

دراسة توصيف أدوية السلفاسيتاميد ($C_8H_{10}N_2O_3S$) والسلفانيلاميد ($C_6H_8N_2O_2S$) مع نترات الحديد ($FeNO_3$)₃ ونترات الكوبالت ($CoNO_3$)₃ باستخدام حسابات نظرية الكثافة الوظيفية والتحليل الإحصائي

*محمد زيدان *أبو بكر مفتاح احسونه *وفاء آدم

المستخلص: الفكرة من هذا البحث كانت القدرة على استخدام أدوية السلفاسيتاميد والسلفانيلاميد كمضادات حيوية ذات نشاط عالي ضد الجراثيم، بعد المقارنة العملية لقيم **lnk** و الدراسة الإحصائية في تحليل أهمية ارتباط النتائج للفئات الإحصائية ببعضها، استنتجنا بأن لدواء السلفاسيتاميد ارتباطاً أكثر من دواء السلفانيلاميد وهذا ما عزز ثقتنا بأن نطبق المحاكاة الحوسبية عليهما باستخدام برامج Gaussian 03 و Hyperchem08. الأول كحاسب للطاقت بقياسات مختلفة والثاني كمُحسن هندسي للزوايا والفراغ الحوسبي بين المركبات المدججة، وتبين بأن دواء السلفاسيتاميد هو الأفضل من ناحية الاستقرار بحيث أن له أقل طاقة ترابط، أي أكثر استقرارية و ثبات في أي وسط بيئي من حوله مقارنةً بدواء السلفانيلاميد.

و من خلال نتائج الرنين النووي المغناطيسي و الإهتزازية الحوسبية لوحظ أن ذرة الهيدروجين في المستوى -16- للدوائين كانت أقرب لذرة الأكسجين في المستوى -1- في جزئ الماء، هذا يعطي أكبر فرصة حوسبية لتكوين معقد مدرج لهذا الدواء مع أي تركيبات أخرى عند هذا المستوى بالذات.

الكلمات المفتاحية:

السلفاسيتاميد، السلفانيلاميد، نترات الحديد، نترات الكوبالت، نظرية الكثافة الوظيفية، التحليل الإحصائي.

المقدمة

إن دواء السلفاسيتاميد (شكل 1) الصيغة الكيميائية $C_8H_{10}N_2O_3S$ ، الكتلة الجزيئية g/mol 214.243 سهل الذوبان في الماء، ويستعمل في معالجة التهابات العين على شكل قطرة عينية في التهاب الملتحمة الحاد وفي الوقاية من التهابات العين بعد الحروق والإصابات العرضية، يعطي بنسبة 10 أو 30% مرتين يومياً، ويعطي على شكل مرهم عيني بنسبة 6-10% عوضاً عن القطرة العينية أو يعطي معها في الليل.

تستعمل محاليله بنسبة 30% في معالجة التهابات الأنف والأذن والحنجرة، كما أنه يعالج قرحة القرنية والتهاب الجلد الدهني.

استخداماته: سلفاسيتاميد 10% غسول موضعي لعلاج حب الشباب والتهاب الجلد الدهني (يستخدم للسيطرة على حب الشباب) عندما يتم دمجها مع الكبريت، ويباع تحت أسماء تجارية مثل: بليكسيون والتي تحتوي على 10% مستعلق السلفاسيتاميد و 5% كبريت، لديه نشاط مضاد للجراثيم لعلاج النخالية المبرقشة والوردية، وله أيضاً خصائص مضادة للالتهاب عندما يستخدم لعلاج التهاب الجفن أو التهاب الملتحمة ويكون أيضاً كعلاج للأشكال الخفيفة من التهاب الغدد

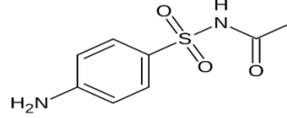
العربية. [A.Varshneyand J.p. Tandon, (1986)]

* أستاذ الكيمياء الفيزيائية المشارك، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا

bou.hosouna@sebhau.edu

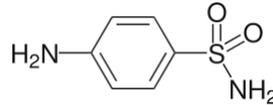
* أستاذ الكيمياء التحليلية المساعد، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا

* قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا

شكل (1) الصيغة البنائية لدواء السلفاسيتاميد^[1]

أما دواء السلفانيلاميد (شكل 2) الصيغة الكيميائية $C_6H_8N_2O_2S$ ، الكتلة الجزيئية 172.20g/mol، هو من السلفونيلاميدات وهي مركبات عضوية تحتوي على ذرات كبريت ونيتروجين وأكسجين، توقف السلفانيلاميدات نمو الكثير من الجراثيم إيجابية الغرام وسلبيتها وخاصة المكورات العقدية والسحائية والبنية والجراثيم المسببة للطاعون. تشبه السلفونيلاميدات حمض بارا مينو بنزويك أسيد من حيث التركيب وهي تؤثر في البكتيريا بمنع استقلاب ذلك الحمض الضروري لنموها حيث تستخدمه لتخليق حمض الفوليك.

إن تعريض الجرثوم لتأثير السلفونيلاميد دون إبادة، يجعله عنيداً على جميع السلفونيلاميدات، لذا فإن من الضروري أعطا هذه الأدوية بجرعة كافية ولمدة غير طويلة، إذ تنشأ السلالات الجرثومية المقاومة للسلفونيلاميدات عادة من استعمالها بجرعات غير كافية أو جرعات تبدأ صغيرة ثم تزداد تدريجياً أو المعالجة بما لمدة طويلة أو الاستمرار باستعمالها رغم عدم استجابة الجرثوم للمعالجة^[2] (N. N. Ambraseys (1988) A.Varshneyand J.p. Tandon, (1986)). كما أنها مجموعة من المركبات المرتبطة كيميائياً والمضادة للبكتيريا وهي من أوائل الأدوية التي أثبتت فعاليتها وأمانها ضد البكتيريا في الفترة بين الثلاثينات ومنتصف الأربعينيات من القرن العشرين إلى أن أصبح البنسلين متوفراً على نطاق واسع.



شكل (2) الصيغة البنائية لدواء السلفانيلاميد

أدى تطور مشتقات السلفا إلى انخفاض حاد في عدد الوفيات الناتجة عن كثير من الأمراض المعدية، وساعدت على إنقاذ أرواح كثيرة خلال الحرب العالمية الثانية (1939-1945)، ويصف الأطباء السلفا اليوم لعلاج أخماج المسالك البولية بصورة أساسية.^[1] (S.Baluja, A.Solanki and N.kachhadia, (2006))

تعمل مشتقات السلفا بصورة طبيعية إذ لا تقتل مشتقات السلفا البكتيريا بالفعل ولكن بدلا من ذلك فإنها تمنع تكاثرها فيكون من السهل على آليات الدفاع الطبيعية للجسم (المناعة) قتل تلك البكتيريا^[1] (M.K.Gupta, et al (2003))، وتحتاج

البكتيريا التي لديها حساسية مشتقات السلفا إلى مادة كيميائية تسمى بارا-امينو حمض البنزويك لكي تنمو وتتكاثر. ومشتقات السلفا لها تركيبة كيميائية مشابهة لهذه المادة يمكن أن تمتص البكتيريا بسهولة.

عندما تمتص البكتيريا تلك التركيبة الكيميائية فإنها توقف التفاعلات الكيميائية التي يدخل فيها مركب بارا-امينو حمض البنزويك وبالتالي فإن البكتيريا لا تستطيع النمو والتكاثر.

لا تكون مشتقات السلفا فعالة ضد كل أنواع البكتيريا، كذلك اكتسب كثير من أنواع البكتيريا مناعة ومقاومة ضد مشتقات السلفا.^[1] M.Jain and R. V.Singh (2006)

في أواخر الستينات من القرن العشرين طور الباحثون توليفة دوائية مكونة من السلفا ميتو كسازول وهو من مركبات السلفا ومركب مضاد للبكتيريا يسمى ترايميثوبريم وأطلقوا على هذا الدواء أسم كورترايموكسازول^[1] Radio sterilization of medical products and recommended code of practice. International Atomic Energy Agency, Vienna (1967)، وقد أثبتت فاعليته في علاج أنواع معينة من العدوى البكتيرية غير الحساسة لمشتقات السلفا وحدها .

إن المشكلة الرئيسية المرتبطة بالسلفا وغيرها من مركبات السلفا الأولى هي أنها قد تتبلور أحيانا في بول المريض مسببة تلف الكلية، ولكن العلماء تمكنوا فيما بعد من حل هذه المشكلة فطوروا مشتقات السلفا وجعلوها ذات قابلية أكثر للذوبان في الماء وبالتالي أصبح من الطبيعي أن يقل احتمال وجود التبلور في البول.^[1] D. J. Trigger and A. D. S. Caldwell (1968)

أحد أهم مركبات أدوية السلفا هو السلفانيلاميد الذي أستخدم على نطاق واسع كأدوية للملاريا والسل والتشنجات.^[1] J. Wweiss, J. T. Allen, and B. Schwarz (1956) تحمل أدوية السلفا مجموعة الأمينية العطرية التي يمكن أن تتفاعل مع الألدهيدات التي تشكل قواعد Schiff. منتجات التكثيف من أدوية السلفا مع الألدهيدات والكيوتونات نشطة بيولوجياً.^[3,4] أيضا قواعد شيف المشتقة من السلفانيلاميد لها القدرة على تكوين معقدات مع أيونات معدنية، والنشاط البيولوجي سوف يزيد على التعقيد.^[1] D. Young ' J. Wweiss, J. T. Allen, and B. Schwarz (1956) في هذا العمل يتم إعداد قواعد شيف عن طريق الانصهار المباشر للسلفانيلاميد والألدهيدات السائلة العطرية الزائدة.^[1] E. G. Lewars (2016)

إن أهمية الحوسبة الكيميائية في هذه الدراسة تمثلت في تقليص كمية المواد العملية المستخدمة داخل المعامل، وذلك لتفادي الكثير من العقبات العلمية ومشكلات البحوث التطبيقية، أيضاً في تحديد أسرع وأسهل طرق ومسارات البحث العلمي بالاعتماد على موضوع البحث وإنجاز البحث العلمي في وقت زمني جيد لتسنيح الفرصة في التعمق أكثر في البحث واستكشاف نتائج علمية، والتي سنتطرق إلى قياس طاقات الترابط للمركبات الدوائية وإخراج أعلى طاقة ترابط وأقل طاقة ترابط.¹ B. O.Hardin, and V. P.Drnevich (1972)

وكان أيضاً للتحليل الإحصائي النصيب الكبير في هذه الدراسة لأهمية هذا المجال في التجارب الميدانية والعملية في مجال العلوم ولما كانت الدراسة المثمرة للإحصاء التطبيقي تتطلب حد أدنى من المعرفة بالنظرية الإحصائية وإغفال ذلك يؤدي إلى فهم سطحي تنجم عنه أخطاء جسيمة في التطبيق العملي بإرساء أساسيات وركائز هذه النظرية.¹ R. E. Kayen, J. K. Mitchell (1997) أيضاً الرابطة بين النظرية والتطبيق وتقدم الأصول العلمية لشروط ومحددات ما يستخدم من طرق و اختبارات وعمليات الاستدلال.

أولاً: الانحدار الخطي والارتباط الخطي:

في دراسة الانحدار الخطي لمتغير حقيقي Y على متغير آخر X فرضنا أن العلاقة بينهما على صورة $\mu\gamma.\chi=\alpha+\beta\chi$ واستخرجنا من العينة أحسن تقديرين A.B للبارامترين المجهولين $\alpha.\beta$ في ضوء مبدأ المربعات الصغرى ومن ثم إيجاد معادلة $(Y=b_0+b_1X)$ تمكننا من التنبؤ بأحسن قيمة للمتغير Y عند قيمة معطاة للمتغير X.

استخدمنا تحليل التباين لتفسير الانحدار كما أخرجنا بعض الاستنتاجات الاحيائية في صورة اختبارات دلالة وفترات ثقة وهذا كله يدخل تحت الموضوع المسمى بتحليل الانحدار.¹ Quake/w Define Version 5.16¹ يقترن بهذا الموضوع موضوع آخر يسمى تحليل الارتباط وهو يهتم بالبحث عن عدد نقيس به درجة الاعتماد المتبادل بين المتغيرين ودقة العلاقة المفروضة بينهما فإذا فرضنا أن العلاقة بين المتغيرين خطية يكون اهتماما منهيها على إيجاد عدد أو مقياس يعبر عن درجة جودة العلاقة الخطية في وصف العلاقة الحقيقية بين المتغيرين واختبار دلالة هذا المقياس.¹ Cramer, C.J (2013)

من خلال دراستنا للدراسات السابقة لاحظنا عدم اتجاه الباحثين إلى دراسة مدى إستقرارية هذه الأدوية والتي تتم عن طريق دراسة طاقة الترابط التداخلية لها، وسنضع بعض النتائج العملية لأحدى الدراسات والتي تدرس لوغاريتم درجات الحرارة لمعرفة مدى

التداخل لنقوم بدراسة أهمية الارتباط الإحصائي في هذه النتائج وإيجاد أي الأدوية أكثر ارتباطاً إحصائياً لتطابقها بقوة الاستقرار عن طريق حساب الطاقات الداخلية للأدوية حوسبياً.

وبالنظر لأهمية المعقدات الفلزنية في الأنظمة البيولوجية وبالأخص معقد الأيون الفلزي مع الدواء وتنافس الدواء مع الحامض الأميني مع الأيونات الفلزنية داخل الخلية، ثم اختيار دوائيين مع أيونيين فلزيين وباستخدام طريقة الحوسبة الكيميائية لغرض حساب أفضل طاقة ترابط داخلية للأدوية ومقارنته مع الضبط الإحصائي للنتائج العملية.

طريقة العمل الحوسبية والتحليل الإحصائي:

بما يخص الجانب الإحصائي فهذا الجزء العملي يدرس أهمية الارتباط الإحصائي لفئات قيم $\ln k$ للأدوية العملية للمعقدات الثنائية للسلفانيلاميد والسلفاسيتاميد عند درجات حرارية مختلفة، من خلال الجداول نقوم بحساب:

$$SSx = \text{مجموع الفئة الأولى لدرجات الحرارة، } SSy = \text{مجموع الفئة الثانية لقيم } \ln k,$$

$$SPxy = \text{مجموع حاصل ضرب مجاميع الفئات الأولى والثانية من فرق الوسط الحسابي، } SS<ressid> = \text{حاصل فرق}$$

$$\text{مجموع الفئة الثانية من قسمة } SSx/(SPxy)^2 \text{ كما هو موضح في الجدول رقم (1).}$$

جدول (1): دراسة أهمية الارتباط الإحصائي لفئات نتائج الأدوية العملية للجدول الآتية:

X	Y	$(X-\bar{X})$	$(Y-\bar{Y})$	$(X-\bar{X})(Y-\bar{Y})$	XY	$\hat{Y}=\dots+\dots$	Residual
---	---	---------------	---------------	--------------------------	----	-----------------------	----------

أيضاً سنقوم في هذا الجزء بدراسة الجانب الحوسبي بحساب أفضل طاقة ترابط للمركبين السلفانيلاميد والسلفاسيتاميد ومحاكاة السلفانيلاميد والسلفاسيتاميد بوجود الماء ومعرفة الأقل طاقة ترابط والأكثر إستقرارية وحساب NMR والاهتزازية للدوائيين السلفانيلاميد والسلفاسيتاميد ومقارنته بالضبط الإحصائي للنتائج العملية.

تختص التقريبات الرياضية لسلوك الإلكترونات بدراسة خصائص المادة، حيث استخدمت معادلات ميكانيكا الكم يدويا فقط لأنظمة الإلكترون الواحد، وقد تم وضع العديد من الأساليب الرياضية لتقريب الحل للأنظمة عديدة الإلكترونات باستخدام الحوسبة (2004) [R. E. Kayen, J. K. Mitchell].

ظهرت أهمية الحوسبة الكمومية من عجز الفيزياء الكلاسيكية عن تفسير بعض الظواهر مثل ظاهرة الجسم الأسود والظاهرة الكهروضوئية وتأثير كيمبتون وغيرها من الظواهر [P. Rai-Choudhury(1997)، D. Natelson et al (2000)].

تم بناء الهياكل الهندسية المجمعات على أساس الهياكل التي تم إنشاؤها من المعلمات البلورية التي قدمتها Cambridge Structural وتم تحسينها بشكل منفصل باستخدام الطريقة الشبه التجريبية (Semiempirical)، باستخدام حزمة البرامج Gaussian03، وتم بناء هندسيات البدء للمجمعات المدججة باستخدام HyperChem الإصدار 8.0، Hypercube، Gainesville، FL، الولايات المتحدة الأمريكية).

تم استخدام برامج تعتمد معادلات ميكانيكا الكم وتقريباتها في هذه الدراسة والبرامج هي:

HyperChem Professional 08:

هو محسن جزئي متعدد الاستخدامات من صنع شركة (Hypercube Inc) له حزمة حاسوبية قوية يقدم العديد من النماذج الجزيئية وحسابات ميكانيكا الكم. الهدف من عملية التحسين الهندسي هو تحديد موضع النقطة المستقرة التي يكون عنده الجزيء أكثر استقراراً، قد تكون النقطة المستقرة هي الحد الأدنى من الطاقة (تكون الجزيئات أكثر استقراراً عند طاقات منخفضة). تبدأ عملية تحسين هيكل الإدخال للوصول إلى هيكل الحالة الانتقالية أكثر صعوبة على هيكل ذو طاقة منخفض.

غالباً ما يتم حساب الترددات الاهتزازية بعد العثور على موضع النقطة المستقرة من خلال التحسين الهندسي [D.

(2000) Natelson et al].

Gaussian 06:

يستخدم هذا البرنامج في حساب الطاقة ودراسة البنى الجزيئية والتردد الاهتزازي للأنظمة الجزيئية أيضاً دراسة التفاعلات المستقرة والغير مستقرة وغيرها.

DFT نظرية الكثافة الوظيفية هي إحدى أساليب الكيمياء الكمومية تجمع بين النظرية الفيزيائية والتجربة تعتمد في حسابها على

معادلة شرودنجر، تتطلب طاقة أقل من أساليب [E. G. Lewars (2010)].

يضيف حساب DFT خطوة إضافية لكل مرحلة رئيسية في حساب Hartree-Fock. هذه الخطوة عبارة عن تكامل

عددي للوظيفة (أو مشتقات مختلفة للوظيفة). وبالتالي بالإضافة إلى مصادر الخطأ العددي في حسابات Hartree-Fock

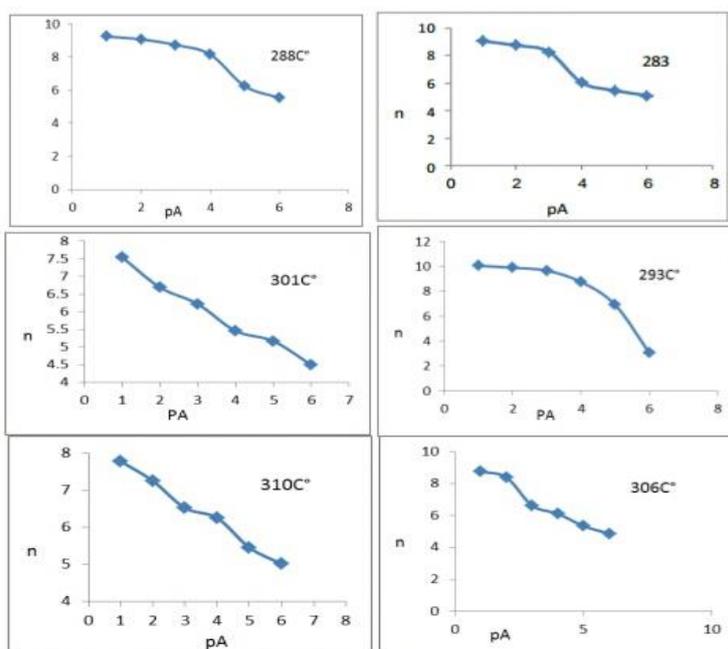
الدقة المتكاملة، تقارب SCF، تقارب (CPHF)، تعتمد دقة حسابات DFT أيضاً على عدد النقاط المستخدمة في

التكامل العددي.

وكانت طريقة العمل حوسبياً لكلى الدوائيين بنائها وعرضها باستخدام GaussView software والتراكيب تم تحسينها حوسبياً باستخدام طريقة العمل COMPUTE → Geometry Optimization المتاحة في برنامج Hyper Chem Professional.

النتائج والمناقشة:

في هذا الجزء سنعرض النتائج الإحصائية لأهمية الارتباط بين قيم $\ln K$ مقابل درجات الحرارة و مقارنة قيمة (SSreside) من جدول الفئات والمحسوبة من المعادلات لكلى الدوائيين السلفانيلاميد والسلفاسيتاميد مع نترات الحديد (III) ونترات الكوبالت (III)، من تم سنعرض نتائج الحوسبة الكمومية للأدوية والتي ستؤكد لنا أي الدوائيين الأفضل من ناحية الطاقة التكوينية والاستقرارية والأكثر ثباتاً.

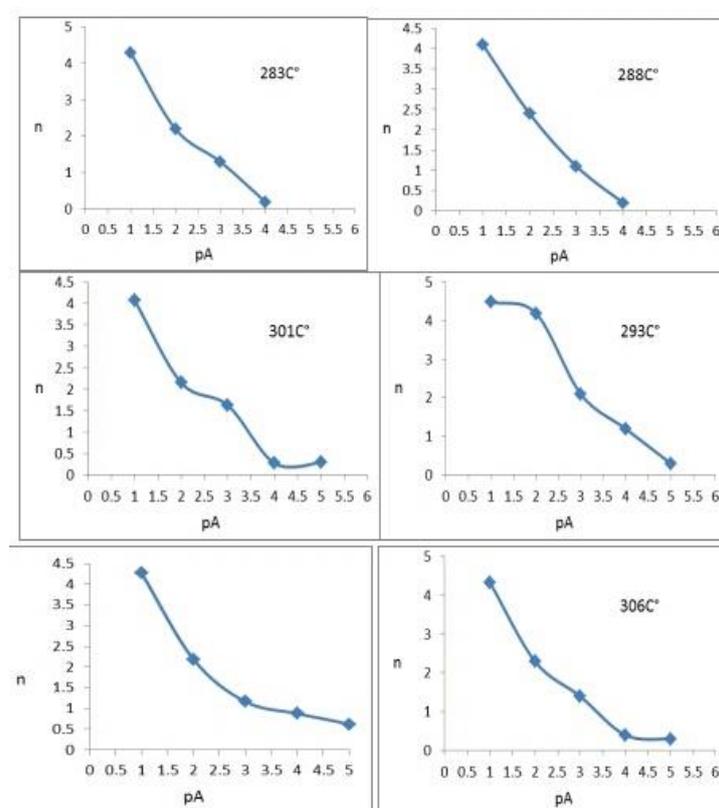


شكل (3) منحنى التكوين لمعقد السلفانيلاميد مع نترات الكوبالت (III) عند درجات حرارية مختلفة.

من العلاقة البيانية بين دالة التكوين (n) ودالة التركيز (p[A])، كما هو موضح بالشكل (3) تم حساب قيم $\ln K$ عن طريق قانون Irving-rossoff¹ (Lewars, E.G (2016) التي تعبر عن $nL = K pL$ كما هو مبين في الجدول (2) أدناه:

جدول(2): قيم $\ln K$ للمعدن الثنائية للسلفانيلاميد عند درجات حرارية مختلفة.

log K	درجة الحرارة (K)	المعدن الثنائي
2.451	283	نترات الكوبلت (III) + السلفانيلاميد
2.459	288	
2.466	293	
2.478	301	
2.485	306	
2.491	310	
2.451	283	نترات الحديد (III) + السلفانيلاميد
2.459	288	
2.466	293	
2.478	301	
2.485	306	
2.491	310	



الشكل (4) منحنى التكوين لمعدن السلفانيلاميد مع نترات الحديد (III) عند درجات حرارية مختلفة.

من العلاقة البيانية بين n و $p[A]$ كما هو موضح بالشكل (4) تم حساب قيم $\ln k$ عن طريق قانون Irving-rossoffi

والتي تعبر عن $nL = K pL$ كما هو مبين في الجدول (3) أدناه:

جدول(3): قيم $\ln K$ للمعدقات الثنائية للسلفاسيتاميد عند درجات حرارية مختلفة.

$\ln K$	درجة الحرارة (K)	المعدق الثنائي
1.00	283	نترات الكوبلت (III) + السلفاسيتاميد
1.47	288	
1.52	293	
1.62	301	
1.65	306	
1.73	310	
1.00	283	نترات الحديد(III) + السلفاسيتاميد
1.38	288	
1.49	293	
1.50	301	
1.65	306	
1.73	310	

حساب أهمية الارتباط:

إن عملية حساب أهمية الارتباط ستؤكد لنا أي الدوائيين الأفضل من ناحية الإستقرارية للمعدقات المدرجة عملياً، كما هو

موضح في الجداول من 4-7.

جدول (4): قيم النتائج الإحصائية لمركب نترات الكوبالت (III) مع دواء السلفانيلاميد.

X	Y	$(X - \bar{X})$	$(Y - \bar{Y})$	$(x-x)(y-y)$	XY	$\hat{y}=1.33+0.0129x$	Residual
283	2.35	-13.833	-0.143	1.9781	665.05	4.9867	-2.6367
288	2.35	-8.833	-0.143	1.2631	676.8	5.0512	-2.7012
293	2.45	-3.833	-0.043	0.1648	711.85	5.1157	-2.6657
301	2.52	4.167	0.027	0.1125	758.52	5.2189	-2.6989
306	2.56	9.167	0.067	0.6142	783.36	5.2834	-2.7234
310	2.73	13.167	0.237	3.1206	846.3	5.335	-2.605
							-16.0309

$$\sum (y - \bar{y})^2 = 0.1044 \quad \sum (x - \bar{x})^2 = 558.84 \quad \bar{y} = 2.50 \quad \bar{x} = 296.8$$

$$sp = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 7.222$$

$$SS_x = \sum (x - \bar{x})^2 = 558.84$$

$$SS_y = \sum (y - \bar{y})^2 = 0.1044$$

$$y = b_0 + b_1x$$

$$b_1 = \frac{sp_{xy}}{SS_x}$$

$$sp_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 7.2$$

$$b_1 = \frac{sp_{xy}}{ss_x} = \frac{7.22}{558.84} = 0.0129$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1\bar{x} = 2.50 - (0.0129)(296.8) = -1.33$$

$$y = -1.33 + 0.0129x$$

$SS_{(resid)}$

$$SS_{(resid)} = SS_y - \frac{(sp_{xy})^2}{SS_x} = 0.1044 - \frac{(7.22)^2}{558.84} = 0.011$$

من الملاحظ أن قيمة $SS_{(resid)}$ المتبقية من الجدول 4 غير متوافقة إلى حد ما مع تلك المحسوبة بواسطة المعادلات، حيث يكون أول الجدول 4 يساوي -16.0309 ، ويحسب من خلال المعادلات $= 0.011$ وهذا يدل على تباعد في القيم، مما يستبعد احتمالية ملائمة هذا العقار (سلفانيلاميد) مع نترات الكوبالت إحصائياً.

جدول (5): قيم النتائج الإحصائية لمركب نترات الحديد (III) مع دواء السلفانيلاميد.

x	Y	(x-x)	(y-y)	(x-x)(y-y)	XY	$\hat{Y} = -1.94 + 0.015X$	Residual
283	2.3	-13.833	-0.2133	2.9505	650.9	2.3114	-0.0114
288	2.4	-8.833	-0.1133	1.0007	691.2	2.3844	0.0156
293	2.44	-3.833	-0.0733	0.2809	714.92	2.4574	-0.0174
301	2.6	4.167	0.0867	0.3612	782.6	2.5742	0.0258
306	2.64	9.167	0.1267	1.1614	807.84	2.6472	-0.0072
310	2.70	13.167	0.1867	2.4582	837	2.7056	-0.0056
							-0.0506

$$\sum(y - \bar{y})^2 = 0.1221 \quad \sum(x - \bar{x})^2 = 558.84 \quad \bar{Y} = 2.51 \quad \bar{X} = 296.8$$

$$SP_{xy} = \sum(x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 8.2129$$

$$SS_x = \sum(x - \bar{x})^2 = 558.834$$

$$SS_y = \sum(y - \bar{y})^2 = 0.1221$$

$$Y = b_0 + b_1x$$

$$b_1 = \frac{SP_{xy}}{SS_x}$$

$$SP_{xy} = \sum(x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 8.2129$$

$$b_1 = \frac{SP_{xy}}{SS_x} = \frac{8.2129}{558.834} = 0.0146$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1\bar{x} = 2.5133 - (0.0146)(296.833) = -1.8204$$

$$\hat{y} = -1.8204 + 0.0146x$$

$$SS_{(resid)}$$

$$SS_{(resid)} = SS_y - \frac{(sp_{xy})^2}{SS_x} = 0.1221 - \frac{(8.2129)^2}{558.834} = 0.001399$$

من الملاحظ أن قيمة $SS_{(resid)}$ في الجدول 5 غير متوافقة إلى حد ما مع تلك المحسوبة بواسطة المعادلات، حيث يكون أول الجدول 5 يساوي -0.0506 وبحسب بواسطة المعادلات $0.001399 =$ وهذا يدل على التقارب ولكن ليس القيمة الدقيقة، مما يستبعد إمكانية ملائمة هذا العقار (سلفانيلاميد) مع انبعاث الحديد إحصائياً.

جدول (6) : قيم النتائج الإحصائية لمركب نترات الكوبالت (III) مع دواء السلفاسيتاميد.

X	y	(x-x)	(y-y)	(x-x)(y-y)	XY	$\hat{y} = -5.070 + 0.022x$	Result
283	1	-13.833	-0.4583	6.3396	283	1.2106	-0.2106
288	1.38	-8.833	-0.0783	0.6916	397.44	1.3216	0.0584
293	1.49	-3.833	0.0317	-0.1215	436.57	1.4326	0.0574
301	1.50	4.167	0.0418	0.1741	451.5	1.6102	-0.1102
306	1.65	9.167	0.1917	1.7573	504.9	1.7212	-0.0712
310	1.73	13.167	0.2717	3.5774	536.3	1.81	-0.08
							-0.3562

$$\sum (y - \bar{y})^2 = 0.3295 \quad \sum (x - \bar{x})^2 = 558.84 \quad \bar{Y} = 1.46 \quad \bar{X} = 296.833$$

$$SP_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 12.4185$$

$$SS_x = \sum (x - \bar{x})^2 = 558.833$$

$$SS_y = \sum (y - \bar{y})^2 = 0.3294$$

$$\hat{Y} = b_0 + b_1x$$

$$b_1 = \frac{SP_{xy}}{SS_x}$$

$$SP_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 12.4185$$

$$b_1 = \frac{SP_{xy}}{SS_x} = \frac{12.4185}{558.833} = 0.0222$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1\bar{x} = 1.4583 - 0.022(296.833) = -5.072$$

$$\hat{y} = -5.0720 + 0.0222x$$

$$SS_{(resid)}$$

$$SS_{(resid)} = SS_y - \frac{(sp_{xy})^2}{SS_x} = 0.3294 - \frac{(12.4185)^2}{558.833} = 0.0534$$

من الملاحظ أن قيمة SS(resid) في الجدول 6 تتوافق إلى حد ما مع تلك المحسوبة بواسطة المعادلات، حيث يكون أول الجدول 6 يساوي -0.3562 ويتم حسابه من خلال المعادلات $= 0.0534$ وهذا يدل على تقارب جيد في القيم المحسوبة، وربما يتناسب هذا مع هذا الدواء (سلفاسيتاميد) مع الكوبالت المنخصب إحصائياً.

جدول (7): قيم نتائج إحصائية مركب نترات الحديد مع دواء السلفاسيتاميد.

x	Y	(x-x)	(y-y)	(x-x)(y-y)	\bar{Xy}	$\hat{y} = -0.919 + 8.42 * 10^{-3} x$	Result
283	1.47	-13.833	-0.1066	1.4745	416.01	1.46016	0.00984
288	1.47	-8.833	-0.1066	0.9415	423.36	1.50226	-0.03226
293	1.62	-3.833	0.0434	-0.1663	474.66	1.54436	0.07564
301	1.52	4.167	-0.0566	-0.2358	457.52	1.61172	-0.09172
306	1.65	9.167	0.0734	0.6728	504.9	1.65382	-0.00382
310	1.73	12.167	0.1534	2.0198	536.3	1.6875	0.0425
							0.00018

$$\sum (y - \bar{y})^2 = 0.0567 \quad \sum (x - \bar{x})^2 = 558.834 \quad \bar{y} = 1.5766 \quad \bar{x} = 296.833$$

$$sp_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 4.7065$$

$$SS_x = \sum (x - \bar{x})^2 = 558.834$$

$$SS_y = \sum (y - \bar{y})^2 = 0.0567$$

$$y = b_0 + b_1 x$$

$$b_1 = \frac{sp_{xy}}{SS_x}$$

$$SP_{xy} = \sum (x - \bar{x})(y - \bar{y}) = 4.7065$$

$$b_1 = \frac{sp_{xy}}{SS_x} = \frac{4.7065}{558.84} = 8.42 * 10^{-3}$$

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} = 1.58 - 8.42 * 10^{-3} * (296.833) = -0.9227$$

$$\hat{y} = -0.9227 + 8.42 * 10^{-3} x$$

$$SS_{(resid)}$$

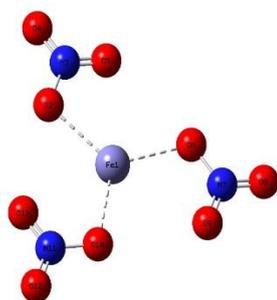
$$SS_{(resid)} = SS_y - \frac{(sp_{xy})^2}{SS_x} = 0.0567 - \frac{(4.7065)^2}{558.834} = 0.017$$

من الملاحظ أن قيمة SS (resid) من الجدول 7 غير متوافقة إلى حد ما مع تلك المحسوبة بالمعادلات، حيث الأولى من الجدول 7 يساوي 0.00018 والمحسوبة من خلال المعادلات $= 0.017$ ولكن يوضح أفضل تقارب في القيم المحسوبة بين تلك في الجداول الأخرى، وبهذا نعطي أفضل احتمال تناسب هذا الدواء (السلفاسيتاميد) مع نترات الحديد إحصائياً.

وقد أكدت النتائج الحوسبية التي أجريت على الأدوية المستعملة في هذه الدراسة و نتائج التطبيق الإحصائي عملياً بأن دواء السلفاسيتاميد أفضل ثباتاً واستقراراً مقارنة بدواء السلفانيلاميد، حيث بينت ذلك الاختلاف من طاقة الترابط التكوينية للدوائيين بصورة منفردة ومع وجود نترات الحديد ونترات الكوبالت. و أشارت النتائج الأولية للدوائيين إلى أن نتيجة الطاقة الحوسبية للسلفاسيتاميد أقل في الحالتين عند حساب الطاقة الداخلية، بما يعني أكثر استقراراً في الأوساط الناقلة من دواء السلفانيلاميد. وتبين الاشكال التالية الصيغ البنائية الحوسبية.

نترات الحديد $(\text{FeNO}_3)_3$

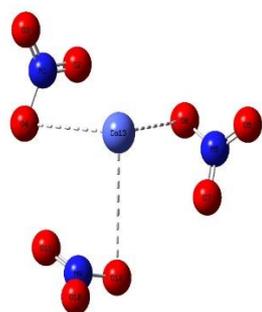
النتيجة الأولية للطاقة الفردية بحساب $\text{DFT} = -2104.3276548 \text{ hartree}$



الشكل 1: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لنترات الحديد.

نترات الكوبالت (CoNO_3)

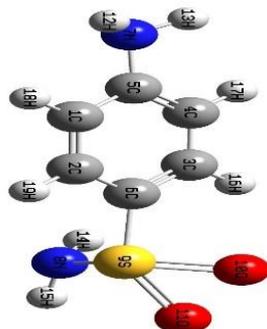
النتيجة الأولية للطاقة الفردية بحساب $\text{DFT} = -2222.8086142 \text{ hartree}$



الشكل 2: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لنترات الكوبالت.

كما نلاحظ الطاقة الحوسبية في الشكل 2 لنترات الكوبالت اقل وأكثر استقراراً منه في الشكل 1 لنترات الحديد.

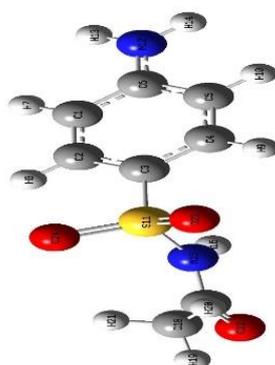
دواء السلفانيلاميد $(\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S})$ ، النتيجة الأولية للطاقة الفردية بحساب $\text{DFT} = -890.9852723 \text{ hartree}$



الشكل 3: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفانوميد.

دواء السلفانوميد ($C_8H_{10}N_2O_3S$)، النتيجة الأولية للطاقة الفردية بحساب $DFT = -1043.8573662$

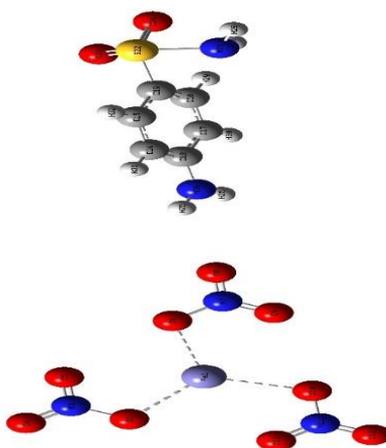
hartree



الشكل 4: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفانوميد.

دواء السلفانوميد ($C_6H_8N_2O_2S$) مع نترات الحديد ($FeNO_3$)، النتيجة النهائية للطاقة الداخلية بحساب $DFT = -$

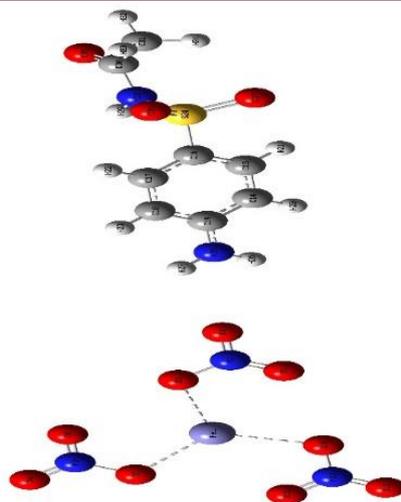
2995.6077078 hartree



الشكل 5: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفانوميد مع نترات الحديد.

دواء السلفانوميد ($C_8H_{10}N_2O_3S$) مع نترات الحديد ($FeNO_3$)، النتيجة النهائية للطاقة الداخلية بحساب $DFT = -$

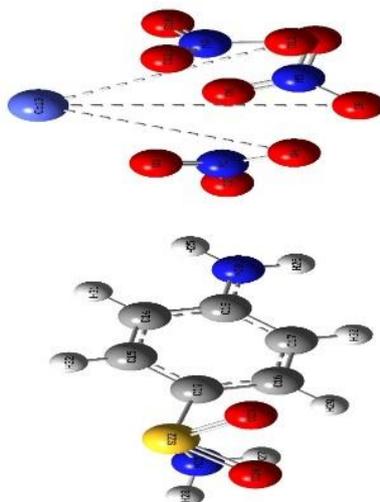
3148.5113006 hartree



الشكل 6: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفاسيتاميد مع نترات الحديد.

دواء السلفانيلاميد ($C_6H_8N_2O_2S$) مع نترات الكوبالت، $(CoNO_3)_3$ النتيجة النهائية للطاقة الداخلية بحساب DFT

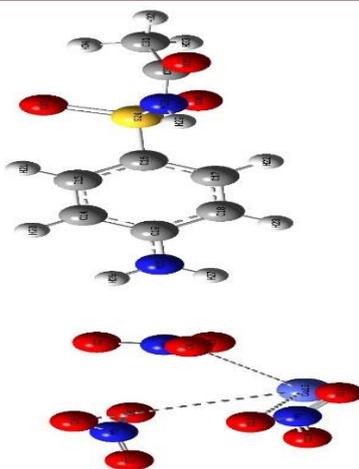
$$= -3113.6741181 \text{ hartree}$$



الشكل 7: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفانيلاميد مع نترات الكوبالت.

دواء السلفاسيتاميد ($C_8H_{10}N_2O_3S$) مع نترات الكوبالت، $(CoNO_3)_3$ النتيجة النهائية للطاقة الداخلية بحساب

$$DFT = -3266.474334 \text{ hartree}$$

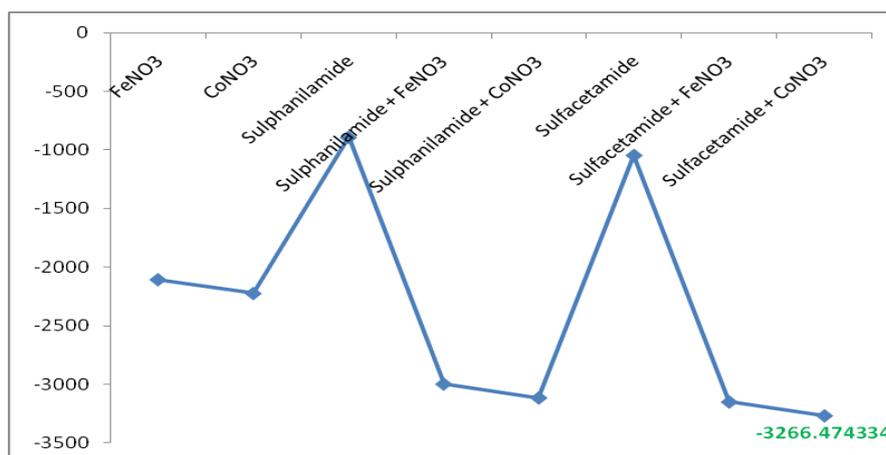


الشكل 8: الصيغة البنائية الحوسبية للطاقة النهائية لدواء السلفاسيتاميد مع نترات الكوبالت.

كما نلاحظ الطاقة الحوسبية في الشكل 4 لدواء السلفاسيتاميد اقل وأكثر استقراراً منه في الشكل 3 لدواء السلفانيلاميد، وعليه عند محاكاة دواء السلفاسيتاميد مع نترات الحديد كما في الشكل 6 لاحظنا أنه أيضاً أقل وأكثر استقراراً من حالة الشكل 5 لمحاكاة دواء السلفانيلاميد مع نترات الحديد، أيضاً عند محاكاة دواء السلفاسيتاميد مع نترات الكوبالت كما في الشكل 8 لاحظنا أنه أيضاً أقل وأكثر استقراراً من حالة الشكل 7 لمحاكاة دواء السلفانيلاميد مع نترات الكوبالت، وهنا نستطيع القول بأن حسابات الطاقة الحوسبية متطابقة تماماً مع تلك الإحصائية المستخدمة لدراسة قوة الارتباط بين فئات X, Y لدرجات الحرارة. والجدول التالي (الجدول 8) يوضح نواتج الطاقة الحوسبية للمركبات منفردة ومجمعة وذلك لرؤية التناقض الواضح في الطاقة الداخلية والأكثر استقراراً عند دواء السلفاسيتاميد مع مركب نترات الكوبالت، وهذا يعزي إلى قوة الترابط الداخلية بين كلا المتراكبين نترات الكوبالت و دواء السلفاسيتاميد.

الجدول 8: الطاقة الكلية للمركبات منفردة و مجمعة مع الأدوية بطريقة حساب الكثافة الوظيفية DFT.

Compound/Complex	Energy by DFT calculation, hartree
نتراتالحديد $Fe(NO_3)_3$	-2104.3276548
نترات الكوبالت $Co(NO_3)_3$	-2222.8086142
Sulphanilamide-دواء السلفانيلاميد ($C_6H_8N_2O_2S$)	-890.9852723
Sulphanilamide + $Fe(NO_3)_3$	-2995.6077078
Sulphanilamide + $Co(NO_3)_3$	-3113.6741181
Sulfacetamide-دواء السلفاسيتاميد ($C_8H_{10}N_2O_3S$)	-1043.8573662
Sulfacetamide + $Fe(NO_3)_3$	-3148.5113006
Sulfacetamide + $Co(NO_3)_3$	-3266.474334



الشكل 9: منحني الطاقة الكلية لكل مركب لحسابات الكثافة الوظيفية.

الخلاصة:

أظهرت النتائج الحوسبية للسلفانيلاميد و السلفاسيتاميد في هذه الدراسة أن دواء السلفاسيتاميد هو الأفضل من ناحية الاستقرار، حيث انه اقل طاقة ترابط وأكثر استقرارية وثبات مقارنةً بدواء السلفانيلاميد. تم تأكيد ذلك أيضاً عند مقارنة الضبط الإحصائي للنتائج العملية. هذه النتائج أعطت احتمالية أكبر للمعقدات المدرجة (نترات الحديد ونترات الكوبالت + السلفاسيتاميد) و يؤكد ذلك التوافق بين مجموع النتائج (Result) مع ناتج (SS(ressid).

Characterization study for Sulfacetamide (C₈H₁₀N₂O₃S) and Sulfanilamide (C₆H₈N₂O₂S) drugs with Fe(NO₃)₃ and Co(NO₃)₃ by DFT and Statistical analysis calculation.

Mohammed Zidan, Boubaker.M.Hosouna*, Wafa Adam

Chemistry Department, Faculty of Sciences, Sebah University, Libya

[*bou.hosouna@sebhau.edu.ly](mailto:bou.hosouna@sebhau.edu.ly)

A B S T R A C T : The idea from this research was the ability to use Sulfacetamide and Sulfanilamide drugs as highly active antibiotics against germs. After practical comparison of lnk values and statistical study in analyzing the importance of linking the results to statistical groups to each other, we concluded that, Sulfacetamide drug has more association from Sulfanilamide drug. This has strengthened our confidence for applying computing simulation for both drugs using Gaussian 06 and Hyperchem 08 software. The first as a computer of energies with different measurements while the second as an engineering enhancer for angles and computing vacuum between integrated vehicles. Sulfanilamide has been shown to be the best in terms of stability so that it has the least bonding energy and more stable in any environmental around compared to Sulfanilamide. Computational results of magnetic and vibratory nuclear resonance, also showed that the hydrogen atom at level -16- of the drugs was closer to the oxygen atom at level -1- in the water part, giving the greatest chance of a complex composition listed for this drug with any other formulations at this particular level. Keywords: Sulphanilamide, Sulfacetamide, Iron Nitrate, Cobalt Nitrate, DFT, Statistical analysis.

- A.Varshney and J.p. Tandon . Proc. Indian Acad ,Sci (chem..sci).;1986 , 97 (2), 141-146.
- S.Baluja,A.Solanki and N.kachhadia: Journal of Iranian chem.Soc.; 2006, 3 (4), 312-317.
- M.K.Gupta , H. L. Singh, S. Varshney and A. K. Vareshny: Bioinorganic Chemistry and Application; 2003 ,1(3-4) , 309-320.
- M.Jain and R.V.Singh: Bioinorganic Chemistry and Application; 2006, article 13743 , 1-10
- Radio sterilization of medical products and recommended code of practice. International Atomic Energy Agency, Vienna (1967).
- D. J. Trigger and A. D. S. Caldwell, Studies on some radiation sterilized single dose ophthalmic preparations. J. Hosp. Pharm., (1968), 269-272.
- J. Wweiss, J. T. Allen, and B. Schwarz, Proc. Int. Conf. Peaceful Uses At Energy, Geneva, (1956), 1955 14, 179.
- D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. (2004), John Wiley & Sons.
- E. G. Lewars, Computational Chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. (2016), Springer.
- G. Esposito, Marmo G., and G. Sudarshan, From classical to quantum mechanics: an introduction to the formalism, foundations and applications. (2004), Cambridge University Press.
- E. G. Lewars, Computational Chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. (2010), Springer Science & Business Media.
- P. Rai-Choudhury, Ed. SPIE Handbook of Microlithography, Micromachining and Microfabrication, SPIE, Bellingham, WA, (1997), V1, 139 –250.
- D. Natelson, R. L. Willet, K. W. West, and L. N. Pfeiffer, Appl. Phys. Lett. (2000) 77, 1991
- N. N. Ambraseys, Engineering seismology, earthquake engineering and structural dynamics, (1988), V17, 1–105
- B. O.Hardin, and V. P. Drnevich Shear modulus and damping in soils: design equations and curves. J Soil Mech Found Div (ASCE), (1972) 98 (SM7):667–692.
- R. E. Kayen, J. K. Mitchell, Assessment of liquefaction potential during earthquakes by arias intensity. J. Geotech Geoenviron Eng (ASCE), (1997) 123(12):1162–1174.