

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الوادي

كلية العلوم والتكنولوجيا
مذكرة تخرج لنيل شهادة

ليسانس أكاديمي

مجال: علوم المادة

فرع: الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد:

- وصال شنوف

- عائشة دبار

الموضوع

دراسة السلوك الكهروكيميائي لبعض المضادات الحيوية

الأستاذ المؤطر: ربيعي عبد الكريم

2013/2012م

شكر و عرفان

قال تعالى : ﴿ وإذ تأذن ربكم لئن شكرتم لأزيدنكم ﴾ سورة إبراهيم، الآية 07 .

ربي أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت علي

الثناء والشكر لله أولاً، الذي وفقنا لإنجاز هذا العمل المتواضع

ومن منطلق قوله تعالى: ﴿ ولا تنسوا الفضل بينكم ﴾ سورة البقرة، الآية 237 .

نتقدم بالشكر الجزيل للأستاذ المشرف " ربيعي عبد الكريم" على ما قدمه لنا من توجيهات سديدة لإنارة هذا البحث وإثرائه والذي كان بحرا للجود والكرم ورمزا للعطاء

كما نتقدم بخالص شكرنا وعظيم امتناننا إلى كل من تحمل معنا أعباء ومشاق هذا البحث المتواضع

✓ كل أساتذة وعمال جامعة الوادي عامة ، وكلية العلوم خاصة
✓ كل الأساتذة الذين قدموا لنا يد العون: شمسه أحمد خليفة، حمد إبراهيم
والتهامي العايش.

وفي الأخير نتقدم بالشكر وفائق التقدير والإحترام إلى كل من سعى إلى إثمار هذا الجهد

بمجموعة البحث

الفهرس

5.....مقدمة عامة

الفصل الأول

6.....1. I. المقدمة

7.....2.I. تعريف المضادات الحيوية

8.....3.I. نبذة تاريخية عن المضادات الحيوية

9.....4.I. تسمية المضادات الحيوية

9.....1.4.I. البنية الكيميائية

10.....5.I. خصائص المضادات الحيوية

11.....6.I. تصنيف المضادات الحيوية

11.....1.6.I. التصنيف حسب البنية الكيميائية

11.....1.1.6.I. بيتا لاكتامين β -Lactamine

12.....2.1.6.I. البنسيلينات

14.....3.1.6.I. السيفالوسبورينات

15.....4.1.6.I. بيتا لاكتام β -lactame أخرى

16.....2.6.I. المضادات الحيوية متعددة البيتيند

17.....3.6.I. المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية Aminoglycosidique

19.....4.6.I. المضادات الحيوية الحلقية الكبيرة Macrocycliques

21.....5.6.I. المضادات الحيوية الكينونية Quinoniques

22.....6.6.I. المضادات الحيوية ذات النواة العطرية

23.....7 I. التصنيف حسب الشحنة الكهربائية

مراجع الفصل الأول

الفصل الثاني

26.....1.II. المقدمة

26.....2.II. العوامل التي ساهمت في ظهور التقنية الكهروكيميائية

26.....1.2.II. التحديات و النقائص التي واجهت استخدام الطرق التقليدية

27.....2.2.II. مزايا الطرق الكهروكيميائية التحليلية

27.....3.2.II. المواد التي يمكن دراستها كهروكيميائيا

- 28.....3.II الطرق الكهروكيميائية.....
- 28.....4.II أسس دراسة الفولطأمبيرومتريية للمضادات الحيوية.....
- 28.....1.4.II التقنية الفولطأمبيرومتريية الحلقية.....
- مراجع الفصل الثاني

الفصل الثالث

- 31.....1.III المواد والأجهزة المستعملة.....
- 31.....1.1.III المواد الكيميائية المستعملة.....
- 31.....2.1.III الأجهزة المستخدمة.....

الفصل الرابع

- 371.IV النتائج و المناقشة.....
- 41.....2.IV دراسة إستقرارية المركبات المدرسة.....

الخاتمة

الملخص

فهرس الأشكال

| الصفحة | الشكل |
|---------------------|--|
| الفصل الأول | |
| 7 | الشكل (I. 1) : تأثير المضادات الحيوية على الخلايا المستهدفة..... |
| 9 | الشكل (I. 2) : التراسيكلين (Tétracycline) |
| 9 | الشكل (I. 3) : الكلورامفينيكول (Choramphenicol) |
| 11 | الشكل (I. 4) : حلقة B- لاكتام |
| 11 | الشكل (I. 5) : نواة البنسلين |
| 13 | الشكل (I. 6) : التركيب الكيميائي للبنسيلينات الطبيعية والنصف مصنعة |
| 13 | الشكل (I. 7) : نواة السيفالوسبورين |
| 15 | الشكل (I. 8) : أمثلة عن سيفالوسبورينات وبيتا لاكتام أخرى |
| 16 | الشكل (I. 9) : أمثلة عن المضادات الحيوية متعددة البيتيد |
| 17 | الشكل (I. 10) : المضادات الحيوية الامينو غليكوزيدية |
| 19 | الشكل (I. 11) : المضادات الحيوية الماكرولولية الابولينية |
| 19 | الشكل (I. 12) : المضادات الحيوية الماكرولولية البولينية |
| 20 | الشكل (I. 13) : المضادات الحيوية الكينونية |
| 21 | الشكل (I. 14) : المضادات الحيوية ذات النواة العطرية |
| الفصل الثاني | |
| 27 | الشكل (II. 1) : المقادير الأساسية لمنحنى الفولطأمبيرومتري |
| 28 | الشكل (II. 2) : مخطط بياني مفصل للمنحنى $f(E)$ = لانقال |
| 29 | الشكل (II. 3) : منحنيات الفولطأمبيرومتري الحلقى لـ : (أ) |
| 30 | الشكل (II. 4) : منحنى الفولطأمبيرومتري الحلقى بدلالة سرعة المسح |

الفصل الثالث

- 32 الشكل (1.III) : يوضح المكونات الأساسية لجهاز (PGZ301,VOLTALAB 40)
- 32 الشكل (2.III) : التركيب التجريبي للأجهزة المستعملة في الفولطأمبيرومتر الحلقى

فهرس المنحنيات

| المنحنيات | الصفحة |
|---|--------|
| الفصل الثالث | |
| المنحنى (III . 1) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للكهروليت | 33 |
| الفصل الرابع | |
| المنحنى (IV . 1) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب I | 34 |
| المنحنى (IV . 2) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب II | 35 |
| المنحنى (IV . 3) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب III | 36 |
| المنحنى (IV . 4) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب IV | 37 |
| المنحنى (IV . 5) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب I بعد المسح مرتين | 38 |
| المنحنى (IV . 6) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب II بعد المسح مرتين | 39 |
| المنحنى (IV . 7) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب III بعد المسح مرتين | 40 |
| المنحنى (IV . 8) : المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب IV بعد المسح مرتين | 41 |

فهرس الجداول

| الصفحة | الجدول |
|---------------------|---|
| الفصل الأول | |
| 10 | الجدول (I. 1) : أمثلة عن مضادات حيوية متعددة النشاط |
| 23 | الجدول (I. 2) : تصنيف المضادات الحيوية تبعا لعدة معايير |
| الفصل الثالث | |
| 31 | الجدول (III. 1) : بعض خصائص المركبات المدروسة |
| الفصل الرابع | |
| 35 | الجدول (IV . 1) : قيم الكمون والتيار للمركب I |
| 36 | الجدول (IV . 2) : قيم الكمون والتيار للمركب II |
| 40 | الجدول (IV . 3) : قيم الكمون والتيار للمركب III |
| 38 | الجدول (IV . 4) : قيم الكمون والتيار للمركب IV |

الملخص :

الهدف من بحثنا هذا دراسة السلوك الكهروكيميائي لبعض المضادات الحيوية لمعرفة كمونات الأكسدة والإرجاع والتي تعكس سلوك وآلية تفاعل هذه المركبات في بعض الأوساط على سبيل المثال الوسط المدروس وهو وسط حمضي .

أظهرت النتائج أن المركب II (Spiramycine) كان كمون أكسدته وإرجاعه أكبر من المركبات الأخرى المدروسة حيث يقدر كمون أكسدته (1.343) وكموني إرجاعه (0.1285/0.4055).

من خلال النتائج التي توصلنا إليها نستنتج أن السلوك الكهروكيميائي للمضادات الحيوية يختلف من حيث كمونات الأكسدة والإرجاع من مركب إلى آخر.

Résumé :

L'objectif de notre exposé est étudié la conductibilité électrochimique de certains antibiotiques pour connaître le potentiel d'oxydation et la réduction qui reflète la conduite et automatisme agitateur de ces composés dans certain milieu par exemple le milieu étudié est acide .

Les résultats obtenues que le composé II (Spiromycine) son potentiel d'oxydation est (1.343) et son potentiel de réduction (0.4055/ 0.1285) plus grand que les autres composés .

On conclut que la conductibilité électrochimique des antibiotiques de potentiel d'oxydation et de réduction se diffère d'un composé à un autre.

1. I. المقدمة

المضادات الحيوية هي عقاقير فعالة تتشكل بواسطة الكائنات الدقيقة (microorganismes) أكتشفت في حدود أواخر الثلاثينيات من القرن العشرين، وكانت أولى حالات إستعمال المضادات الحيوية على نطاق واسع خلال الحرب العالمية الأولى مع البنسلين^[1]. و منذ ذاك إلى يومنا هذا تطورت أهمية هذه المركبات و ازدادت أهميتها في مختلف المجالات العلاجية، ونتيجة الدراسات العديدة إزداد عدد المضادات الحيوية المكتشفة سنة بعد سنة، ومصادرها من كائنات دقيقة، نباتات، حيوانات، وأخرى مصنعة أو نصف مصنعة^[2]. كما تتنوع المضادات الحيوية من حيث تراكيبها الجزيئية، إذ نجد الآلاف من المضادات الحيوية ذات البنيات المختلفة، والتي تنتمي إلى عائلات أو مجاميع عديدة من المركبات الكيميائية^[3]. أضف إلى هذا التنوع تعدد آليات عملها وكيفيات قيامها بتخريب الأنظمة الحيوية في الكائنات المستهدفة. كل هذا التنوع الذي ما فتئ يتسع عبر السنوات استدعي خلق أدوات تصنيفية لجمع هذه الجزيئات في عائلات، وتحت عائلات ومجموعات وفق عدة مواصفات وذلك بغرض ترتيبها وتسهيل الدراسات عليها وكذا إستعمالاتها. في النصف الثاني من القرن الماضي ظهرت حالات من المقاومة عند العوامل الممرضة تجاه العديد من المضادات الحيوية، وأخذت تزداد حدتها وإنتشارها في كل بقاع العالم نتيجة الإستعمالات الخاطئة والمفرطة له^[4,3].

2.I تعريف المضادات الحيوية:

مضاد حيوي = Antibiotique كلمة ذات أصل يوناني تتكوّن من شقين:

Anti : ضد (contre).

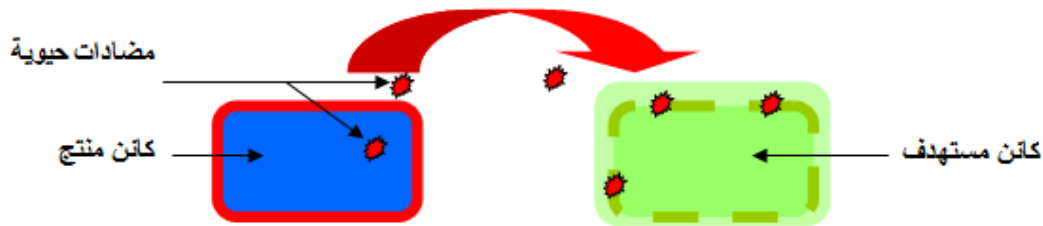
Bios : حياة (vie).

المصطلح Antibiotique مشتق من Antibios المستعمل من طرف Vuillemin سنة 1889م للأشارة إلى ظاهرة المقاومة ضد الكائنات الدقيقة، ثم في حوالي سنة 1940م طور Waksman المصطلح وعرفه كالتالي :

"مركبات كيميائية طبيعية منتجة من طرف عضيات مجهرية و التي لها القدرة على تثبيط النمو و حتى قتل كائنات مجهرية أخرى و ذلك بتراكيز ضعيفة".

هذا التعريف يشمل المضادات الحيوية المنتجة طبيعيا فقط و يهمل المضادات الحيوية المصنعة، كما أنه اعتبر المضادات الحيوية منتجة فقط من طرف عضيات مجهرية، لكن نعلم اليوم أن المضادات الحيوية تنتج كذلك من قبل كائنات عليا (نباتات و حيوانات)^[2]. يمكن تعريف المضادات الحيوية كما يلي:

هي نواتج أيضية لبعض الأحياء الدقيقة (بكتيريا، فطريات، أكتينومييسات، إلخ...) ^[5], أو الكائنات العليا (نباتات خاصة) أو أيضا مركبات كيميائية نصف مصنعة أو مصنعة^[2], ولها القدرة على قتل أو تثبيط كائنات مجهرية بتراكيز معينة (غالبا قليلة)، و هي ذات سمية اختيارية بحيث تكون ضارة للعامل الممرض و غير ضارة أو قليلة الضرر للعائل^[6,5].



الشكل (1.I): تأثير المضادات الحيوية على الخلايا المستهدفة.

3.I. نبذة تاريخية عن المضادات الحيوية:

منذ حوالي 1500 سنة قبل الميلاد و في الآثار الطبية المصرية و الصينية القديمة وصف استخدام المواد المتعفنة و المتخمرة لعلاج الجروح و الأورام الخارجية.

في العام 1874 لاحظ العالم الإنجليزي Williams Roberts ظاهرة التضاد بين الفطريات والبكتيريا، كما لاحظ أن عفن *Penicillium glucocum* يعطي مناعة ضد الأمراض البكتيرية. و اكتشف بعد ذلك كل من Louis Pasteur و جوليس فرانكوز جيوربت سنة 1877م أن تلوين مزرعة الجمره ببكتيريا العفن الجوي يثبط نموها، و خلص العالمين أن هذا الاكتشاف من الممكن أن يؤدي إلى تطبيقات علاجية^[1].

كما توصل العالم الألماني Ehrlich إلى ملاحظة التثبيط الذي تحدثه بكتيريا رمية المعيشة *Pseudomonas aeruginosa* والتي لها القدرة على إيقاف نمو البكتيريا المسببة للجمرة الخبيثة، وثبت أنذاك إنتاج مادة piocyanine كمادة مثبطة من قبل البكتيريا، لكن لم يستعمل هذا المركب في علاج الأمراض لحد الآن^[1].

في العام 1897م لاحظ Emile Duchesne ميزة قتل البكتيريا لدى بعض التعففات و في حوالي 1900م عزل Rudolf Von Emmerich مادة pyocyanase التي تهدم تجريبيا جراثيم الكوليرا و الدفتيريا، غير أنه اكتشف أنها غير فعالة في علاج هذه الأمراض.

سنة 1909م اكتشفت مادة Salvarson 606 التي تعد أحد مشتقات الأرسين و لديها نشاط منقوي ضد البكتيريا اللولبية (*Spirochètes*) المسؤولة عن الزهري، و بقيت هذه المادة هي العلاج الوحيد لهذا المرض حتى الأربعينيات ثم استبدلت بالبنسلين المكتشف من طرف Alexander Fleming سنة 1928م^[2].

في عام 1935م تمكن العالم Damogk من تحضير مادة أطلق عليها protosile ضد الأمراض البكتيرية، و اكتشف بأنها تتحول في جسم الإنسان إلى مركبين أحدهما مركب البرونتوسيل أما الآخر فانه ذو تأثير على نمو الجراثيم، وبذلك بدأت الدراسات لتخليق مركبات مشتقات السلفاناميد الذي له دور تثبيطي أساسي و أستعمل في العلاج حضرت لحد اليوم مركبات كثيرة مشتقة من السلفاناميدات و ذلك بطرق كيميائية عن طريق إضافة جذور كيميائية إلى نواة السلفاناميدات.

وتواصلت الأبحاث إلى أن تمكن Flory و Chain سنة 1940م من عزل و تنقية المادة المثبطة "البنسلين" التي ينتجها فطر *Penicillium notatum*^[1].

هناك تاريخان آخران مهمان في اكتشاف المضادات الحيوية هما سنة 1993م، حيث أكد Dubos وجود عضيات مجهرية في التربة و إنتاجها للمضادات الحيوية (*Bacillus brevis*) تنتج مادة الـ

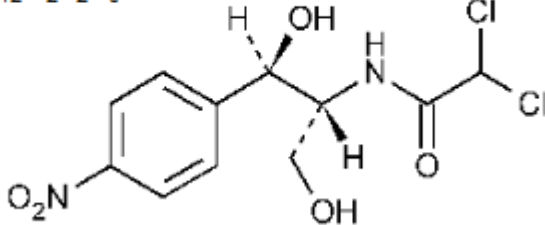
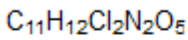
(Tyrothricine)، و سنة 1944م حيث اكتشف Waksman و Shatz الستربتوميسين وكانت بداية ظهور المضادات الحيوية المنتجة من طرف الأكتينومييسات^[18].

4.I تسمية المضادات الحيوية:

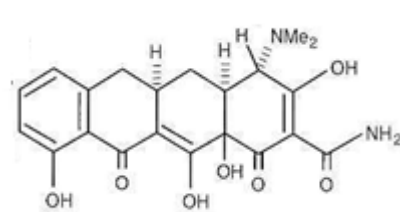
إصطلاحات المواد الكيميائية طويلة جدا و لا توجد أي قاعدة اصطلاحية تضع ضوابط لمصطلحات المضادات الحيوية، إلا أنه غالبا ما يؤخذ في الحسبان في تسمية جزيئة أصلية ما، المعايير التالية: العضوية المنتجة لها، البنية الكيميائية، تأثيرها البيولوجي،... الخ. غياب ضوابط محددة في التسمية أدى إلى تعدد التسميات لنفس المضاد الحيوي، و لهذا نجد نفس المضاد الحيوي يكتشف من طرف باحثين مختلفين و أحيانا يعزل من عضيات متعددة فيحصل على تسميات مختلفة، مثل: Rubomycine، Rubidomycine، Daunorubicine، Daunomycine التي تمثل نفس الجزيئة وكذلك الحال بالنسبة لـ Lévorine، Hamycine، Trichomycine و Candicine. يضاف إلى ذلك الاختلاف في التسميات التجارية لنفس المضاد الحيوي^[19]. الأسس المستعملة في اشتقاق تسمية المضادات الحيوية هي:

1.4.I البنية الكيميائية:

مثل: Valinomycine لاحتوائه على الحمض الأميني فالين.
Tétracycline لاحتوائه على أربع حلقات^[19].
Chloramphenicol لاحتوائه على الكلور و نواة الفينيل.
Thiostrepton و Thiolutine لاحتوائهما على الكبريت^[19].



Nitrobenzene



الشكل (2.I): التتراسيكلين (Tétracycline)

الشكل (3.I): الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)

5.I. خصائص المضادات الحيوية:

المضادات الحيوية المستعملة في المجال الطبي يجب أن تتوفر على الخصائص التالية:
 للمضاد الحيوي فعالية مضادة للبكتيريا (Antibactérien) أو مضادة للفطريات (Antifongique) أو
 مضادة للفيروسات (Antiviraux) أو مضادة للطفيليات (Antiparasitaire)، و يمكن أن تكون المضادات
 الحيوية متعددة التأثير كما في الجدول التالي:

الجدول (1.I): أمثلة عن مضادات حيوية متعددة النشاط.

| المضاد الحيوي | نمط العمل (النشاط) |
|-----------------|--|
| Adriamycine | مضاد للسرطان – مضاد للبكتيريا (غرام+، غرام-) |
| Chloramphénicol | مضاد بكتيري (غرام+، غرام-) |
| Erytromycine | مضاد بكتيري (غرام+)، البكتيريا المخاطية و مضاد فيروسي |
| Métronidzole | مضاد بكتيري (بكتيريا لا هوائية و البكتيريا المخاطية)، مضاد للطفيليات (trichomonas, amibiose) |
| Mitomycine c | مضاد بكتيري (غرام+ و غرام) و البكتيريا المخاطية، مضاد فيروسي، مضاد للورم |
| Tétracyclines | مضاد بكتيري (غرام+، غرام-) و مضاد للورم |
| Rifamycines | مضاد بكتيري (غرام+) و البكتيريا المخاطية مضاد فيروسي |

6.I. تصنيف المضادات الحيوية :

تصنف المضادات الحيوية إلى عائلات، تحت عائلات و أفواج، حيث تملك كل منها خواص قريبة أو متماثلة في: الطبيعة الكيميائية، آلية العمل على المستوى الجزيئي، نمط النشاط، الأصل، الخ...^[3].

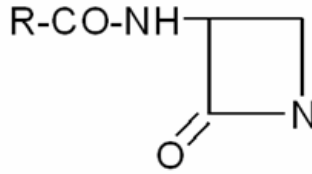
1.6.I. التصنيف حسب البنية الكيميائية:

انطلاقا من البنية الكيميائية التي هي غالبا معقدة و ذات طبيعة متنوعة تصنف المضادات
 الحيوية إلى^[10]:

1.1.6.I. بتا لاكتامين β -Lactamine :

سميت كذلك لاحتوائها على حلقة β -Lactame و هذه العائلة تشمل :

- البنسيلينات Pénicillines
- السيفالوسبورينات Céphalosporines
- بيتا لاكتام أخرى

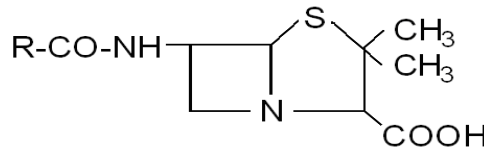


حلقة β - لاكتام

الشكل (4.I): حلقة β -لاكتام

2.1.6.I. البنسيلينات:

تحتوي على نواة فعالة مكونة من حلقتين، حلقة β -lactame و حلقة Tiazolidine.



الشكل (5.I): نواة البنسلين

و يعتبر البنسيلين G هو البنسيلين الأصلي المفرز من طرف *Penicillium notatum* وهو ذو نشاط طيفي محدود يؤثر على البكتيريا موجبة الغرام، لأنه حساس لإنزيمات الـ *Pénicillinases* المنتجة من طرف بكتيريا *Staphylocoque* و العصيات سالبة الغرام المقاومة طبيعياً له، و يخرب أيضاً بالأحماض المعدية، لهذا لا يؤثر عن طريق البلع. انطلاقاً من البنسيلين G يمكن تخليق عدة بنسيلينات أكثر فعالية و ذلك بتغيير السلسلة الجانبية للبنسيلين الأصلي (PG) فتم الحصول على البنسيلينات التالية:

أ- البنسيلين V: يسمى *phenoxy-methyl-pénicilline*، لديه نفس خواص البنسيلين G إلا أنه مقاوم للأحماض المعدية.

ب- البنسيلين M: هي مركبات نصف مصنعة مقاومة لنشاط البنسيليناز المنتج من طرف Staphylocoque و منها: pénicilline-isoxazolyl-methialline.

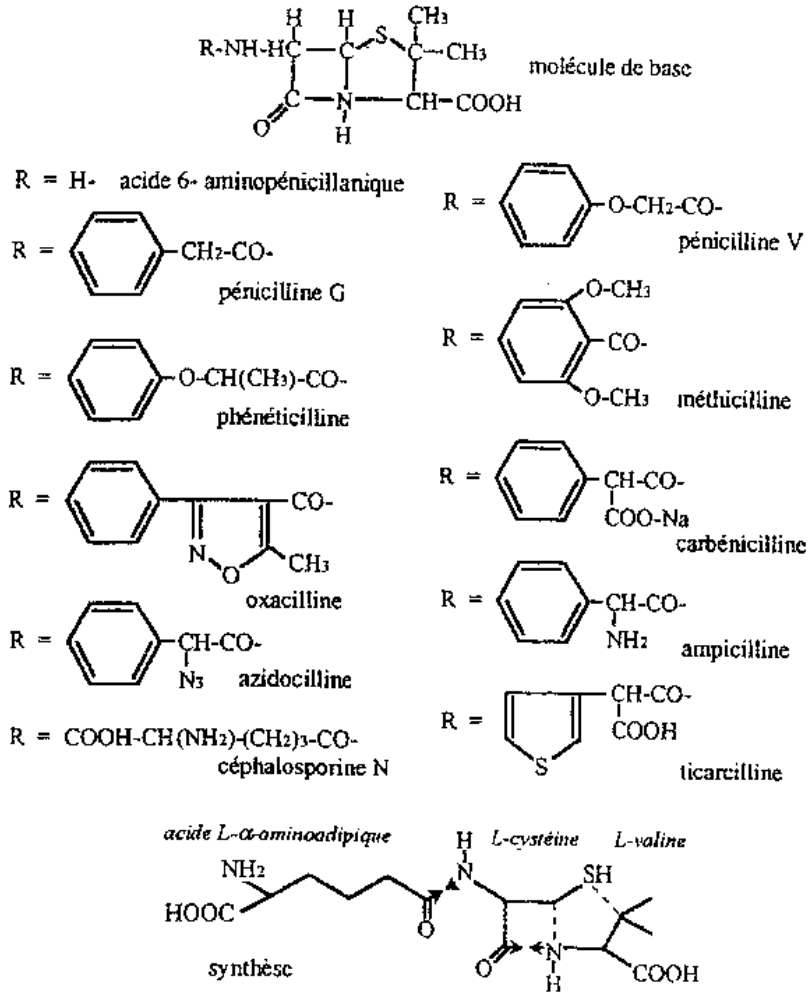
ج- البنسيلين A: و منها Ampicilline ذو نشاط واسع لكن يهدم بإنزيم البسيليناز، وتشمل أيضا:

- أستيرات الأمبيسلين Esters de ampicilline.
- أشباه الأمبيسلين Analogues ampicilline.
- كاربينيسيلين Carbénicilline.
- تيكارسيلين Ticarcilline [11][12].

د- الكربوكسيبنيسيلين Carboxypenicillines (Ticarcilline): هي مركبات فعالة على عصيات pyocianique .

و- يوربيدوبنيسيلين Ureidopenicillines (Piperacilline): وهي مركبات فعالة كذلك على عصيات pyocianique .

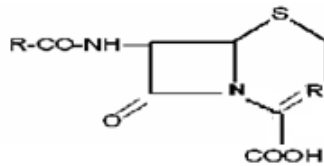
الشكل التالي يوضح التركيب الكيميائي لبعض البنسيلينات الطبيعية و النصف مصنعة.



الشكل (6.I): التركيب الكيميائي للبنسيلينات الطبيعية و النصف مصنعة.

3.1.6.I. السيفالوسبورينات:

تشمل مجموعة من المضادات الحيوية النصف مصنعة المشتقة من المركب الأصلي Céphalosporine.C المنتج من طرف فطر Cephalosporium acrimonium. تحتوي على نواة مشتركة بها حلقة β-lactame و حلقة dihydrothiozidine تتصل بهما سلسلتين جانبيتين تختلفان من مضاد حيوي إلى آخر.



الشكل (7.I): نواة السيفالوسبورين

تصنف هذه المواد حسب تاريخ اكتشافها إلى:

أ- سيفالوسبورينات الجيل الأول: تشمل:

- السيفالوتين Céphalotine.
- السيفالودين Céphalodine.
- السيفازولين Céphazoline.

- طيف نشاطها: البكتيريا موجبة الغرام و البكتيريا سالبة الغرام هي مقاومة لإنزيم Pénicillinas المنتج من طرف Staphylocoque و لكنها حساسة لإنزيم Céphalosporinase.

ب- سيفالوسبورينات الجيل الثاني: و تضم:

- السيفوكستيم Céfoxitime.
- السيفوروكسيم Céferoxime.
- السيفاموندول Céfamandole.
- و هي مقاومة لإنزيم Céphalosporinase [12].

ج- سيفالوسبورينات الجيل الثالث: و تشمل [13]:

- السيفوتاكسيم Céfotaxime: التي تؤثر على العصيات سالبة الغرام.
- لاتانوكسول Latanoxol : مقاومة لإنزيم β -lactamase .
- السيفوبيرازون Céfopérazone: تؤثر على العصيات سالبة الغرام وعلى Pseudomonace.
- السيفزولودين Céfsulodine: ذات طيف نشاط ضيق و غير فعالة على مجموعة البكتيريا المعوية (antérobactéries).
- السيفتازيدين Céftazidine : مركب جديد من السيفالوسبورينات مضاد Pseudomonace.

4.1.6.I بيتا لكتام β -lactame أخرى:

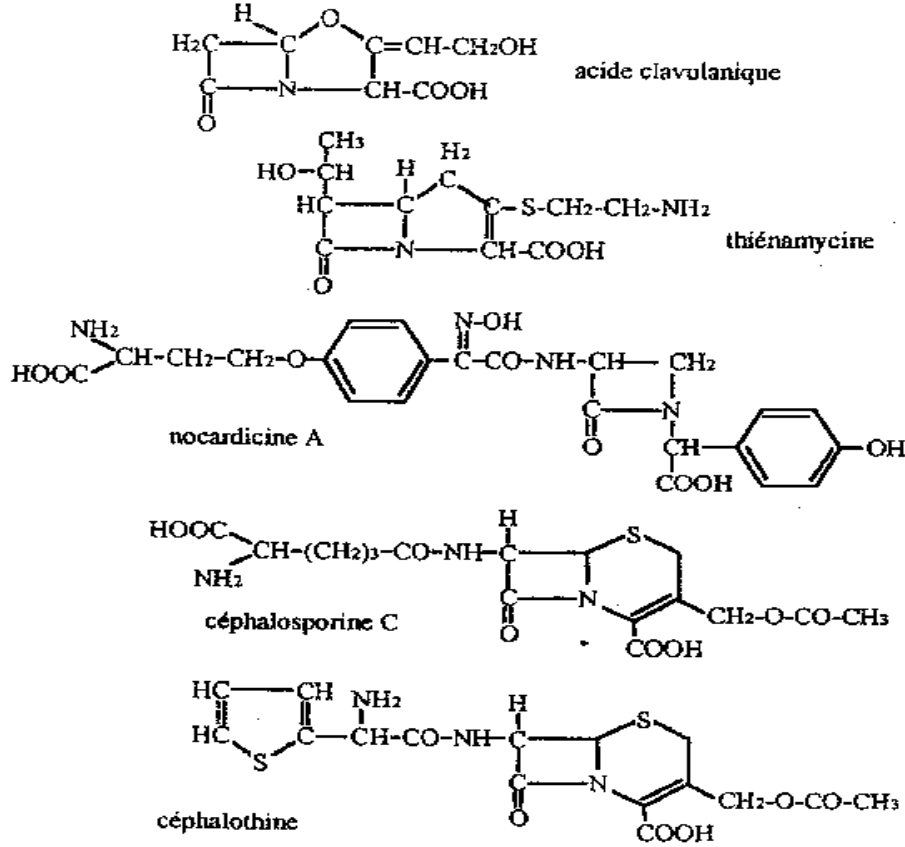
أ- حمض Clavulanique: الذي يحتوي على حلقة β -lactame و حلقة Oxazolidine ناتجة على التوالي من حمض 3-Hydroxypropionique و من حمض 2-Hydroxy-5-Valérianique مع تدخل حمض غلوتاميك.

ب- الثيناميسين Thienamycine: يكون تخليقها انطلاقا من acetyl-COA، حمض الغلوتاميك، السيستئين و من الايثانولامين.

ج- النوكارديسين **Nocardicine**: تخليقها يكون انطلاقا من السيرين ومن

Hydroxyphenylglycine المشتق من التيروسين.

الشكل (8.I) يعطي بعض الأمثلة عن سيفالوسبورينات وبيتا لاكتام أخرى.



الشكل (8.I): أمثلة عن سيفالوسبورينات وبيتا لاكتام أخرى.

2.6.I المضادات الحيوية متعددة الببتيد:

وهي ببتيدات خطية (Gramicidines A.B.C) أو دائرية (Tyrocidines، Polymyxine،

Bacitracines، Gramicidines S). تنتج بواسطة بكتيريا Bacillus مثل

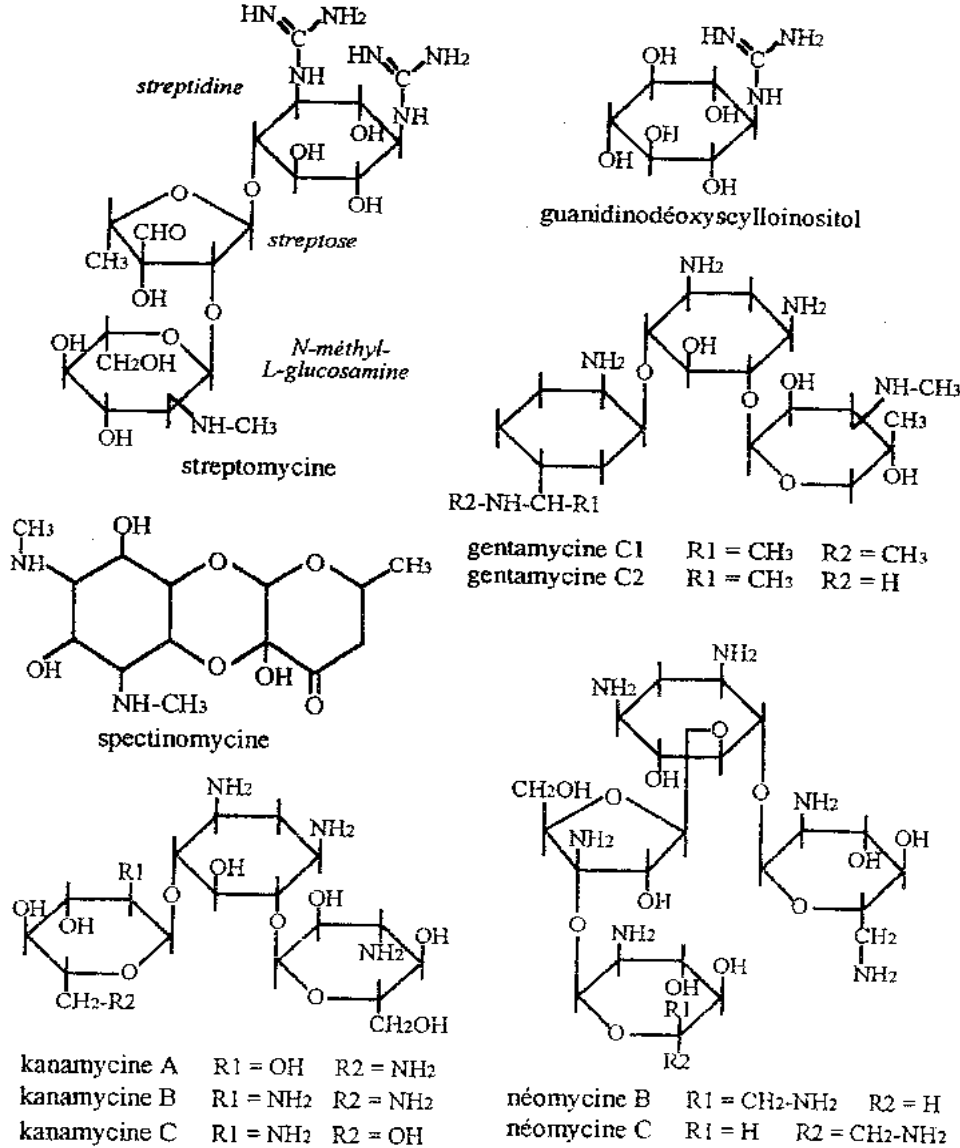
(*B. lecheniformis*، *B. brevis*، *B. polymyxa*).

يحتوي Polymyxine على حمض L-diaminobutyrique وحمض G-méthyl-octanoïque و في بعض

الأحيان D-leucine، ويكون الإنتاج في المرحلة الثابتة من النمو أما طريقة النشاط فهي متغيرة.

نعطي أمثلة عن المضادات الحيوية متعددة الببتيد في الشكل (9.I).

الستربتيديين Streptidine هو مركب خاص للستربتومييسين مشتق من غلوكوز-6-فوسفات في وجود وسيط Myoinositol و Guanidio-déoxyllinoisitol. ويوجد النيومييسين Néomycine، جونتامييسين Gentamycine والكانامييسين Kanamycin المشتقة من الديوكسي ستربتامين Désoxystreptamine و هي مركبة كذلك من طرف بكتيريا Streptomyces. بالإضافة إلى هذا نجد السبيكتينويمييسين Spectinomycine وهو عبارة عن مشتق للأكتينامين Actinamine. الشكل (10.I) يعطي أمثلة عن المضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية.



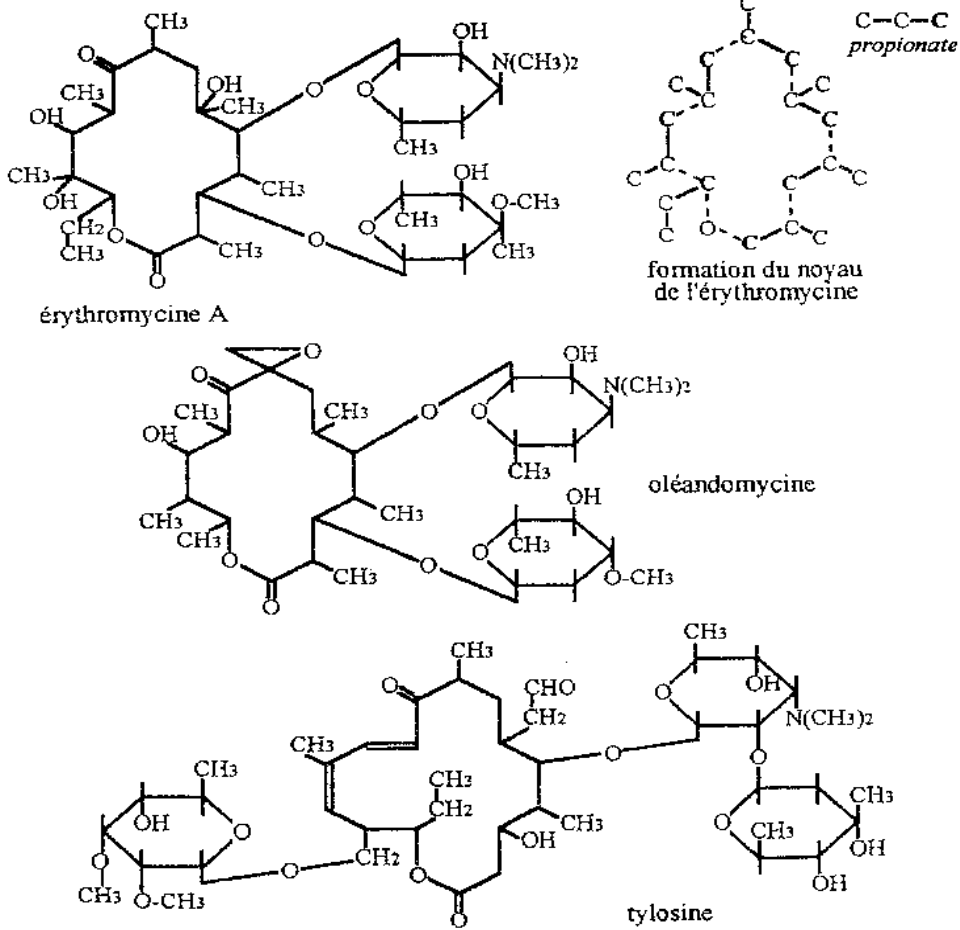
الشكل (10.I): المضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية.

4.6.I. المضادات الحيوية الحلقية الكبيرة Macrocycliques:

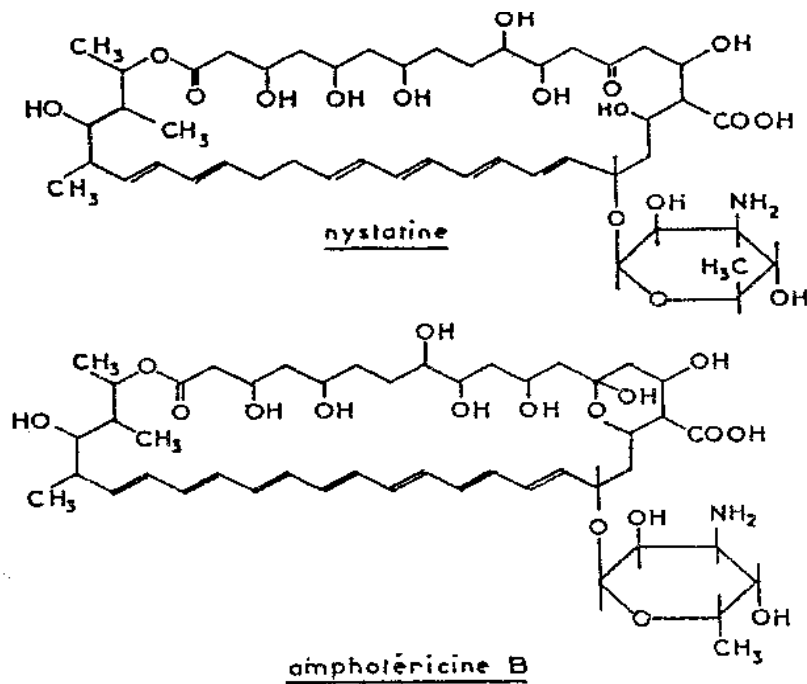
هي مضادات حيوية حلقية (Lactone) (Lactame)، يمكن أن تكون من طبيعة بولينيكية Polyénique (رابطة مزدوجة متعددة) الشكل (12.I) أو لابولينية Polyéniques Macrolides non الشكل (11.I) مثل الاريتروميسين Erythromycine، أوليودوميسين Oléandomycin، جوزاميسين Josamycine، سبيراميسين Spiramycine أو التيلوزين Tylosine. تنتج من طرف بكتيريا Streptomyces وهي عبارة عن مثبطات لتخليق البروتينات، غالباً تكون الحلقة اللاكتونية بها متحدة بروابط غليكوزيدية مع سكريات أمينية وأحياناً تكون غير متحدة مثل (Désosamine، Cladinose)، و تتركب حلقة اللاكتوز انطلاقاً من بقايا الأسيتات، مالونات، بروبيونات، بيوتيرات (بشكل COA)، و يحفز التخليق بواسطة البروبانول أو البروبيونات.

الماكروليدات البولينية Macrolides Polyéniques مثل Nystamine أو Amphotéricine تنتج كذلك من طرف Streptomyces و تتميز بخاصية كونها كثيرة النشاط على الفطريات المجهرية. أما حلقة اللاكتون لهذه المواد فهي كبيرة الحجم مقارنة بالماكروليدات اللابولينية و تكون أغلبها مرتبطة بسكر أميني (Pérosamine, Mycosamine). أما التركيب الحيوي للحلقة فيكون في وسط زرع غني بالهواء (المرحلة الثابتة).

تشكل الأنزاميسين Ansamycine مجموعة خاصة من اللاكتام الكبير Macrolactame المنحدر كذلك من Streptomyces، و تقوم بتنشيط تخليق RNA. توجد لاكتونات كبيرة أخرى غير مصنفة مثل الماكروليدات التي تنتج من طرف Streptomyces (Boromycine) أو الأعفان (Léaralénone، Bréfeldine).



الشكل (11.I): المضادات الحيوية الماكروليدية اللابولينية.

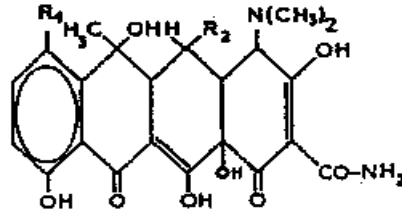


الشكل (12.I): المضادات الحيوية الماكروليدية البولينية.

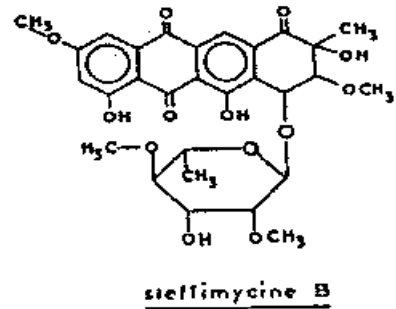
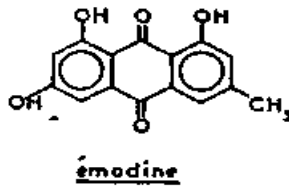
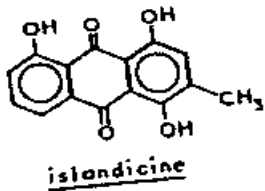
5.6.I المضادات الحيوية الكينونية: Quinoniques

في هذه المجموعة نجد التيتراسكلين Tétracycline وكذلك الأنتراسكلين Anthracycline والأنتراكينون Anthraquinone (ذو الأصل الفطري ممثلا في أغلب الأحيان بالسموم الفطرية Mycotoxines : Emodine ، Islandicine). التيتراسكلين هي عبارة عن مضادات حيوية رباعية الحلقات تنتج من طرف بكتيريا Streptomyces نذكر منها الأوربوسين والتيراميسين، وبعكس ما يحدث في أغلب المضادات الحيوية فإن الإنتاج يبدأ أثناء نمو الميسيليوم ويستمر أثناء المرحلة الثابتة، كما يشترط أن تكون المزارع مهواة ومضبوطة في pH=7.

ويتم تخليق نواة التيتراسكلين بتكثيف بقايا المالونات والمالونمويل Malonamoyle (بشكل COA) هذا التخليق يحفز بتواجد البنزيل تيوسينات Benzylthiocynate. التيتراسكلين هو مضاد حيوي له مدى واسع ويؤثر على تخليق البروتينات الأوتراسكلين هي عبارة عن جليكوزيدات لكنون التيتراسكلين وتنتج كذلك من طرف Streptomyces، والشكل (13.I) يمثل بعض المضادات الحيوية الكينونية.



- $R_1 = H$ $R_2 = H$ tétracycline
 $R_1 = Cl$ $R_2 = H$ auréomycine (chlortétracycline)
 $R_1 = H$ $R_2 = OH$ terramycine (oxytétracycline)

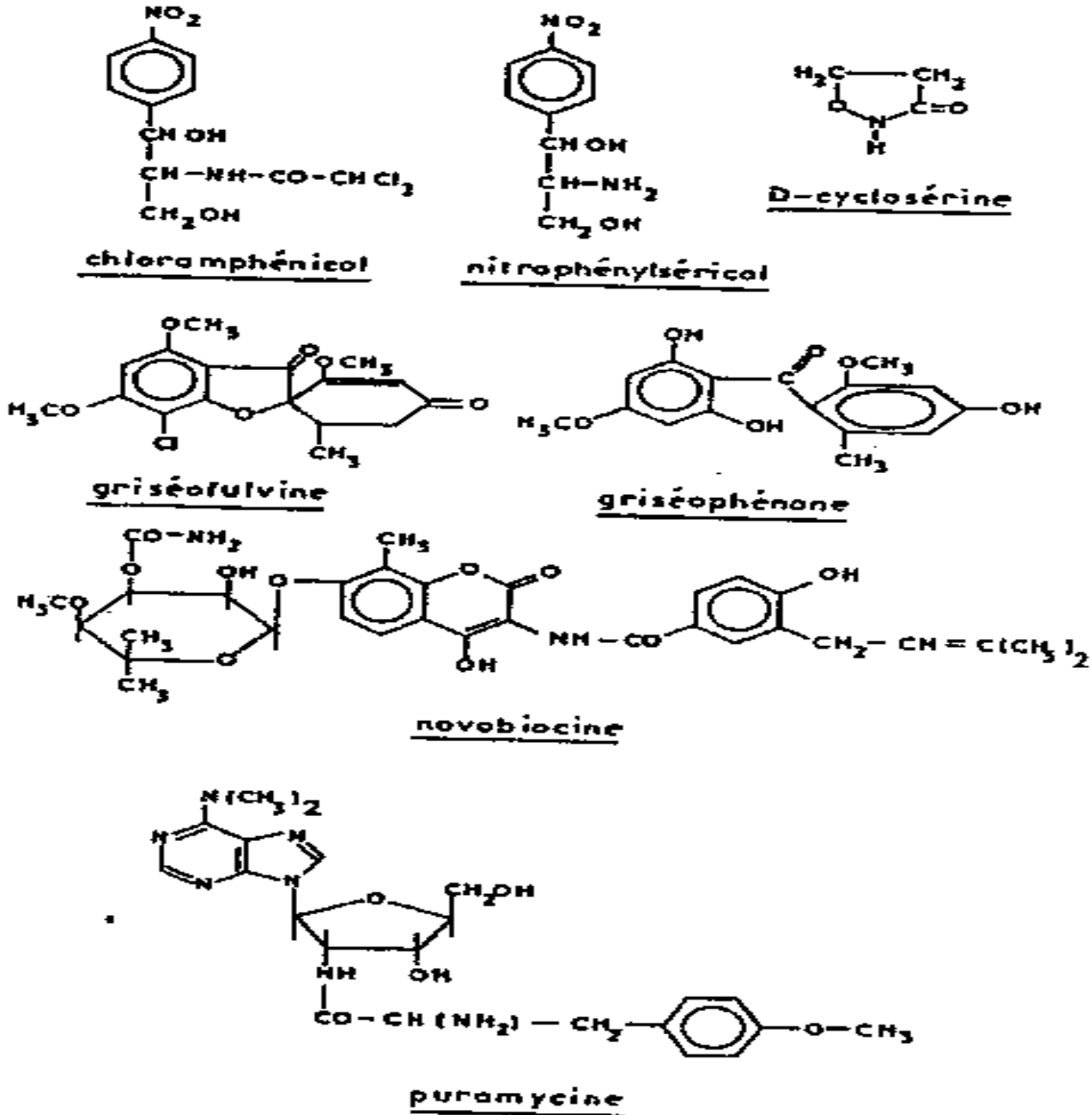


الشكل (13.I): المضادات الحيوية الكينونية.

6.6.I. المضادات الحيوية ذات النواة العطرية:

الشكل (14.I) يعطي أمثلة عن المضادات الحيوية ذات النواة العطرية.

الكلورامفينيكول Chloramphénicol مضاد حيوي له نواة نيتروبنزينية ينتج من طرف بكتيريا *Streptomyces venezuelae*، ويمكن الحصول عليه كذلك بالتخليق الكيميائي، ويحصل التركيب الحيوي له بالتوازي مع النمو، يظهر النيتروفيلسيرينول Nitrophényl sérinol كأنه مشتق مباشر للكلورامفينيكول.



الشكل (14.I): المضادات الحيوية ذات النواة العطرية.

7.I. التصنيف حسب الشحنة الكهربائية:

و تصنف حسبها المضادات الحيوية إلى:

- حمضية مثل: البنسيلين، السيفالوسبورين، النوفوبوسين.
- قاعدية: معظم الماكروليدات.
- متعادلة مثل: الستيفيميسين، الميتاكتيميسين، الخ...

يختلف معيار التصنيف حسب نوع الدراسة ومجال التطبيق، فمثلا تصنف المضادات الحيوية حسب تركيبها الكيميائي خاصة في الأبحاث القاعدية و الكيميائية، وتصنف حسب نمط العمل وطيف النشاط في المجال الطبي، وقد تعتمد كل أنواع التصنيفات كما في ميدان الصيدلة. ويمكن الإشارة إلى وجود علاقات مباشرة في أغلب الحالات بين مختلف هذه المعايير المستعملة في التصنيف، فلكل بنية أو وظيفة كيميائية يمكن أن تتبع مجموعة من الخصائص، كنمط العمل، طيف النشاط، وآلية العمل على المستوى الجزيئي، إضافة إلى العديد من الخواص الأخرى كالنفاذية و السمية، ومواقع الإنتشار في الأعضاء. على ذلك يمكن وضع تصنيف شامل للمضادات الحيوية، بإعتماد معايير مختلفة كما هو موضح في الجدول التالي :

الجدول (2.1): تصنيف المضادات الحيوية تبعا لعدة معايير^[3].

| العائلة | آلية العمل و نمط النشاط | الأصل |
|--|-------------------------------|---|
| بيتا-لاكتامين البنيسيلين السيفالوسبورين السيفاميسين | تؤثر على الجدار قاتلة | Penicillium + نصف مصنعة Cephalosporium + نصف مصنعة Streptomyces + نصف مصنعة |
| الأمينوزيد | ريبوزوم 30S قاتلة | Streptomyces Micromonospora + نصف مصنعة |
| الكلورامفينيكول | ريبوزوم 50S مثبطة | Streptomyces + مصنعة |
| التيتراسكلين | ريبوزوم 50S مثبطة | Streptomyces + نصف مصنعة |
| الماكروايد لينكوزامين ستربتوغرامين | ريبوزوم 50S مثبطة أو قاتلة | Streptomyces |
| متعدد الببتيد | الغشاء السيتوبلازمي قاتلة | Bacillus |
| ريفامبيسين | ADN polymérase قاتلة | Streptomyces Nocardia |
| الكينولون | ADN gyrase قاتلة | مصنعة |
| السولفاميد تريميتوبريم | أيض الفولات مثبطة | مصنعة |
| فونكوميسين نوفوبيوسين فوسفوميسين | الجدار قاتلة | Streptomyces |
| حمض الفوزيديك النيتروفيران | ADN قاتلة | Fusidium + مصنعة |

1.II. المقدمة:

الطريقة الكهروكيميائية هي انسب الطرق التحليلية لدراسة سلوك المركبات الفعالة والتي منها المضادات الحيوية, لما تتمتع به من ايجابيات و المتمثلة في: حساسيتها, قلة تكلفتها, سرعتها و الكم الهائل من المعلومات المفيدة التي توفره, حيث كانت الخصائص الكهروكيميائية هي العوامل الأساسية التي تم توظيفها لمتابعة سلوك هذه المركبات من حيث قابليتها للأكسدة والإرجاع [1].

و لأنها بسيطة و تفاعلاتها تتم من خلال آلية مماثلة لما يحدث في خلايا جسم الإنسان والكائنات الحية الأخرى, ستكون الطرق الكهروكيميائية البديل الأفضل للطرق التقليدية التي من خلالها تتم دراسة سلوك المضادات الحيوية [2,3,4].

2.II. العوامل التي ساهمت في ظهور التقنية الكهروكيميائية:

هناك العديد من العوامل التي عجلت بطرح الطرق الكهروكيميائية كبديل لدراسة سلوك المضادات الحيوية, منها ما يتعلق بتحديات و نقائص واجهت استخدام الطرق التقليدية, و منها ما يتعلق بالمزايا التي تتمتع بها الطرق الكهروكيميائية التحليلية.

1.2.II. التحديات و النقائص التي واجهت استخدام الطرق التقليدية:

على الرغم من تنوع الطرق التقليدية لدراسة سلوك المضادات الحيوية , فقد بقي هناك الكثير من المشاكل و التحديات المطروحة بقوة للمختصين في هذا المجال نذكر منها [5]:

- عدم القدرة على مقارنة النتائج البحثية لطريقتين مختلفتين أجريت على نفس العينة.
- عدم وجود دراسات كافية لدراسة سلوك المضادات الحيوية للعديد من المركبات.
- عدم وجود دراسات كاملة لتأثير العديد من العوامل على المضادات الحيوية .
- عدم وجود معيار موحد للتقييم, سواء من الناحية الكمية أو قيمة الفعالية.
- عدم وجود قواعد موحدة تحدد النسبة و المحتوى للمضادات الحيوية .
- معرفة محدودة بمدة تأثير المضادات الحيوية التي تكون في العادة عبارة عن مزيج من المركبات, و مدى التوافق بين تركيباتها.
- أبحاث غير كافية عن تأثير درجة الحموضة (pH), و المعالجة الحرارية أوالميكانيكية على المضادات الحيوية للمركبات المدروسة.
- عدم وجود عينات مرجعية قياسية لدراسة سلوك المضادات الحيوية .

- عدم وجود مصطلحات، و سلم قياس و تفاعلات نموذجية موحدة لدراسة سلوك المضادات الحيوية .
- عدم كفاية الطرق و الأجهزة لاعتمادها في دراسة سلوك المضادات الحيوية .

II.2.2. مزايا الطرق الكهروكيميائية التحليلية:

تتميز الطرق الكهروكيميائية بالعديد من المزايا و الجوانب الايجابية جعلتها تنصدر طرق التحليل الكيميائي سواء الكيفي أو الكمي و تكون طريقة مقترحة كبديل للطرق التقليدية لدراسة سلوك المضادات الحيوية ,نعدد أهمها في ما يلي [5]:

- تعتبر من أدق طرق التحليل .
- الطريقة يمكنها تحليل أي مادة و مهما كانت طبيعتها و في أي وسط مختار (مائي، عضوي)، (حمضي، قاعدي).
- معظم العمليات الكيميائية والحيوية، بما في ذلك عملية الإرجاع، تتم وفق آليات كهروكيميائية.
- أنها لا تتطلب إلا كمية محدودة من المادة المدروسة.
- أنها تسمح لنا بدراسة تأثير العديد من العوامل على سلوك المضادات الحيوية: كدرجة الحموضة، طبيعة الالكتروليت والمذيبات وغيرها.
- أنها طريقة لا تتطلب كواشف أو مواد كيميائية ماعدا الالكتروليت المساعد.
- يمكن بهذه الطريقة دراسة سلوك المضادات الحيوية في وسط ذو قيم pH مختلفة.
- طريقة تتميز بحساسية عالية، وانخفاض تكاليفها.
- طريقة تتيح امكانيات كبيرة للبحث في مجالات لا حصر لها مثل الكيمياء و البيولوجيا و الطب، خاصة و أنها تظهر تأثيرات الأدوية و مضادات الحيوية .

II.3.2. المواد التي يمكن دراستها كهروكيميائيا:

- المنتجات الغذائية.
- المنتجات المستخدمة في مستحضرات التجميل.
- المنتجات الصيدلانية.
- المستخلصات النباتية و المواد المضافة النشطة بجيولوجيا.
- المواد البيولوجية مثل مصل الدم البشري و الحيواني [5].

II.3. الطرق الكهروكيميائية:

الطرق الكهروكيميائية التي اقترحت و تم تجربتها و أعطت نتائج مذهلة هي تلك التي طورت في روسيا في العقد الأخير أي في بداية عام 2000 و تمثلت في:

- الطريقة الامبيرومترية.
- الطريقة البوتنسيومترية.
- الطريقة الكالومترية.
- الطريقة الفولطأمبيرومترية الحلقية .

II.4. أسس دراسة الفولطأمبيرومترية للمضادات الحيوية:

فكرة التحليل الفولطأمبيرومترية للمضادات الحيوية اقترحت بعد إعادة النظر جذريا في الطرق التقليدية المعتمدة في دراسة سلوك المضادات الحيوية على المستوى الكمي للمواضيع المدروسة، هذا الطرح الجديد وضعت له أسس نظرية جديدة فيها برهان لطرق و آليات تأثير المضادات الحيوية، و تم ذلك من خلال وضع علاقات رياضية جديدة لحساب العوامل الحركية للعمليات التي تجري على الأقطاب¹⁶، و وضعت أيضا مقاربات جديدة لمعالجة الإشارة التحليلية الناتجة.

الحلول المبتكرة التي اقترحت في هذا المجال تحقق منها على المستويين النظري والعملي، وهو تقدم لا يمكن إنكاره في التحليل الفولطأمبيرومترية للمضادات الحيوية ، تم هذا لوضع الأسس المستقبلية لابتكار جهاز يمكنه تحديد كمية و فعالية المواد المضادة للأكسدة سواء كانت مركبات معزولة أو مزيج معقد.

و تتلخص أسس دراسة طرق التحليل الفولطأمبيرومترية في معرفة نقطتين مهمتين هما:

- معرفة التقنية الفولطأمبيرومترية المستعملة.
- معرفة الخصائص الكهروكيميائية للمواد المدروسة.

وستنظر للنقطتين بالتفصيل.

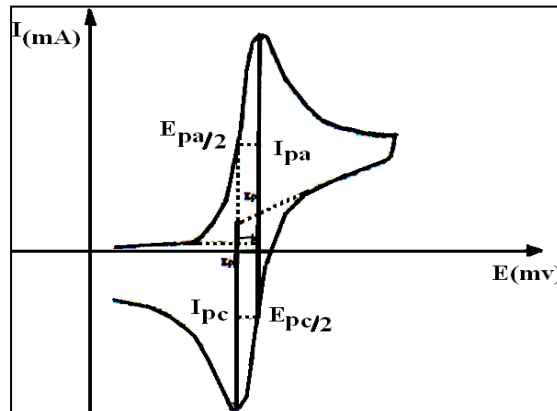
II.1.4. التقنية الفولطأمبيرومترية الحلقية:

التعريف: إن تقنية الفولطأمبيرومترية الحلقية هي واحدة من طرق التحليل الكهروكيميائي، وفيها يطبق فرق الكمون المتغير على مسرى العمل بالنسبة للمسرى المرجعي، تسمح هذه الطريقة على الخصوص بتحديد الشروط التي ينجز فيها تفاعل الأكسدة والإرجاع، وكذا تقدير درجة عكوسية جملة (أكسدة- إرجاع)، كما

تسمح أحيانا بتحديد آلية التفاعل عند المسرى خاصة عندما تشترك تفاعلات كيميائية في نقل الإلكترونات (الآلية ECE.EE.EC) و كذلك تحديد ثوابت السرعة للتفاعلات الكهروكيميائية السريعة.

حيث أن ظاهرة الانتشار هي المسؤولة الوحيدة عن نقل المواد الفعالة، أما الهجرة الأيونية يتم عزلها باستعمال الكهروليت المساعد. يتم مسح فرق الكمونات في هذه الطريقة بصورة حلقيّة، فبعد إجراء المسح مثلا باتجاه فرق الكمونات المصعدية وإنجاز تفاعل أكسدة، يعكس اتجاه تغيرات فرق الكمون لإجراء مسح في اتجاه فرق الكمونات المهبطية. والشكل العام للمنحنيات الفولطأمبيرومترية الحلقية ممثل بالشكل (1.II) للحالة الأكثر بساطة التي تحدث فيها عملية أكسدة واحدة متبوعة بعملية إرجاع في المجال المدروس [8] [7].

إن المنحنى $I=f(E)$ التجريبي والنظري ممّيز بنتوء للتيار المهبطي يليه نتوء مصعدي، هذه النتوءات تتميز بالمقادير التجريبية الممثلة في الشكل (1.II):



الشكل (1.II): المقادير الأساسية لمنحنى الفولطأمبيرومترية

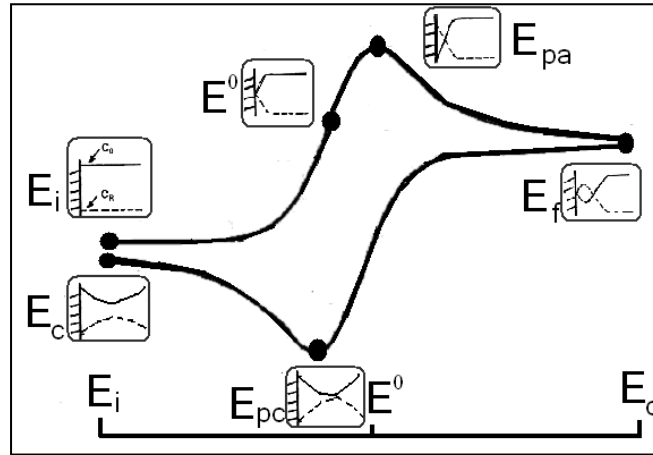
I_{pa}, I_{pc} : تيارات النتوءات المصعدية و المهبطية على الترتيب.

E_{pa}, E_{pc} : كمونات النتوءات المصعدية و المهبطية على الترتيب.

$E_{pa/2}, E_{pc/2}$: كمونات نصف النتوءات المصعدية و المهبطية على الترتيب.

ΔE_p : التغير في الكمونات بين I_{pa} و I_{pc} .

- تفسير منحني الفولطأمبيرومترى الحلقي:

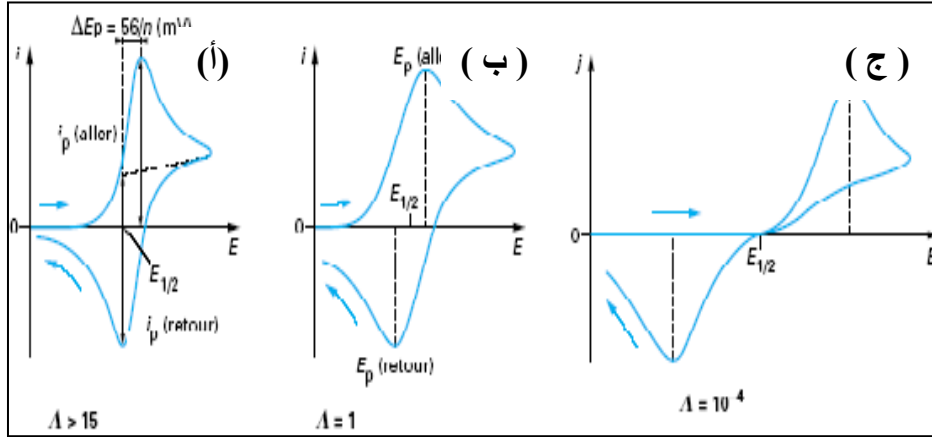
الشكل (2.II): مخطط بياني مفصل للمنحنى $I=f(E)$ لانتقال

إن تركيز المواد المتفاعلة R والمواد الناتجة P مشار إليه في منحنى الفولطأمبيرومترى الحلقي المعطى بالشكل (2.II)، عند فروق كمونات مختلفة.

تمثل E_{pa} و E_{pc} فرق الكمون المهبطي والمصعدي على التوالي^[7].

- عند فرق الكمون E_i : ليس هناك أية مادة كهروفعالة ويكون تركيز المادة المتفاعلة R مساويا لـ C_0 في المحلول وكذلك عند المسرى، أما تركيز ناتج التفاعل P فمن البديهي أن يكون مساويا للصفر.
- عند فرق الكمون E^0 : تكون المادة الكهروفعالة R عند المسرى في تناقص، بينما المادة الناتجة P يزداد.
- عند فرق الكمون E_{pa} : يتناقص تركيز المادة المتفاعلة R للصفر في جوار المسرى، في حين أن تركيز المادة الناتجة P يؤول إلى C_0 ، وهو ما نفسره بظاهرة استهلاك المادة الكهروفعالة R في جوار المسرى نتيجة لسرعة المسح العالية.
- عند فرق الكمون E_f : يزداد سمك طبقة الانتشار لأن المادة الناتجة تنتشر في المحلول ويتناقص مقدار التركيز إلى أن يتناهي إلى مقدار ثابت، ثم يعكس اتجاه المسح لفرق الكمونات.
- عند فرق الكمون E_{pc} : في هذه الحالة فإن المادة الناتجة P الكهروفعالة هي التي تكون موجودة عند المسرى، وهي التي تخضع للاستهلاك فيتناقص تركيزها عند المسرى متناهيًا للصفر. في حين أن تركيز المادة R يقترب مرة أخرى من C_0 ونعود من جديد إلى فرق الكمون الابتدائي.

إن الطريقة الفولطأمبيرومترية الحلقية تسمح بدراسة عكوسية الانتقال الإلكتروني [9], وحسب الحالات فإننا نحصل على منحنيات الفولطأمبيرومترية الحلقية الموضحة في الشكل (3.II):



الشكل (3.II): منحنيات الفولطأمبيرومترية الحلقية لـ: (أ): نظام عكوس، (ب): نظام نصف عكوس، (ج): نظام بطيء

– العبارات الرياضية لشدة التيار وكمون النتوات في حالة انتقال الشحنة :

العبارات الرياضية لكل من التيار والجهد طورت في البداية من طرف الباحثين ريندلس و سيفيك (Rendels et sevik) [10][11]، وكان ذلك من أجل المسح ذهابا فقط للأنظمة السريعة، وبعد ذلك جاء الباحث ديلهاي (Delhay) [12] حيث خصص دراسته للأنظمة البطيئة، هذه النظريات قام بتطويرها الباحثان أياب وماتسيده (Matsuda et Ayabe) [13] لتشمل الأنظمة النصف السريعة، أما الأعمال التي قام بها كل من نيكولسن و شين (Nicholson et Shain) [14] هو الربط بين العلاقات النظرية وبعض النقاط الأساسية للمنحنى التجريبي الناتجة عن المسح الدوري:

– حالة التحول الشحني السريع (النظام السريع):



التيار يعطى بالعلاقة التالية: (mA) $I_p = 2.69 \cdot 10^5 \cdot A \cdot n^{3/2} \cdot D_R^{1/2} \cdot C_R \cdot V^{1/2}$

والجهد يعطى بالعلاقة التالية: (mV) $E_p = E_p/2 + 0.029/n$

الفرق في الجهد بين منحنيات الأكسدة والإرجاع: $E_{p_a} - E_{p_c} = 0.059/n$ (V) $\text{à } 25^\circ\text{C}$

والنسبة بين التيار المصعدي المهبطي: $I_{p_a}/I_{p_c} = 1$

- حالة التحول الشحني نصف سريع (النظام نصف سريع):

$$I_p = 2;99.10^5 . A . n^{3/2} . D_R^{1/2} . C_R . K_S . V^{1/2}$$

- حالة التحول الشحني بطيء (غير عكوس):

$$I_p = 2,99.10^5 . A . n . (\alpha n)^{1/2} . D_R^{1/2} . C_R . K_S . V^{1/2}$$

K_S : ثابت السرعة .

α : معامل التحول .

D_R : معامل الانتشار بوحدة (cm^2/s) .

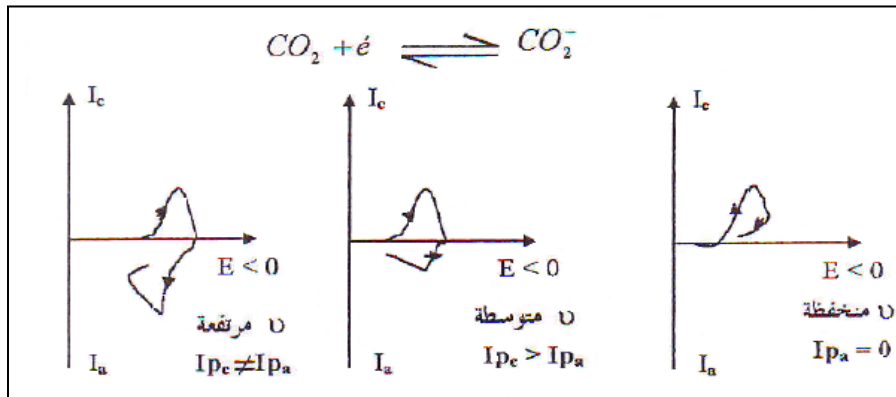
C_R : تركيز العناصر المتفاعلة بوحدة (mol/cm^3) .

V : سرعة المسح (V/s) .

A : مساحة سطح المسرى (cm^2) .

n : العدد الإجمالي للإلكترونات المتبادلة (المتحولة) .

تسمح الطريقة الفولطأمبيرومترية الحلقية أيضا بتوضيح التفاعل الكيميائي الذي يتبع الانتقال الإلكتروني (آلية EC) إذ يكون منحى الفولطأمبيرومترية الحلقية متعلق بسرعة المسح [15], إن الشكل (4.II) يوضح المنحى الفولطأمبيرومترية الحلقية لتفاعل كيميائي بعد عملية إرجاع عكوسة أحادية الإلكترون، وهي حالة نلاحظها مثلا عند إرجاع CO_2 في DMF.



الشكل (4.II): منحى الفولطأمبيرومترية الحلقية بدلالة سرعة

1.III. المواد والأجهزة المستعملة:

- العينات:

تم تحضير 0.2g من مسحوق أربعة مركبات، والجدول (1.III) يوضح بعض الخصائص لهذه المركبات.

الجدول (1.III): بعض خصائص المركبات المدروسة.

| المركب I | المركب II | المركب III | المركب IV | المركبات الخصائص |
|--|---|--|---|----------------------|
| SAIFOXYL | SPIRACARE | OXYMED | QUINOX | الإسم التجاري |
| Amoxicilline | Spiramycine | Oxytétracycline | Ciprofloxacin | الإسم العلمي |
| - الأموكسيسيلين ثلاثي الهيدرات 1غ. - الأسبرتام. | - سبيراميسين.... 3م.و.د..... - سواغات..... ك.ك.ل..... 1قرص. | - أوكسيتترا ساكلين (على شكل كلور هيدرات)..... 250مغ..... - سواغ.....ك.ك.ل كبسولة واحدة. - سواغ ذات آثار معلوم: لاكتوز، ميتابيسولفيت. | - كلور هيدرات السيبروفلوكساسين ما يعادل 500مغ لكل قرص مغلف. - السواغات:..... ك.ك.ل 1قرص مغلف. | التركيب الكيميائي |

1.1.III. المواد الكيميائية المستعملة :

تم في هذا الجزء استعمال المادة الكيميائية التالية:

- حمض كلوريد الهيدروجين (HCl).

2.1.III. الأجهزة المستخدمة:

- الميزان التحليلي نوع (FA2004) بدقة (0.1mg) صنع (Shanghai Sunrise Instrument).

أجريت الدراسة الكهروكيميائية بواسطة التجهيز التالي:

- جهاز (VOLTALAP 40, 230 V) (PGZ 301 POTENTIOSTAT TYPE).

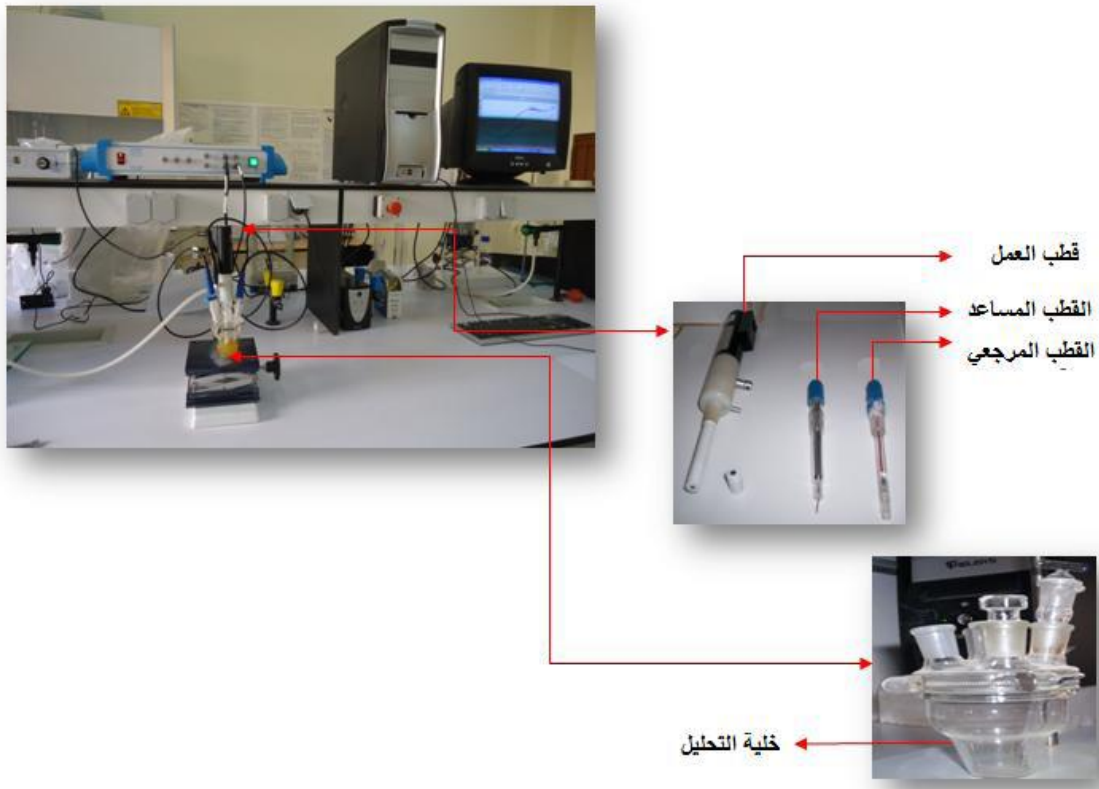
صنع من طرف (Radiometer Analytical SAS)، مرفق ببرنامج تشغيل (VoltaMaster 4).

رفق بخلية كهروكيميائية مصنوعة من الزجاج وثلاث أقطاب (انظر الشكل (1.III) و (2.III)).

- **قطب العمل:** وهو عبارة عن اسطوانة من البلاتين قطرها 2 mm، يتم تنظيف هذا الأخير بعد كل عملية باستعمال ورق خاص «ECSCILG,P54» يحتوي على مادة كاشطة بعدها ينظف بالماء المقطر ثم بالأسيتون ويجفف، صنع (Radiometer Analytical SAS) وهو القطب الذي تتم عليه تفاعلات الأكسدة والإرجاع.

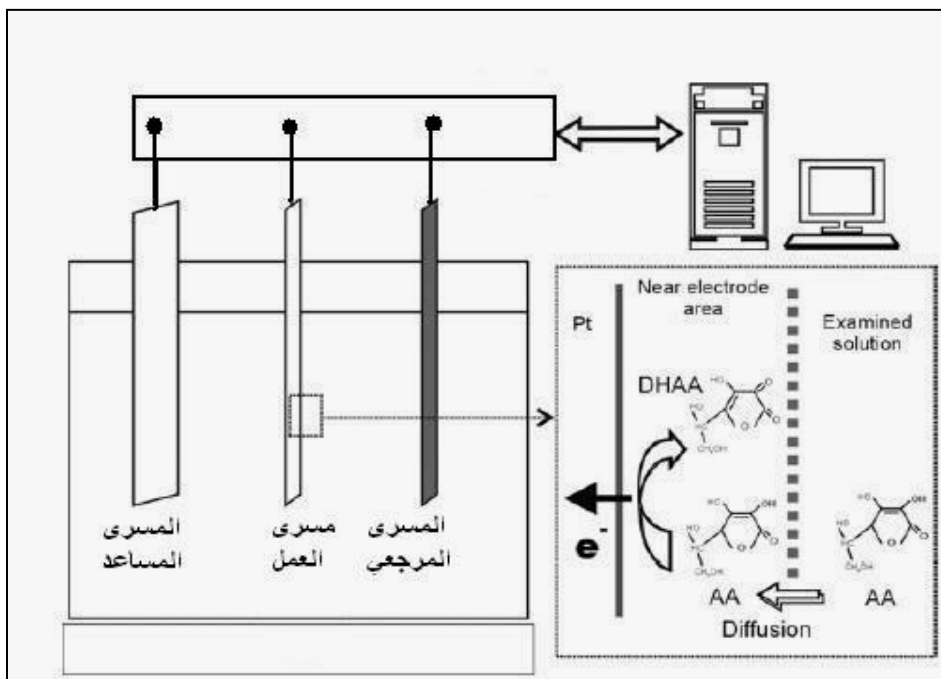
- **قطب مساعد:** وهو عبارة عن سلك من البلاتين مساحته 188.4 cm^2 ، وظيفته إغلاق الدارة، صنع (Radiometer Analytical SAS).

- **قطب مرجعي:** وهو قطب الكالومال المشبع بكلوريد البوتاسيوم صنع (Radiometer Analytical SAS).



الشكل (III.1): يوضح المكونات الأساسية لجهاز (VOLTALAB 40، PGZ 301)

و تم استخدام التركيب التجريبي الموضح في الشكل (III.2)



الشكل (III.2): التركيب التجريبي للأجهزة المستعملة في الفولطامبيرومتر الحلقي.

- طريقة العمل:

نقوم بتحضر (0.2g) من العينة المدروسة ، ونذيبها في 25ml من محلول HCl (محلول موقى PH=1) ذو تركيز 0.1M داخل الخلية الكهروكيميائية التي تحتوي في البداية على الكهروليت المساعد.

- الكهروليت المساعد:

من أجل الحصول على وسط ناقل للكهرباء، نظيف أملاح خاصة حيث يصعب أكسدة شوارد لها السالبة و إرجاع شوارد لها الموجبة حيث استعملنا حمض (HCL) كمادة كهروليئية، أما اختيار الكهروليت المساعد يعتمد على مجموعة من الخصائص التالية:

- الذوبانية الكبيرة في المذيبات المدروسة.

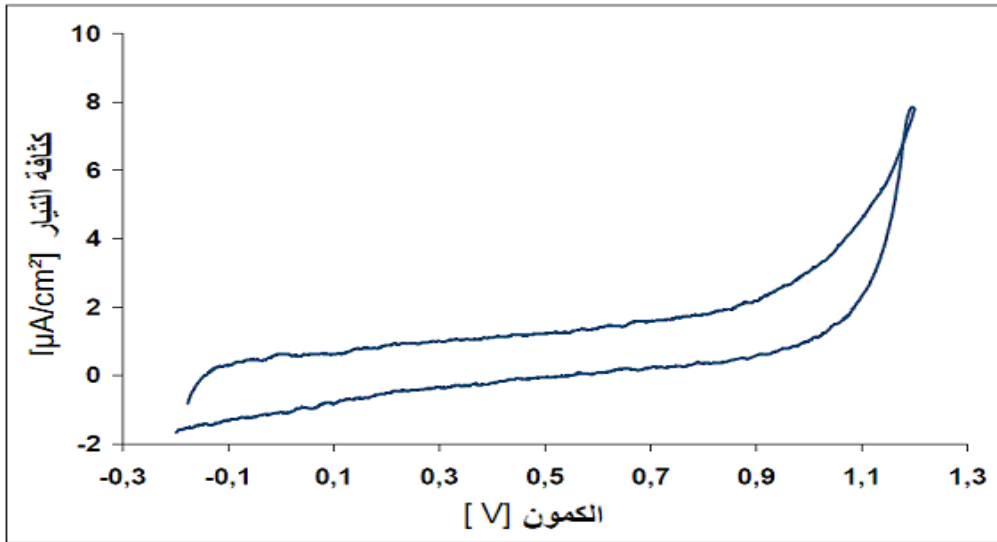
- يجب أن يكون محايد كيميائياً عند درجة حرارة ثابتة.

- مجال الكهرو فاعلية للكهروليت المساعد يجب أن يكون واسعاً بقدر الإمكان.

قبل مباشرة الدراسة، قمنا بتحديد مجال الكهروفعالية للكهروليت المساعد مع المذيب على مسري

الكربون الزجاجي، حيث حدد المجال من (-200 إلى 1500 mV/ECS) في الجهة المصعدية، سرعة

مسح تساوي 100 mV/s كما هو موضح في المنحنى (1.III):



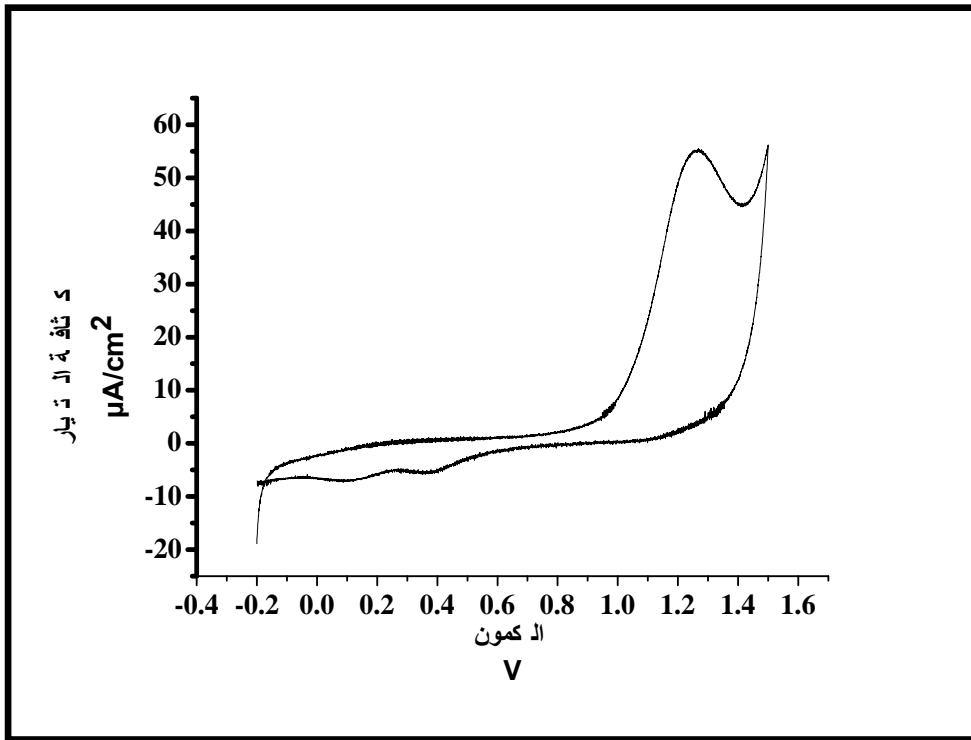
المنحنى (1.III): المنحنى الفولط أمبيرومتري الحلقي للكهروليت

1. IV. النتائج والمناقشة:

- منحنيات الفولطأمبيرومترية الحلقية الخاصة بالمضادات الحيوية لبعض الأدوية:

- الكمون (E) من (-200 الى 1500mv).
- سرعة المسح 100mV/s.

- المركب I (Amoxicilline):



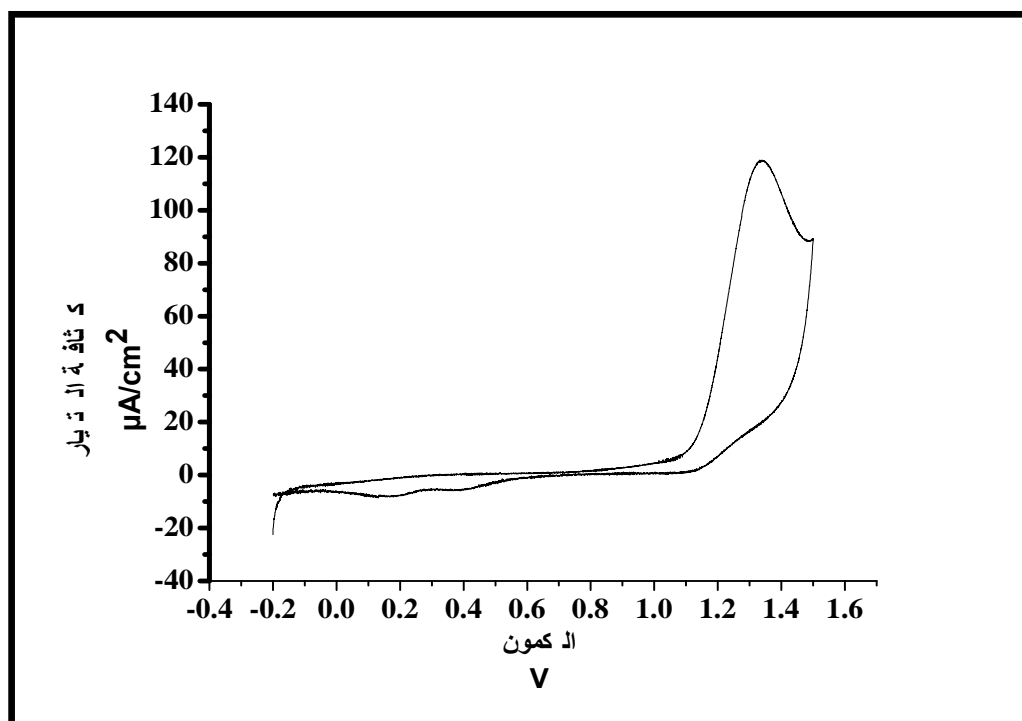
المنحنى (1.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترية الحلقية للمركب I.

نلاحظ من المنحنى (1.IV) أن لدى مركب I نتوء مصعدي واحد و نتوئين مهبطي و يدل هذا على أن أكسدة و إرجاع المركب I في هذه الشروط هو تفاعل عكوس و نستطيع من هذا المنحنى أن نعرف كمون الأكسدة و الإرجاع و كذلك تيار الأكسدة و الإرجاع والنتائج موضحة في الجدول التالي:

الجدول (1.IV): قيم الكمون و التيار للمركب I.

| التيار ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) | | | الكمون (v) | | |
|--------------------------------------|-----|---------|------------|--------|---------|
| الارجاع | | الاكسدة | الارجاع | | الاكسدة |
| 2 | 1 | | 2 | 1 | |
| 6.993 | 5.4 | 55.116 | 0.110 | 0.3725 | 1.256 |

- المركب II (Spiramycine):



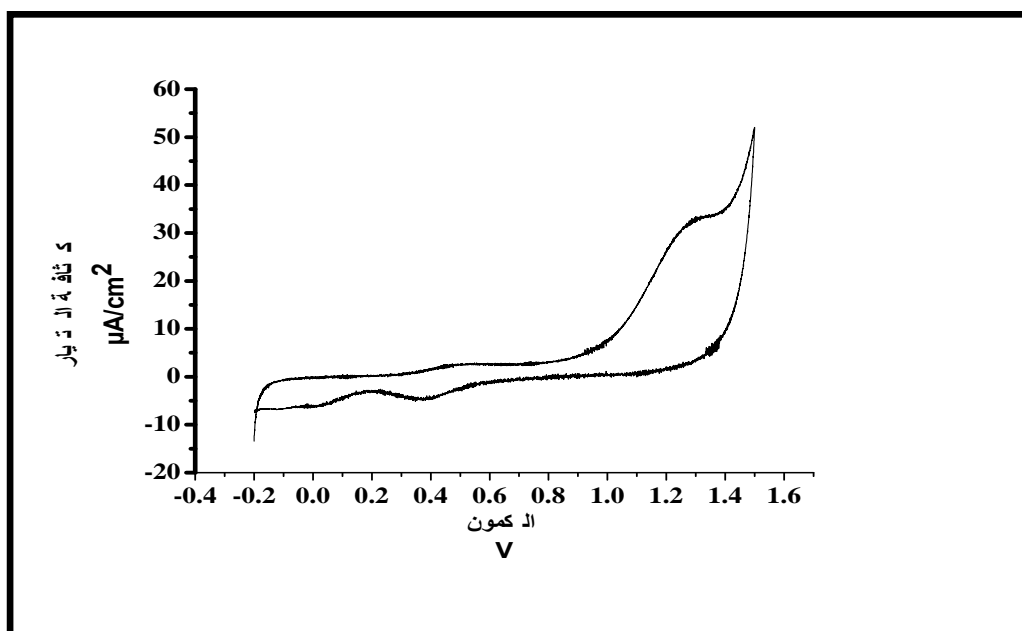
المنحنى (2.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب II.

نلاحظ من المنحنى (2.IV) أن لدى مركب II نتوء مصعدي واحد و نتوئين مهبطي و يدل هذا على أن أكسدة و إرجاع المركب II في هذه الشروط هو تفاعل عكوس و نستطيع من هذا المنحنى أن نعرف كمون الأكسدة و الإرجاع و كذلك تيار الأكسدة و الإرجاع كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (2.IV): قيم الكمون و التيار للمركب II.

| التيار | | الكمون | | | |
|---------|-------|---------|---------|--------|---------|
| الارجاع | | الاكسدة | الارجاع | | الاكسدة |
| 2 | 1 | | 2 | 1 | |
| 8.125 | 5.593 | 118.501 | 0.1285 | 0.4055 | 1.343 |

- المركب III (Oxytétracycline):



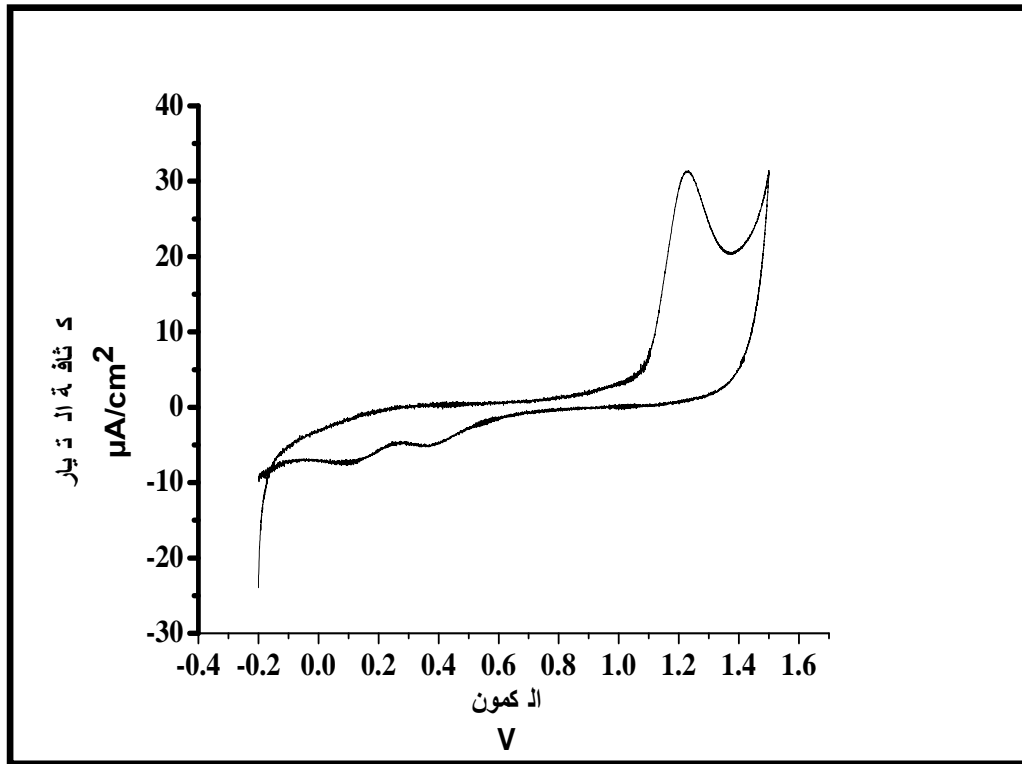
المنحنى (3.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب III.

نلاحظ من المنحنى (3.IV) أن لدى مركب I نتوء مصعدي واحد و نتوئين مهبطي و يدل هذا على أن أكسدة و إرجاع المركب III في هذه الشروط هو تفاعل عكوس و نستطيع من هذا المنحنى أن نعرف كمون الأكسدة و الإرجاع و كذلك تيار الأكسدة و الإرجاع كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (3.IV): قيم الكمون و التيار للمركب III.

| التيار | | الكمون | | | |
|---------|-------|---------|---------|--------|---------|
| الإرجاع | | الأكسدة | الإرجاع | | الأكسدة |
| 2 | 1 | | 2 | 1 | |
| 5.696 | 4.625 | 32.90 | 0.0575 | 0.3735 | 1.294 |

- المركب IV (Ciprofloxacin):



المنحنى (4.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقي للمركب IV.

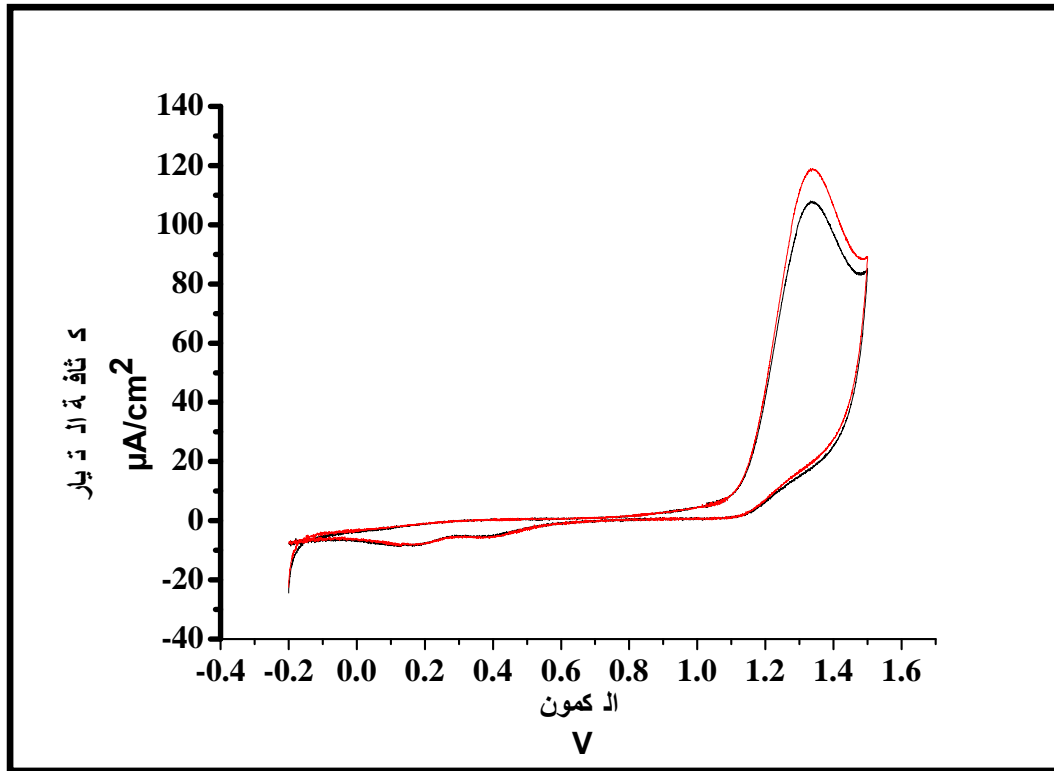
نلاحظ من المنحنى (4.IV) أن لدى مركب IV نتوء مصعدي واحد و نتوئين مهبطي و يدل هذا على أن أكسدة و إرجاع المركب IV في هذه الشروط هو تفاعل عكوس و نستطيع من هذا المنحنى أن نعرف كمون الأكسدة و الإرجاع و كذلك تيار الأكسدة و الإرجاع كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (4.IV): قيم الكمون و التيار للمركب IV.

| التيار ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) | | الاكسدة | الكمون (v) | | الاكسدة |
|--------------------------------------|-------|---------|------------|--------|---------|
| الارجاع | | | الارجاع | | |
| 2 | 1 | | 2 | 1 | |
| 7.006 | 4.793 | 31.419 | 0.1265 | 0.3845 | 1.231 |

2.IV. دراسة إستقرارية المركبات المدرسة:

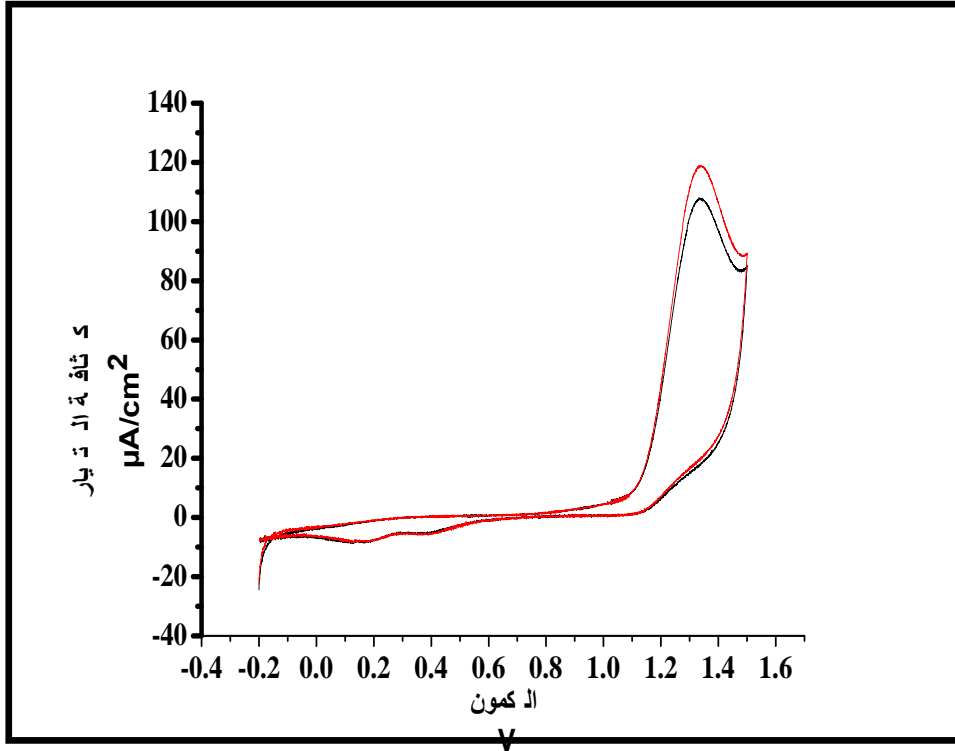
- المركب I :



المنحنى (5.IV): المنحنى الفولطامبيرومترى الحلقى للمركب I بعد المسح مرتين.

نلاحظ من المنحنى (5.IV) ان بعد إعادة المسح مرتين عدم تطابق المنحنيين و نفس ذلك بأن المركب I غير مستقر.

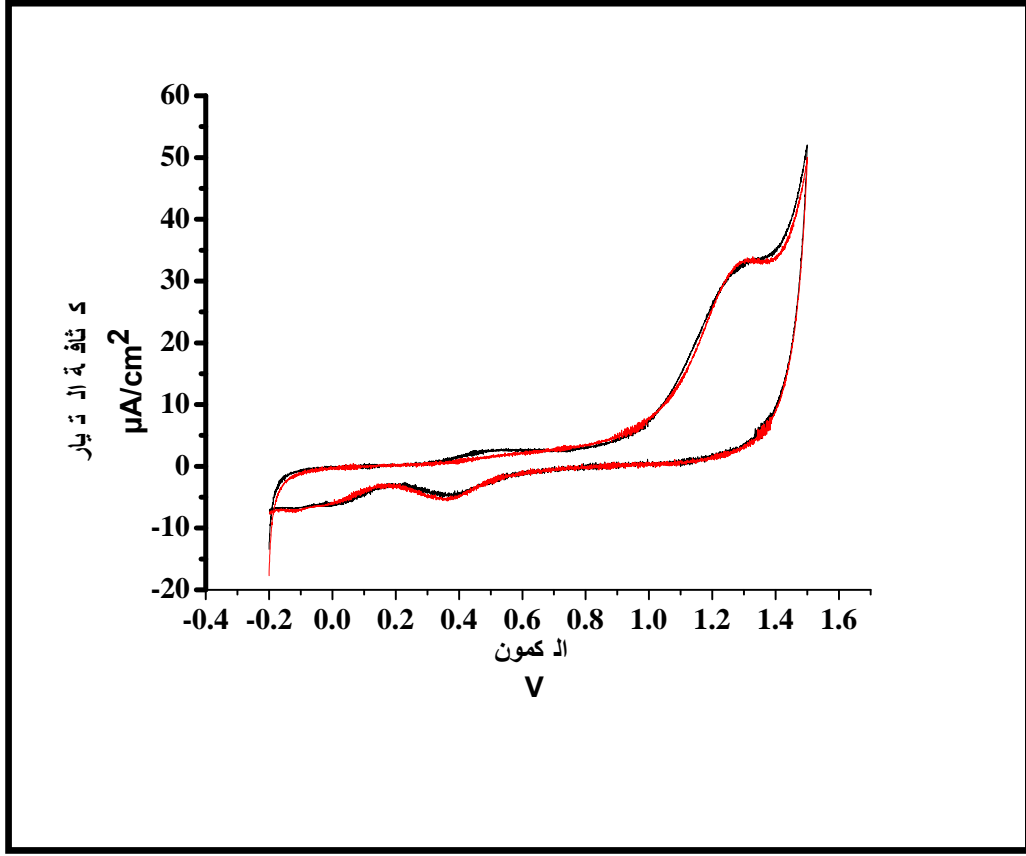
- المركب II :



المنحنى (6.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب II بعد المسح مرتين.

نلاحظ من المنحنى (6.IV) أن بعد إعادة المسح مرتين عدم تطابق المنحنيين و نفس ذلك بأن المركب II غير مستقر.

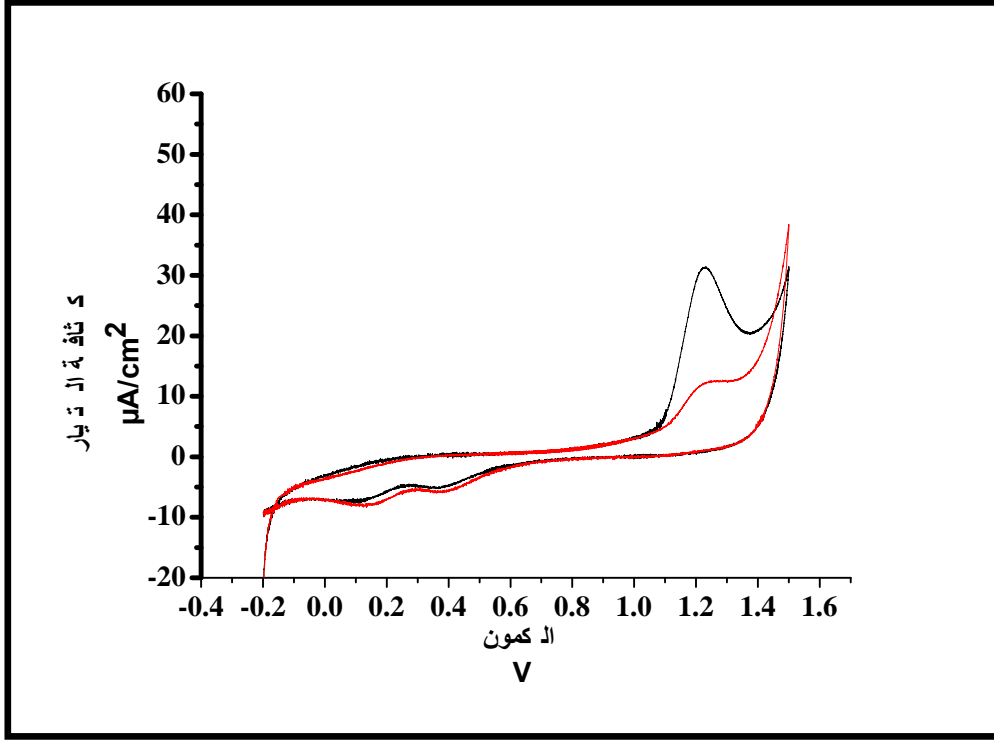
- المركب III :



المنحنى (7.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقي للمركب III بعد المسح مرتين.

نلاحظ من المنحنى (7.IV) أن بعد إعادة المسح مرتين تطابقا المنحنيين و نفس ذلك بأن المركب IV مستقر.

- المركب IV :



المنحنى (8.IV): المنحنى الفولطأمبيرومترى الحلقى للمركب IV بعد المسح مرتين.

نلاحظ من المنحنى (8.IV) ان بعد المسح مرتين عدم تطابق المنحنيين و نفس ذلك بأن المركب IV غير مستقر.

*نستنتج من المنحنيات السابقة أن المركبات المدروسة تختلف كمونات أكسديتها و إرجاعها من مركب لآخر, حيث كان كمون الأكسدة والإرجاع للمركب II أكبر من المركبات الأخرى, كذلك من حيث الإستقرارية كان المركب III مستقر عن باقي المركبات الأخرى.

مراجع الفصل الأول

المراجع بالعربية:

- 1- صخري لخضر. 2010 - دروس في الكيمياء الحيوية (الجزء الثاني). ديوان المطبوعات الجامعية - الساحة المركزية - بن عكنون - الجزائر.
- 5- إبراهيم علي الطيار، مصطفى عارف الطلاوحة. 2001 - أساسيات علم الأحياء الدقيقة. دار الكندي للنشر والتوزيع - 672-76.
- 7- أحمد عادل محمد بشارة. 2002 - الموسوعة العربية في العالم والتكنولوجيا (الجزء الأول). دار المطبوعات الجامعية - الإسكندرية - 243-245.

المراجع الأجنبية:

- 2- Asselineau J. et Zalta J-P. 1973- *Antibiotique : structure et exemple de mode d'action*. Hermann, éditeurs des Sciences et des Arts. Paris.
- 3- Kezzal K. 1993- *Les antibiotiques, classification, mode d'action, résistances, action in vitro*. Office des publications universitaires, Alger.
- 4- Van bambeke F.G., Lupezynski Y., Plesiat J., Pecher C. and Tulkens M.P. 2003- *Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells : occurrence, impact on resistance and strategies for future of antimicrobial therapy*. J. Antimicrob. Chemotherapy. p 1055-1065.
- 8- Berdy J., Aszalos A. and Mc Nihk L. 1987- CRC Handbook of antibiotic compounds. Vol XIII, *Microbial metabolites*. Part 1.2.3., Florida USA CRC Press, Boca Roton. p 75-115.
- 9- Betina V. 1973- *Bioautography in paper and thin layer chromatography and its scope in the antibiotic field*. J. Chromat. 78 : 41-51.
- 11- Larpent J.P. et Sanglier J.J. 1989- *Biotechnologie des antibiotiques*. Masson, Paris. p 01-24.
- 12- Boulahbal F. 2002- *Microbiologie clinique*. Office des publications universitaires. Alger. p 127-145.
- 13- Duval J. et Soussy G.J. 1990 - *Antibiothérapie*. Masson (Ed). Paris. p 01-136.
- 14- Andreu M. et Mainardi J-L. 2003- Que doit-on connaître de la microbiologie pour prescrire un antibiotique. *La revue du praticien*. 53 : 1545-1553.

مواقع الأنترنت:

- 6- clermont.fr/etabliss/bpambert/eleves/medicaments/antibiotiques.htm
- 10- <http://anne.decoستر.free.fr/atb/atb.htm>

مراجع الفصل الثاني

- 1 -L.M. Magalhaes, M.A. Segundo, S. Reis, J.L.F.C. Lima. *Anal.Chim.Acta.* 613 (2008)1–19.
- 2 -M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T.D. Cronin, M. Mazur, J.Telser, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39 (2007) 44.
- 3 -E.N. Frankel, J.B. German, *J. Sci. Food Agric.* 86 (2006) 1999.
- 4 -E.N. Frankel, *Food Chem.* 57 (1996) 51.
- 5 -E.I. Korotkova, Y.A. Karbainov, A.V. Shevchuk. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 518 (2002) 56–60
- 6 -J. Psotová, J. Zahálková, J. Hrbáč, V. Šimánek, J. Bartek. *Biomed. Papers* 145(2), 81–83 (2001),
- 7 -Y.I. Tur'yan ,P.Gorenbein, R.Kohen. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 571 (2004) 183–188.
- 8Joseph Wang. *Analytical electrochemistry*, 2nd ED, A John Wiley & Sons, INC, Publication, NEW YORK, (2001)1-100
- 9 -B. TREMILLON. *Electrochimie analytique et réaction en solution, réaction et méthodes électrochimies* , tome 2, ED Masson, Paris, Million ,Barcelene, (1993)69-97, 132 -134.
- 10 -J.E.B.Rindles; *Trans Faraday; Soc*,(1948),44,349.
- 11 -A.Sevick, *Chemi. Com. Soc*, (1948)13,349.
- 12 -P.Delhay,*J.Am.Chem.Soc*,(1953),75,95.
- 13 - H.Matsuda et Y.Z.Ayabe, *Electrochem*, (1964), 36, 706.
- 14 -R.Nicholson et I.Schain ,*Anal:chem*, (1964).
- 15 -Allen. J.Bard. Larry . R. Faulkner. *Electrochimie principe ,methode et application*. ED Masson, (1983), 318-323.

الخاتمة

لقد تم في هذا البحث دراسة السلوك الكهروكيميائي لبعض المضادات الحيوية حيث تهتم هذه الدراسة بإجراء مقارنة فعالية بعض المركبات (Amoxiciline/Spiramycine/Oxytétracycline/ Ciprofloxacin) وذلك باستخدام تقنية الفولطأمبيرومتريية الحلقية .

كخطوة أولية في دراستنا قمنا بتحضير أربعة محاليل يحتوي كل محلول على 0.2g من كل مركب و 25 ml من حمض HCl ذو تركيز $C = 0.1 M$.

بعدها قمنا بدراسة السلوك الكهروكيميائي لهذه المركبات بواسطة جهاز الفولطأمبيرومتري الحلقي، حيث تمكنا من قياس كمون الأكسدة و الإرجاع .

من خلال النتائج تبين لنا أن كمونات أكسدة وإرجاع لهذه المركبات تختلف من من مركب إلى آخر حيث كان المركب II (Spiramycine) والذي يقدر كمون أكسدته (1.343) وكموني إرجاعه (0.1285/0.4055) اكبر من المركبات الأخرى المدروسة.

فباعتبار أن المضادات الحيوية ذات أهمية بالغة في المجال الطبي و الصيدلاني، نرجو من الباحثين و المهتمين تكثيف أبحاثهم حول هذا الموضوع المتعلق بتقدير المضادات الحيوية بالطرق الكهروكيميائية .

