



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية - كلية العلوم
قسم علوم الكيمياء

دراسة نفاذية عقار Candesartan cilexetil داخل تجمعات SDS الجزيئية كأنظمة بديلة للأغشية الحية

بحث مُقدم إلى
مجلس كُلية العلوم – جامعة القادسية
وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء

من قبل الطالبة
أفراح حسين علي

بإشراف
أ.م.د. أوراس عدنان حاتم العبادي

نيسان 2019 م

شعبان 1440هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ لِنُضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يُعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ)

صدق الله العظيم

[العنكبوت: 43]

الإسلام
الأساس

إلى معلم الإنسانية الأول . . الرسول الأعظم مُحَمَّد صلى الله عليه وآله وسلّم

إلى الإمام الحجّة المنتظر . . عجل الله فرجه وسهل مخرجه

إلى الشمعة التي تنير طريقي والدي العزيز

إلى من وضعت الجنة تحت أقدامها والدتي

إلى من يساندني دائماً أخواتي

إلى شمس العلم المضيئة على مر الزمان

أساتذتي

أهدي ثمرة جهدي المتواضع هذا

الإسلام
الأساس

الشكر والتقدير

بسم الله الرحمن الرحيم والحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين سيدنا أبي القاسم محمد وعلى آل بيته الطيبين الطاهرين . أما بعد..

يسعدني و أنا أنهي كتابة بحثي بتوفيق من الله (عز وجل) أن أتقدم بخالص شكري وتقديري و عرفاني بالجميل إلى أستاذتي الفاضلة الدكتورة أوراس عدنان حاتم العبادي لاقتراحها موضوع البحث و متابعتها المتواصلة و توجيهاتها العلمية داعية الله تعالى أن يوفقها لما يحبه و يرضاه.

ولا يفوتني أن أتقدم بوافر شكري وتقديري إلى عمادة كلية العلوم متمثلة بالأستاذ الدكتور نبيل عبد عبد الرضا ، ورئيسة قسم علوم الكيمياء متمثلة بالأستاذ المساعد الدكتور مقداد أرحيم كاظم.

مقداد أرحيم كاظم

الخلاصة

الخلاصة

استهدفت الدراسة الحالية قياس الخواص الطيفية لمحلول دواء **Candesartan** **Cilexetil** بتركيز 0.001M لتحديد الطول الموجي الأعظم λ_{max} لغرض اعتماده في دراسة نفاذية الدواء إلى داخل تجمعات المذيلات إذ سجل λ_{max} عند 257 nm ، وقيست الامتصاصية في محلول الدواء بنفس التركيز باستعمال الهكسان الحلقي كمذيب ووجد إن قيمة λ_{max} قد انخفضت إلى 349 nm إذ أدى تغيير المذيب إلى إزاحة الطول الموجي الأعظم إزاحة زرقاء كما تم قياس I.R spectrum للدواء كما مبين في النتائج .

تم دراسة نفاذية محلول الدواء خلال SDS والمستعمل كنظام مشابه للأنسجة الحية ، ولوحظ خلال هذه الدراسة انخفاض قيمة الامتصاصية مع الزمن بسبب نفاذ الدواء من الوسط المائي خارج التجمعات الجزيئية للمذيلات إلى الوسط العضوي داخل تجمعات المذيلات.

أثبتت نتائج الدراسة أن نفاذ الدواء إلى داخل التجمعات الجزيئية للمذيلات عملية تتم بوقت قصير كما إن التفاعل تلقائي كون قيمة دالة التلقائية كانت قيمة سالبة.

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	الفقرة
I	الخلاصة.	
II-III	قائمة المحتويات.	
IV	قائمة الجداول.	
IV	قائمة الأشكال.	
17-1	الفصل الأول (المقدمة)	
1	المقدمة Introduction.	1
1	دواء Candesartan Cilexetil.	1.1
2	كيمائية الدواء Chemical drug.	1.1.1
3	الخواص الفيزيائية Physical properties .	2.1.1
3	آلية عمل الدواء Mechanism of action .	3.1.1
4	الأسماء التجارية للدواء Drug Brand Names .	4.1.1
4	الجرعة وطريقة الاستعمال Dosage and use.	5.1.1
5	تحذيرات عند تناول الدواء كانديسارتان Warnings when taking Candisartan	6.1.1
5	التأثيرات الجانبية للدواء Side effects of the drug.	7.1.1
6	موانع الاستعمال Contraindications .	8.1.1
6	تفاعل الدواء مع الأدوية الأخرى Drug interaction with other drugs.	9.1.1
7	التجمعات الجزيئية Molecular Associations.	2.1
8	أهمية التجمعات الجزيئية The important of molecular associations.	1.2.1
9-10	المعقدات الجزيئية Molecular Complexes.	3.1
11	توازنات المعقدات الجزيئية Molecular complexes equilibriums.	1.3.1
12-13	تفاعلات تكوين المعقدات الجزيئية العكسية (المتوازنة).	2.3.1

14	.Cellar membrane structure تركيب الأغشية الحية	4.1
15-16	.Micelles المذيلات – المصوبنة	1.4.1
17	.Energy of formation micelles طاقة تكوين المذيلات	2.4.1
19-18	الفصل الثاني (المواد وطريقة العمل)	
18	.Materials المواد	1.2
18	.Laboratory equipments and Instruments الأجهزة والأدوات المختبرية	1.1.2
18	.Chemical materials المواد الكيماوية	2.1.2
19	.Method طريقة العمل	2.2
23-20	الفصل الثالث (النتائج والمناقشة)	
20	.Candesartan cilexetil الخواص الطيفية لدواء	1.3
23-21	.SDS دراسة نفاذية محلول الدواء خلال	2.3
27-24	.References المصادر	
24	المصادر العربية.	
27-25	المصادر الأجنبية.	
A	Summary الخلاصة باللغة الانكليزية	

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
18	الأجهزة و الأدوات المختبرية المستعملة في الدراسة.	1-2
18	المواد الكيماوية المستعملة في الدراسة.	2-2
21	الامتصاصية و الزمن لنفاذية محلول Candesartan cilexetil في SDS.	1-3
22	تركيز الدواء في الوسط المائي والعضوي مع الزمن.	2-3

قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
2	الصيغة التركيبية لدواء Candesartan cilexetil.	1-1
14	تركيب الأغشية الحية كطبقة ثنائية من الدهون الفوسفاتية (Murray et al., 2003).	2-1
16	تكوين الأغشية الفوسفاتية المصنعة كمذيلات ومحاليل غروية من الدهون الفوسفاتية (Murray et al., 2003).	3-1
20	UV spectrum of 0.001M Candesartan cilexetil.	1-3
21	I.R spectrum of Candesartan cilexetil.	2-3
23	العلاقة بين $\ln [Xe/(Xe-X)]$ مع الزمن لنفاذية الدواء داخل SDS.	3-3

الفصل الأول

المقدمة Introduction

1. المقدمة Introduction**1.1: دواء Candesartan cilexetil**

يعرف دواء Candesartan cilexetil تجارياً باسم Atacand وهو من أدوية مرض ضغط الدم الحديثة ، وينتمي إلى زمرة مثبطات مستقبلات الأنجوتنسين من الفئة الثانية (angiotensin II receptor antagonist) ومن الأسماء التجارية الشائعة والتي يتم تسويق الدواء فيها عالمياً (Atacand ، Blopress ، Amias و Ratacand) ويستخدم كانديسارتان لمعالجة المرضى الذين لا يستطيعون تحمل تأثير الأدوية من عائلة مثبطات الإنزيم المحول للانجيوستين (ACE) مثل الكابتوبريل (Captopril)، أنالابريل (Enalapril) بسبب الآثار الجانبية التي تسببها، مثل السعال أو الوذمة الوعائية (Angioedema).

يزيد هذا الدواء من تدفق الدم للكليتين ويحافظ أو يزيد معدل الفلترية، بينما يخفض الفلترية الجزئية ومقاومة الأوعية الدموية الكلوية. ليس للدواء أي تأثير معاكس على جلوكوز الدم أو المواد الدهنية في الدم.

مثل جميع أدوية مثبطات مستقبلات الأنجوتنسين من الفئة الثانية ، فإن كانديسارتان يستطب لعلاج مرض ارتفاع الضغط، وفي دراسة أجريت في وقت مبكر من العام 2000 م بينت فوائد هذا الدواء في الحد من الوفيات الناتجة عن قصور القلب الاحتقاني ، حيث أوضحت دراسة طبية أن هذا العقار لعلاج ارتفاع ضغط الدم يساعد في الحد من وفيات المرضى المصابين بالنوبات القلبية وبذلك يكون متميزاً على العقاقير المنافسة من نفس الفئة.

كما يستخدم هذا الدواء مدموجاً مع مدر بولي من فئة التيازيدات خاصةً الهيدروكلورثيازيد (hydrochlorothiazide) لتحقيق نتائج أفضل ، إذ أظهر هذا المزيج تأثيراً تراكمياً في خفض ضغط الدم ويسوق بهذه التركيبة بعدة أسماء تجارية ومنه : Atacand HCT, Hytacand, Biopress Plus, Advantec and Ratacand Plus (<https://www.webteb.com/drug>).

1.1.1: كيميائية الدواء .Chemical drug

الاسم العلمي : Candesartan cilexetil

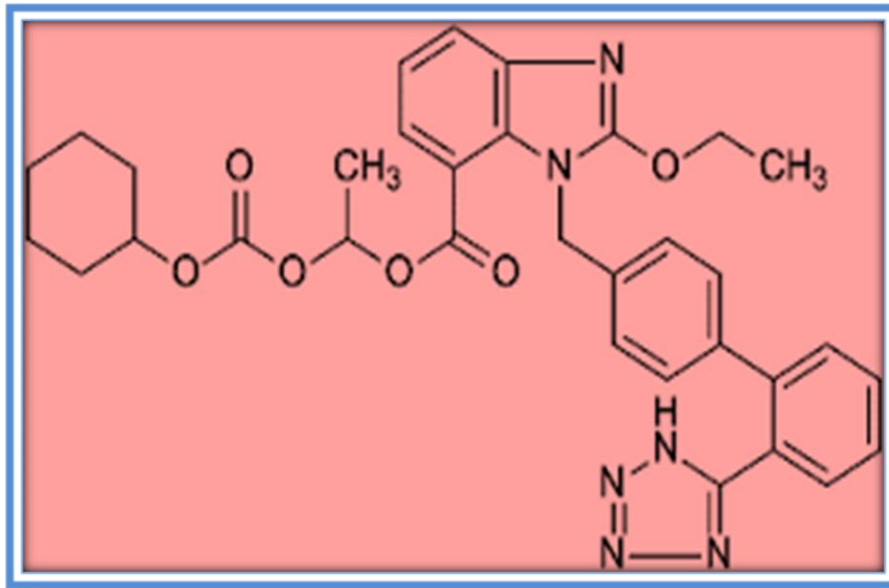
الاسم الكيميائي : يتم تسويق Candesartan باسم إستر سيكلوهكسيل ١-هيدروكسي إيثيل كربونات (cilexetil) ، والمعروف باسم Candesartan cilexetil.

يتم استقلاب (تكسير) Candesartan cilexetil بالكامل بواسطة esterases في جدار الأمعاء أثناء الامتصاص وتحويله إلى بقايا Candesartan النشط.

الصيغة الجزيئية : C₃₃H₃₄N₆O₆.

الكتلة الجزيئية : 610.671 g/mol

الصيغة التركيبية :



شكل (1-1) : يوضح الصيغة التركيبية لدواء Candesartan cilexetil.

2.1.1: الخواص الفيزيائية Physical properties

الوصف : Candesartan cilexetil عبارة عن مسحوق بلوري أبيض إلى أبيض.

الذوبان : Candesartan cilexetil غير قابل للذوبان في الكحول الأيزوبروبيل ، البوتيل الكحول والأسيتونيترييل. قابل للذوبان بشكل طفيف في الميثيلين كلوريد ؛ قابل للذوبان في ثنائي ميثيل الفورمالديهايد وثنائي ميثيل سلفوكسيد.

pKa: 6.0 ± 0.1

نقطة الانصهار : 160.6 - 163.3 درجة مئوية.

3.1.1: آلية عمل الدواء Mechanism of action

يملك الدواء آلية عمل مميزة ، إذ يقوم بحصر مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (angiotensin 2) التي تظهر في مجرى الدم و هي عبارة عن مادة موجودة في الجسم تشجع تقلص الأوعية الدموية ، لذلك فإن حصر (منع) فعاليتها يؤدي إلى تمدد (توسع) الأوعية الدموية وبالتالي ينقص الضغط داخل الأوعية الدموية ويجعل القلب قادراً على ضخ الدم إلى أنحاء الجسم بشكل أسهل إذ يحفز عملية إنتاج هرمون الالدوستيرون الذي يساعد على حفظ الملح والماء في الكلى فيكثر من كمية السوائل في الأوعية الدموية مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم ، فيعمل الدواء على الحد من فعالية الالدوستيرون في الكلى وبالتالي يعمل على إزالة كمية السوائل الزائدة في الدم والأوعية الدموية فيقلل من ارتفاع ضغط الأوعية الدموية.

4.1.1: الأسماء التجارية للدواء Drug Brand Names

BLOPRESS 16 MG TABLETS	بلوبرس
BLOPRESS 16 PLUS TABLETS	بلوبريس
BLOPRESS 8 PLUS TABLETS	بلوبرس8
BLOPRESS 8MG TAB	بلوبريس أقراص
ATACAND 16 MG TAB	أتاكاند
ATACAND 4 MG TAB	أتاكاند4
ATACAND 8 MG TAB	اتاكاند أقراص
ATACAND PLUS TABLET	اتاكاند بلس

5.1.1 : الجرعة وطريقة الاستعمال Dosage and use

❖ الجرعة التي ينصح بالمحافظة عليها هي 8 ملغم أو 16 ملغم مرة واحدة يومياً وأقصى تأثير خافض لارتفاع ضغط الدم يكتسب خلال 4-6 أسابيع من بدء العلاج ، المرضى الذين يبدأون بـ 8 ملغم ويحتاجون للمزيد من تخفيض ضغط الدم ينصح بزيادة الجرعة إلى 16 ملغم.

❖ يمكن إعطاء جرعة 16 ملغم كجرعة أولية وهي جيدة الاحتمال.

❖ يتم تناول الدواء مرة واحدة يومياً مع أو بدون الطعام.

❖ جرعة علاج هبوط القلب المبدئية 4 ملغم مرة واحدة يومياً وتتم الزيادة التدريجية المعيارية إلى الجرعة المستهدفة التي مقدارها 32 ملغم مرة واحدة يومياً أو إلى أقصى جرعة يمكن تحملها عن طريق مضاعفة الجرعة على فترات لا يقل منها عن أسبوعين (<https://www.webteb.com/drug>).

6.1.1: تحذيرات عند تناول الدواء كانديسارتان

Warnings when taking Candisartan

❖ أثناء الحمل :

قد يسبب هذا الدواء تشوهات للجنين في مراحل نموه، لذا يجب استشارة الطبيب في الثلث الأول للحمل (C) وفي الثلثين الثاني والثالث (D) .

❖ الرضاعة :

الدواء ينتقل إلى حليب الأم ومن الممكن أن يؤثر على الطفل. يجب استشاره الطبيب.

❖ الأطفال والرضع :

لم يحدد مدى سلامة الاستعمال لدى الأطفال و الأولاد. لذلك يجب استشاره طبيب الأطفال.

❖ كبار السن:

لا توجد مشاكل خاصة.

❖ السياقة:

يجب الامتناع عن السياقه حتى تتضح ماهية تأثير الدواء، حيث من الممكن أن يسبب ضبابية (طمس).

❖ العملية الجراحية والتخدير:

يجب إبلاغ الطبيب الجراح أو الطبيب المخدر عند استعمال هذا الدواء .
(<https://www.webteb.com/drug>).

7.1.1: التأثيرات الجانبية للدواء Side effects of the drug

صداع ، دوخة ، احمرار الوجه ، آلام الظهر
انسداد الأنف ، صعوبة في التنفس ، تورم الوجه ، الشفتين أو اللسان ، دقات القلب.

8.1.1: موانع الاستعمال Contraindications

- ❖ يمنع استخدام الدواء إذا كان المريض يعاني من فرط الحساسية اتجاه الكانديسارتان أو أي من مكوناته.
- ❖ يمنع استخدام الدواء إذا كان المريض يعاني من أمراض الكلى ولاسيما انسداد أو ضيق في الشرايين الكلوية.
- ❖ يمنع استخدام الدواء للمرضى المصابين في زيادة هرمون الالدوستيرون .
- ❖ يمنع استخدام الدواء إذا كانت المرأة الحامل قد تعدت 12 أسبوع أو أكثر من بداية حملها.
- ❖ يمنع استخدام الدواء للام التي ترضع رضاعه طبيعیه.
- ❖ كما يمنع استخدام الدواء للمرضى المصابين بأمراض الكبد .

9.1.1: تفاعل الدواء مع الأدوية الأخرى Drug interaction with other drugs

يؤدي استخدام أدوية خافضات الضغط الأخرى من زيادة فعالية الكانديسارتان مثل الأدوية المدرة للبول وحاصرات الفا وحاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم وأدوية النترات مثل : الكلونيدين و النتروكليسيرين ، وتؤثر مضادات الاكتئاب والذهان ومرضيات العضلات و المهدئات على فعالية الدواء .

قد يتعرض المريض إلى خطر الإصابة بارتفاع نسبة البوتاسيوم أثناء المعالجة إذا تم استخدام أدوية مدرات البول الخافضة للبوتاسيوم ، أملاح البوتاسيوم ، مكملات البوتاسيوم ، بدائل الملح التي تحتوي على البوتاسيوم الهيبارين و السيكلوسيرين و الكابتوبريل .

2.1: التجمعات الجزيئية Molecular Associations

مصطلح يشير إلى التكتل الحاصل بين الجزيئات بسبب قوى التجاذب الموجودة بينها والمعتمدة على طبيعة تلك الجزيئات وعلى الذرات المكونة لها. والتجمعات الجزيئية هي ظاهرة كهربائية أكتشفها (Sir Oliver Lodge) قبل اكتشاف الإلكترون تماماً، إذ صور (Lodge) عوامل التجاذب بين الجزيئات كخطوط قوة شاردة تنبعث من الشحنة المتمركزة على الجزيئات وتنتهي عند الشحنة المتمركزة على الجزيئات الأخرى، وقد أوجت الدراسات السابقة إلى ذلك، إذ تحتوي البلورات على عدد كبير من التجمعات الجزيئية وبقوة متوسطة بين قوى فاندرفالز والأصرة الهيدروجينية (Bent, 1968). وتقسم التجمعات الجزيئية إلى صنفين رئيسيين هما :

- (a). التجمعات المتجانسة Homo-Associations : الناشئة بين جزيئات متشابهة .
 (b). التجمعات غير المتجانسة Hetero-Associations : الناشئة بين جزيئات مختلفة (Chang, 1981) .

إن القوى المسؤولة عن التجمعات الجزيئية تدعى بالقوى الجزيئية (Intermolecular Forces) والمتكونة من عدة أنواع :

- (1). القوى بين ايون - ايون Ion-Ion Forces.
- (2). القوى بين ايون ومستقطب Ion-Dipole Forces.
- (3). القوى بين مستقطب ومستقطب Dipole-Dipole Forces.
- (4). القوى بين مستقطب ومستقطب محثت Dipole-Induced Dipole Forces.
- (5). الأصرة الهيدروجينية The Hydrogen Bond تكون الأواصر الهيدروجينية على نوعين :
 - (a). الأصرة الهيدروجينية البينية Inter Molecular Hydrogen Bond
 - (b). الأصرة الهيدروجينية الضمنية Intra Molecular Hydrogen Bond
- (6). قوى فاندرفالز Vander Waals Forces تقسم قوى فاندرفالز إلى قسمين رئيسيين هما :
 - (a). قوى فاندرفالز للتجاذب أو القوى المشتتة أو الانتشارية Dispersional Forces .
 - (b). قوى فاندرفالز للتنافر Distraction Force (Dziembowska et al., 2001; Yoder, 1977).

1.2.1: أهمية التجمعات الجزيئية The important of molecular associations

إن للتجمعات الجزيئية تأثيراً كبيراً في الخواص الفيزيائية والكيميائية للكثير من المواد وخاصة البوليمرات إذ إن تركيب البوليمر وصلابته وليونته تتأثر بهذه القوى، ويكون لها تأثير كبير في تعيين طبيعة البوليمرات، فإذا كانت هذه القوى بمقدار عالٍ فإن البوليمر يكون مقاوماً للإجهاد وذا قوة شد عالية وصفات ميكانيكية جيدة، أما إذا كانت هذه القوى ضعيفة فإن سلاسل البوليمر تكون مرنة وهشة (أل آدم، 1983).

إن للتجمعات الجزيئية دور كبير في طبيعة التصرف الكيميائي والفيزيائي للأنظمة النفطية شبه الغروية فقد وضعت بعض الافتراضات لتفسير علاقة الاسفلتين بالراتنجات في النفط الخام، أهمها إن الراتنجات تلتصق بالاسفلتين بأسلوب مركب واهب وآخر مكتسب للالكترونات (Donor-Acceptor)، وتزودنا الأشعة تحت الحمراء هنا بدليل حول احتمال كون الأواصر الهيدروجينية (Hydrogen Bonding) إحدى القوة المؤثرة في هذا الصدد (علي والدبوني، 1986).

إن للتجمعات الجزيئية أهمية كبيرة في حياة الإنسان، فمن خلال الدراسات السابقة تجمعت شواهد كثيرة أثبتت بان قسماً من الأنظمة الحيوية (biological systems) تقوم بتفاعلات كيميائية وضوئية من خلال معقدات تكونت بواسطة احد أنواع الترابطات الجزيئية، حيث استعرض دور المعقدات الجزيئية في الأنظمة الحيوية من خلال الدراسات السابقة التي أثبتت تكوين المعقدات الجزيئية في تقدير الأحماض الأمينية نظراً لأهميتها بوصفها اللبنة الأساسية لبناء جميع البروتينات (Selah, 2000)، هذا فضلاً عن استخدامها في تقدير بعض المركبات الدوائية كالامبسيلين، الاموكسيسيلين، النيومايسين والجنتاميسين التي تعد من المضادات الحيوية المهمة والواسعة الاستخدام والايروننايزيد الذي يعد العلاج الفعال ضد عصيات مرض السل الرئوي (Al-Sharook, 2002). كما تم استخدام وصف المعقدات الجزيئية في تقدير عدد من المركبات الأمينية والدوائية (Al-Mtaiwti, 2004).

من الجدير بالذكر، إن الأحماض النووية التي تمثل الأساس الكيميائي للوراثة، ومنها الحامض النووي الديوكسي رايونيوكلوتوتايد DNA والذي تكون وظيفته نقل المعلومات الوراثية من جيل إلى جيل آخر يوجد على هيئة اثنين من السلاسل اللولبية المنفصلة التي يلتف بعضها حول البعض الآخر، تستقر وتثبت في مكانها بواسطة التأثير الجزيئي والتأصر الهيدروجيني بين المجاميع المختلفة لكل سلسلة بالإضافة إلى التأثيرات الألكتروستاتيكية الأخرى (الجلبي، 1991).

3.1 : المعقدات الجزيئية Molecular Complexes

يطلق اصطلاح المعقد (Complex) بصورة عامة على ناتج تأثير (Interaction) ضعيف أو قوي عكسي يحدث بين مكونين أو أكثر (Foster,1989) .

تتكون المعقدات الجزيئية من ارتباط أثنين أو أكثر من الجزيئات بواسطة قوى فاندرفالز أو القوى الانتشارية (Dispersion Forces) وتكون المعقدات الجزيئية ذات تركيب (1:1) يتألف من جزيئين تسمى أحدهما مجازاً "بالعامل المانح للإلكترون (Doner) ويرمز لها بالرمز(D)، وتسمى الأخرى بالعامل المكتسب للإلكترون (Acceptor) ويرمز لها بالرمز(A). وتعرف هذه المعقدات في أغلب الأحيان بمعقدات المانح والمكتسب (Doner - Acceptor Complexes) أو معقدات الضيف والمضيف (Host - guest Complexes) ويكون شائع عن هذه المعقدات أنها غير مستقرة أو ثابتة (Unstable) لمدة زمنية طويلة، وتبقى في المحلول بشكل متزن مع مركباتها الأخرى .

وهذا يعني إن المعقدات الجزيئية تتكون من تأثير بين المركبات المانحة للإلكترونات (Electron-donors) تمتلك جهد تأين واطيء ومركبات أخرى مستقبلية للإلكترونات (Electron-acceptors) تمتلك ألفة الكترونية عالية (Change,1989).

وصف مليكان (Mulliken) تأثير المانح والمكتسب باستخدام الدوال الموجية وكما يأتي :

$$\Psi_n (AD) = a\Psi_0 (A, D) + b\Psi_1 \{ (A^-) + (D^-) \} \dots\dots\dots(1)$$

(Ψ_0) : ترمز إلى التركيب اللاتأصري (Non bonding function) للمعقد الناتج عن قوى فيزيائية مثل قوى فاندرفالز، القوى الانتشارية والأواصر الهيدروجينية.

(Ψ_1) : ترمز إلى التركيب التأصري (bonding function) الناتج عن الانتقال التام للإلكترون من المانح إلى المكتسب (أو المستقبل) .

(b, a) : ترمز إلى نسبة مساهمة (Ψ_0) و (Ψ_1) في الدالة $\Psi_n (AD)$ (14).

بصورة عامة، فإن التركيب الثاني (التأصري) يكون ضعيف نسبياً ، وذلك بسبب كبر المسافة بين المانح والمستقبل. وعلى هذا الأساس، تكون نسبة التركيب التأصري في الحالة الأرضية أو المستقرة (Ground State) ضئيلة جداً". وفي هذه الحالة فإن ($a \gg b$) وبذلك تتكون معقدات ضعيفة

(Loose Complexes) حيث طاقة التأثير فيها قليلة نسبياً ، ويرجع سبب ضعف التأثير في هذه المعقدات إلى كبر المسافة البينية بين جزئيات المعقد .

أما في التركيب الأول (اللاتأصري) الذي يمثل الحالة المثيجة أو المثارة (Excited State) فإن العكس صحيح، حيث تكون $(a \ll b)$ وتتكون معقدات قوية (Strong Complexes) وذلك بسبب صغر المسافة بين المانح والمستقبل، إذ إن طاقة التأثير فيها عالية نسبياً (Patti, 1952).

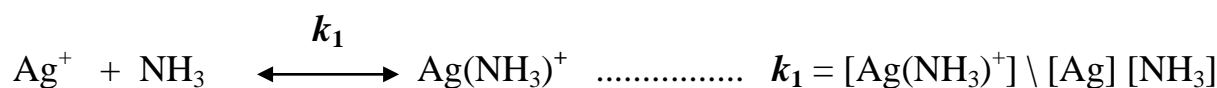
يمكن وصف التأثير بين المانح والمستقبل وفق النظرية الأكثر قبولاً والتي تسمى بنظرية المدارات الجزيئية أو نظرية الأوربيتالات الجزيئية (Molecular Orbitales Theory)، حيث يؤدي التأثير بينهما إلى تغير طاقة المدارات فيهما باتجاه تكوين المعقدات الأكثر استقراراً". وتقاس قوة المعقدات الجزيئية بمقدار الألفة الكيميائية بين المواد المتفاعلة والتي تعكسها طاقة التكوين لتلك المعقدات وثابت التوازن بينهما (Mulliken, 1950).

بين (Dewar) و (Lepely) في عام (1961) أن المعقد الجزيئي يتكون من الانتقال الجزيئي للإلكترون من الجزيئة المانحة (أو نادراً من الذرة) إلى الجزيئة المستقبلة إذ أن الانتقال الجزيئي للشحنة يعني أن الإلكترون المنتقل جزئياً" يقضي نسبياً معظم الوقت بجوار جزيئة المستقبل (A) أكثر من بقائه بالقرب من جزيئة المانح (D). إن التوزيع غير المتعادل للإلكترونات في مناطق الجزيئة المختلفة يؤدي إلى حالة غير مستقرة ذات طاقة عالية لذلك تميل المناطق عالية الكثافة الإلكترونية (مناطق مانحة للإلكترونات) إلى إعطاء الكترولونات إلى المناطق واطئة الكثافة الإلكترونية (مناطق مستقبلية للإلكترونات) جزئياً" وتسبب هذه الحالة في ظهور أوامر ضعيفة بين الجزيئات نفسها وتكوين ما يدعى بالتجمعات الجزيئية الذاتية (Self Molecular-Associations) أو بين جزيئات مختلفة (HeteroMolecular-Associations). وتشكل هذه التجمعات الضعيفة معقدات جزيئية تمتلك طاقات تكوين قليلة (عدة كيلو سعرات للمول الواحد) ولا تكون مستقرة بل تتحلل وتتكون من جديد، كما أنه لا يمكن فصل هذه المعقدات في الحالة النقية ويمكن تشخيصها وهي في المحلول فقط بطرائق فيزيائية وأهمها الطريقة الكهروكيميائية (Dewar and Lepely, 1961). ويخضع تركيز هذه المعقدات الجزيئية إلى ثابت التوازن يعتمد على درجة الحرارة ليعطي النسبة بين تركيز المعقد وتركيز أو تراكيز الجزيئات الحرة منه (Ibrahim, 1998).

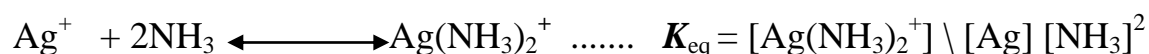
1.3.1: توازنات المعقدات الجزيئية Molecular complexes equilibriums

يعد ثابت التوازن المكسب الرئيس عند دراسة توازن المحاليل (Solution equilibrium)، حيث أن العالم (Niels bjerrum) في عام (1915) أول من اقترح ثم نجح في إثبات أن عملية تكوين المعقد تحدث بشكل تدريجي وتخضع الى عدة توازنات (Bjerrum, 1980). ويمكن توضيح ذلك كالآتي :

عند تفاعل أيونات الفضة مع الأمونيا يتكون معقدان فقط (Only two complexes)، ويمكن بيان توازناتها بالشكل الآتي :



حيث أن k_1 و k_2 تمثل ثوابت التوازن التدريجي (stepwise equilibrium constants) الأول والثاني على التوالي . ولأن التعامل يكون مع الأنظمة المتوازنة، فإنه يمكن اعتبار معقد الفضة المتكون بالشكل الآتي :



على هذا الأساس ، فإن ثابت التوازن الكلي (Overall equilibrium constant) يمثل :

$$K_{eq} = k_1 \times k_2 \dots\dots\dots, k_n \dots\dots\dots(2)$$

إن الإعاقة الفراغية (Steric effect) والتوزيع الإلكتروني للمواد المتفاعلة والوسط الذي يتم فيه التفاعل تؤثر تأثيرا مباشرا على قيم ثوابت التوازن، حيث إن قيمة k_2 يكون أكبر من قيمة k_1 لتفاعل الفضة مع الأمونيا ويعود سبب ذلك الى أن $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ يميل إلى تكوين معقد خطي (SP hybridization) بينما هذا غير محتمل الحصول بالنسبة إلى $\text{Ag}(\text{NH}_3)^+$ والذي يميل إلى التآصر مع جزيئات الماء وتكوين $\text{Ag}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_n^+$ (حيث أن $n = 3$ or 5) .

هذا يعني إن جزيئات الماء الداخلة ضمن عملية التناسق قد جعلت قيمة ثابت التوازن الأول (k_1) أقل من قيمة ثابت التوازن الثاني (k_2)، وان العلاقة غير مطلقة حيث تدخل فيها عدة عوامل. فمثلا" عند تفاعل

أيونات البلاديوم Pd^{2+} مع الكلوريد في المحلول المائي بوجود $HClO_4$ (1M) فإن قيم ثوابت التوازن له كانت بالشكل الآتي :

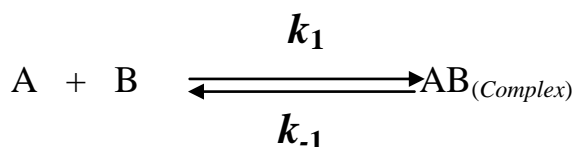
$$k_1 (7.59 \times 10^3) > k_2 (1.07 \times 10^3) > k_3 (1.51 \times 10^2) > k_4 (21.9) \text{ (Hartley et al., 1980) .}$$

استنادا إلى هذا كله، فإن عملية تكوين المعقدات الجزيئية تخضع إلى عدة توازنات معقدة، لأنها تكون غير مستقرة في المحلول وتتحلل وتتكون من جديد (Dewar and Lepely, 1961) .

2.3.1: تفاعلات تكوين المعقدات الجزيئية العكسية (المتوازنة)

Opposing reactions of Formation molecular complexes

وهي التفاعلات التي يمكن أن يتفاعل فيها ناتج (أو نواتج) التفاعل الكيميائي تحت ظروف التجربة نفسها لتكوين المواد المتفاعلة الأصلية، ويؤدي ذلك إلى انخفاض في سرعة التفاعل كلما ازداد تكوين الناتج، وفي آخر الأمر تنشأ حالة من التوازن الديناميكي، تتساوى فيها سرعة التفاعل في الاتجاهين الأمامي والعكسي وهذا ما يسمى بالتفاعلات العكسية، ويكتسب هذا النوع من التفاعلات أهمية قُصوى، إذ يمكن من خلالها الربط بين السلوك الحركي للتفاعل والخواص الترموديناميكية له. ومثال على هذا النوع من التفاعلات، التفاعل العكسي من الرتبة الأولى (Pseudo first-order reaction) والذي يمكن تمثيله كالاتي :



حيث إن k_1 و k_{-1} يمثلان ثابت معدل سرعة التفاعل في الاتجاه الأمامي والعكسي على التوالي.

إذا فرضنا بأن التركيز الابتدائي للمادة A هو (a) فإن (a - x) يمثل كمية الانخفاض بتركيز المادة A بمرور الزمن، وأن (a - x_e) هو مقدار الانخفاض الأقصى بتركيز المادة A عند حالة التوازن. وفي هذه الحالة تكون معادلة سرعة التفاعل هي محصلة معدل سرعة التفاعل في كلا الاتجاهين ويمكن التعبير عن ذلك بما يأتي :

$$-\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[x]}{dt} = k_1(a-x) - k_{-1}x \dots\dots\dots(3)$$

وتنخفض السرعة باستمرار في أثناء التفاعل إلى أن تصبح مساوية إلى الصفر تقريبا عند حالة التوازن وبذلك تصبح المعادلة أعلاه بالشكل الآتي :

$$0 = k_1(a - x_e) - k_{-1}x_e \dots\dots\dots(4)$$

ومن هاتين المعادلتين وبعد بعض الترتيبات الجبرية والتكامل نحصل على المعادلة النهائية الآتية :

$$\ln \frac{x_e}{x_e - x} = (k_1 + k_{-1})t \dots\dots\dots(5)$$

وعند رسم $\ln \frac{x_e}{x_e - x}$ مقابل الزمن، فإن الميل يساوي إلى $(k_1 + k_{-1})$. ولأجل تحديد قيم k_1 و k_{-1} فلا بد من وجود دراسة ثرموداينميكية للتفاعل ويتم ذلك عن طريق دراسة التوازن الكيميائي للتفاعلات العكسية واستخراج قيمة ثابت التوازن (K_{eq})، فالمعروف إن ثابت التوازن، في حالة استخدام تراكيز هو عبارة عن نسبة تراكيز المواد الناتجة إلى تراكيز المواد المتفاعلة عند حالة التوازن، ويمكن التعبير عن ذلك بالعلاقة الآتية :

$$K_{eq} = \frac{x_e}{a - x_e} \dots\dots\dots(6)$$

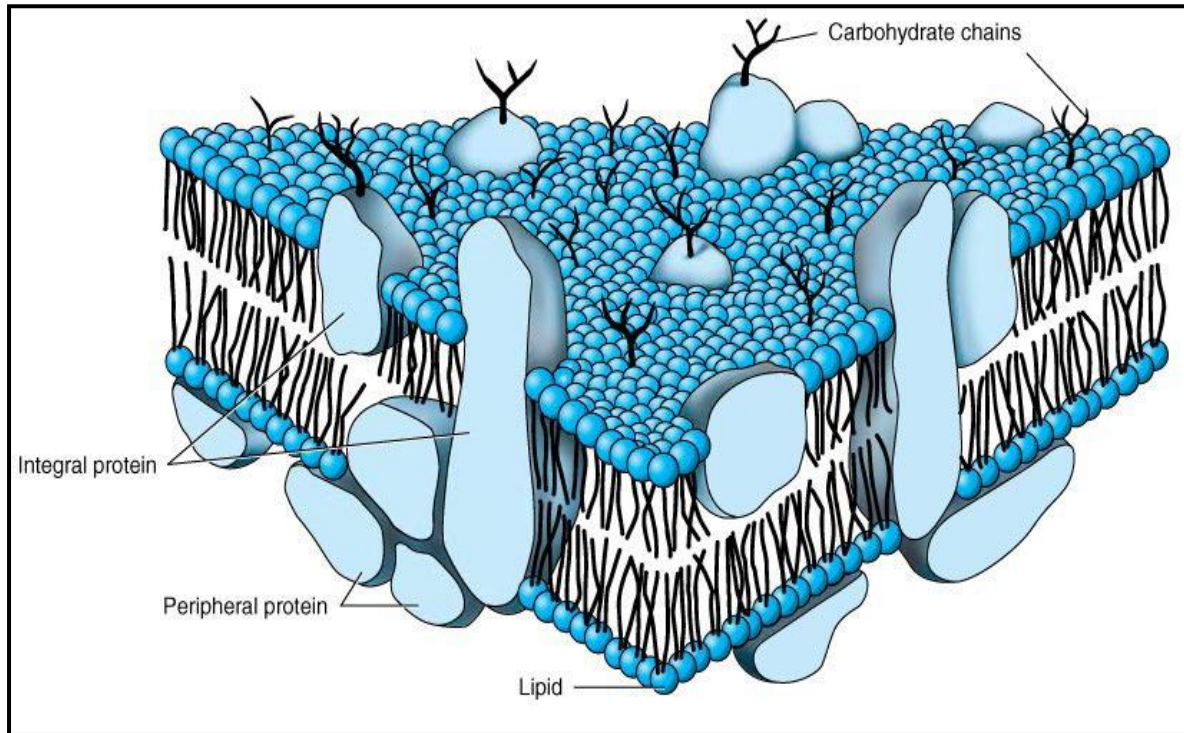
وعند مقارنة المعادلة (6) مع المعادلة (4) نجد أنّ :

$$K_{eq} = \frac{k_1}{k_{-1}} \dots\dots\dots(7)$$

وهكذا يمكن حساب كل من k_1 و k_{-1} بصورة منفصلة من خلال الجمع بين الدراستين الحركية والثرموداينميكية للتفاعل (Huston, 2001; Avery,1977) (الدباغ وعقراوي ، 1992).

4.1: تركيب الأغشية الحية Cellar membrane structure

إن الغشاء الداخلي للميتوكوندريا الواضح في الشكل (1-1) يتألف من طبقة ثنائية من الدهون الفوسفاتية (Phospho lipid bilayer)، تتكون من جزء غير قطبي يتمثل بالسلسلة الهيدروكربونية (والذي يمثل الذيل tail الكاره للماء hydrophobic) مرتبط مع جزء قطبي (والذي يمثل الرأس head المحب للماء hydrophilic). وعلى هذا الأساس، فإن الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يمتلك صفة ثنائية الألفة اتجاه الماء (Diphilic). وهذا يطابق الى حد كبير سلوك المذيلات (Micelles) في المحاليل المائية (Suhayl,2001 ; Luisi,1985).



شكل (1-2) : يوضح تركيب الأغشية الحية كطبقة ثنائية من الدهون الفوسفاتية

(Murray et al., 2003).

1.4.1: الجزيئات المصوبنة – المذيلات Micelles.

إن الجزيئات المصوبنة عبارة عن تجمعات جزيئية تتكون في المحاليل المائية، وكل جزء من هذه الجزيئات يتألف من جزء غير قطبي وجزء قطبي (Ali, 2005) يمثل الجزء الأهم الذي يتم على أساسه تقسيم المذيلات إلى ثلاثة مجاميع وكالاتي :

(1). المذيلات الأيونية **Ionic Micelles** : وتتضمن صنفين رئيسيين هما كالاتي :

(a). المذيلات الكاتونية (**cationic micelles**) : ويكون فيها الجزء المحب للماء (القطبي) حاملا لشحنة موجبة. مثال ذلك، أملاح الأمونيوم الثلاثية Alkyl Trimethyl ammonium salts

. cetyl Trimethyl ammonium bromide (CTAB)

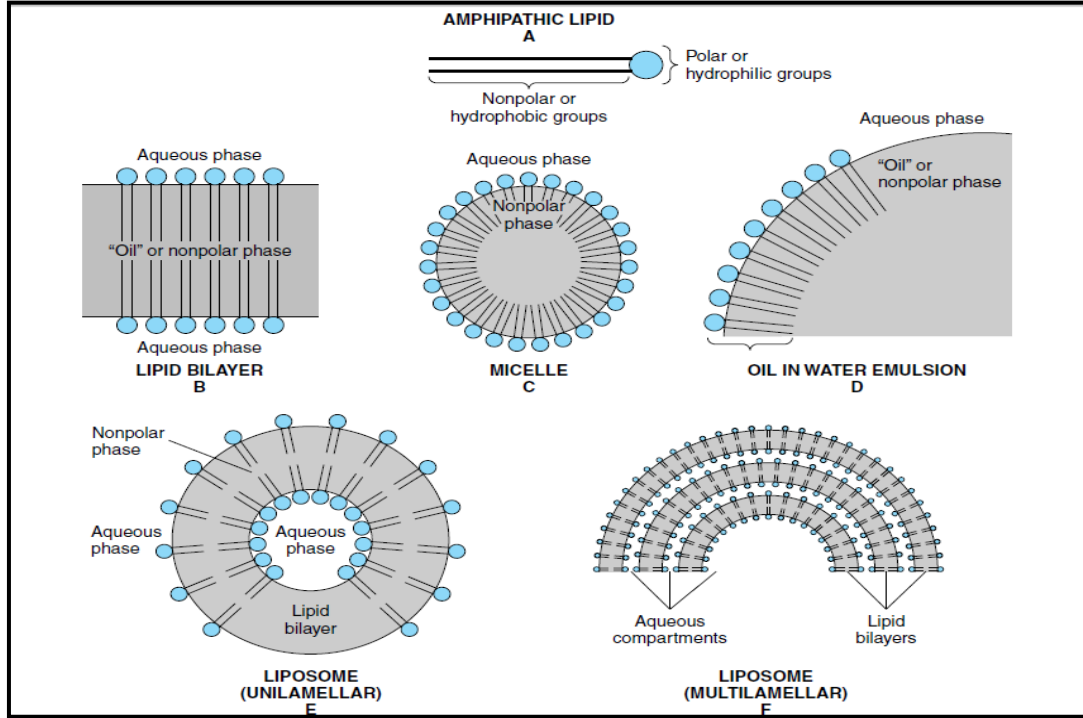
(b). المذيلات الأنيونية (**Anionic micelles**) : ويكون فيها الجزء المحب للماء (القطبي) حاملا لشحنة سالبة (فعال أنيونيا). ومثال ذلك، المركبات الحاوية على مجاميع الفوسفات، السلفات والكاربوكسيلات مثل (SDS, sodium dodecyl sulfate) .

(2). المذيلات غير الأيونية **Non Ionic Micelles** : وتكون هذه المذيلات غير مشحونة بشحنة معينة مثل، البولي أوكسي أثلين و Triton X-100 .

(3). المذيلات الأمفوتيرية أو المتعادلة **Amphoteric micelles**

وهي تلك المذيلات التي تحتوي على شحنتين مختلفتين في الوقت نفسه، وبذلك فإنها ستسلك سلوكا ثنائيا في المحاليل المختلفة. وتدعى هذه المذيلات بالمتعادلة الكترولنيا (**Zwitter ionic micelles**) ومثال ذلك الفوسفوتدايل كولين (الليثيين lecithin) والذي يحتوي على مجموعة الامونيوم الرباعية الحاملة للشحنة الموجبة ومجموعة الفوسفات الحاملة للشحنة السالبة .

يمكن توضيح تركيب الأغشية الفوسفاتية المصنعة والذي يماثل إلى حد كبير تركيب الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا كالاتي :



شكل (3-1) : يوضح تكوين الأغشية الفوسفاتية المصنعة كمذيلات ومحاليل غروية من الدهون الفوسفاتية (Murray et al., 2003) .

تتصرف المذيلات في التراكيز الواطئة لمحاليلها المائية كالكتروليت قوي وتظهر فيها الجزيئات بشكل أحادي (monomer) فقط، أما في التراكيز التي تزيد على التركيز الحرج لتكون المذيلات (critical micelles concentration c.m.c)، الذي يكون عبارة عن مدى معين من التركيز تبدأ عنده المذيلات بتكوين تجمعات (Aggregations)، فإنه سوف يحدث تجمع لهذه الجزيئات في المحاليل المائية بحيث تكون رؤوسها القطبية الى الخارج وسلاسلها الى مركز التجمع مكونة جزيئات الميسيل أو المذيلات (Fisher,1977) . ويختلف التركيز الحرج (c.m.c) من مذيل الى آخر، ويلاحظ بأنه عند هذا التركيز تكون الجزيئات الأحادية في حالة توازن مع التجمعات الجزيئية (المذيلات) ويمكن التعبير عن ذلك بالصيغة الآتية (Suhayl, 2001) :

c.m.c

$n(\text{monomer}) \longleftrightarrow \text{micelles}$

2.4.1: طاقة تكوين المذيلات .Energy of formation micelles

تتشكل المذيلات فقط عندما يكون تركيز السطحي أكبر من تركيز المذيل الحرج (CMC) ، وتكون درجة حرارة النظام أكبر من درجة حرارة مذيلات الحرجة ، أو درجة حرارة Krafft و يمكن فهم تكوين المذيلات باستخدام الديناميكا الحرارية ، يمكن أن تتشكل المذيلات تلقائيًا بسبب وجود توازن بين الأنتروبي والانتالبي في الماء ، و يكون التأثير الكارهة للماء هو القوة الدافعة لتشكيل المذيل ، على الرغم من أن تجميع جزيئات التفاعل بالسطح غير موافٍ من حيث كل من المحتوى الحراري و الانتروبي للنظام بتركيزات منخفضة للغاية من التفاعل بالسطح ، توجد المونومرات فقط في المحلول ، و مع زيادة تركيز الفاعل بالسطح ، يتم الوصول إلى نقطة يتم من خلالها التغلب على مساهمة الانتروبي غير المواتي ، من تجميع ذبول الكارهة للماء للجزيئات ، عن طريق زيادة في الانتروبيا بسبب إطلاق قذائف المحلول حول ذبول الفاعل بالسطح. عند هذه النقطة ، يجب فصل ذبول الدهون في جزء من السطحي عن الماء. وبالتالي فإنها تبدأ في تشكيل المذيلات بعبارات عامة ، و فوق CMC ، يكون فقدان الإنتروبي بسبب تجميع جزيئات التفاعل بالسطح أقل من الكسب في الإنتروبي عن طريق تحرير جزيئات الماء التي تم احتجازها في أصداف المذيبات لمونومرات التفاعل بالسطح (Nagarajan, 2000).

الفصل الثاني

المواد وطريقة العمل

Materials & Method

2.المواد وطريقة العمل Materials and Method.

1.2 :المواد Materials.

1.1.2 :الأجهزة و الأدوات المختبرية Laboratory equipments and Instruments.

جدول (1-2) : الأجهزة و الأدوات المختبرية المستعملة في الدراسة.

اسم الجهاز	الشركة المصنعة (المنشأ)
اسطوانة مدرجة Graduated Cylinder	Jlassco (India)
كأس زجاجية مدرجة (بيكر) Beaker	Jlassco (India)
جهاز التقطير Distillator	GFL (Germany)
جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Hitachi (Japan)
دورق مخروطي Flask Conical	Jlassco (India)
طاحونة كهربائية Electric grinder	(Japan)
قمع ترشيح Filter Funnel	Jlassco (India)
كفوف Latex gloves	Great glove (Malaysia)
محرك زجاجي Glass rod	Jlassco (India)
مسخن حراري Hot plate	Labtech (Korea)
ميزان الكتروني حساس Sensitive electronic balance	Mettler (Switzerland)
ورق ترشيح Filter papers	Germier (Germany)

2.1.2 :المواد الكيميائية Chemical materials.

جدول (2-2) : المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة.

اسم المادة	الشركة المصنعة (المنشأ)
دواء Candesartan cilexetil	(Turkey)
كحول الايثانول Ethanol	BDH (UK)
مادة SDS	BDH (UK)

2.2: طريقة العمل Method.

- 1- أخذت عينة الدواء من الصيدلية ، طحن الدواء في جهاز الطاحونة الكهربائية.
- 2- وضع 50 g من مسحوق الدواء في بيكر سعة 250 mL وأضيف 150 mL إيثانول.
- 3- سخن المزيج إلى 70 C^0 لمدة 60 min.
- 4- وضع فوق الدورق المخروطي القمع وبه ورقة الترشيح.
- 5- رشح المزيج ثم وضع الراشح في حمام ثلجي وعند تكون راسب أو بلورات في الدورق المخروطي رج الدورق المخروطي ثم رشح مرة أخرى بعد حك جدار الدورق تحت مستوى سطح السائل وذلك باستخدام المحرك الزجاجي وذلك لأن بلورات المادة النقية تعمل كنواة لتجمع باقي البلورات.
- 6- تم جمع المادة النقية وتجفيفها وتجهيزها لغرض قياس I.R spectrum.
- 7- حضر محلول مائي 0.001 M من الدواء وذلك بإذابة 0.153 g منه في 250 mL من الماء المقطر.
- 8- حضر محلول SDS 0.02 M وذلك بإذابة 0.58 g من SDS في 100 mL من الماء المقطر (هذا المحلول يستعمل كمحلول مرجعي عند قياس النفاذية).
- 9- حضر محلول مزيج القياس وذلك بإذابة 0.58 g من SDS في المحلول المحضر في خطوة 6 (هذا المحلول يستخدم مباشرة بعد تحضيره حيث يوضع في خلية القياس ويثبت الطول الموجي ثم تقاس الامتصاصية).
- 10- تم قياس الامتصاصية عند طول موجي ثابت للمحلول المحضر في خطوة 8 عند أزمان مختلفة.

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

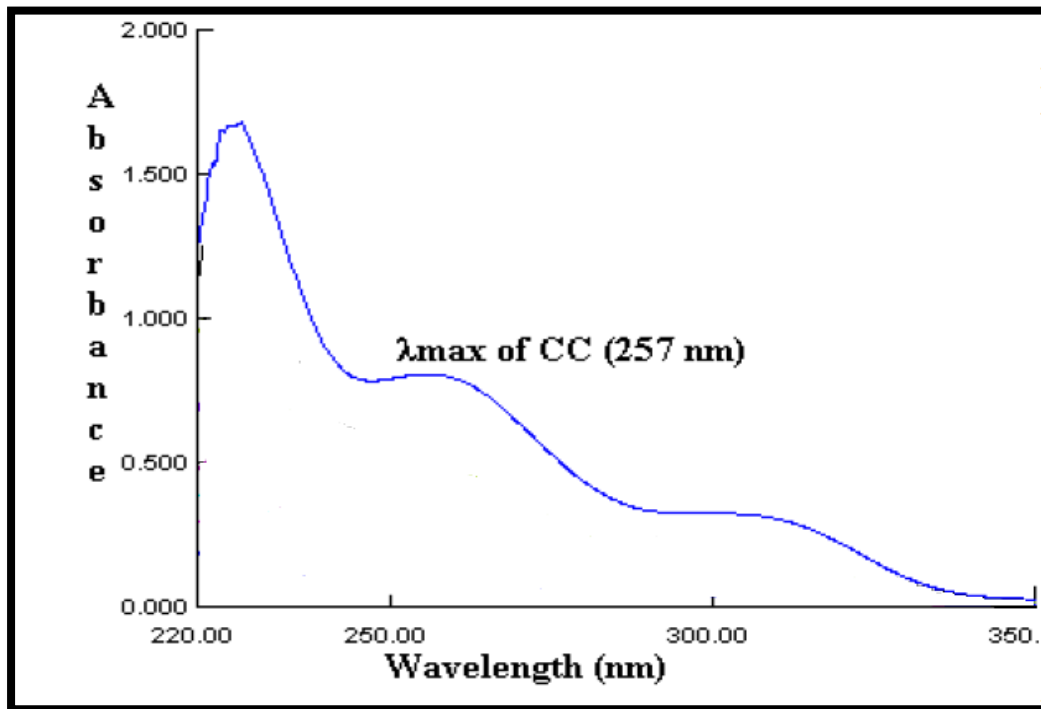
Results & Discussion

3 . النتائج والمناقشة Results and discussion

1.3: الخواص الطيفية لدواء Candesartan Cilexetil

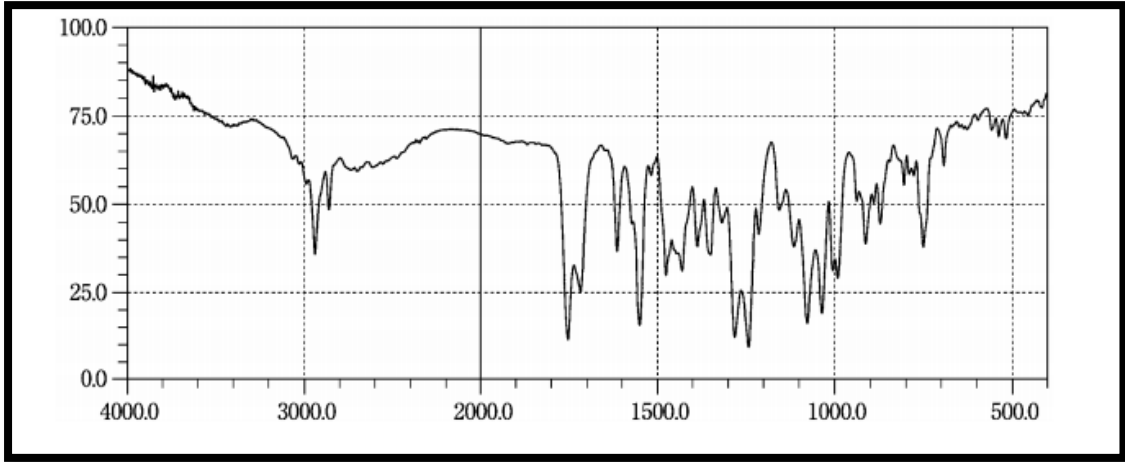
تم قياس الخواص الطيفية لمحلول الدواء بتركيز 0.001M وذلك لتحديد الطول الموجي الأعظم λ_{max} لغرض اعتماده في دراسة نفاذية الدواء إلى داخل تجمعات المذيلات إذ سجل λ_{max} عند 257 nm وهو مطابق لما جاء في (AL-Arfaj *et al.*, 2011) كما تم قياس الامتصاصية في محلول الدواء بنفس التركيز ولكن باستعمال الهكسان الحلقي كمذيب ووجد إن قيمة λ_{max} قد انخفضت إلى 349 nm إذ أدى تغيير المذيب إلى إزاحة الطول الموجي الأعظم إزاحة زرقاء .

المحلول المائي يمثل الوسط خارج المذيلات أما المحلول العضوي فيمثل الوسط داخل المذيلات وقد تم ملاحظة انخفاض قيمة الامتصاصية إضافة إلى انخفاض قيمة λ_{max} عند الانتقال من المحلول المائي إلى المحلول العضوي أي أن التأثير كان hypsochromic and hypo chromic .



شكل (1-3) UV spectrum of 0.001M Candesartan cilexetil

كما تم قياس I.R spectrum وجاء مطابق لما موجود في (Kamalakaran *et al.*,2013).



شكل (2-3) : I.R spectrum of Candesartan cilexetil

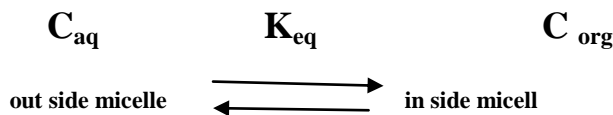
2.3: دراسة نفاذية محلول الدواء خلال SDS

تم دراسة نفاذية محلول الدواء خلال SDS والمستعمل كنظام مشابه للأنسجة الحية إذ أعطت النتائج التالية :

جدول (1-3): الامتصاصية و الزمن لنفاذية محلول Candesartan cilexetil في SDS.

Time/min									Wave length/ nm
120	100	80	60	40	30	20	10	1	257
1.351	1.383	1.437	1.459	1.502	1.537	1.585	1.615	1.744	

يلاحظ في دراسة النفاذية انخفاض قيمة الامتصاصية مع الزمن بسبب نفاذ الدواء من الوسط المائي خارج التجمعات الجزيئية للمذيلات إلى الوسط العضوي داخل تجمعات المذيلات ولغرض حساب التركيز المتبقي في الوسط المائي عند كل زمن يجب الأخذ بنظر الاعتبار حالة الاتزان التالية :



$$A_{\text{tot}} = A_{\text{aq}} + A_{\text{org}} \dots \dots \dots (3.1)$$

$$A_{\text{tot}} = \epsilon_{\text{aq}} C_{\text{aq}} + \epsilon_{\text{org}} [C_{\text{initial}} - C_{\text{aq}}] \dots \dots \dots (3.2)$$

$$A_{\text{tot}} = 68673.47 C_{\text{aq}} + 38571.43 [C_{\text{initial}} - C_{\text{aq}}] \dots \dots \dots (3.3)$$

$$A_{\text{tot}} - 0.378 = 30102.04 C_{\text{aq}} \dots \dots \dots (3.4)$$

جدول (2-3): تركيز الدواء في الوسط المائي والعضوي مع الزمن.

Time/min	$C_{\text{aq}}/10^{-3} \text{ M}$	$C_{\text{org}}/10^{-3} \text{ M}$	Xe/(Xe-X)	Ln [Xe/(Xe-X)]
1	0.883661	0.096339	1.150259	0.139987
10	0.787322	0.192678	1.353658	0.302811
20	0.687661	0.292339	1.656716	0.504838
30	0.627864	0.352136	1.913793	0.649087
40	0.511593	0.468407	2.740741	1.008228
60	0.435186	0.544814	3.827586	1.342234
80	0.362102	0.617898	6.166666	1.819158
100	0.315593	0.664407	10.09091	2.311635
120	0.242508	0.737492	×	×

من معادلة التفاعلات العكسية من المرتبة الأولى

$$t = 1 / (k_1 + k_{-1}) \text{ Ln } [Xe / (Xe - X)] \dots \dots \dots (3.5)$$

$$k_{\text{eq}} = X_{\text{eq}} / (a - X_{\text{eq}}) \dots \dots \dots (3.6)$$

ومن رسم العلاقة بين Ln [Xe/(Xe-X)] مع الزمن نحصل على خط مستقيم ميله يساوي $(k_1 + k_{-1})$:

$$\text{Slop} = 0.022$$

Results & Discussion

So: $k_1+k_{-1} = 0.022 \text{ Sec}^{-1} \dots\dots(3. 7)$

$K_{eq} = k_1/k_{-1} = 3.04109 \dots\dots\dots(3. 8)$

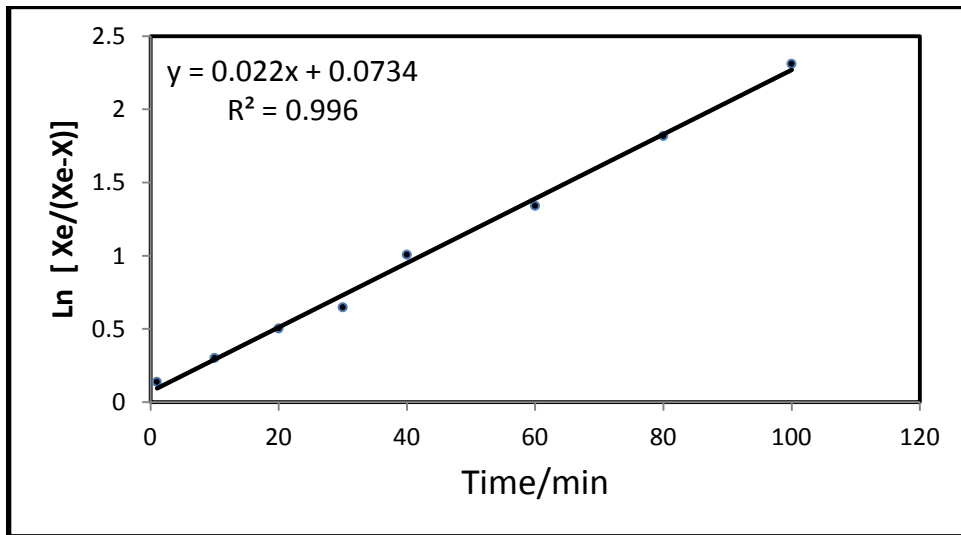
$K_1 = 0.016556 = 16.56 * 10^{-3} \text{ Sec}^{-1}$

$K_{-1} = 0.005444 = 5.4 * 10^{-3} \text{ Sec}^{-1}$

$t_{0.5} = 31.5 \text{ min} = 0.00875 \text{ hr}$

$\Delta G^\circ = -RT \text{ Ln } K_{eq}$

$\Delta G^\circ = -2.8667 \text{ K J mol}^{-1}$



شكل (3-3): العلاقة بين Ln [Xe/(Xe-X)] مع الزمن لنفاذية الدواء داخل SDS.

يلاحظ أن نفاذ الدواء إلى داخل التجمعات الجزيئية للمذيلات عملية تتم بوقت قصير كما إن التفاعل تلقائي كون قيمة دالة التلقائية كانت قيمة سالبة.

المصادر

References

المصادر العربية :

- آل آدم ، كوركيس عبد .(1983). تكنولوجيا وكيمياء البوليمرات ، دار الكتاب للطباعة والنشر، جامعة البصرة.ص31. العراق.
- الجلبي ، قصي عبد القادر.(1991). الأحماض النووية ، دار الحكمة للطباعة والنشر،جامعة الموصل.ص 57. العراق.
- الدباغ ، عبد المجيد محمد و بنان أحمد عقراوي.(1992).الحركيات والكيمياء الكهربائية ، مديرية دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل. ص 640 – 625. العراق.
- علي ، لطيف حميد و عماد عبد القادر الدبوني.(1986). النفط ، دار الحكمة للطباعة والنشر، جامعة الموصل، ص308. العراق.

المصادر الأجنبية :

- Ali, A. M. (2005).** Wiener polynomials of generalized distance in graphs. M. Sci. Thesis, Mosul University. H. A. Bent, J. Am. Soc., (vol 68), (pp. : 588), (1968) .
- Al-Arfaj, N. A., Al-Onazi, W. A., & El-Brashy, A. M. (2011).** Spectrophotometric determination of candesartan cilexetil in presence of its alkaline induced degradation product. Asian Journal of Chemistry, 23(4), 1696.
- Al-Mtaiwti, S. M. (2004).** “The use of charge transfer complex formation reaction in the spectrophotometric determination of some amines and drug compounds” (Doctoral dissertation, PhD. thesis. Mosul University, Iraq).
- Al-Sharook, M. (2002).** Use bromanil as a new pi-acceptor for the spectrophotometric determination of amino acid, albumin and some drugs compounds (Doctoral dissertation, Ph. D. Thesis, Mosul University).
- Avery, H.E. (1977).** “ Basic Reaction Kinetic and Mechanisms ”, The Macmillan Press Ltd, (U.S.A), (pp. : 50, 91, 133).
- Bjerrum, N. J. Am. Soc. (1980).** (vol 46), (pp. : 381).
- Chang, R. (1981).** Physical chemistry with applications to biological systems, Macmillan Publishing Company. New York T. Dziembowska, E. Jagodzinska, Z. Rozwadowski and M. Kotfica, J. of Molecular . Struct., (vol 598), (pp. : 229), (2001)
- Change, R. (1989).** “ Chemistry ”, 3rd Ed. McGraw-Hill Publishing , London, (pp. : 397), (1989) .
- Dewar, M. J. and Lepley, A. R. (1961).** π -Complexes. I. Charge Transfer Spectra of π -Complexes Formed by Trinitrobenzene with Polycyclic Aromatic

- Compounds1. Journal of the American Chemical. Society, 83(22), 4560-4563.
- Fisher, L.R. ; J. Am. Soc. (1977).** (vol 1), (pp. : 25-33).
- Foster,D. (1989)** . “ Organic charge transfer complexes ” 4th Ed., Academic press, New York , (pp. : 2).
- Hartley, F. R., Burgess, C. and Alcock, R. M. (1980).** Solution equilibria. E. Horwood. 1st Ed., ELLIS Horwood Limited, England, (pp. : 45, 122).
- Huston, P. L. (2001).** “ Chemical Kinetics and Reaction Dynamics ”, Mc Graw-Hill International Ed. Singapore,(pp. : 66,78,88).
- <https://www.webteb.com/drug>.
- Ibrahim, . N.J.K. (1998)** . M. Sc. Thesis, Mosul University.
- Kamalakkannan, V., Puratchikody, A., and Ramanathan, L. (2013).** Development and characterization of controlled release polar lipid microparticles of candesartan cilexetil by solid dispersion. Research in pharmaceutical sciences, 8(2), 125.
- Luisi, P.L. ; J. Am. Soc. (1985)** . (vol 24,6),(pp. :439).
- Mulliken, R.S. J. Am. Soc., (1950).** (vol 72), (pp. : 600).
- Mulliken, R. S. J. phys.(1952).** chem.,(vol 801),(pp. :56).
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2003).** a LANGE medical book. Harper’s Illustrated Biochemistry. 26th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. (pp. : 51,65,87,89,92,94,95,96,97, 244,258).

Patti, S. (1952). “The chemistry of Quinoid compounds” (part 2), An Inter Science publication, London , (pp. : 258).

Selah, E.S. Ph. D. (2000) . Thesis, Mosul University.

Suhayl , F. Sh. (2001). ph.D. Thesis, University of Baghdad.

Yoder, C. H. J.(1677). Am. Soc., (vol 54), (pp. : 402).

Summary

The current study aimed to measure the spectral properties of the Candesartan Cilexetil solution at a concentration of 0.001M to determine the maximum wavelength of λ_{\max} for the purpose of its adoption in the study of the permeability of the drug into the solute groups. The λ_{\max} was recorded at 257 nm. The absorption in the drug solution was measured with the same concentration using cyclohexane as a solvent. λ_{\max} decreased to 349 nm as the change of solvent to the largest wavelength shift was a blue shift and the IR spectrum was measured as indicated in the results.

The permeability of the drug solution was studied during SDS and used as a similar system for living tissue. During this study, it was observed that the absorption value was reduced over time due to the drug's penetration from the water medium outside the molecular assemblies of the solvents to the organic medium within the solute assemblies.

The results of the study showed that the effect of the drug into the molecular assemblies of the solvents is a short process and the interaction is automatic because the value of the automatic function was negative.

**Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
AL-Qadisiya University
College of Science**



Study of Candesartan Cilexetil Permeability Within Molecular SDS Complexes as Alternative Systems of Living Membranes.

A Search

**Submitted to Council of The College of Science - University Al-
Qadisiyah as Partial Fulfillment of The Requirements for the
Degree of bachelor of Science in Chemistry.**

By

Afrah Hussein Ali

Supervised by

Assist. Prof. Dr. Oraas Adnan Hatem Al- Abadi

1440 H.

2019 G.