التوصيلية الكهربائية للمضادات الحيوية الاموكسيسيلين ، التراي ميثوبريم والايزونازايد في محيط مائي وفي درجات حرارية مختلفة

بنان احمد عقراوي و روضة ابراهيم خليل

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة الموصل

(NJC)

(تاريخ الاستلام 14 / 12 /2008) (تاريخ القبول 12 / 1 /2010)

الخلاصة

يتضمن البحث قياس المواصلة الكهربائية لكل من المضادات الحيوية الاموكسيسيلين ، التراي ميثوبريم والايزونازايد في ماء قياس المواصلة وفي درجات حرارية مختلفة (313.15-288.15) مطلقة وباستخدام معادلة لي وويتون في المواصلة للالكتروليتات المتناظرة (1:1) تم حساب المواصلة المكافئة عند التخفيف اللانهائي (Λ_o) وثابت التجمع الايوني (KA) ومعدل المسافة بين الايونات(R) عند أحسن قيم من الانحراف القياسي (δ Λ). ولوحظ ان قيم كلا من (Λ_o) و (R) بالنسبة لمحلول الدواء الواحد تزداد بازدياد درجة الحرارة ، اما قيمة (KA) فانها تقل بازدياد درجة الحرارة للدواء الواحد . وعند مقارنة هذه القيم للادوية قيد الدراسة كان التسلسل كالاتي:

Λ_o amoxicillin trihydrate < trimetheprim < isoniazid

K_A isoniazid < trimethoprim < amoxicillin trihydrate

R ionized > trimethoprim > amoxicillin trihydrate

وتم حساب المعطيات الثرموديناميكية ($DS°$, $\Delta H°$, ΔG) وتبين ان التذاوب تلقائي وباعث للحرارة لهذه الادوية . وتم ايجاد طريقة دقيقة كدراسة تمهيدية لتقدير الادوية قيد الدراسة باستخدام التسحيح التوصيلي مع حامض الهيدروكلوريك لكل من دوائي التراي ميثوبريم والايزونازايد وهيدروكسيد الصوديوم مع دوام الاموكسيسيلين وبعد تعيين نقطة التعادل بيانا قورنت النتائج المستحصلة مع الطرائق القياسية المعتمدة لتقدير تلك الادوية والمثبتة في دساتير الادوية (الاضافة القياسية والتسحيح المجهادي) وقد اظهرت النتائج المستحصلة بان الطريقة المقدمة اعطت نتائج جيدة وحساسة .

Abstract

This research is the electrical Conductivity study for each of trimetheprim, amoxicillin trihydrate and isoniazid in conductivity water at different temperatures (288.15-313.15) Kelvin By using lee-Wheaton equation for symmetrical electrolytes (1:1), The conductivity parameters have been calculated. The equivalent conductivity at infinite dilution (Λ°). The ion pair association constant (K_A) and the mean distance values between ion (R) at the best value of standard deviation (δΛ). It is found that the values of (Λ°) and (R) for each drug increase with increasing temperature, while the values of K_A are inversely proportional with temperature. By comparing these values, They follow the sequence:

Λ_o : amoxicillin trihydrate < trimetheprim < ioniazed

K_A : isoniazid < trimethoprim < amoxicillin trihydrate

R : ionized > trimethoprim > amoxicillin trihydrate

An accurate method for determination of these drugs by using conductometric titration method with hydrochloric acid and sodium hydroxide have been found to be good and sensitive comparing with (the standard addition and potentiometric titration methods) from encyclopedia.

المقدمة

المضادات الحيوية : (Antibiotics)

مواد كيميائية تنتج بواسطة العديد من الكائنات الدقيقة مثل البكتريا والفطريات وبعضها يصنع كيميائيا وتمتلك خاصية القضاء على البكتريا او ايقاف نموها وتكاثرها. وتضم مجموعة كبيرة من الادوية ويوجد حوالي مائة نوع من المضادات الحيوية منها مضاد للبكتريا Antibacterial، مضاد للالتهاب Antiflammatory، مضاد للفطريات Antifungals ومضاد للطفيليات Antiparisitics [3-1].

ان اول اكتشاف للمضادات الحيوية والذي عد ثورة في مجال تصنيع الادوية، تم بدراسة المضاد البكتيري البنسلين الذي اكتشف وعزل من قبل العالم اليكساندر فيلمنك في عام 1929 وانتج بوصفه دواء سريري في عام 1941 من قبل Florey و Chain وجماعته. ومن هذه المضادات الحيوية التراي ميثوبريم 2-4diamino-5-(3,4,5-trimethoxy benzyl)-pyrimidine وان التراي ميثوبريم يمتلك خاصية مضادة للبكتريا والملاريا[4] .

وقد استخدمت طرائق وتقنيات عدة لتقدير دواء التراي ميثوبريم إما بشكله النقي او على شكل مستحضرات صيدلانية او في دم الارانب وانسجتها ، اذ استعملت تقنية كروموتوغرافيا السائل عالي الاداء High performance liquid chromatography(HPLC) [5, 6] كما قام الباحثان Dagorn and Delmas [7] بتقدير التراي ميثوبريم في انسجة فروج الدجاج باستخدام تقنية كروماتوغرافيا السائل وفي بحث آخر استخدمت طريقة التحليل الحراري للكميات القليلة جدا من التراي ميثوبريم بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية وقد قيست كميات الحرارة الممتصة من قبل اوزان مختلفة من المركب النقي بطريقة Differential scaning [8].

وباستخدام طيف الامتصاص الالكتروني (طريقة طيفية متعددة المتغيرات) تم تقدير مزيج من السلفاميثاكسازول والتراي ميثوبريم [9].

وباستخدام تقنية الترحيل الكهربائي Electrophoresis تمكن الباحث Berzas Nevado وجماعته[10] من فصل التراي ميثوبريم ، كما استخدمت طريقة البريق الكيميائي (Chemilumine Scence) لتقدير التراي ميثوبريم[11] كما طورت طريقة كروماتوغرافيا السائل (Lc-UV) لتقدير التراي ميثوبريم في بلازما الكلاب[12].

اما المضاد الحيوي الاخر المستخدم في البحث هو الاموكسيسلين وهو ما يطلق عليه كيميائيا

Amoxicillin، Alpha-amino-p-hydroxybenzyl، Penicillin، Moxacin، Larcin، Amoxil.

وقد تم تطوير دواء الاموكسيسلين من قبل مختبرات بحوث Beecham عام (1971-1972)، الاموكسيسلين دواء يمتلك الفعالية المضادة للبكتريا نفسها لدواء الامبيسلين وعلى الرغم من انه يمتلك فعالية حقيقة ولا يتحول الى الامبسيلين في الجسم ولكن هناك عدد من الاختلافات الثانوية بين الفعالية المضادة للبكتريا للدوائين فالاموكسيسلين يمتلك حساسية اكثر بضعفين من حساسية الامبسلين تجاه سلاسل السالمونيلا Samonella ولكن اقل بضعفين تجاه شيكيلا *Shigella* spp. كما اثبتت الدراسات بان الاموكسيسلين اكثر فعالية تجاه بكتريا كرام الموجبة والسالبة[13] وقد استخدمت طرائق وتقنيات عدة لتقدير الاموكسيسلين ومنها تقنية كروماتوغرافيا السائل Liquid chromatography with UV[14].

كما طورت طريقة التسحيح المجهادي لتقدير الاموكسيسلين في مستحضراته الصيدلانية[15] واستخدمت تقنية HPLC لتقدير الاموكسيسلين في الادرار[16] وفي مجال الطرائق الكهربائية تم تطوير طريقة الترحيل الكهربائي الشعرية لتقدير الاموكسيسلين في البلازما Capilary zone (CZE) electrophoresis[17]. كما استخدمت طريقة طيفية لعدد من ادوية المضادات الحيوية الفينولية ومنها الاموكسيسلين[18].

اما المضاد الحيوي الاخير المستخدم في البحث هو الايزونازايد وهو مركب عضوي مصنع له عدة اسماء علمية منها:

Isonicotinic acid hydrazide, INAH, INH, 4-pyridine carboxylic acid hydrazide, Tubazid, Isonicotinyl hydrazide[19].

والايزونازايد مضاد انتقائي ضد عصيات السل Mycobacterium tuberculosis اذ يمنع تصنيع المكونات الاساسية لجدار الخلية البكتيرية، كما يعمل على تثبيط تخليق الحامض النووي الضروري لانقسام العصيات[20، 21].

وقد استخدمت طرائق وتقنيات عدة لتقدير الايزونازايد منها الطرائق التسحيحية والتي استخدمت لتقديره في مستحضراته الصيدلانية[22، 23]. اما في مجال الطرائق الطيفية فقد استخدمت طريقة طيفية سهلة، سريعة وحساسة تعتمد على تكوين ناتج اخضر اللون يعطي اعلى امتصاص عند 655 نانوميتر[24]. ولتقدير الايزونازايد في بلازما الدم استخدمت تقنية HPLC[25]. اما تقدير الايزونازايد في الحليب فقد تم باستخدام طريقة الاستخلاص الاتوماتيكية للطور الصلب[26].

الجزء العملي

تم قياس المواصلة الكهربائية بجهاز نوع (Consort) موديل (C 832) من سرعة HANNA بدقة (0.01) مايكروسيمنز وباستخدام حمام مائي (Hakke NK22) للسيطرة على الدرجة الحرارية المطلوبة كما استخدم ميزان حساس من نوع (5dis). (Sartorius 2004 Mp6 Electronic Semi – Micro) ومحرك مغناطيسي وجهاز تقطير متكامل مع خلية قياس مواصلة (Conductivity Cell) تحتوي على قطعتين من البلاتين المبلتن حيث يتصل القطب بقطعة البلاتين بوساطة سلك مصنوع من النيكل مع البلاتين وتم حساب ثابت الخلية (K= $1.109 cm^{-1}$) باستخدام كلوريد البوتاسيوم القياسي. أما ادوية الأموكسيسلين والتراي ميثوبريم والأيزونازايد المستخدمة والخالية من المضافات تم الحصول عليها من الشركة العامة لانتاج الادوية والمستلزمات الطبية / سامراء (S.D.I). وقد تم تحضير ماء قياس المواصلة (Conductivity water) وذلك بإعادة تقطير الماء المقطر ثلاث مرات بعد اضافة 1.5 غرام من مسحوق برمنكنات البوتسيوم لكل لتر من الماء

المقطر للحصول على ماء مواصلته النوعية تتراوح ما بين (4-6) مايكروسيمنس. أما محاليل الادوية الثلاثة فحضرت بتراكيز (10^{-3}M) وذلك باذابة الوزن اللازم منها في حجم معين من ماء قياس المواصلة ومن ثـم اكمال المحلول الى الحجم المطلوب.

قيـاس مواصـلة التـراي ميثـوبريم والأموكسيسلين والأيزونازايد :

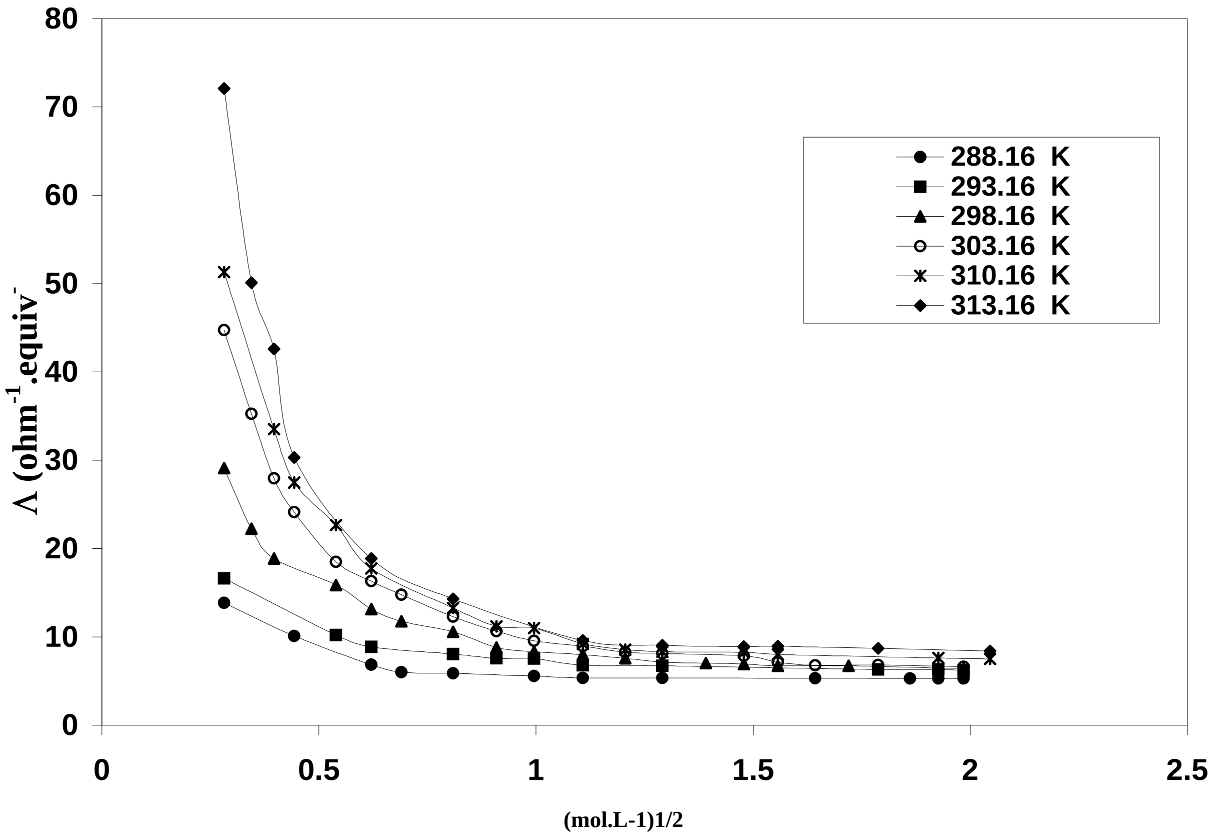
تم أخذ حجم (50) مل من المذيب (ماء قياس المواصلة) في خلية قياس المواصلة المرتبطة بحمـام مائي (Thermostatic water bath) وتـم تثبيـت درجة الحرارة حيث اخذت الدرجات الحراريـة (15، 20، 25، 30، 37، 40) درجة مئوية لكل محلول من الادوية المذكورة. ولكل دواء عند الدرجـة الحراريـة المطلوبة تم اضافة حجم معين مـن محلـول الـدواء بتركيز (10^{-3}M) ويحرك المحلول (30) ثانية ثم يترك ليستقر لمدة (60) ثانية وتقـاس مواصـلة المحلـول وبعدها يضاف حجم معين آخـر وتقـاس مواصـلة المحلول مرة ثانية وتعاد العملية لستة وعشرين قياسـاً باضافة حجوم مختلفة من محلول الدواء، وبالطريقـة نفسها تم قياس مواصلة جميع الأدوية المستخدمة أمـا بالنسبة للتسحيح التوصيلي فقد تم أخذ حجم معين مـن محلول الأموكسيسلين بتركيـز (10^{-3}M) مـن خليـة تحتوي على قطبين احدهما لقياس المواصلة الكهربائية والآخر لقياس الدالة الحامضية (PH) وتم التسحيح مع محلول (0.05M) من هيدروكسيد الـصوديوم عنـد درجة حرارة 298 كلفن واتبعت نفس الخطوات لكـل من دورات التراي ميثوبريم والايزونازايد مع محلـول (0.05M) من حامض الهيدروكلوريك كمسحح.

النتائج والمناقشة

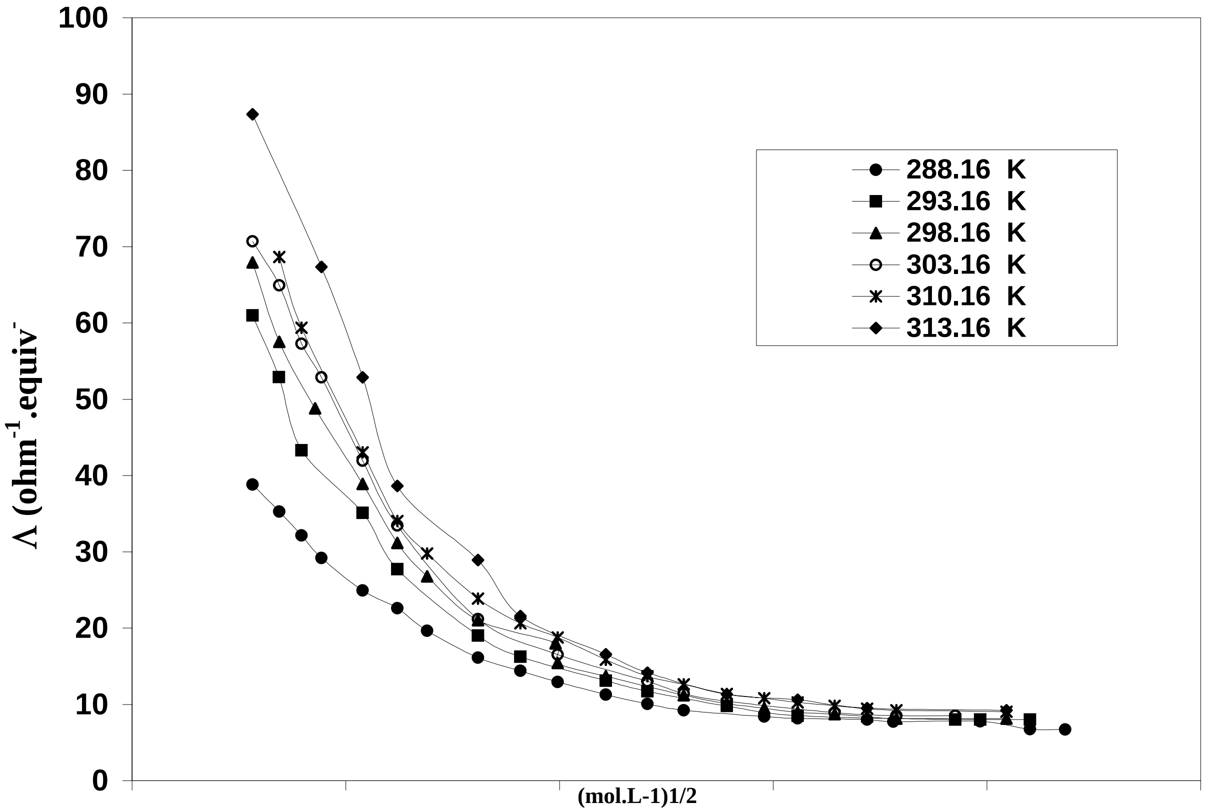
قياسات المواصلة الكهربائية

تم قياس مواصلة محاليل كل مـن (التـراي ميثوبريم، الأموكسيسلين، الأيزونازايد) في ماء قيـاس المواصلة (Conductivity water) في ستة درجات حرارية مختلفة ضمن المـدى (28816 – 313.16) مطلقة وأخذت هذه المحاليل على انها تـسلك سـلوك الكتروليتات متجانسة من نوع (1 : 1) اذ رمز للأيون الموجـب (Cation) بـ ـ (M^+) والأيـون الـسالب (anion) بـ (X^-) حيث تستخدم معادلة التوازن لهذا النوع من المحاليل الالكتروليتية والتي تتـأين حـسب المعادلة $MX \rightleftharpoons M^+ + X^-$

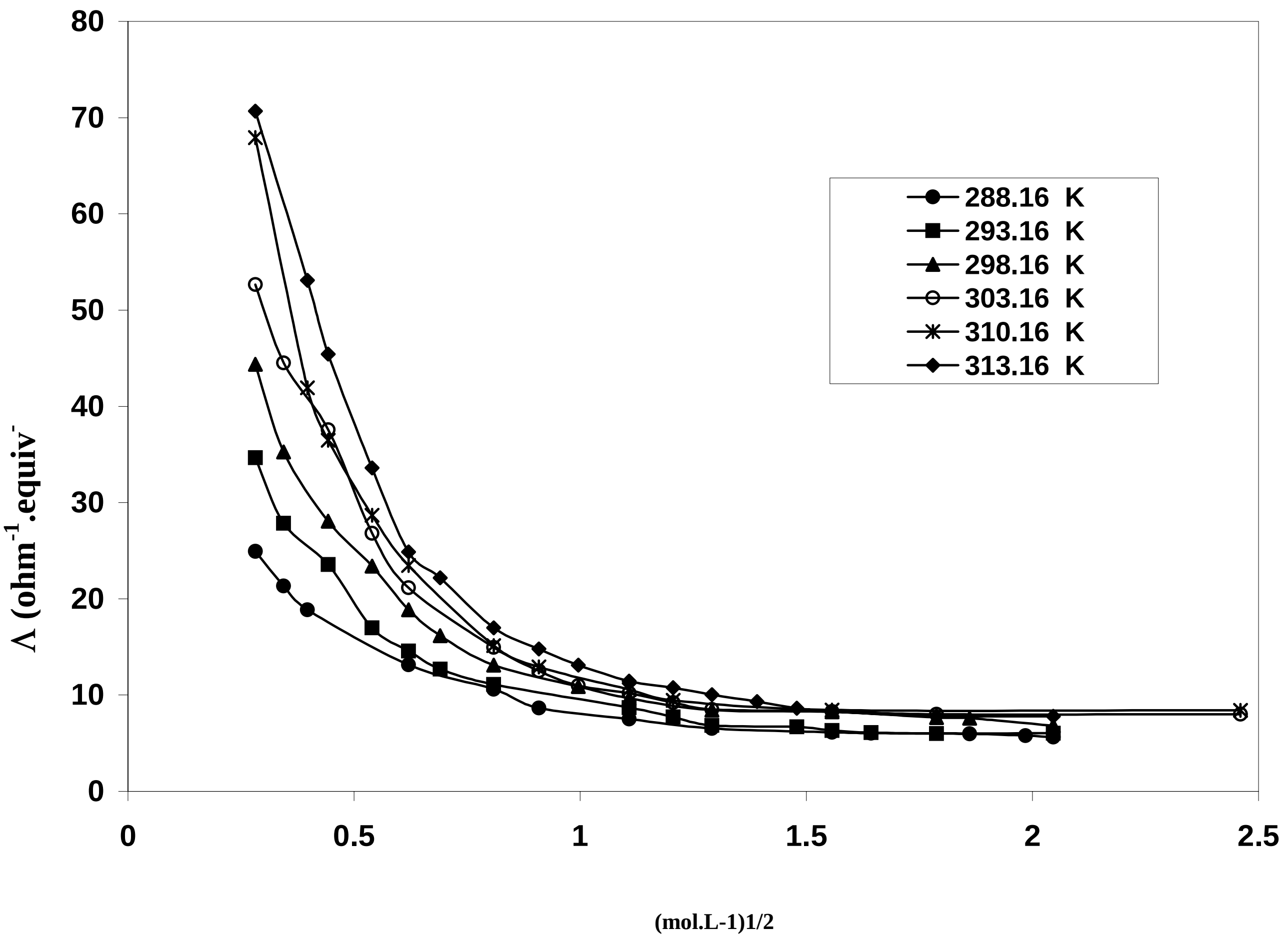
اذ ان K_A ثابـت التجمـع الأيـوني و MX المزدوج الآيوني وبعد اجراء قياسات المواصـلة فـي الدرجات الحرارية المذكورة تـم حـساب المواصـلة المكافئة في تراكيز مختلفة لكل محلول وتبين ان هـذه المحاليل تسلك سلوك الالكتروليتات الضعيفة (weak electrolytes) وقد اثبت ذلك من خلال رسم العلاقة بين المواصلة المكافئـة (Λ) ازاء الجـذر التربيعـي لتراكيز مختلفة لكل محلول في كل درجـة حراريـة. وتبين انها خطوط منحنية وليست مستقيمة مما ادى بنا الى اعتبارها محاليل تـسلك سـلوك الالكتروليتـات الـضعيفة[27، 28، 29] وكمـا موضـح فـي الاشكال (1 ، 2 ، 3)



الشكل (1): العلاقة بين الجذر التربيعي للتراكيز ازاء المواصلة المكافئة لمحلول الاموكسيسلين بدرجات حرارية مختلفة



الشكل (2): العلاقة بين الجذر التربيعي للتراكيز ازاء المواصلة المكافئة لمحلول التراي ميثوبريم بدرجات حرارية مختلفة



الشكل (3): العلاقة بين الجذر التربيعي للتراكيز ازاء المواصلة المكافئة لمحاول الايزونازايد بدرجات حرارية مختلفة

وقد استخدمت معادلـة لـي – وويتـون للمحاليل الالكتروليتية من النوع (1 : 1) حيث ان الصيغة العامة لها هي :

$$\Lambda = \Lambda_o [1 + C_1 (KR)(\varepsilon K) + C_2 (KR)(\varepsilon K)^2 + C_3(KR)(\varepsilon K)^3] - \frac{PK}{1+KR} \{1 + C_4(KR)(\varepsilon K) + C_5(KR)(\varepsilon K)^2 + KR/12\}$$

اذ ان قيمة كل من (ε و K و P) هي:

$$P = \frac{F\delta /Z/}{3\pi y}$$ و

$$\varepsilon = \frac{/Z/^2 e^7}{DKT}$$ و $$K^2 = \frac{8\pi N^2 e/Z/^2 C}{1000DKT}$$

وان قيمة F = ثابـت فـاراداي = 9.64867×10^4 coulombs/eguiv.

δ = عامل التحويل (فولـت ← وحدة الكتروستاتيكية e.s.u) = $\frac{1}{299.7925}$

C = التركيز (مول/لتر)

D = ثابت عازل المذيب

η = لزوجة المذيب poise

الجدول (1): يبين المعلومات المستحصلة عن قيم (Λ_o) و (R) و (K_A) و ($\sigma\Lambda$) للمحاليل المائية لدواء الاموكسيسلين وبدرجات حرارية مختلفة باستخدام معادلة لي-وويتون في المواصلة الكهربائية

$\sigma\Lambda$ ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	R (A°)	K_A	Λ_o ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	درجة الحرارة (T) بالكلفن
0.00805	2	202606.598	16.544	288.16
0.00745	2	185505.490	19.720	293.16
0.00871	2	174256.916	91.228	298.16
0.01637	4	132644.362	107.222	303.16
0.02062	6	128837.437	109.639	310.16
0.04773	4	119103.366	112.673	313.16

الجدول (2): يبين المعلومات المستحصلة عن قيم (Λ_o) و (R) و (K_A) و ($\sigma\Lambda$) للمحاليل المائية لدواء التراي ميثوبريم وبدرجات حرارية مختلفة باستخدام معادلة لي-ويتون في المواصلة الكهربائية

$\sigma\Lambda$ ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	R (A°)	K_A	Λ_o ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	درجة الحرارة (T) بالكلفن
0.00752	2	161346.342	65.868	288.16
0.02405	4	155608.738	86.745	293.16
0.03414	4	133049.475	92.692	298.16
0.03937	6	127391.469	100.668	303.16
0.03327	6	117133.196	118.644	310.16
0.05013	4	112630.184	125.071	313.16

الجدول (3): يبين المعلومات المستحصلة عن قيم (Λ_o) و (R) و (K_A) و ($\sigma\Lambda$) للمحاليل المائية لدواء الايزونازايد وبدرجات حرارية مختلفة باستخدام معادلة لي-وويتون في المواصلة الكهربائية

$\sigma\Lambda$ ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	R (A°)	K_A	Λ_o ohm^{-1}.equiv^{-1}.cm^2	درجة الحرارة (T) بالكلفن
0.03942	2	168350.482	65.455	288.16
0.00817	4	146883.530	75.775	293.16
0.01345	4	126274.287	96.492	298.16
0.03277	6	111511.429	125.520	303.16
0.03639	6	109668.942	133.606	310.16
0.03875	6	103154.833	142.143	313.16

من الجـداول اعـلاه نلاحـظ ان قـيم المواصلة المكافئة لدرجة التخفيف اللانهائي (Λ_o) لكل دواء من الادوية المستخدمة تـزداد بازديـاد درجة الحرارة ويعود ذلك الـى ازديـاد سـيولة المـذيب بازديـاد درجـة الحـرارة (نقـصان اللزوجة)[30, 31].

أما فيما يتعلق بالقيمـة ثابـت التجمـع الأيوني (K_A) فقد لوحظ بانه يقل بازدياد درجـة الحرارة ويعزى سبب ذلك الى التفاعلات التبادلية القصيرة المدى[32] وكانت قيم (K_A) للادوية علـى نحو عام كبيرة، ولوحظ السلوك نفسه عند ايجـاد ثابت التجمع الأيـوني لحـامض البـاربيتيورك (Barbituric acid)[33].

اذ نستنتج وطبقاً لنظرية جيرم (Bjerrum)[34] فان التعبيـــــــــــــر النظـــــــــــري (K_A) عـــــن (Theoretical expressio) بافتراض تكوين مزدوجات أيونية متصلة (CIP) فقط هو :

$$K_A = \frac{4\pi N_A}{3000} a^3 e^b$$

اذ ان $b = \frac{\beta}{R}$ ، β ثابت جيرم ويـساوي النسبة بين القوى الكهروستاتيكية $\frac{eiej}{Da}$ للايونين i

و j يبعدان عن بعضهما مـسافة a إلـى الطاقـة الحرارية KT ، e^b القوى البعيدة المدى. اما عند تكوين مزدوجات ايونية مفصولة بجزيئات مـذيب (SSIP) فان (ds + a = R) ، بينما عند تكوين (a = R)(CIP) ، وبما ان a < ds + a ، لـذلك فـــــان قيمـــــة $e^{\beta/R}$ لـــــــ CIP > SSIP وبهذا فان قيمة $K_A(CIP) > K_A$ (SSIP) اذ تعتمد قيمة K_A على تكوين كل مـن (CIP) و (SSIP) . وكما هو ملاحظ من النتائج المستحصلة فان قيمة K_A تقل بزيادة المسافة بين الايونات (R) .

كما يلاحظ من الجداول السابقة ايضاً ان معدل المسافة بين الأيونات (R) يـزداد بازديـاد درجة الحرارة ويعزى هـذا الـى زيـادة مـن التفاعلات التبادلية بين (الأيون – المـذيب) عنـد ارتفاع درجة الحرارة.

ومن القيم السابقة المستحصلة من تحليل البيانــات تــم التوصــل الــى ان الكــايتون والأيتون يكونان على شـكل مزدوجـات أيونيـة متـصلة (Contact ion - Pairs) وبازديـاد درجة الحرارة تصبح على شكل مزدوجات أيونية مفـصولة بعـدد مـن جزيئـات المـذيب (Solvent Separated Ion - Pairs)[31].

أما قيم الأنحراف القياسـي (σA) فقـد تبين أنها أقل من (0.05) فيما يتعلـق بالأدويـة الثلاثة المستخدمة مما يؤكد أن تطبيق معادلة لـي – وويتون مناسباً لهـذه الدراسـة ومـن القـيم المستحصلة والمبينـة فـي الجـداول (1، 2، 3) للمحاليل المائيـة للأدويـة المـستخدمة نـستنتج التسلسل الآتي :

Λ_o : I < II < III

K_A : III < II < I

R : III > II > I

وقد تم حساب الثوابت الثرموديناميكيـة ($\Delta H^\circ, \Delta G^\circ, \Delta S^\circ$) والجــدول رقــم (4) يوضح القيم اللوغاريتمية لثوابت التجمع الأيـوني L_nK_A ازاء مقلـوب درجـات الحـرارة (1/T) بالقيمة المطلقة لمحاليل الأدوية (III, II, I).

يوضح الجدول (4) القيم اللوغارتمية لثوابت التجمع الايوني $\ln K_A$ ازاء مقلوب درجـات الحـرارة (1/T) بالقيمة المطلقة لمحاليل الادوية (I و II و III).

$(1/T) \times 10^{-3}$ (K^{-1})	$\ln K_A$		
	الاموكسيسلين	التراي ميثوبريم	الايزونازايد
3.47	12.21	11.99	12.09
3.41	12.13	11.95	11.89
3.35	12.06	11.79	11.74
3.29	11.79	11.75	11.62
3.22	11.76	11.67	11.60
3.19	11.68	11.63	11.54

وعند رسم العلاقة بين $\ln K_A$ و 1/T بموجب معادلة فانت هوف:

$$\ln K_A = \frac{-\Delta H^o}{R} \cdot \frac{1}{T} + C$$

اعطت النتائج خطوط مستقيمة للادوية الثلاثة وكما هو موضح في الاشكال (4، 5، 6).

[redacted]

الشكل (4): [redacted] راء مقلوب درجات الحرارة (1/T) بالقيمة المطلقة للمحلول المائي للاموكسيسلين

[redacted]

الشكل (5): العلاقة بين القيم اللوغارتمية لتصنيع الثرموداينميكية لثوابت التجمع الايوني mK_A ازاء مقلوب درجات الحرارة (1/T) بالقيمة المطلقة للمحلول المائي للتراي ميثوبريم

[redacted]

الشكل (6): العلاقة بين القيم اللوغارتمية لتصنيع الثرموداينميكية لثوابت التجمع الايوني mK_A ازاء مقلوب درجات الحرارة (1/T) بالقيمة المطلقة للمحلول المائي لايزونازايد

ان هذا السلوك من الممكن تفسيره على اساس حقيقة سلوك التجمع الناتج يعتمد على تاثيرين متعاكسين، الاول يمثل تكوين مزدوجات ايونية مفصولة بعدد من جزيئات المذيب (SSIP) والاخر يمثل تكوين مزدوجات ايونية متصلة (CTP)[31].

وكذلك تم الحصول على الثوابت الثرموديناميكية ΔG° ، ΔH° من قيم K_A مع درجات الحرارة وفقاً لمعادلة فانت هوف :

$$\Delta G^{\circ} = -RT\ L_nK_A$$

فضلاً عن حساب ΔS° من القيم المستحصلة من المعادلات اعلاه :

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T\Delta S^{\circ}$$

الجدول (5): يبين القيم والصيغ الثرموداينميكية لمحاول الاموكسيسلين في الماء وبدرجات حرارية مختلفة

ΔS° ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	**- ΔG° ($KJ.mol^{-1}$)**	**- ΔH° ($KJ.mol^{-1}$)**	**T (°K)**
44.322	29.252	16.480	288.16
44.630	29.564	16.480	293.16
44.992	29.895	16.480	298.16
43.660	29.716	16.480	303.16
44.638	30.325	16.480	310.16
44.482	30.410	16.480	313.16

الجدول (6): يبين القيم والصيغ الثرموداينميكية لمحاول التراي ميثوبريم في الماء وبدرجات حرارية مختلفة

ΔS° ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	**- ΔG° ($KJ.mol^{-1}$)**	**- ΔH° ($KJ.mol^{-1}$)**	**T (°K)**
61.563	28.725	10.985	288.16
61.880	29.126	10.985	293.16
61.178	29.226	10.985	298.16
61.452	29.615	10.985	303.16
61.606	30.093	10.985	310.16
61.613	30.280	10.985	313.16

الجدول (7): يبين القيم والصيغ الثرموداينميكية لمحلول الايزونازايد في الماء وبدرجات حرارية مختلفة

ΔS° (J.mol^{-1}.K^{-1})	- ΔG° (KJ.mol^{-1})	- ΔH° (KJ.mol^{-1})	T (°K)
51.540	28.964	14.112	288.16
50.712	28.979	14.112	293.16
50.275	29.102	14.112	298.16
50.056	29.287	14.112	303.16
50.941	29.912	14.112	310.16
50.878	30.045	14.112	313.16

وكما هو متوقع يلاحظ مـن الجـداول اعلاه ان عملية تكوين التجمعات الأيونية باعثـة للحرارة أي أن قيمة ΔH° للتجمعـات الأيونيـة سالبة كون الايونات التي تتجمع فـي التبـادلات الايونية الكولومية فـي وسـط عـازل مـستمر صــلدة (Dielectric Continuuim media) (Rigid)[35, 36].

كما ان القيم المستحصلة لـ ΔG° سالبة اذ تعتمد على نوع الأيون[37] . ونتفق مع العلاقة ($\Delta G^\circ = -RT\ lnK_A$) والتي تشير الى تلقائية التفاعـل[38]، أما قيم ΔS° للأدوية الثلاثة المـستخدمة كانـت موجبة ويعود سبب هذا الى قلة ترتيب او تنـسيق (Orientation) جزيئات المذيب عنـد تكـوين المزدوج الأيوني[39]. أي بمعنى اخـر ان تـذاوب الكايتون (M^+) تقل بتكوين المـزدوج الأيـوني (M^+X^-).

المصادر

1. A. Kucers and N.M. Bennett, “The Use of Antibiotics”. 3rd Edn., William Heinemann Medical Books Ltd., London, 3 (1979).
2. R.K. Gilpin and L.A. Phachla, ***Anal. Chem***., 1993, **65**, 117R-132R.
3. J.E.F. Reynolds, Editor, "Martindule-The Extra Pharmacopoeia". 31st Edn., Royal Pharmaceutical Society, London, 129 (1996).
4. “British Pharmacopoeia on CD-Rom”. 3rd Edn., System Simulation Ltd., The Stationary Office, London (2000).
5. T.B. Vree, Y.A. Hekster, A.M. Baars, J.E. Damsma and E.V. Kleijn, ***J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl***., 1978, **146(1)**, 103.
6. G. Chen, Y. Tu, L.V. Allen, Jr. and D. Wang, ***Int. J. Pharm.***, 1988, **46(1-2)**, 89.
7. M. Dagorn and J.M. Delmas, ***Anal. Chim. Acta***, 1994, **285(3)**, 353.

8. Y.M. Issa, A.L. El-Ansary and W. Selim, ***Anal. Lett.***, 1998, **31(1)**, 131.
9. M.E. Ribone, A.P. Pagani and A.C. Olivieri, ***Anal. Lett.***, 1999, **32(7),** 1389.
10. J.J. Berzas Nevado, G. Castaneda Penalvo and F.J. Guzman Bernardo, ***J. Chromatogr.***, 2001, **918(1)**, 205.
11. M. Polasek and M. Jambor, ***Talanta***, 2002, **58(6)**, 1253.
12. S. Croubels, S. DeBaere and P. DeBacker, ***J. Chromatogr***., 2003, **788**, 167.
13. C.R. Charles and R.E. Stitzet, "Modern Pharmacology". Little, Brown and Company, Boston (1982).
14. H.J. Nelies, J. Vanden, A. Dekruif and A.P. DeLeeheer, Antimicr. A. ***Chemother.***, 1992, **36(9)**, 1859.
15. E.M. Abdelmoety, M.A. Abounassif, E.A. Gadkariem and N.A. Khattab, ***Talanta,*** 1993, **40(6)**, 811.
16. S. Chulavatratol and B.G. Charles, ***J. Chromatogr., Biomed. Appl.***, 1993, **615(1),** 91.
17. M. Hernandez, F. Borrull and M. Calcull, ***J. Chromatogr., Biomed. Appl.,*** 1999, **731(2),** 309.
18. S.M. El-Ashry, F. Belal, M.M. El-Kerdawy and D.R. El-Wasseef, ***Mikrochim. Acta.***, 2000, **135(3-4)**, 191.
19. A. Siba, Actapharm. Hung., 59, 205-212; Anal. Abst., 52, 6D62 (1990).
20. E.K. Kastrup, Editor, “Drug Facts and Comparisons”. Facts and Comparisons Div., Philadelphia, 1441 (1985).
21. M. Cahill, Editor, “Nursing 97-Drug Handbook”. Springhouse Corporation, Pennsylvania, 63 (1997).
22. K.K. Verma and A.K. Gupta, ***Talanta***, 1981, **28**, 849.
23. A. Das and K.S. Boparai, ***Talanta,*** 1982, **29**, 57.
24. N.M.A. Mahfouz and K.M. Emara, ***Talanta***, 1993, **40(7)**, 1023.
25. H. Kirchherr, ***J. Chromatogr***., 1993, **617**, 157. (Abstract)
26. L. Grasso, G. Scarano, E. Imparato, O. Arace and G. Oliviero, ***Food Additives and Centaminauts,*** 2000, **17**, 749.
27. Z.A.H. Al-Delemi, M.Sc. Thesis, Mosul University (2001).

28. L.P. Safonova, D.V. Saharov, L.E. Shmukler and A.M. Kolker, ***Russian J. Electrochem.***, 1999, **35(12)**, 1268.

29. P.G. Sears, R.L. Moneer and L.R. Dawson, ***J. Electrochem. Soc***., 1955, **102**, 269.

30. R.A. Robinson and R.H. Stokes, "Electrolyte Solution". Butterworth, London, 118 (1959).

31. A.M. Dawod, Ph.D. Thesis, Mosul University (1996).

32. H. Yokoyama and H. Kon, ***J. Phys. Chem.***, 1991, **95**, 8956.

33. Y. Yano, Sh. Kondo and K. Utsumi, ***J. Sci. Biol. Chem.*** , 1997.

34. R.M. Fuoss and F. Accascina, "Electrolyte Conductance". Interscience Publishers Inc., New York, 213 (1959).

35. R.M. Fuoss, ***J. Am. Chem. Sos.,*** 1958, **80**, 5059.

36. G.H. Nancollas, "Interactions in Electrolytes Solutions". Elsevier, Amesterdam, Tables A-1 and A-5 (1966).

37. H. Doe, H. Ohe, H. Matoba, A. Ichimura and T. Kitagawa, ***Bull. Chem. Soc. Jpn***., 1990, **63**, 2785.

38. Y.O.H.M. Al-Mustawi, Ph.D. Thesis, Mosul University, 52 (2002).

39. H. Doe and T. Kitagawa, ***Bull. Chem. Soc. Jpn.***, 1985, **58**, 2975.