيم درجات الحرارة عند دراسة تأثير درجة الحرارة على إستقرارية المعقدات.

٢.٢ المواد المستخدمة: Material

جهزت جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذه الدراسة من قبل شركتي (Fluka and BDH) وقد استخدمت مباشرة بدون أي عملية تنقية إضافية، اما دواء السيبروفلوكساسين فقد تم الحصول عليه بشكل نقي للغاية من معمل أدوية سامراء SDI، حيث تم تحضير مجموعة من المحاليل باستخدام الطرق القياسية المعروفة في الأدبيات وباستخدام الماء المقطر كمنظف لجميع المواد، وهذه المواد هي: (١) محلول (0.1M) هيدروكسيد الصوديوم، (٢) محلول (0.1M) فثالات البوتاسيوم الهيدروجينية ويُستقَد منه في معايرة هيدروكسيد الصوديوم وباستخدام دليل الفينولفثالين، (٣) محلول (0.1M) حامض الهيدروكلوريك، (٤) محلول (0.1M) كاربونات الصوديوم ويُستقَد منه في معايرة حامض الهيدروكلوريك، (٥) محاليل بتركيز (0.05M) لجميع املاح كلوريدات الأيونات الفلزية، (٦) محلول (0.05M) دواء السيبروفلوكساسين.

٢.٣ طريقة العمل التسحيح الجهدية: Potentiometric Procedure

٢.٣.١ تأثير التركيز:

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

A) 5ml of 0.1M HCl (A)

B) 5ml of 0.1M HCl +1ml of 0.05M Drug (A+L)

C) 5ml of 0.1M HCl +1ml of 0.05M Drug + 0.5ml of 0.05M Metal
(A+L+M)

ثم توضع هذه المحاليل في قنينة حجمية سعة (٢٥ مل) ويكمل الحجم حتى العلامة بالماء المقطر، ويتم تسحيح هذه المحاليل بالتتابع مع محلول هيدروكسيد الصوديوم وقياس التغير في الدالة الحامضية الناتج عن اضافة القاعدة الى ان نحصل على الطفرات الملائمة التي يحصل عندها تأين البروتونات لغرض حدوث عملية التعقيد بين الدواء والفلز، بعدها تعاد هذه التسحيحات باستخدام الحجم التالي (2,3,4,5 ml) للدواء للحصول على التراكيز الاتية (0.01,0.008,0.006,0.004,0.002) مقابل الحجم التالي (2,3,4,5 ml) للأيون الفلزي للحصول على التراكيز الاتية (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.
٢.٣.٢ تأثير درجة الحرارة:

درس تأثير درجة الحرارة على تكوين المعقدات الدوائية وفي درجات حرارية مختلفة وقد تم اختيار خمس درجات حرارية (٢٨٨,٢٩٨,٣١٠,٣١٨,٣٢٨ K) لدراسة 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) وبنفس طريقة العمل الموضحة في الفقرة السابقة لكن مع اختلاف درجات الحرارة.

٣. النتائج والمناقشة: Results And Discussion

قاما الباحثان إيرفينغ وروسوتي Irving and Rossotti عام (١٩٥٣ و ١٩٥٤) بتطوير تقنية لحساب ثوابت الإستقرارية والتي تسمى التقنية الجهدية (Potentiometric Technique) والتي تعتمد على مبدأ انه خلال عملية تكوين المعقد الايوني يحصل ترابط بين الأيون الفلزي مع الليكند نتيجة إزاحة بروتون من الليكند او نتيجة وجود ايون او جزيئة تسبب انخفاض في قيمة الدالة الحامضية للمحلول⁽¹⁵⁾. وباستخدام طريقة او أسلوب تسحيح (Calvin – Bjerrum Titration Technique) والمطور بواسطة الباحثان إيرفينغ وروسوتي التي تعتمد على قياسات الدالة الحامضية يمكن حساب ثوابت الاتزان (الإستقرارية) عن طريق الحصول على المتغيرات الثلاثة التالية⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ n_A و \bar{n} و pL . حيث يمكن تعريف المتغير n_A (Proton-Ligand Formation Number) بأنه معدل عدد البروتونات او ايونات الهيدروجين المرتبطة بجزيئات الليكند الحر عند قيم مختلفة للدالة

الحامضية، وتقل قيمة n_A مع زيادة قيمة الـ pH للمحلول نتيجة تأين المزيد من ايونات الهيدروجين من الليكند بعد كل إضافة للقاعدة، ويتم حسابها من منحني التسحيح الجهدى 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 (١) الآتية:

$$n_A = y + \frac{[(V_1 - V_2) \cdot (N + E^0)]}{[(V^0 + V_1) \cdot T_L^0]} \dots \dots \dots (1)$$

حيث ان: n_A = معدل عدد ايونات الهيدروجين المرتبطة بالليكند، او يسمى عدد تكوين بروتون - ليكند، y = عدد ايونات الهيدروجين القابلة للتأين في الليكند، V_1 = حجم القاعدة المستخدم من قبل الحامض و V_2 = حجم القاعدة المستخدم من قبل الليكند والمطلوب للوصول الى نفس قيم الـ pH. V^0 = حجم المحلول الابتدائي، N = عيارية او التركيز الابتدائي لقاعدة، E^0 = التركيز الابتدائي للحامض، T_L^0 = التركيز الابتدائي لليكند.

اما المتغير \bar{n} (Metal-Ligand Formation Number) ويدعى ايضاً بدالة التكوين (Formation Functions) حيث يمكن تعريفه بانه معدل عدد جزيئات الليكند (تركيز الليكند) المرتبطة بالأيون الفلزى في المعقد عند قيم مختلفة للدالة الحامضية pH. ويتم حسابه من منحني التسحيح الجهدى لكل من الليكند والمعقد، حيث يتم الحصول على هذين المنحنيين من خلال رسم قيم الدالة الحامضية لكل من الليكند والمعقد مقابل حجم هيدروكسيد الصوديوم بالملييلتر، ويمكن حساب قيم \bar{n} باستخدام معادلة Irving and Rossotti (٢) الآتية:

$$\bar{n} = \frac{[(V_3 - V_2) \cdot (N + E^0)]}{[(V^0 + V_2) \cdot n_A \cdot T_m^0]} \dots \dots \dots (2)$$

حيث ان: \bar{n} = معدل عدد جزيئات الليكند المرتبطة بالأيون الفلزى، V_2 = حجم القاعدة المستخدم من قبل الليكند و V_3 = حجم القاعدة المستخدم من قبل الأيون الفلزى والمطلوب للوصول الى نفس قيم الـ pH، T_m^0 = التركيز الابتدائي للأيون الفلزى. اما المتغير pL فيدعى بأس الليكند الحر (Free Ligand Exponent) الذي يمثل مقلوب لوغاريتم تركيز الليكند الحر في المحلول. ويتم حسابه بمعادلة Irving and Rossotti (٣):

$$pL = \log \left(\frac{1 + K_{a1} \cdot [H^+] + K_{a1} \cdot K_{a2} \cdot [H^+]^2}{T_L^0 - \bar{n} \cdot T_M^0} \cdot \frac{V^0 + V_3}{V^0} \right) \dots \dots \dots (3)$$

حيث ان: pL = قيمة أس الليكند الحر، والتي تدل على تركيز الليكند الحر الموجود في المحلول عند قيم مختلفة للدالة الحامضية pH، $[H^+]$ = تركيز ايونات الهيدروجين عند كل قيمة من قيم \bar{n} ، K_a = تمثل ثابت التأين لليكند. وبعد الحصول على كل من قيم \bar{n} و pL يتم استخدامها للحصول على منحني يدعى بمنحني التكوين والذي يتم الحصول عليه من خلال رسم قيم \bar{n} مقابل قيم pL لكل معقد، كما تستخدم قيم \bar{n} و pL لحساب ثوابت الإستقرارية، حيث ان هناك العديد طرق الحسابية المستخدمة في حساب ثوابت الإستقرارية للمعقدات من البيانات التجريبية، ومن أكثر الطرق شيوعاً

والمعمول بها بكثرة هي طريقة النصف تكاملية⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾، حيث يمكن حساب ثوابت الإستقرارية بهذه الطريقة عن طريق رسم منحنيات تعرف بمنحنيات التكوين (Formation Curve) والتي يتم الحصول عليها من خلال رسم قيم \bar{n} مقابل قيم pL ، حيث ان 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.

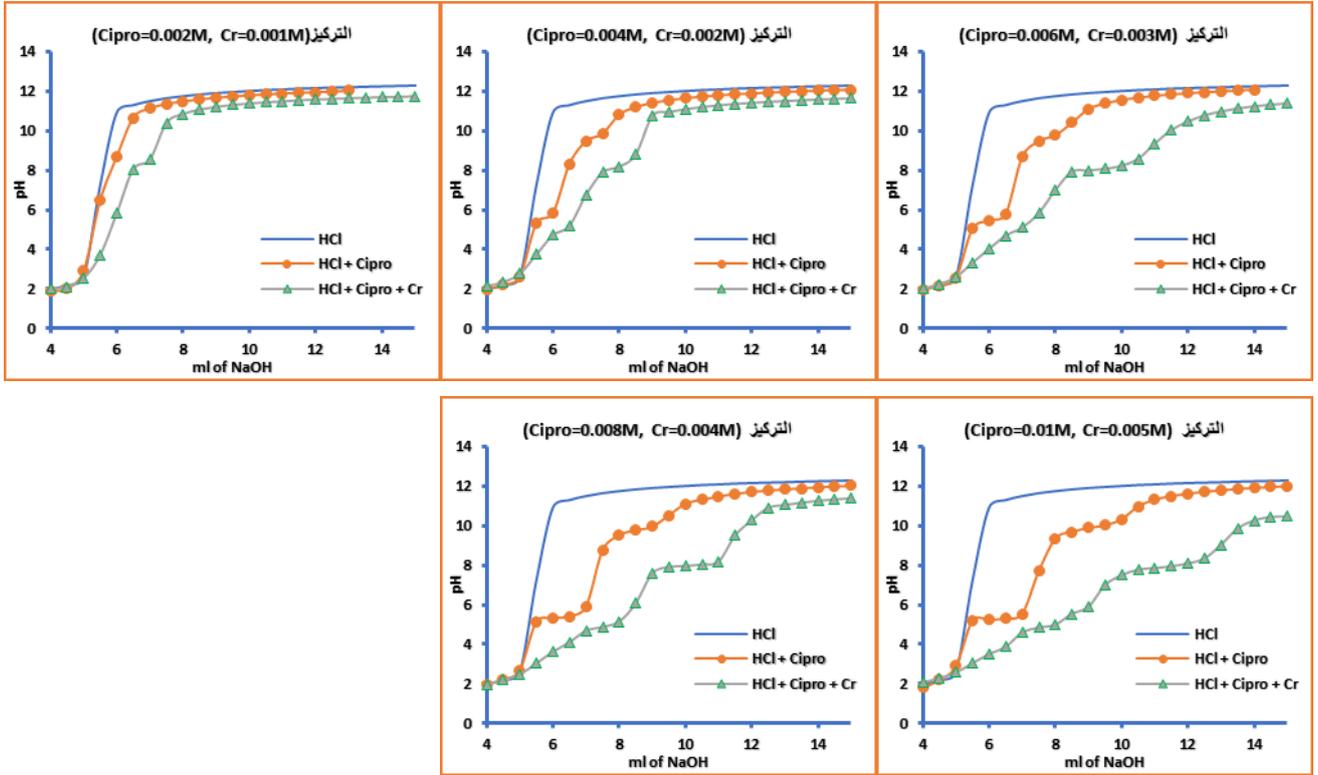
٣.١ دراسة العوامل المؤثرة على ثوابت الإستقرارية:

تم في هذا البحث دراسة عدد من العوامل المؤثرة على قيم ثوابت الإستقرارية للمعقدات الدوائية باستخدام تقنية التسحيح الجهدى وتركزت العوامل على تأثير التركيز ودرجة الحرارة، ولقد انجزت هذه الدراسة عن طريق تسحيح محاليل مزيج التفاعل وفي مدى واسع من الدالة الحامضية. وقد تم اختيار ظروف المثلى لتحقيق أفضل تداخل بين دواء السيبروفلوكساسين والأيونات الفلزية من جانبين: الاول وهو تحديد أفضل استفادة من الدواء عن طريق ابقاءه اطول فترة ممكنة داخل جسم الكائن الحي قبل تحلله بالإضافة الى تجنب وتقليل التأثيرات الجانبية التي يمكن ان يحدثها الدواء، والجانب الثاني: هو التركيز على توفير أفضل الظروف البيئية لخرن المعقدات الناتجة ولاسيما في بلد الدراسة بحيث تمكننا ايضاً من انجاز هذه الدراسة أكاديمياً.

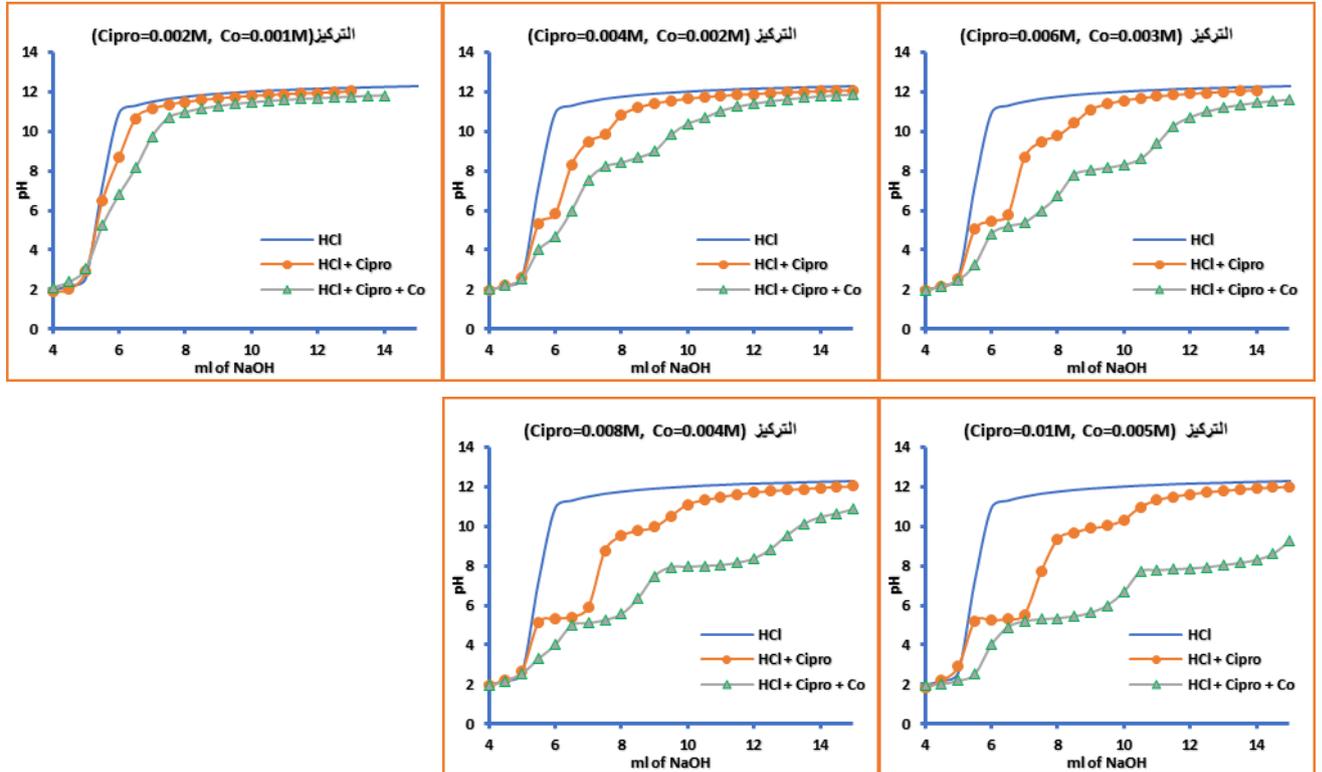
٣.١.١ تأثير التركيز:

لأجل دراسة تأثير التركيز على تكوين المعقدات وبعد اجراء مجموعة من الاختبارات الاولى تم اختيار خمسة تراكيز لتكون المعقدات مع السيبروفلوكساسين وبنسبة ثابتة بين تركيز الدواء والفلز (١:٢) (دواء: فلز)، وهذه التراكيز هي (Cipro= 0.002,0.004,0.006,0.008,0.01M) مع الفلزات السبعة بالتراكيز (M= 0.001,0.002,0.003,0.004,0.005M) على التوالي، حيث تم اختيار هذه النسبة من التراكيز بسبب حدوث ترسيب للفلز عند التراكيز العالية. وقد أجريت التسحيحات اللازمة لها مقابل هيدروكسيد الصوديوم عند درجة حرارة ثابتة وهي $37^{\circ}C$. والشكل (٢)،(٣) يبين منحنيات التسحيح الجهدى لسيبروفلوكساسين مع كلوريد الكروم وكلوريد الكوبلت في عدة تراكيز مختلفة:

الشكل 2: تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من سيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكروم) وعند درجة حرارة 37°C:



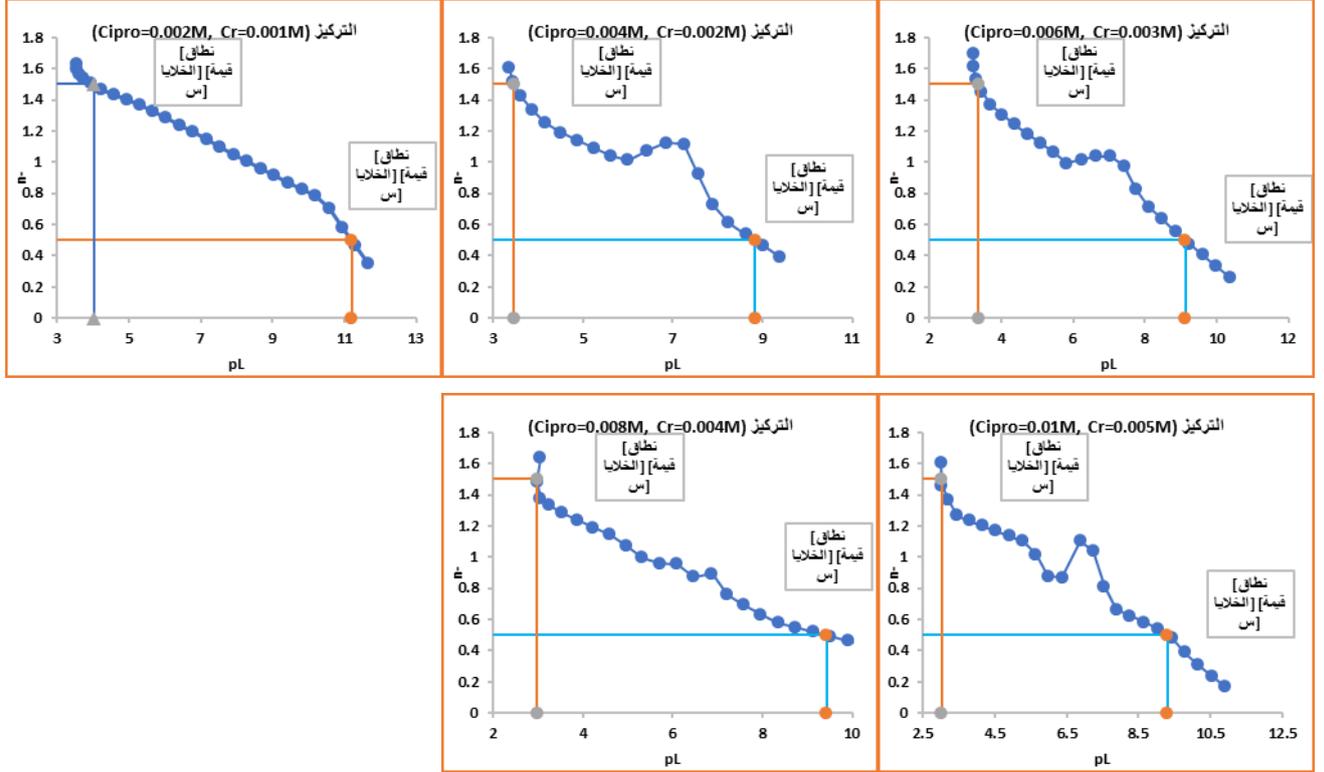
الشكل 3: تأثير تغير تراكيز المتفاعلات على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من سيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد الكوبلت) وعند درجة حرارة 37°C:



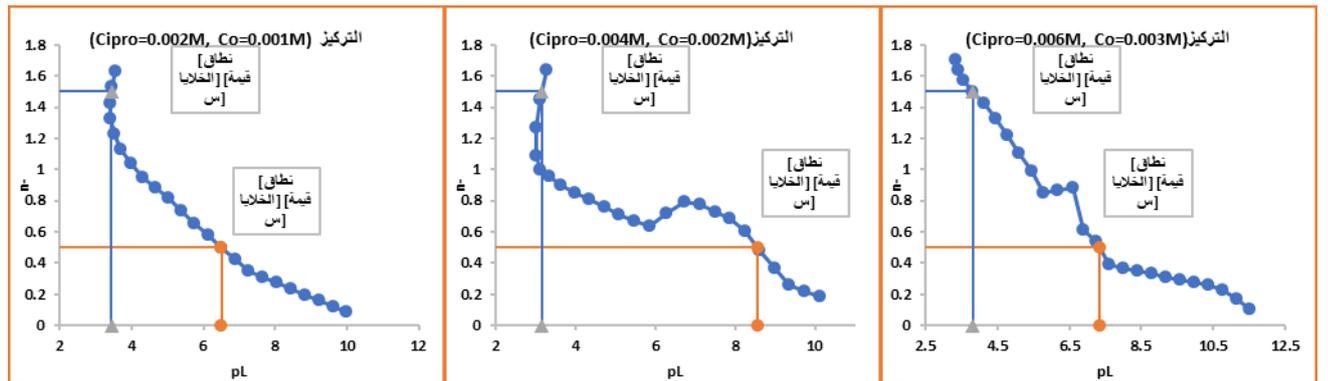
من خلال ملاحظة منحنيات التسحيح الجهدى لمعدقات السيبروفلوكساسين مع كلوريد الفلزات نجد ان منحني الدواء يقع تحت منحني الحامض وهذا الابتعاد يدل على بدا عملية تحرر ايونات الهيدروجين من الدواء، وكذلك نلاحظ ان منحني المعقد يقع تحت منحني الدواء وهذا الابتعاد يدل على حصول عملية تكوين المعقد الثنائي بين الدواء والأيون الفلزي خلال عملية التسحيح (وهذا الكلام ينطبق على جميع الترايز). ويلاحظ ايضاً أن هناك تباعداً بين منحنيي الدواء والمعقد يبدأ من دالة حامضية تتراوح بين $pH = 4 - 6$ عندما يكون تركيز الدواء ($0.002M$) ولجميع الايونات الفلزية (باستثناء ايوني النحاس والكروم)، بينما يحصل التباعد عند بقية الترايز ولجميع الأيونات الفلزية عند دالة حامضية اوطأ تتراوح بين $pH = 2 - 3$ مما يدل على بدا حدوث عملية التعقيد بين الدواء والأيون الفلزي بعد هذا المدى من الدالة الحامضية، ويزداد هذا التباعد بين كل من منحني الدواء ومنحني المعقد الثنائي لكل الترايز تدريجياً كلما زاد حجم القاعدة المضافة حتى يتم الوصول الى مرحلة معينة يلاحظ عندها إما انطباق المنحنيين عند اقل تركيز للدواء ($0.002M$) وانتهاء التفاعل بين الدواء والفلز، او استمرار بقاء منحني المعقد عند دالة حامضية قليلة ويحدث ذلك نتيجة تكوين معقد يحتوي على مجاميع الهيدروكسيد (OH) اذ ان تركيز مجاميع الهيدروكسيد تزداد بزيادة قيمة pH للوسط وبالتالي يحدث ترسيب للمعقد، حيث ان الغاية من اضافة الحامض الى وسط التفاعل يهدف لمنع تكوين أصناف OH وبالتالي منع تحلل او ترسيب المعقد.

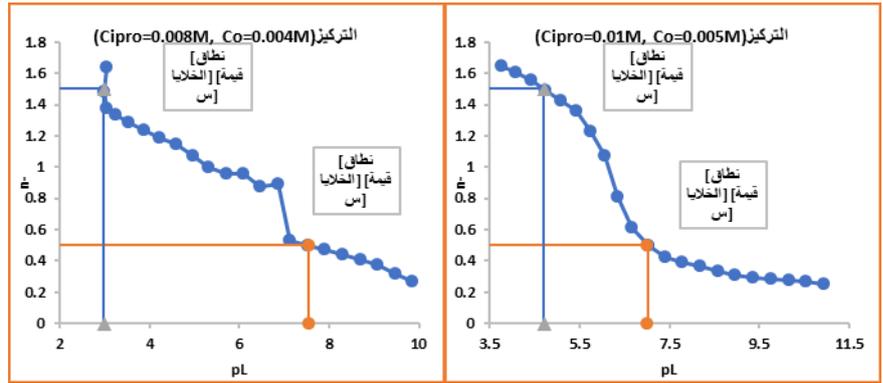
بعد ذلك استخدمت الرسوم البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى بين حجم القاعدة المضافة مقابل قيم الدالة الحامضية للدواء مع الأيونات الفلزية السبعة عند تراكيز مختلفة في حساب قيم معدل عدد البروتونات n_A وقيم دالة التكوين \bar{n} وقيم الأس الليكند الحر pL باستخدام المعادلات (١)، (٢)، (٣). أدرجت المعلومات المستنتجة من التسحيحات الجهدى السيبروفلوكساسين مع ايون الكروم عند تراكيز مختلفة في الجدول (١) المبين في الملحق. بعد الانتهاء من حساب قيم كل من n_A و \bar{n} و pL ، تم رسم العلاقة بينهما من اجل حساب قيم ثابت الإستقرارية للمعدقات باستخدام طريقة الحساب النصف تكاملية، والأشكال (٤)، (٥) توضح منحنيات التكوين مع قيم ثوابت الإستقرارية التي تم الحصول عليها بهذه الطريقة لأيونات الكروم والكوبلت:

الشكل 4: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الإستقرارية باستخدام طريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C :



الشكل 5: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الإستقرارية باستخدام طريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكوبلت) عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C :





وبعد الحصول على قيم ثوابت الإستقرارية باستخدام الطريقة النصف تكاملية، أدرجت المعلومات المستنتجة من دراسة تأثير تركيز المتفاعلات ولجميع معقدات السيبروفلوكساسين في الجدول (٢) المبين في الملحق، وتشير النتائج التي تم الحصول عليها الى ما يأتي:

١. من خلال ملاحظة منحنيات التسحيح الجهدي لسيبروفلوكساسين نجد بانه يتواجد بشكله المبرتن في مدى الدالة الحامضية $pH = 2 - 6.5$ عندما يكون تركيز الدواء ($0.002M$) ثم يبدأ بفقدان ايونات الهيدروجين بالتدريج وبعد توفر كمية القاعدة الملائمة لمعادلة الحامض يبدأ منحني الدواء بالابتعاد عن منحني الحامض وهذا يدل على تحرر ايونات الهيدروجين من السيبروفلوكساسين اما عند التراكيز الأعلى فيقل المدى الذي يبقى فيه الدواء مبرتن الى $pH = 2 - 5$. وكذلك من خلال ملاحظة منحني المعقد الثنائي عند التركيز ($0.002M$) نجد بانه يبتعد عن منحني الدواء عند الدالة الحامضية $pH \approx 5$ والذي يعد اشارة الى تكون المعقد اذ ان موقع منحني المعقد نسبة الى منحني الدواء يشير الى مدى الإستقرارية النسبية لمعقد (الدواء - فلز) المتكون. ونلاحظ الامر ذاته بالنسبة لتراكيز العالية لكن مع انحسار مدى الدالة الحامضية الى ما بين $pH = 2 - 5$. الكلام أعلاه ينطبق على جميع المعقدات باستثناء معقدات النيكل والكروم عند التركيز ($0.002M$). وتشير الأشكال البيانية (٢)، (٣) الى ان مدى الدالة الحامضية التي يتكون فيها معقد (السيبروفلوكساسين- فلز) يتراوح بين $pH = 5 - 10$ عندما يكون تركيز الدواء ($0.002M$) وهذا المدى ينخفض الى $pH = 3 - 8$ عند التراكيز العالية الأخرى.

٢. تشير خلاصة تأثير التراكيز للمعقدات المدروسة والمدرجة في جدول (٢) الى ان المعقدات السيبروفلوكساسين الناتجة تكون اكثر استقرارا اذ ان اعلى قيمة $\log B$ ظهرت في المحاليل المخففة التركيز وهذا الامر يمكن ان يفسر الى ان زيادة تركيز المتفاعلات سيؤدي الى زيادة التنافس الحاصل بين كل من جزيئات الدواء والأيونات الفلزية المتداخلة مع بعضها، وبالتالي فان زيادة التركيز يزيد من تنافر الجزيئات المتشابهة مما يقلل من قابليتها على التداخل ويضعف من قوة تداخلها وبعبارة اخرى فانه عند التراكيز الواطئة يكون التداخل بين الدواء والأيونات الفلزية سهل وغير معاق.

٣. يبدو من خلال ملاحظتنا للجداول (١) ان قيمة \bar{n} تتراوح ما بين (٠-٢) وذلك يشير الى ان نسبة الاتحاد بين الدواء والايونات الفلزية السبعة هي (١:١) و(١:٢) وهذا يدل على تكوين نوعين من المعقدات هما ML_1, ML_2 لدواء السيبروفلوكساسين، ويعود سبب ذلك الى جزيئة السيبروفلوكساسين تحتوي على اكثر من موقع للارتباط مع الفلز خصوصاً مجموعة الكربوكسيل وذرة النيتروجين التابعة لحلقة البييرازين حيث تعمل جزيئة السيبروفلوكساسين كالكيند مخلبي ثنائي السن او اكثر⁽²³⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁶⁾.

٤. تشير النتائج في الجدول (١) الى ان زيادة التركيز يقلل من مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم (pL, \bar{n}) وهذا يعطي دلالة على ان زيادة التركيز يزيد من سرعة التفاعل فيزداد ترسيب الليكند او تميؤ الفلز او تكوين معقد متميء بايونات الهيدروكسيد بسبب زيادة التنافس الحاصل بين الجزيئات المتفاعلة.

٥. من خلال ملاحظة قيم ثوابت الإستقرارية المستحصل عليها، نلاحظ ان الفرق بين قيمتي ثابت الإستقرارية الأول $\log K_1$ وثابت الإستقرارية الثاني $\log K_2$ هي أكبر من (١.٨) لجميع الفلزات وخصوصاً الفرق الكبير لمعقدات ايوني الكروم والنحاس وهذا الفرق يدل على ان عملية تكوين هذه المعقدات تحدث بشكل تدريجي (Stepwise Process) وليس بشكل متعاقب او متتابع (Simultaneously Process) بينما ايوني المنغنيز والكادميوم نلاحظ ان الفرق بين قيمتي ثابت الأستقرارية قليل مقارنة بباقي الأيونات الفلزية وهذا يدل على انها تتكون بشكل متعاقب أي ان كلا المعقدين (ML_1, ML_2) يتكونان في الوقت ذاته. ونلاحظ ايضاً ان النسبة بين قيمتي $(\log K_1 / \log K_2)$ لمعقدات ايوني الكروم والنحاس هي اكبر مقارنة مع باقي نسب المعقدات وهذا يدل على ايوني الكروم والنحاس يكونان معقدات بشكل تدريجي اكثر استقراراً من باقي الأيونات الفلزية⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

٦. عند اجراء مقارنة بسيطة بين إستقرارية المعقدات الناتجة من تفاعل السيبروفلوكساسين مع بعض الفلزات مثل (المنغنيز والكوبلت والنيكل والنحاس) نجد ان ثوابت الإستقرارية لهذه الفلزات تزداد مع زيادة كل من العدد الذري والكهرسالبية وطاقة التأين الثانية وتزداد ايضاً مع نقصان النصف القطر الأيوني⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾، وكما موضح بالترتيب ($Mn^{+2} < Co^{+2} < Ni^{+2} < Cu^{+2} > Zn^{+2}$) ويمكن ان يعزى هذا التسلسل الى عدة اسباب منها الفتها الإلكترونية او قاعدية الفلز (قابليتها على استقبال الالكترونات) وطبيعتها كعناصر انتقالية فضلاً عن شحنتها، علما ان هذا التسلسل لقابلية الفلز على تكوين معقدات مع الادوية وجد انه ينطبق مع تسلسل إيرفينغ ويليامز (Irving-Williams Order) والذي تم الاشارة اليه في كثير من الدراسات⁽²⁸⁾.

٧. اخيراً فان مقدار الازاحة بين منحنى المعقد عن منحنى الدواء هي ليست الاشارة الوحيدة المستعملة للدلالة على تكوين المعقدات الفلزية، وانما يمكن الاستدلال على حدوث التعقيد بين الدواء والأيونات

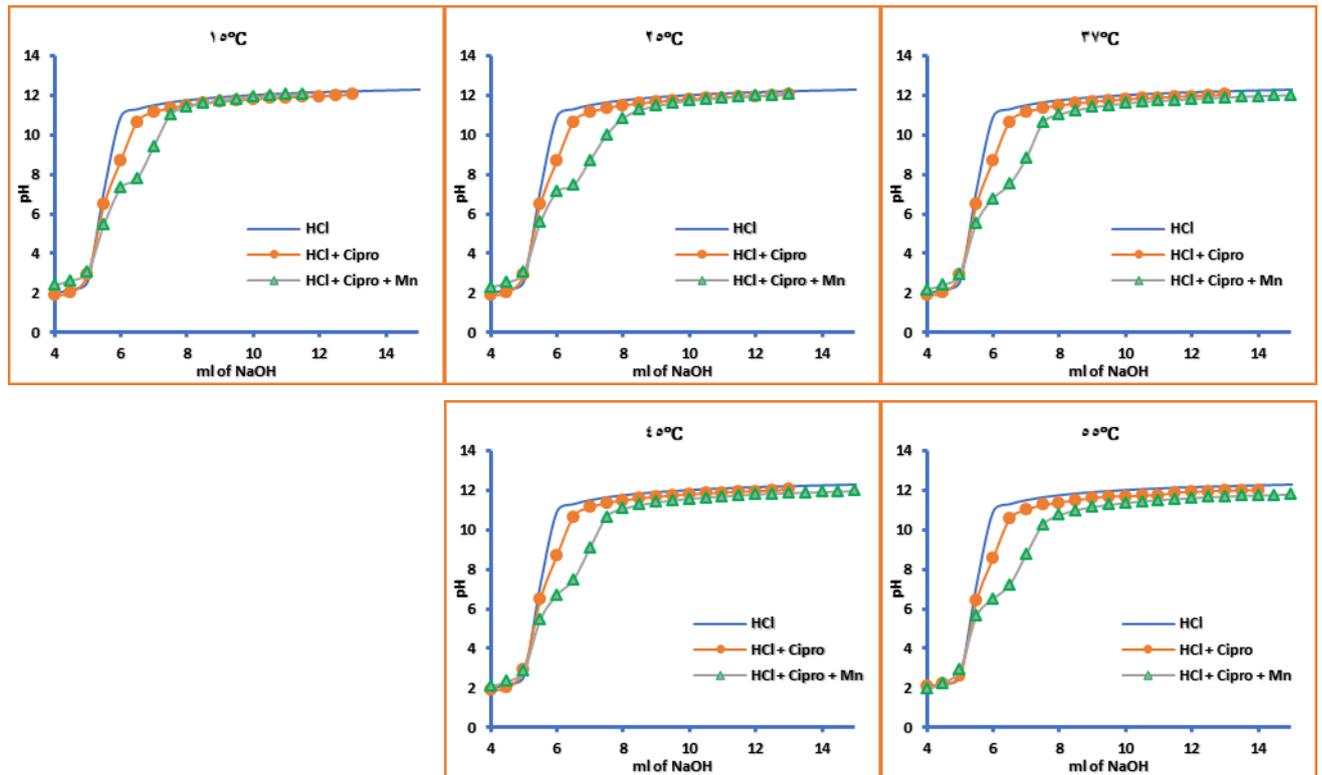
الفلزية من خلال ملاحظة تغير اللون المحاليل للمعدقات مقارنة مع محلول الدواء لوحده وهذا دليل اخر على تكوين المعقدات⁽²⁹⁾.

٣.١.٢ تأثير درجة الحرارة:

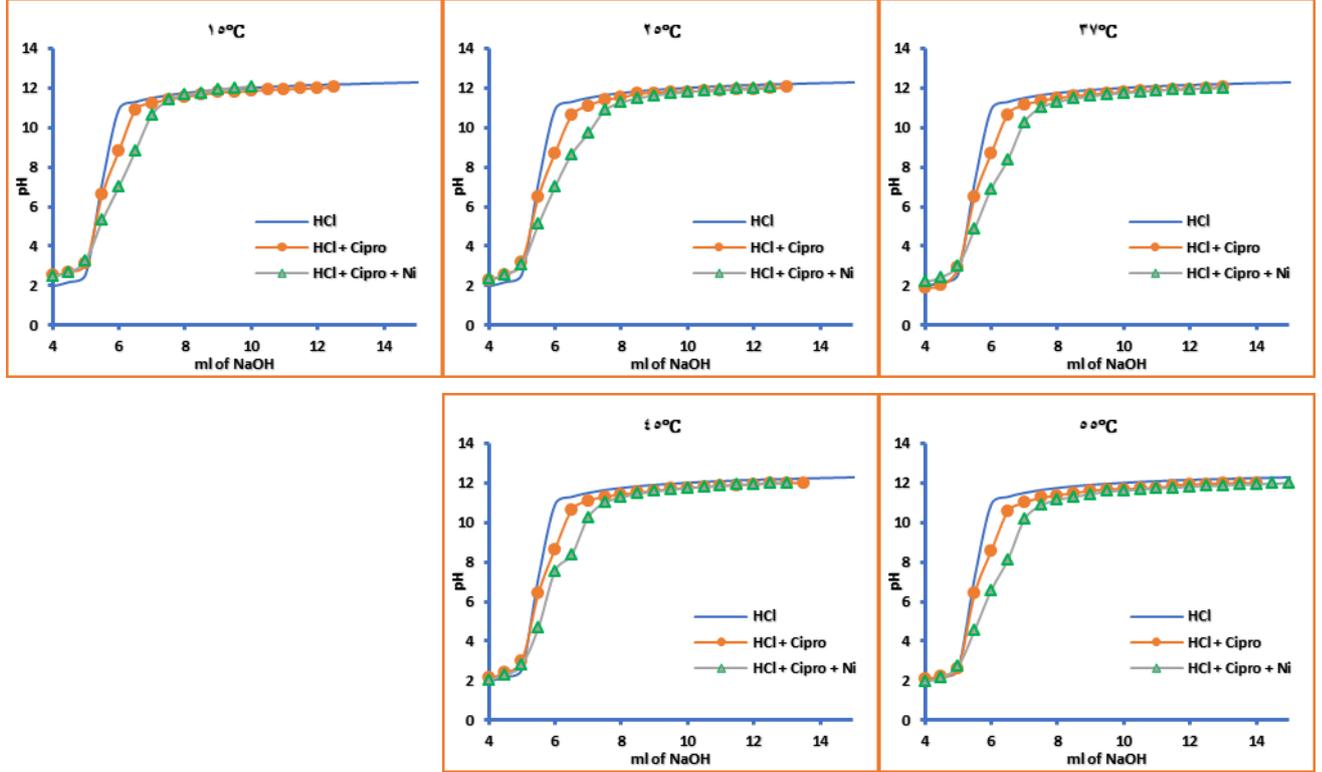
تعد درجة الحرارة من اهم المتغيرات التي تؤثر على طبيعة وقوة التداخل بين المواد المتفاعلة بالإضافة الى انها تعتبر وسيلة لحساب قيم المتغيرات الثيرموداينميكية لتفاعل معين، ولذلك درس تأثير درجة الحرارة على تكوين المعقدات في درجات حرارية (٣٢٨، ٣١٨، ٣١٠، ٢٩٨، ٢٨٨ K) وعند التركيز الأمثل لكل من الدواء والفلز ($\text{Drug}=0.002\text{M}$, $\text{M}^{+2}=0.001\text{M}$)، وتم توضيح منحنيات التسحيح الجهدى لسبيروفلوكساسين مع كلوريد المنغنيز وكلوريد النيكل في عدة درجات حرارية بالأشكال (٦)، (٧):

الشكل 6: تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من

السبيروفلوكساسين و(السبيروفلوكساسين مع كلوريد المنغنيز) عند تراكيز ($\text{Cipro}=0.002\text{M}$, $\text{Mn}=0.001\text{M}$) للمفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

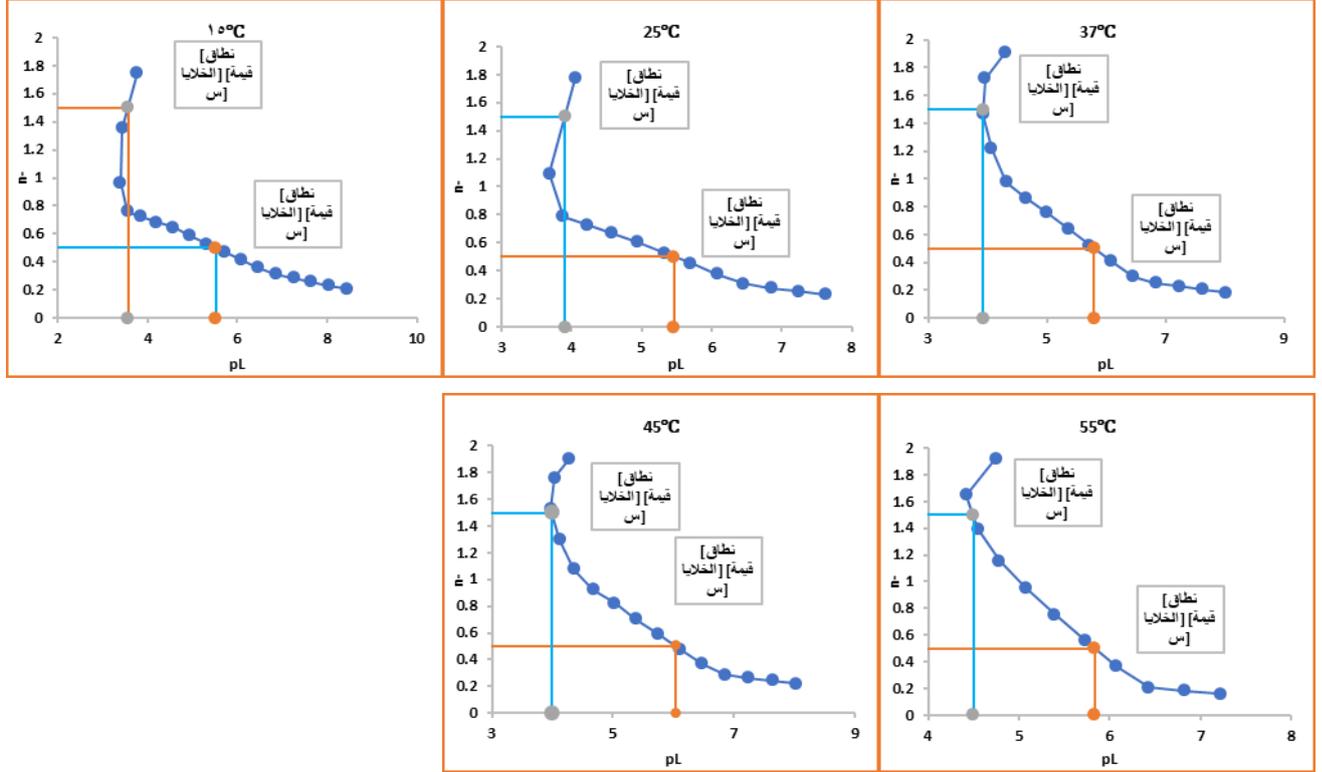


الشكل 7: تأثير تغير درجة الحرارة على منحنيات التسحيح الجهدى لكل من السيبروفلوكساسين و(السيبروفلوكساسين مع كلوريد النيكل) عند تراكيز (Cipro=0.002M, Ni=0.001M) للمتفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:

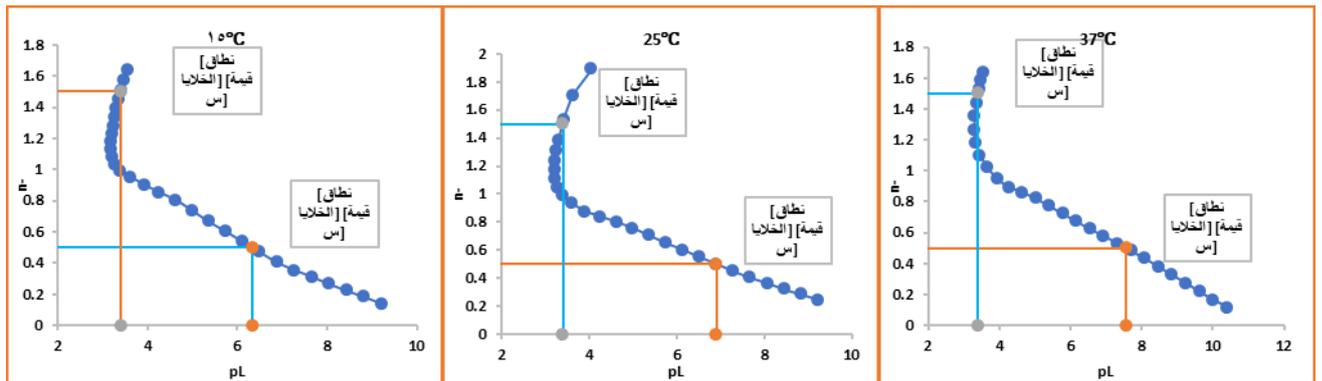


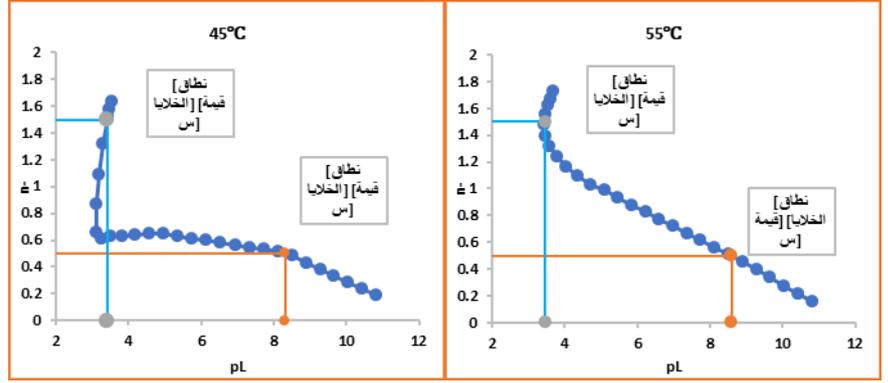
وعلى نفس المبدأ الذي تم الإشارة اليه سابقا استخدمت الرسوم البيانية لمنحنيات التسحيح الجهدى بين حجم القاعدة المضافة مقابل قيم الدالة الحامضية للدواء مع الأيونات الفلزية السبعة عند درجات حرارية مختلفة في حساب معدل عدد البروتونات n_A وقيم دالة التكوين \bar{n} وقيم الأس الليكند الحر pL ، أدرجت المعلومات المستنتجة من التسحيحات الجهدى السيبروفلوكساسين مع أيون المنغنيز عند درجات حرارية مختلفة في الجدول (٣) المبين في الملحق. وبعد الانتهاء من حساب قيم كل من n_A و \bar{n} ، تم رسم العلاقة بينهما من اجل حساب قيم ثابت الإستقرارية للمعدنات باستخدام الطريقة النصف تكاملية، والأشكال البيانية (٨)، (٩) توضح منحنيات التكوين مع قيم ثوابت الإستقرارية التي تم الحصول عليها لأيونات المنغنيز والنيكل:

الشكل 8: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الإستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) عند تراكيز (Cipro=0.002M, Mn=0.001M) للمفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:



الشكل 9: منحنيات التكوين وقيم ثوابت الإستقرارية بطريقة النصف تكاملية لدواء (السيبروفلوكساسين) والمعقد (السيبروفلوكساسين + أيون النيكل) عند تراكيز (Cipro=0.002M, Ni=0.001M) للمفاعلات وبدرجات حرارية مختلفة:





وبعد الحصول على قيم ثابتة الإستقرارية أدرجت المعلومات المستنتجة من دراسة تأثير درجة الحرارة ولجميع معقدات السيبروفلوكساسين في الجدول (٤) المبين في الملحق. ومن خلال ملاحظة النتائج المتحصل عليها من دراسة تأثير درجة الحرارة، نجد ان:

١. ان قيم ثوابت الأستقرارية لجميع المعقدات تزداد مع زيادة درجة الحرارة وبشكل ملحوظ، اي ان استقرارية معقدات السيبروفلوكساسين تزداد مع زيادة درجة الحرارة دلالة على كون التفاعل بين السيبروفلوكساسين والأيونات الفلزية السبعة هو ماصا للحرارة، كما لوحظ ان قيمة ثابت الاستقرارية العالية نسبياً عند درجة حرارة (37°C) وهي درجة حرارة جسم الانسان الطبيعي مقارنة بدرجات الحرارة الأخرى فأن هذا قد يعزز من ابقاء الدواء مستقرا لفترة اطول عند العلاج به حيث ان حدوث أي التهاب في أي عضو من جسم الأنسان يصاحبه عادةً حمى وبالتالي فان التفاعلات الماصة للحرارة من الممكن ان تساعد في امكانية امتصاصه بشكل افضل من قبل المنطقة المصابة قبل تحلله. بالإضافة الى ذلك فان زيادة استقرارية المعقدات مع ارتفاع درجة الحرارة فان ذلك يشجع على استخدام هذه الطريقة في البحث لاجل التوصل الى ادوية افضل وذات كفاءة علاجية أعلى وبالتالي ممكن ان تستثمر في مجال البحوث الصيدلانية، كما أن كون ان جميع تفاعلات دواء السيبروفلوكساسين هي ماصة للحرارة فأن ذلك يجعل من امكانية خزن معقداته في الظروف الجوية الطبيعية.

٢. تشير النتائج في الجداول (٣) الى ان زيادة درجة الحرارة يقلل من مدى الدالة الحامضية الذي تحسب فيه قيم (pL, \bar{n}) وهذا يعطي دلالة على ان ارتفاع درجة الحرارة يقلل نوعاً ما من الترابط الحاصل ما بين الدواء والايونات الفلزية على الرغم من الارتفاع المحسوس في قيمة ثوابت الأستقرارية للمعقدات مع ارتفاع درجة الحرارة، وربما يعود سبب ذلك الى زيادة سرعة التفاعل ستؤدي الى زيادة ترسيب الليكند او تميؤ الفلز او تكوين معقد متميؤ بايونات الهيدروكسيد مع ارتفاع درجة الحرارة للجزيئات المتفاعلة.

وبعد دراسة تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت الإستقرارية تم دراسة الدوال الثيرموداينميكية والتي تعتبر من المقاييس الحقيقي لمعرفة قوة التداخل والارتباط بين المواد المتفاعلة في أي تفاعل كيميائي. ولقد انجزت هذه الدراسة بالاعتماد على النتائج التي تم الحصول عليها من تأثير درجة الحرارة على قيم ثوابت الإستقرارية، إذ يمكن حساب قيم الانثالبي باستخدام علاقة فان-هوف التكاملية معادلة (٤) وذلك من خلال رسم العلاقة بين $\log K$ مقابل مقلوب درجة الحرارة والتي تعطي خطأ مستقيماً ميله مساوي لـ $\frac{-\Delta H}{2.303R}$ ، بينما تم حساب قيم التغير في طاقة جيبس الحرة ΔG° عند درجات حرارية مختلفة من خلال استخدام العلاقة (٥)، أما قيم التغير في الإنتروبي ΔS° فقد استخدمت العلاقة الثيرموداينميكية المتمثلة بالمعادلة (٧) في حسابها:

$$\log K = \log K_o - \frac{\Delta H}{2.303RT} \dots \dots \dots (4)$$

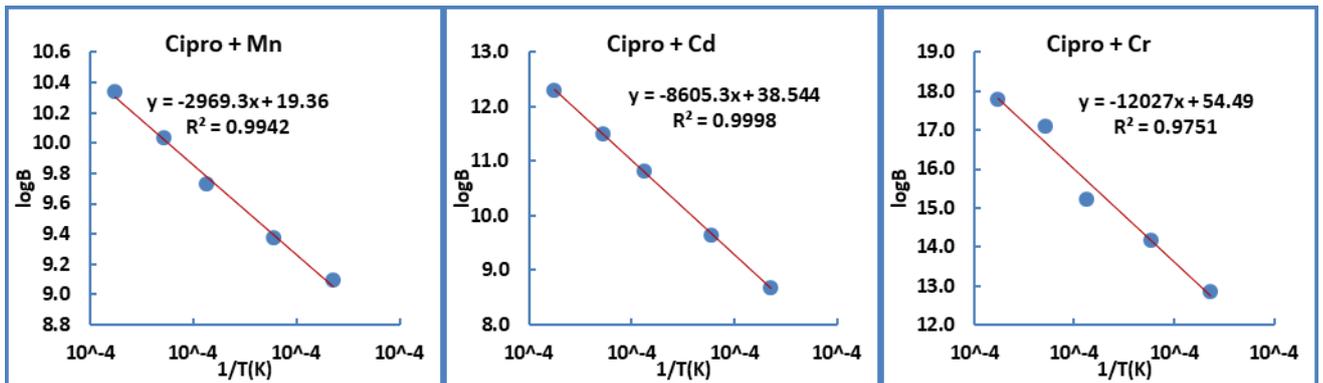
$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K \dots \dots \dots (5)$$

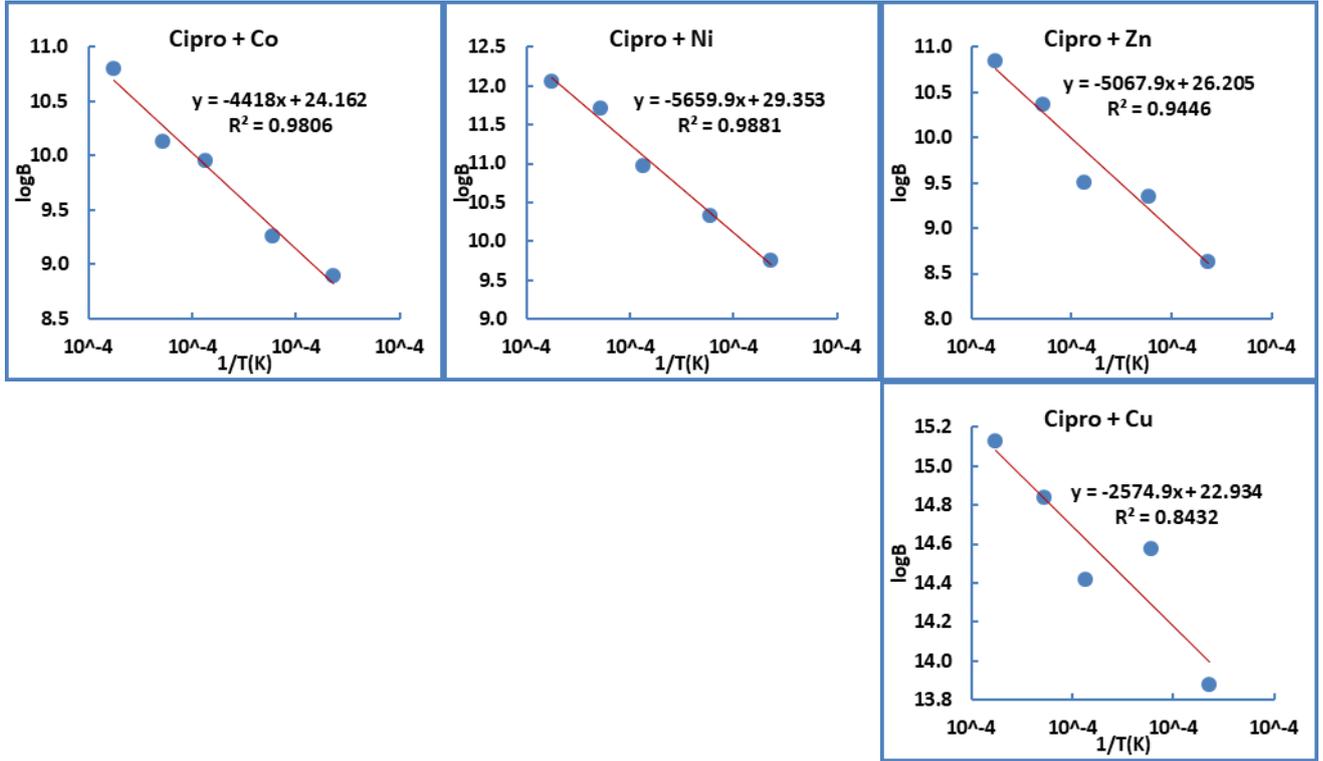
$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S^\circ \dots \dots \dots (6)$$

$$\Delta S^\circ = (\Delta H - \Delta G^\circ)/T \dots \dots \dots (7)$$

والشكل (١٠) يوضح العلاقات الخطية التي تم الحصول عليها عن طريق تطبيق معادلة فان-هوف لجميع معقدات السيبروفلوكساسين، بينما قيم الدوال الثيرموداينميكية (ΔG° , ΔS° , ΔH) التي تم حسابها لمعقدات السيبروفلوكساسين مع ايونات الفلزية ادرجت في الجدول (٥) المبين في الملحق:

الشكل 10: تطبيق علاقة فان-هوف لمعقدات السيبروفلوكساسين مع الأملاح الفلزية:





وعند النظر الى نتائج دراسة تأثير درجة الحرارة التي تم الحصول عليها يمكن الاستدلال على ما يلي:

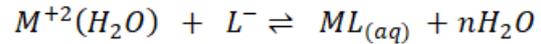
1. يتبين من خلال الأشكال البيانية المدرجة في الشكل (١٠) ان تطبيق معادلة فان-ت-هوف اعطى علاقات خطية جيدة في وتشير الى ذلك قيم معاملات الارتباط الجيدة التي تراوحت قيمها بين (0.99-0.94) فيما عدا ايون النحاس اعطى علاقة غير جيدة نوعا ما مع قيمة معامل ارتباط قدرها (0.8432).

2. تشير قيم الطاقة الحرة ΔH الموجبة والمحصورة بين مديات (230-49) كيلو جول. مول⁻¹ الى أن التداخل بين السيبروفلوكساسين وجميع الفلزات هو تفاعل ماص للحرارة (ΔH موجبة)، وتشير قيمها العالية الى حدوث تفاعل كيميائي اثناء تكوين المعقدات.

3. تشير قيم الطاقة الحرة ΔG° السالبة والمحصورة بين مديات (111-47) كيلو جول. مول⁻¹ الى أن تكوين معقدات السيبروفلوكساسين مع الأيونات الفلزية يمكن ان يحدث بصورة تلقائية، وان هذا النتيجة هي متوقعة لمثل هذا النوع من الدراسات لان اغلب هذه الفلزات موجودة بشكل طبيعي في النظام البيولوجي لجسم الانسان.

4. تشير قيم ΔS° الموجبة والمحصورة بين مديات (1051-369) جول. مول⁻¹ والتي تم ملاحظتها في جميع معقدات السيبروفلوكساسين والتي هي على عكس المتوقع لمثل هذا النوع من التفاعلات حيث تشير الى ان عملية تكوينها يصاحبها ازدياد في عشوائية النظام المدروس، وربما يمكن تفسير هذه الحالة من خلال زيادة عدد ايونات الهيدروجين (H^+) المتحررة الى نظام التفاعل او ان السبب وراء زيادة عشوائية النظام يعود الى تحرر جزيئات الماء الى المحلول نتيجة إزاحة جزيئات الماء من

جزيئات الأملاح الفلزية المتأينة بواسطة جزيئات السيبروفلوكساسين، وهذا يؤدي الى زيادة عدد الجزيئات في المحلول وبالتالي زيادة في العشوائية⁽³⁰⁾، وحسب المعادلة:



٤. الاستنتاجات: Conclusions

نظرا لأهمية دواء السيبروفلوكساسين كمضادات للالتهابات فقد تم اختياره لغرض دراسة ثوابت استقرار معقداته مع بعض الأيونات الفلزية لما لها من استخدامات عديدة لعلاج الكثير من حالات الإصابة بالعدوى البكتيرية المختلفة. ومن خلال استعراض ما تم الحصول عليه من نتائج في هذا البحث يمكن التوصل الى الاستنتاجات الآتية: أظهرت نتائج دراسة تأثير التركيز أن المعقدات الناتجة كانت أكثر استقراراً في المحاليل الواطئة التركيز والمخفضة وهذا يؤدي الى زيادة كفاءة عملية التعقد بين الدواء والفلز وبالتالي يساعد على استقرار النواتج لان تواجد هذه الأيونات غالباً ما يكون بنسب قليلة في جسم الإنسان. بينما أظهرت نتائج دراسة تأثير درجة الحرارة أن إستقرارية المعقدات تزداد مع زيادة درجة الحرارة وبالاعتماد على النتائج التي تم الحصول عليها عند درجات حرارية مختلفة حسبت قيم الدوال الثيرموداينميكية ($\Delta S^o, \Delta H^o, \Delta G^o$) للمعقدات عند تراكيز الامثل للدواء.

المصادر: Reference.....

- (1) A. M. Al-Mohaimed and A. A. Alothman, Apr. 2019, "Characterization by Potentiometric Procedures of the Stability Constants of the Binary and Ternary Complexes of Cu(II) and Duloxetine Drug with Amino Acids," *J. Chem.*, vol. 2019, pp. 1–13, doi: 10.1155/2019/1064942.
- (2) A. H. Naggar, H. M. Al-Saidi, O. A. E.-M. Farghaly, T. M. Hassan, and S. Z. M. Bortata, Mar. 2018, "Complexation equilibria of ambroxol hydrochloride in solution by potentiometric and conductometric methods," *Eur. J. Chem.*, vol. 9, no. 1, pp. 49–56, doi: 10.5155/eurjchem.9.1.49-56.1682.
- (3) B. K. Magare and B. U. Milind, 2011, "Solution Behavior of Copper Complexes with Antibacterial Drugs and Amino Acids Baban," *Pelagia Res. Libr. Der Chem. Sin.*, vol. 2, no. 2, pp. 158–164.
- (4) J. Singh, A. N. Srivastav, N. Singh, and A. Singh, "Stability Constants of Metal Complexes in Solution," in *Stability of Coordination Compounds*, IntechOpen, 2019.
- (5) S. J. S. Flora and V. Pachauri, Jun. 2010, "Chelation in Metal Intoxication," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 7, no. 7, pp. 2745–2788, doi: 10.3390/ijerph7072745.

- (6) K. B. Yatsimirskii and V. P. Vasil'ev, *Instability Constants of Complex Compounds*. Boston, MA: Springer US, 1995.
- (7) G. Andhale and S. 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," *Int. J. Adv. Sci. Res. Manag.*, vol. 4, no. 6, [Online]. Available: http://ijasrm.com/wp-content/uploads/2019/06/IJASRM_V4S6_1556_170_176.pdf.
- (8) O. A. Farghaly, Oct. 2017, "Metal Complexes and Determination of Nalidixic Acid by Potentiometric and Conductometric Methods," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 12, no. 10, pp. 9865–9881, doi: 10.20964/2017.10.29.
- (9) A. A. Al-Rashdi, Feb. 2019, "Potentiometric and Conductometric studies of Sulfathiazole: Glycine Binary and Ternary Complexes," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 14, no. 2, pp. 1132–1146, doi: 10.20964/2019.02.17.
- (10) A. Martin, P. Bustamante, and A. H. Chun, 1993, "Physical Pharmacy," *Princ. Pharm. Sci. th Ed. Publ. by Lea Febiger, Philadelphia, London*, pp. 251–276, 370.
- (11) J. Hernández-Gil, L. Perelló, R. Ortiz, G. Alzuet, M. González-Álvarez, and M. Liu-González, Jan. 2009, "Synthesis, structure and biological properties of several binary and ternary complexes of copper(II) with ciprofloxacin and 1,10 phenanthroline," *Polyhedron*, vol. 28, no. 1, pp. 138–144, doi: 10.1016/j.poly.2008.09.018.
- (12) S. Gupte, R. Smith, and N. Gupte, "Antibacterial Drugs," in *Pediatric Drug Directory*, vol. 59, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2014, pp. 132–132.
- (13) P. C. Sharma, A. Jain, S. Jain, R. Pahwa, and M. S. Yar, Aug. 2010, "Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 25, no. 4, pp. 577–589, doi: 10.3109/14756360903373350.
- (14) R. Davis, A. Markham, and J. A. Balfour, Jun. 1996, "Ciprofloxacin," *Drugs*, vol. 51, no. 6, pp. 1019–1074, doi: 10.2165/00003495-199651060-00010.
- (15) H. M. Irving and H. S. Rossotti, 1954, "The calculation of formation curves of metal complexes from pH titration curves in mixed solvents," *J. Chem. Soc.*, pp. 2904–2910, doi: 10.1039/JR9540002904.
- (16) A. A. El-Bindary, A. Z. El-Sonbati, M. A. Diab, and S. M. Morgan, 2015, "Geometrical structure, potentiometric and thermodynamic studies of rhodanine azodye and its metal complexes," *J. Mol. Liq.*, vol. 201, pp. 36–42, doi: 10.1016/j.molliq.2014.11.022.
- (17) A. A. El-Bindary, A. F. Shoair, A. Z. El-Sonbati, M. A. Diab, and E. E. Abdo, Dec. 2015, "Geometrical structure, molecular docking and

- potentiometric studies of Schiff base ligand,” *J. Mol. Liq.*, vol. 212, pp. 576–584, doi: 10.1016/j.molliq.2015.10.011.
- (18) A. A. El-Bindary, M. A. Hussein, and R. A. El-Boz, Nov. 2015, “Molecular docking, theoretical calculations and potentiometric studies of some azo phenols,” *J. Mol. Liq.*, vol. 211, pp. 256–267, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2015.06.070>.
- (19) A. M. D. S. Chandrathilaka and C. V. Hettiarachchi, Sep. 2017, “Study on mixed ligand complexes of Pb(II) with EDTA and dietary ligands to investigate the applicability on chelation therapy,” *Ceylon J. Sci.*, vol. 46, no. 3, p. 105, doi: 10.4038/cjs.v46i3.7447.
- (20) H. Irving and H. S. Rossotti, 1953, “Methods for computing successive stability constants from experimental formation curves,” *J. Chem. Soc.*, pp. 3397–3405, doi: 10.1039/jr9530003397.
- (21) A. Omar and E. Ali, Jan. 2015, “Stability constants and stoichiometries of chromium and zirconium carboxylates complexes calculated by four comparative methods,” *Int. J. Adv. Chem.*, vol. 3, no. 1, p. 6, doi: 10.14419/ijac.v3i1.3974.
- (22) A. Omar and E. Ali, Nov. 2014, “Titanium carboxylate complexes stability constants estimated by four graphical methods,” *Int. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 3, no. 4, p. 497, doi: 10.14419/ijbas.v3i4.3750.
- (23) A. A. El-Bindary, A. Z. El-Sonbati, M. A. Diab, N. A. El-Ghamaz, A. F. Shoair, and S. G. Nozha, 2016, “Potentiometric studies and molecular docking of quinoline Schiff base and its metal complexes,” *J. Mater. Environ. Sci.*, vol. 7, no. 6, pp. 1934–1947.
- (24) S. D. Thakur, D. T. Mahajan, K. P. Munot, R. D. Deshmukh, and M. 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 Chem.*, vol. 3, no. 6, pp. 382–389.
- (25) P. V. Susatkar, 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,” *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 4, pp. 842–848.
- (26) H. M. Refaat, H. A. El-Badway, and S. M. Morgan, Aug. 2016, “Molecular docking, geometrical structure, potentiometric and thermodynamic studies of moxifloxacin and its metal complexes,” *J. Mol. Liq.*, vol. 220, pp. 802–812, doi: 10.1016/j.molliq.2016.04.124.
- (27) A. A. El-Bindary *et al.*, Jun. 2016, “Geometrical structure, potentiometric, molecular docking and thermodynamic studies of azo dye ligand and its metal complexes,” *J. Mol. Liq.*, vol. 218, pp. 138–149, doi: 10.1016/j.molliq.2016.02.021.
- (28) M. M. Mahrouka, A. T. Abdelkarim, A. A. El-Sherif, and M. M. Shoukry, 2015, “Potentiometric and thermodynamic studies for binary

and mixed ligand complexes of some transition metal ions with hydrazone and phenylalanine,” *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 456–471.

- (29) K. A. Abu-Melha and A. A. El-Bindary, Dec. 2015, “Potentiometric studies and theoretical calculations of Some azo rhodanines and their metal complexes,” *Orient. J. Chem.*, vol. 31, no. 4, pp. 2005–2015, doi: 10.13005/ojc/310418.
- (30) S. L. Jadumani and S. Ak.Manihar, 2011, “Spectrophotometric study on stability constants of copper(II) complex with 1-amidino-O-methylurea,” *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 3, no. 6, pp. 1022–1027, [Online]. Available: <http://www.jocpr.com>.

الملحق:

الجدول 1 : قيم الـ pH, V_1, V_2, V_3 ، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء

(السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون الكروم) وقيم n, n_A, pL عند

تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة $37^\circ C$:

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 2 : قيم ثوابت الإستقرارية بطريقة النصف تكاملية لجميع معقدات السيبروفلوكساسين عند تراكيز مختلفة للمتفاعلات وبدرجة حرارة 37°C:

الفلز	تركيز الدواء	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 3 : قيم الـ pH, V_1, V_2, V_3 ، والفرق بالحجم بين كل من منحنى الدواء (السيبروفلوكساسين) ومنحنى المعقد (السيبروفلوكساسين + أيون المنغنيز) وقيم n, n_A, pL عند تركيز $Cipro=0.002M$ ، ($Mn=0.001M$) للمتفاعلات ودرجات حرارية مختلفة:

درجة الحرارة (°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 (٢٥°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 (٣٧°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 (٤٥°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 (٥٥°C)							

pH	V ₁	V ₂	V ₃	V ₃ -V ₂	n ₄	\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 4 : قيم ثوابت الإستقرارية بطريقة النصف لجميع معقدات السبيروفلوكساسين في درجات حرارية مختلفة وعند تركيز (Cipro=0.002M, M=0.001M) للمتفاعلات:

الفلز	درجة الحرارة	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 5 : قيم الدوال التيرموداينميكية لمعدنات السيبروفلوكسامين مع الأملاح الفلزية بدرجات حرارية مختلفة:

الفلز	LogB	T(K)	1/T(K)	$\Delta H(KJ/mol)$	$\Delta G (KJ/mol)$	$\Delta S (J/mol)$
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