

الخلاصة

حاجزات مستقبلات بيتا تشكل مجموعة واسعة من المركبات الكيميائية القادرة على الارتباط مع مستقبل بيتا و منعه من اطلاق استجابته الحيوية . لذلك تستخدم لمعالجة حالات شتى من الامراض القلبية الوعائية .مثل علاج خناق الصدر , عدم انتظام الدقات القلبية , احتشاء العضلة القلبية وتفيد في العلاج الوقائي للشقيقة .لقد أسهمت مركبات حجز المستقبل بيتا في تطور علاج الذبحة الصدرية وأعتبرت واحدة من أكثر التطورات أهمية للطب العلاجي ولعلم الأدوية في القرن العشرين

ونتيجة للأهمية الكبيرة لهذه المركبات , تم إجراء دراسة طيفية على عقار الكارفيديلول هدفت الى معرفة استقرائته في محاليل المايسيلات ومدى تلقائية نفاذ العقار الى داخل المايسيل المقترح كنظام بديل للاغشية الحية أجريت القياسات الطيفية للكارفيديلول في المحلول المنظم الفوسفاتي وتركيز $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ حيث اعطى المركب قمة امتصاص واضحة عند **241nm** وهي قيمة مطابقة للقيم القياسية

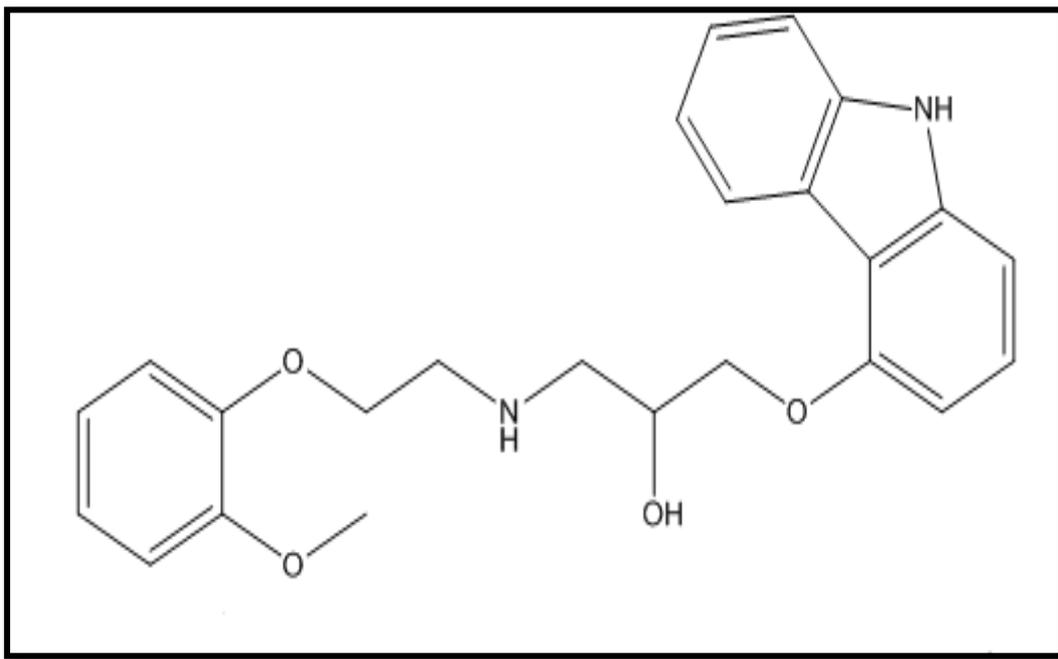
وقد بينت دراسة الخصائص الطيفية للمركب في اوساط قطبية وغير قطبية انه قيمة معامل الامتصاص والطول الموجي الاعظم تنخفض في الاوساط الغير قطبية حيث سجل الكارفيديلول طول موجي اعظم عند 241 nm في المحلول المائي مقابل 239nm في السايكلوهكسان .

درس طيف امتصاص المركبات الدوائية مع الزمن في محاليل المايسيلات واطهرت الدراسة ان الكارفيديلول يستطيع النفاذ من المحيط المائي الى داخل المايسيل بثابت سرعة مقداره $16.56 \times 10^{-3} \text{ Sec}$
-1 كذلك تم تعيين الجهد الكيميائي لعملية نفاذ المركب الدوائي الى داخل المايسل وكانت القيمة - $2.8667 \text{ KJ mol}^{-1}$ اي ان عملية النفاذ كانت تلقائية.

1-1 : Carvedilol

Carvedilol CRV (\pm)-1-(carbazol-4-yloxy)-3-((2-(o-methoxy-phenoxy)ethyl)o)-2-propanol

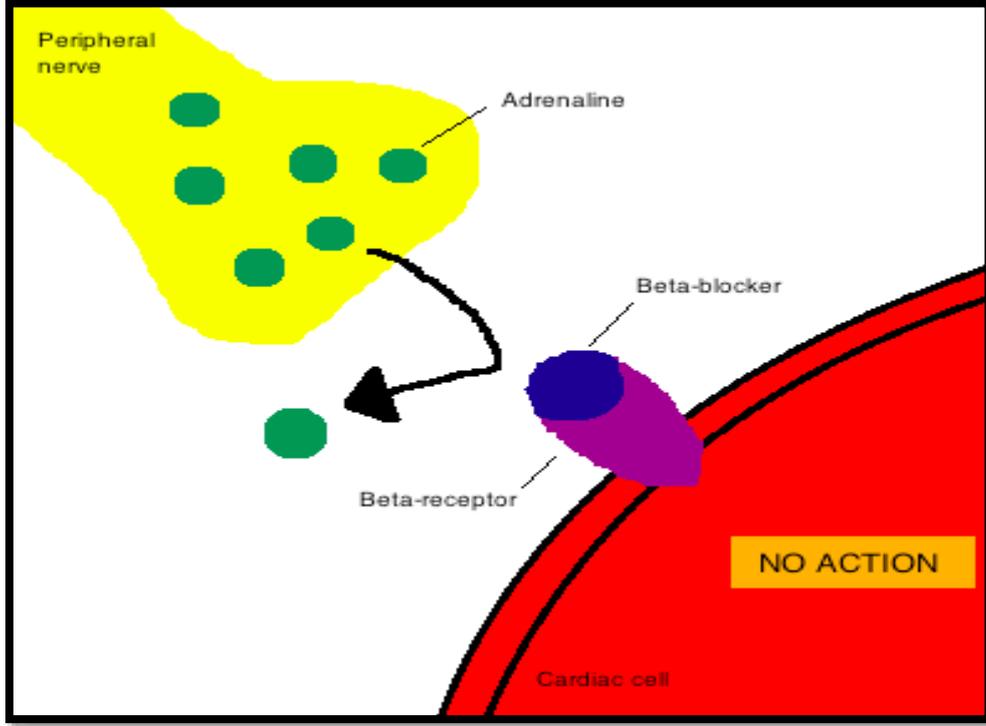
دواء كارفديلول من مجموعة محصرات البيتا (Beta Blockers) يعمل على توسيع الأوعية الدموية, ويقوم بمعالجة فرط ضغط الدم. في بعض الاحيان, يتم اعطاء الكارفديلول سوية مع أدوية أخرى, خصوصا الأدوية المدرة للبول. بالإضافة إلى ذلك, أثبتت التجارب أن الكارفديلول مضاد للاكسدة_ مما يجعله ذا قدرة على حماية عضلة القلب. وقد تبين من خلال العمل السريري, ان الكارفديلول قد قلل من حالات الموت ومن نسبة الدخول إلى المستشفى بين المرضى الذين يعانون من فشل القلب. اكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً للكارفديلول هي التشوش. وكما هو الحال بالنسبة لمحصرات البيتا بشكل عام, يجب استعمال الكارفديلول بحذر, خصوصا إذا تم استعماله لمعالجة الاشخاص الذين يعانون من اضطرابات في التوصيل الكهربائي في القلب, مرض الربو, والاشخاص الذين يعانون من مشاكل في تدفق الدم في الاطراف[2][1].



شكل-١: التركيب الكيميائي للكارفديلول

Beta blockers 1-2

حاصرات المستقبل بيتا الودي β -Blockers : تشكل مجموعة واسعة من المركبات الكيميائية القادرة على الارتباط مع مستقبل بيتا و منعه من اطلاق استجابته الحيوية (شكل-٢) .

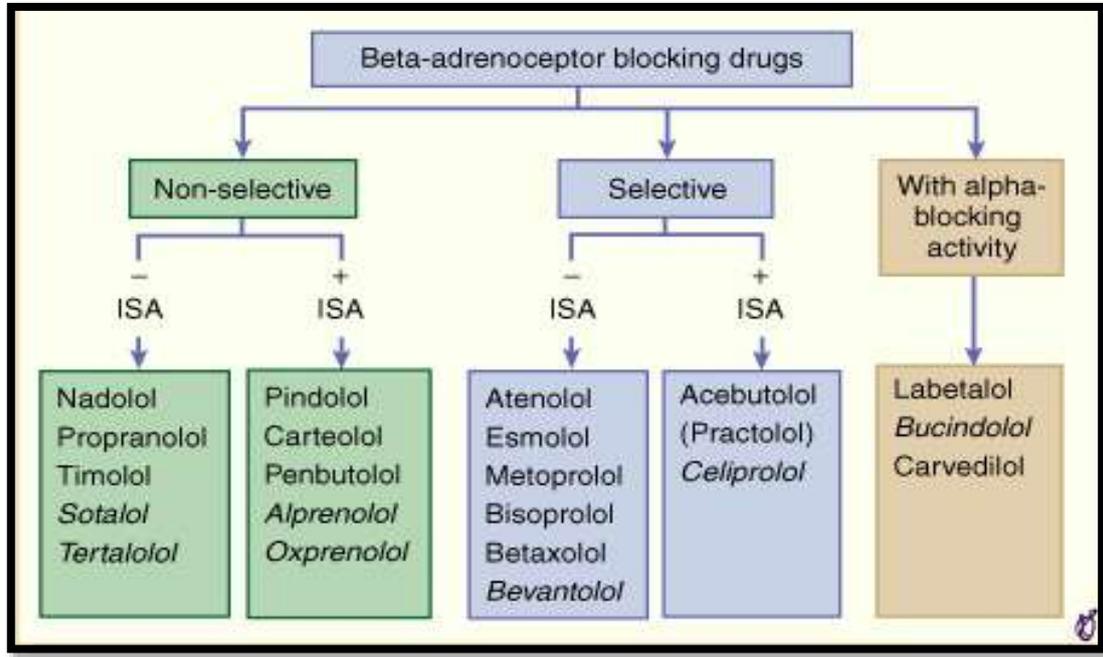


شكل-٢: مخطط عام لعمل Beta Blockers

لذلك تشكل هذه الضادات فئة من الأدوية تستخدم لمعالجة حالات شتى من الامراض القلبية الوعائية. مثل علاج خناق الصدر , اللانظيمات القلبية , احتشاء العضلة القلبية وتفيد في العلاج الوقائي للشقيقة . لقد أسهمت حاصرات المستقبل بيتا الودي في تطور علاج angina pectoris وأعتبرت واحدة من أكثر التطورات أهمية للطب العلاجي ولعلم الأدوية علم الأدوية في القرن العشرين [3]. حاصرات بيتا يمكن أيضا أن يطلق عليها beta-adrenergic blocking agents, beta-adrenergic antagonists, أو beta antagonists.

وجد ثلاثة أنواع من مستقبلات بيتا ويرمز لها β_1 , β_2 و β_3 . β_1 -Adrenergic المستقبلات مقرها غالبا في عضلة القلب, وفي الكليتين- β_2 . المستقبلات الأدرينالية وتستقر غالبا في الرئتين ,

القناة الهضمية , الكبد, الرحم, العضلات الوعائية الملساء, و العضلات الهيكلية- β_3 . تتمركز المستقبلات في الخلايا الدهنية الموضعية. (شكل-٣)



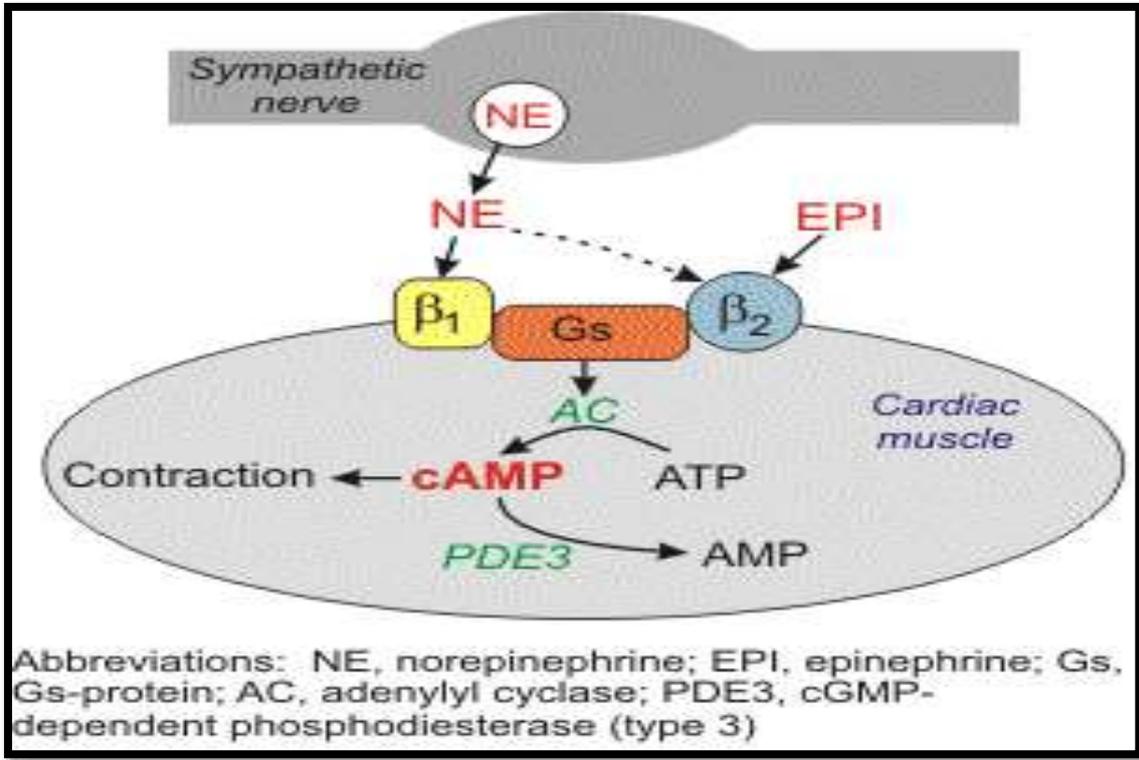
شكل -٣ : تصنيف Beta Blockers

أمثلة من حاصرات -البيتا تشمل Zebeta (bisoprolol), Sectral (acebutolol), Brevibloc (esmolol), Inderal (propranolol), Tenormin (atenolol), Normodyne (labetalol), Coreg (carvedilol), Lopressor (metoprolol), و Bystolic (nebivolol).

لا تستخدم هذه الأدوية في مرضى يعانون من بطء جيبى أو إحصار قلبي ثانوي أو ثالثي ، وفي مرضى الفشل القلبي ، وفي مرضى الربو ومرضى الانتفاخ الرئوي، أو عند من يعانون من انخفاض الضغط الدموي وتعطى هذه الأدوية بحذر لمرضى السكري أو مرضى الإنسمام الدرقي والقرحة الهضمية

حاجبات بيتا β blockers أو العوامل الحاجبة الأدرينارجية بيتا هي صنف من الأدوية تستخدم في حالات متعددة خصوصاً في تدبير اضطراب النظم والحماية القلبية بعد احتشاء العضلة

القلبية [4] وارتفاع ضغط الدم [5] وذلك لقدرتها على إلغاء تأثير الإيبينيفرين (الأدرينالين) وهرمونات التوتر الأخرى. (شكل-٤)



شكل-٤: الية عمل Beta Blockers

تم تصنيع أول حاجب بيتا عام ١٩٥٨٨ (ديكلورو إيزوبروتيرينول) من قبل مخابر Eli Lilly Laboratories [6]، لكن السير James W. Black عام ١٩٦٢ [7]. هو أول من أوجد استخدام سريري لحاجبات بيتا باستخدام البروبرانولول والبرونيثالول والتي أحدثت ثورة في التدبير الدوائي للذبحة الصدرية [8] وتعتبر أحد أهم الأدوية المساهمة في الطب وعلم الأدوية السريري في القرن العشرين [9]. تعمل حاجبات بيتا على حجب تأثير الكاتيكلامينات داخلية المنشأ (الإيبينيفرين (أدرينالين) والنور إيبينيفرين (نور أدرينالين) خصوصاً) على مستقبلات بيتا الأدرينارجية التي عبارة عن جزء من الجهاز العصبي الودي الذي يتوسط الاستجابة (قاتل أو اهرب fight or flight) تم التعرف على ثلاث أنواع من المستقبلات بيتا وقد سميت بيتا ١ و ٢ و ٣ [10][11][12].

إن المستقبلات بيتا ١ متواجدة بشكل رئيسي في القلب والكلية [13]. أما المستقبلات بيتا ٢ فمتوزعة بشكل رئيسي في الرئتين والسبيل المعدي المعوي والكبد والرحم والعضلات الملساء الوعائية والعضلات الهيكلية [14]. بينما المستقبلات بيتا ٣ فتوجد في الخلايا الدسمة [15].

إن تنبيه مستقبلات بيتا ١ بواسطة الإيبينيفرين يحرض تأثير إيجابي على ميقاتية chronotropic وقوة تقلص inotropic القلب ويزيد سرعة التوصيل القلبي والتلقائية [16]. بينما في الكلية فتنبه مستقبلات بيتا ١ يسبب تحرر الرنين [17]. وبالنسبة لمستقبلات بيتا ٢ فتنبهها يحرض ارتخاء العضلات الملساء [18]، وارتعاش العضلات الهيكلية [19]، ويزيد تحلل الغليكوجين في الكبد والعضلات الهيكلية [20]. بينما تنبيه مستقبلات بيتا ٣ يحرض تحلل الدسم [21].

لذلك يتوقع من ذلك أن للحاجبات بيتا غير الانتقائية تأثيرات مضادة لارتفاع الضغط. وإن آلية هذا التأثير يعتقد أنها تعتمد على تقليل الناتج القلبي (نتيجة التأثيرات السلبية على ميقاتية وتقلصية القلب) وتقليل تحرر الرنين من الكليتين، وتأثير على الجهاز العصبي المركزي بتقليل الفاعلية الودية (في حال حاجبات بيتا التي تعبر الحاجز الدموي الدماغي مثل البروبرانولول).

إن التأثيرات المضادة للذبحة الصدرية ناتجة عن التأثيرات السلبية على ميقاتية وتقلصية القلب، والتي تقلل من الحمل القلبي والحاجة للأوكسجين. فالخواص السلبية على ميقاتية القلب لحاجبات بيتا تعطيها الخاصية المنقذة في ضبط سرعة القلب. فهي تستخدم لمعايرة السرعة المثلى للقلب في كثير من الحالات المرضية.

إن التأثيرات المضادة لاضطراب النظم لحاجبات بيتا ناشئة من حجب الجهاز العصبي الودي مما يؤدي إلى تثبيط وظيفة العقدة الأذينية والتوصيل في العقدة الأذينية البطينية، ويطيل فترات الحران الأذينية. إن للسوتالول بشكل خاص خواص مضادة لاضطراب النظم إضافية ويطيل جهد الفعل عن طريق حجب قنوات البوتاسيوم. إن حجب تأثير الجهاز العصبي الودي في تحرير الرنين يؤدي إلى تقليل إنتاج الألدوستيرون عبر نظام الرنين أنجيوتنسين ألدوستيرون مع انخفاض في ضغط الدم بسبب انخفاض احتباس الصوديوم والماء [22].

1-3 التجمعات الجزيئية

Molecular Associations

مصطلح يشير الى 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 إكتشاف الالكترون تماماً، اذ صور (Lodge) عوامل التجاذب بين الجزيئات كخطوط قوة شاردة تنبعث من الشحنة المتمركزة على الجزيئات وتنتهي عند الشحنة المتمركزة على الجزيئات الأخرى، وقد أوحى الدراسات السابقة الى ذلك، اذ تحتوي البلورات على عدد كبير من التجمعات الجزيئية وبقوة متوسطة بين قوى فاندرفالز والأصرة الهيدروجينية [23] وتقسم التجمعات الجزيئية الى صنفين رئيسين هما :

(a). التجمعات المتجانسة *Homo-Associations* : الناشئة بين جزيئات متشابهة .

(b). التجمعات غير المتجانسة *Hetero-Associations* : الناشئة بين جزيئات مختلفة [24].

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

(1). القوى بين ايون - ايون *Ion-Ion Forces*

(2). القوى بين ايون ومستقطب *Ion-Dipole*

(3). القوى بين مستقطب ومستقطب *Dipole-Forces*

(4). القوى بين مستقطب ومستقطب محتث *Dipole-Dipole Forces*

(5). الأصرة الهيدروجينية *Induced Dipole Forces*

The Hydrogen Bond تكون الأواصر الهيدروجينية على نوعين :

Inter Molecular Hydrogen Bond

(a). الأصرة الهيدروجينية البينية

(b). الأصرة الهيدروجينية الضمنية

(6) *Intra Molecular Hydrogen Bond* قوى فاندرفالز

Vander Waals Forces تقسم قوى فاندرفالز الى قسمين رئيسيين هما :

(a). قوى فاندرفالز للتجاذب أو القوى المشتتة أو الانتشارية *Dispersional Forces*

(b). قوى فاندرفالز للتنافر [25-27] *Distraction Force*

1.3.1. 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 للاجهاد وذا قوة شد عالية وصفات ميكانيكية جيدة، أما إذا كانت هذه القوى ضعيفة فإن سلاسل البوليمر تكون مرنة وهشة [28].

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 أن 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 [29].

ان للتجمعات الجزيئية أهمية كبيرة في حياة الانسان، 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 (*biological systems*) من خلال الدراسات السابقة التي أثبتت تكوين المعقدات الجزيئية في تقدير الأحماض الأمينية نظراً لأهميتها بوصفها اللبنة الأساسية لبناء جميع البروتينات [30] , هذا فضلاً عن استخدامها في تقدير بعض المركبات الدوائية كالامبسيلين، الاموكسيسيلين، النيومايسين والجنتاميسين التي تعد من المضادات الحيوية المهمة والواسعة الاستخدام والايرونائيزيد الذي يعد العلاج الفعال ضد عصيات مرض السل الرئوي. كما تم استخدام وصف المعقدات الجزيئية في تقدير عدد من المركبات الأمينية والدوائية [31].

من الجدير بالذكر , ان الأحماض النووية التي تمثل الاساس الكيميائي للوراثة، ومنها الحامض النووي الديوكسي رايبونيوكليوتايد 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 الى التأثيرات الألكتروستاتيكية الأخرى [32] .

Molecular Complexes

1.4. المعقدات الجزيئية

يطلق اصطلاح المعقد (*Complex*) بصورة عامة على ناتج تآثر (*Interaction*) ضعيف أو قوي عكسي يحدث بين مكونين أو أكثر [33] .

تتكون المعقدات الجزيئية من ارتباط اثنين 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 والضيف (*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 تآثر بين المركبات المانحة للإلكترونات (*Electron-* *donors*) تمتلك جهد تأين واطيء ومركبات أخرى مستقبلة للإلكترونات (*Electron-* *acceptors*) تمتلك ألفة الكترونية عالية [34].

وصف مليكان (*Mulliken*) تآثر 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 الى التركيب اللاتأصري (*Non bonding function*) للمعقد الناتج عن قوى فيزيائية مثل قوى فاندرفالز، القوى الانتشارية والأواصر الهيدروجينية.

(Ψ_1) : ترمز الى التركيب التأصري (*bonding function*) الناتج عن الانتقال التام للإلكترون من المانح الى المكتسب (أوالمستقبل) .

(**a , b**) : ترمز الى نسبة مساهمة (Ψ_0) و (Ψ_1) في الدالة $\Psi_n(AD)$ [35].

بصورة عامة, فان التركيب الثاني (التأصري) يكون ضعيف نسبيا", وذلك بسبب كبر المسافة بين المانح والمستقبل. وعلى هذا الاساس, تكون نسبة التركيب التأصري في الحالة الأرضية أوالمستقرة (*Ground State*) ضئيلة جدا". وفي هذه الحالة فان ($a \gg b$) وبذلك تتكون معقدات ضعيفة (*Loose Complexes*) حيث طاقة التأثير فيها قليلة نسبيا", ويرجع سبب ضعف التأثير في هذه المعقدات الى كبر المسافة البينية بين جزئيات المعقد .

أما في التركيب الأول (اللاتأصري) الذي يمثل الحالة المثيجة أوالمثارة (*Excited State*) فإن العكس صحيح, حيث تكون ($a \ll b$) وتتكون معقدات قوية (*Strong Complexes*) وذلك بسبب صغر المسافة بين المانح والمستقبل, اذ إن طاقة التأثير فيها عالية نسبيا [36].

يمكن وصف التأثير بين المانح والمستقبل وفق النظرية الأكثر قبولا" والتي تسمى بنظرية المدارات الجزيئية أو نظرية الاوربيتالات الجزيئية (*Molecular Orbitales Theory*), حيث يؤدي التأثير بينهما الى تغير طاقة المدارات فيهما باتجاه تكوين المعقدات الأكثر إستقرارا". وتقاس قوة المعقدات

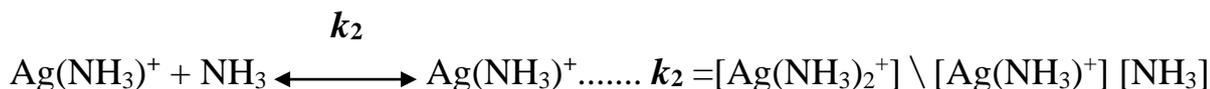
الجزئية بمقدار الألفة الكيميائية بين المواد المتفاعلة والتي تعكسها طاقة التكوين لتلك المعقدات وثابت التوازن بينهما [36].

بين (Dewar) و (Lepley) في عام (1961) أن المعقد الجزئي يتكون من الانتقال الجزئي للإلكترون من الجزيئة المانحة (أو نادراً من الذرة) إلى الجزيئة المستقبلة إذ أن الانتقال الجزئي 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 الكثرونات إلى المناطق واطئة الكثافة الإلكترونية (مناطق مستقبلة للإلكترونات) جزئياً وتسبب هذه الحالة في ظهور أواصر 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 [37]. ويخضع تركيز هذه المعقدات الجزيئية إلى ثابت التوازن يعتمد على درجة الحرارة ليعطي النسبة بين تركيز المعقد وتركيز أو تراكيز الجزيئات الحرة منه [38].

1.4.1. توازنات المعقدات الجزيئية *Molecular complexes equilibriums*

يُعد ثابت التوازن المكسب الرئيس عند دراسة توازن المحاليل (Solution equilibrium)، حيث أن العالم (Niels bjerrum) في عام (1915) أول من أقترح ثم نجح في إثبات أن عملية تكوين المعقد تحدث بشكل تدريجي وتخضع إلى عدة توازنات [39] ويمكن توضيح ذلك كالآتي :

عند تفاعل أيونات الفضة مع الأمونيا يتكون معقدان فقط (*Only two complexes*), ويمكن بيان توازنها 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 :

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

ان الأعاقبة الفراغية (*Steric effect*) والتوزيع الألكتروني للمواد المتفاعلة والوسط الذي يتم فيه التفاعل تؤثر تأثيرا مباشرا" على قيم ثوابت التوازن [40], 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 الى تكوين معقد خطي (*SP hybridization*) بينما هذا غير محتمل الحصول بالنسبة الى $\text{Ag}(\text{NH}_3)^+$ والذي يميل الى 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. فمثلاً عند تفاعل أيونات البلاديوم Pd^{2+} مع الكلوريد في المحلول المائي بوجود $HClO_4$ (1M) فإن قيم ثوابت التوازن له كانت بالشكل الآتي :

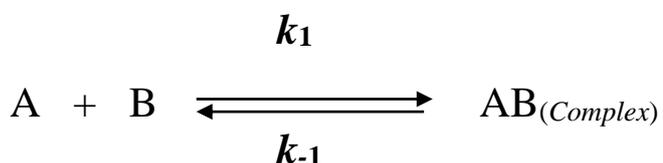
$$k_1 (7.59 \times 10^3) > k_2 (1.07 \times 10^3) > k_3 (1.51 \times 10^2) > k_4 (21.9) \quad (20).$$

أستناداً الى هذا كله، فان عملية تكوين المعقدات الجزيئية تخضع الى عدة توازنات معقدة، لأنها تكون غير مستقرة في المحلول وتتحلل وتتكون من جديد [41].

2.4.1. 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 فُصوى، 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 :

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

وتتخفف السرعة باستمرار في أثناء التفاعل إلى أن تصبح مساوية الى 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 الى (k₁ + k₋₁). ولأجل تحديد قيم k₁ 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 :

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

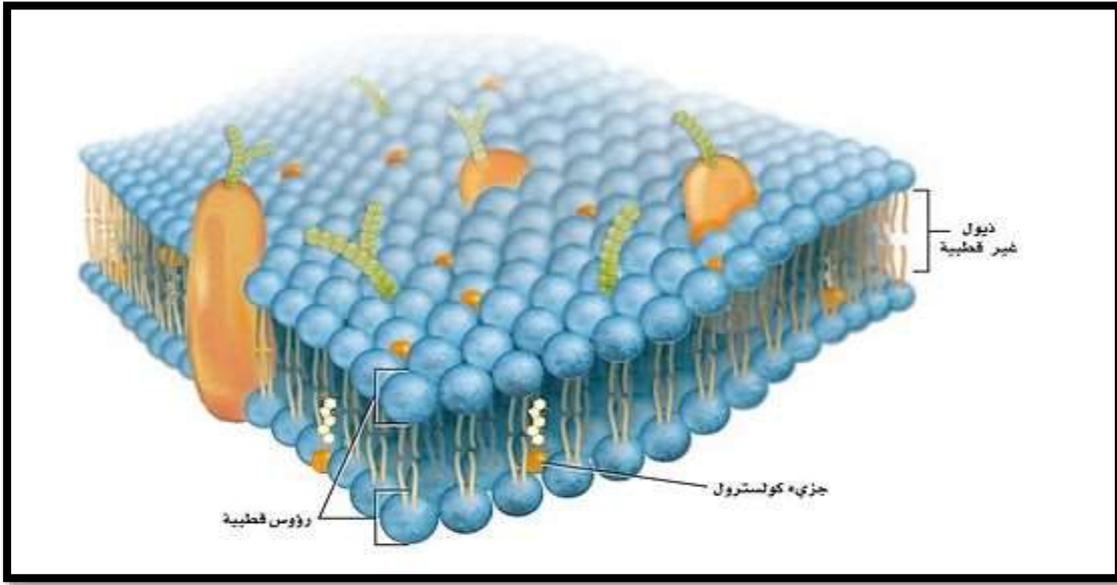
وعند مقارنة المعادلة (6) مع المعادلة (4) نجد أنّ :

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

وهكذا يمكن حساب كل من k_1 و k_{-1} بصورة منفصلة من خلال الجمع بين الدراستين الحركية والثرموداينميكية للتفاعل [42,43]

5.1. تركيب الأغشية الحية *Cellar membrane structure*

إن الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا الواضح في (الشكل-٥) يتألف من طبقة ثنائية من الدهون الفوسفاتية (*Phospho lipid bilayer*), تتكون من جزء غير قطبي يتمثل بالسلسلة الهيدروكاربونية (والذي يمثل الذيل *tail* الكاره للماء *hydrophobic*) مرتبط مع جزء قطبي (والذي يمثل الرأس *head* المحب للماء *hydrophilic*). وعلى هذا الأساس, فإن الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا يمتلك صفة ثنائية الألفة إتجاه الماء (*Diphilic*). وهذا يطابق الى حد كبير سلوك المذيلات (*Micelles*) في المحاليل المائية [44]



الشكل-٥: يوضح تركيب الأغشية الحية كطبقة ثنائية من الدهون الفوسفاتية.

Micelles

1.5.1. الجزيئات المصوبنة - المذيلات

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

Ionic Micelles

(1). المذيلات الأيونية :

وتتضمن صنفين رئيسيين هما كالاتي :

(a). المذيلات الكاتونية (*cationic micelles*) : ويكون فيها الجزء المحب للماء (القطبي)

حاملًا لشحنة موجبة. مثال ذلك، أملاح الأمونيوم الثلاثية *Alkyl Trimethyl ammonium*

. *(CTAB)cetyl Trimethyl ammonium bromide salts*

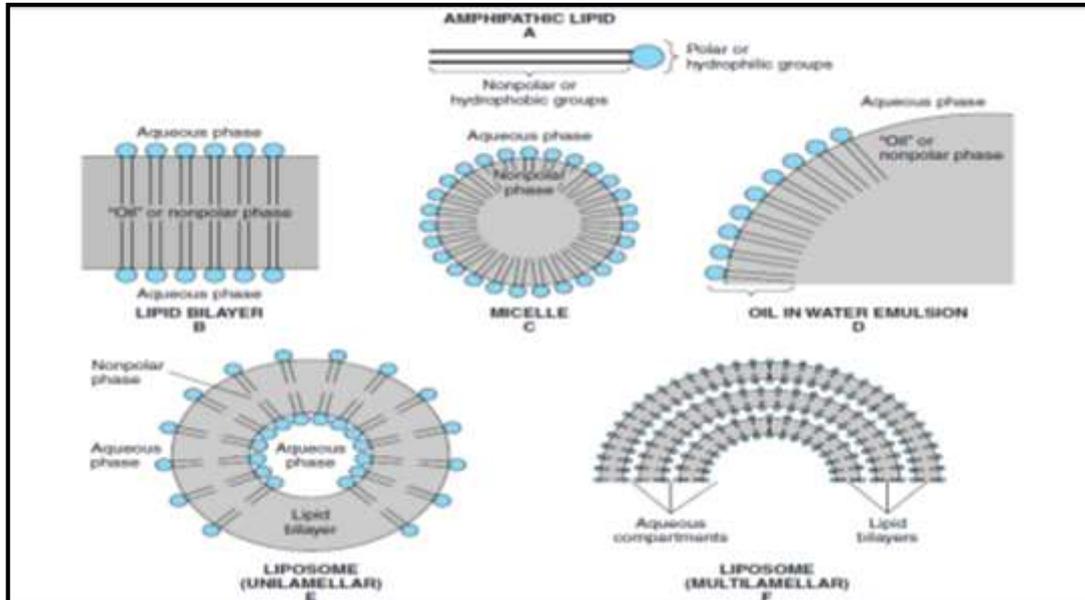
(b) . المذيلات الأنيونية (*Anionic micelles*) : ويكون فيها الجزء المحب للماء (القطبي) حاملا لشحنة سالبة (فعال أنيونيا). ومثال ذلك, المركبات الحاوية على مجاميع الفوسفات, السلفات والكاربوكسيلات مثل (SDS, sodium dodecyl sulfate) .

(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 : *Amphoter ic micelles*

وهي تلك المذيلات التي تحتوي على شحنتين مختلفتين في الوقت نفسه, وبذلك فأنها ستسلك سلوكا "ثنائيا" في المحاليل المختلفة. وتدعى هذه المذيلات بالمتعادلة الكترولونيا (*Zwitter ionic micelles*) ومثال ذلك الفوسفوتدايل كولين (اللسثين *lecithin*) والذي يحتوي على مجموعة الامونيوم الرباعية الحاملة للشحنة الموجبة ومجموعة الفوسفات الحاملة للشحنة السالبة [44]. يمكن توضيح تركيب الأغشية الفوسفاتية المصنعة والذي يماثل الى حد كبير تركيب الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا كالآتي :



الشكل-٦: يوضح تكوين الأغشية الفوسفاتية المصنعة كمذيلات ومحاليل غروية

من الدهون الفوسفاتية

تتصرف المذيلات في التراكيز الواطئة لمحاليلها المائية كألكتروليت 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 [45,46]. 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 [47]:



على هذا الأساس، ونظراً للأهمية الكبيرة لأنظمة محاليل المذيلات في الكيمياء الحياتية لذا فإنها تمثل نماذج بديلة وسهلة التحضير مختبرياً

الفصل الثاني

Experimental part

١-٢ الأجهزة المستخدمة:

١- جهاز قياس الأشعة فوق البنفسجية Double beam UV-Visible

1650PC, Shemadizu / Spectrophotometer

٢- pH-meter جهاز قياس الاس الهيدروجيني

٣- ميزان Sartorius

٢-٢ المواد الكيماوية المستخدمة

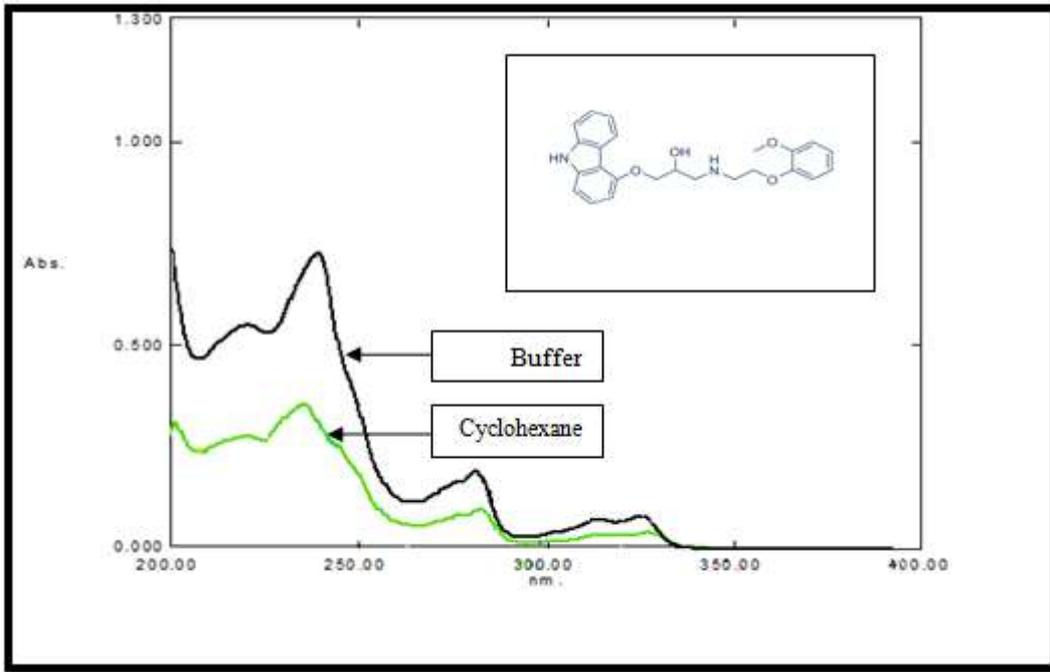
Substance	Molecular formula	M.Wt g/mol	Purity %	Company
carvedilol	$C_{24}H_{26}N_2O_4$	406.474	99.9	Fluka
Monopotassium phosphate	KH_2PO_4	136.09	99	GCC
Sodium phosphate dibasic dehydrate	$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	177.99	99	GCC
Cyclohexane	C_6H_{12}	84.16	99.5	fluka
Sodium lauroyl sarcosinate	$C_{15}H_{28}N NaO_3$	293.38		Sigma-aldrich
sorbitan monolaurate (S20)	$C_{18}H_{34}O_6$	346.46		Sigma-aldrich

٢-٣: تحضير المحاليل :

حضر المحلول المنظم الفوسفاتي ذي الاس الهيدروجيني $\text{pH}=7.3$ بخلط نسب محددة من محلول فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين تركيزه 0.0667 M ومحلول فوسفات الصوديوم احادي الهيدروجين بتركيز 0.0667 M . اما محلول الكارفيديلول فقد حضر بتركيز $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ لكل من المحلول المنظم والسايكلوهكسان

١-٣ الخصائص الطيفية للكارفيديلول spectroscopic properties of Carvedilol

تم دراسة الخصائص الطيفية لمحلول الكارفيديلول 1×10^{-5} M في كل من المحلول المنظم الفوسفاتي $\text{pH}=7.3$ و السايكلوهكسان وقد اعطت الدراسة النتائج الموضحة في الشكل (3-1) .



شكل (١-٣): Absorption spectrum of Atenolol in different media:

وقد اظهرت النتائج ازاحة في قيمة الطول الموجي الاعظم λ_{max} عند الانتقال من المحلول القطبي الى المحلول غير القطبي حيث ظهرت قمة الامتصاص الاعظم λ_{max} عند 241 nm للمحلول المائي بينما ظهرت عند 239 nm في حالة محلول السايكلوهكسان وقد تم توضيح ذلك بالتفصيل في جدول (3-1)

جدول (٣-١): قيم معامل الامتصاص المولاري للكافيديلول في اوساط مختلفة

Wave length/nm	Extension coefficient/mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹	
	Buffer	cyclohexane
223	41836.73	27551.02
225	43061.22	28469.39
227	44897.96	29183.67
229	48163.27	29591.84
231	52653.06	31836.73
233	58061.22	36122.45
235	61224.49	36734.69
237	63367.35	37346.94
239	67959.18	37857.14
240	68673.47	38571.43
241	70714.29	38061.22
243	66122.45	29591.84
245	57244.9	19183.67
247	52346.94	13775.51
249	47040.82	12755.1
251	38469.39	12244.9
253	21224.49	9183.673

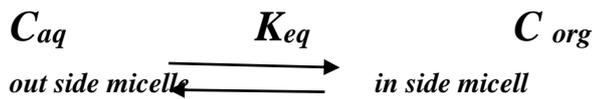
أن التأثير في طيف المركب الحاصل عند تغير المذيب يعود الى اختلاف ثابت العزل من مذيب الى اخر وكذلك اختلاف نوع التاثر بين المذيب والمذاب في الحالة المستقرة والحالة المتهيجة والملاحظ هنا ان الزيادة في قطبية المذيب تؤدي الى ازاحة في حزمة الامتصاص $\pi \rightarrow \pi^*$ نحو الاطوال الموجية الاعلى Batho chromic shift كما ان الزيادة في قطبية الوسط تؤدي الى زيادة في شدة حزمة الامتصاص Hyper chromic effect وهذا يشير الى ان الوسط القطبي

يؤدي الى رفع طاقة HOMO الذي يؤدي الى ازاحة حمراء اضافة الى زيادة استقطابية الحالة الحالة المثيجة وبالتالي زيادة قيمة معامل الامتصاص المولاري.

٢-٣: دراسة نفاذية المركب الدوائي خلال المذيلات Diffusion study of pharmaceutical compound through micelles

درست نفاذية الكارفيديلول خلال محلول المايسيلات (نموذج بديل لغشاء الخلية) و المتكون من مزيج نسب متساوية من sodium lauroyl sarcosinate و sorbitan monolaurate (S20) والذي اثبتت الدراسات ان اضافته الى الماء كمية مناسبة من المحلول المائي يؤدي الى تكون مايسيلات على شكل تجمعات لها القدرة على حمل جزيئات اخرى مثل الادوية [48]

في دراسة نفاذية الكارفيديلول لوحظ تغير لقيم الممتصية مع الزمن شكل (٢-٣) وجدول (٢-٣) وقد اجريت حسابات قيمة الجهد الكيميائي للنفاذية عند $\lambda_{max} = 240 \text{ nm}$ وفق المعادلات ادناه :



$$A_{tot} = A_{aq} + A_{org} \dots \dots \dots (3.11)$$

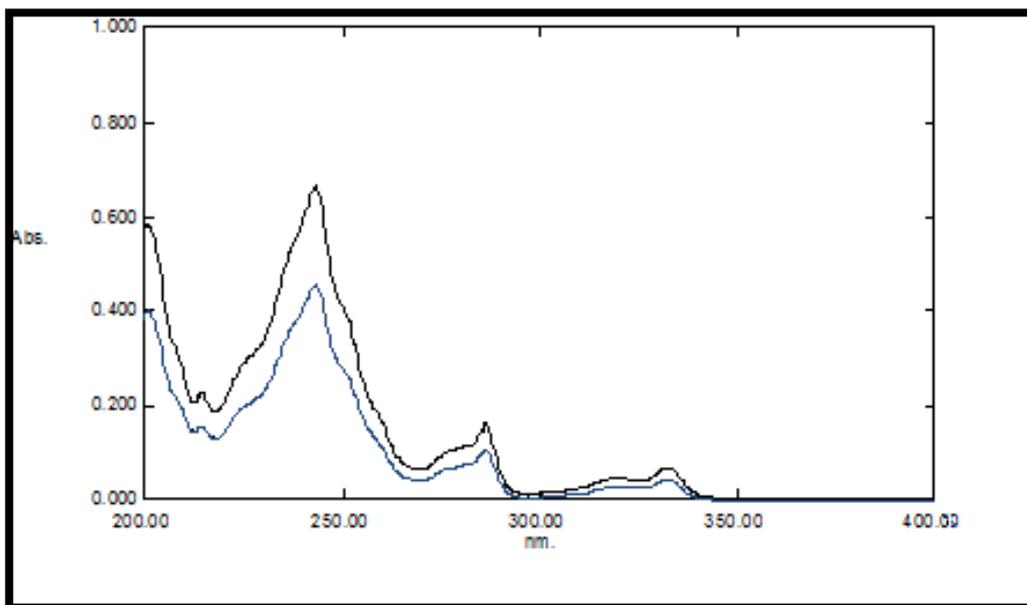
$$A_{tot} = \epsilon_{aq} C_{aq} + \epsilon_{org} [C_{initial} - C_{aq}] \dots \dots \dots (3.12)$$

From Table (3-49) :

$$A_{tot} = 68673.47 C_{aq} + 38571.43 [C_{initial} - C_{aq}] \dots \dots \dots (3.13)$$

بالتعويض عن التركيز الاولي نحصل على :

$$A_{tot} - 0.378 = 30102.04 C_{aq} \dots \dots \dots (3.14)$$



initial and final absorption spectrum of Carvedilol diffusion through SDS solution : (شکل ۲-۳)

جدول (۲-۳) Absorbance with time for Carvedilol solution in micelles :

Wave length/ nm	Time/min										
	1	10	20	30	40	60	80	100	120	160	1440
223	0.3	0.272	0.239	0.222	0.189	0.172	0.149	0.14	0.126	0.126	0.126
225	0.321	0.293	0.252	0.23	0.198	0.18	0.162	0.153	0.139	0.139	0.139
227	0.339	0.31	0.278	0.26	0.224	0.211	0.184	0.174	0.161	0.161	0.161
229	0.382	0.349	0.321	0.299	0.263	0.245	0.222	0.213	0.2	0.2	0.2
231	0.451	0.414	0.382	0.36	0.328	0.314	0.283	0.269	0.256	0.256	0.256
233	0.512	0.475	0.438	0.412	0.375	0.358	0.339	0.326	0.312	0.312	0.312
235	0.564	0.527	0.481	0.464	0.427	0.414	0.383	0.373	0.356	0.356	0.356
237	0.616	0.583	0.546	0.52	0.484	0.453	0.435	0.417	0.403	0.403	0.403
239	0.637	0.609	0.572	0.546	0.514	0.501	0.478	0.46	0.447	0.447	0.447
240	0.644	0.615	0.585	0.567	0.532	0.509	0.487	0.473	0.451	0.451	0.451
241	0.641	0.605	0.563	0.56	0.522	0.507	0.48	0.471	0.442	0.442	0.442
243	0.586	0.544	0.507	0.473	0.417	0.405	0.37	0.343	0.321	0.321	0.321
245	0.464	0.432	0.39	0.364	0.328	0.306	0.274	0.261	0.247	0.247	0.247
247	0.421	0.38	0.338	0.321	0.289	0.271	0.253	0.243	0.221	0.221	0.221
249	0.382	0.345	0.312	0.291	0.254	0.236	0.214	0.2	0.183	0.183	0.183
251	0.313	0.28	0.252	0.222	0.185	0.167	0.145	0.134	0.118	0.118	0.118

(٣-٣) : تغير تركيز الكارفيديلول في المحاليل المائية والعضوية مع الزمن

Time/min	C _{.aq} /10 ⁻⁵ M	C _{.org} /10 ⁻⁵ 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	×	×

$$t = 1/ (k_1+k_{-1}) \ln [Xe/(Xe-X)].....(3.15)$$

$$K_{eq} = X_{eq}/(a-X_{eq}).....(3.16)$$

برسم العلاقة بين $\ln [Xe/(Xe-X)]$ مع الزمن تم الحصول على خط مستقيم له ميل مساوي الى $(k_1 + k_{-1})$ شكل (٣-٣) :

$$Slop = 0.022$$

$$So: k_1+k_{-1} = 0.022 \text{ Sec}^{-1}(3.17)$$

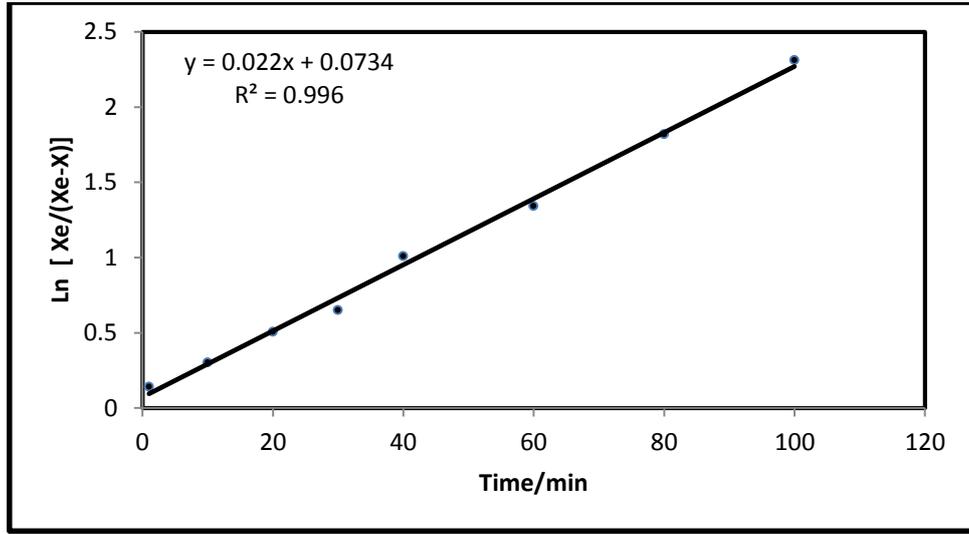
$$K_{eq} = k_1/k_{-1} = 3.04109(3.18)$$

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

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

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

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



شكل (٣-٣) : العلاقة بين $\text{Ln} [\text{Xe}/(\text{Xe}-\text{X})]$ مع الزمن لنفاذية الكارفيديلول خلال المايسيلات

ان انخفاض قيم الممتصية مع الزمن لمحلول الكارفيديلول في المايسيل يعود الى نفاذية الدواء من الوسط المائي خارج المايسيل الى الوسط العضوي داخل المايسيل . والقيمة السالبة للجهد الكيميائي توضح ان عملية نفاذية الدواء الى داخل المايسيل هي عملية تلقائية

References المصادر

1. Baranowska, M. Koper, and P. Markowski, "Electrochemical Determination of Carvedilol, Sildenafil and Paracetamol Using Glassy Carbon Electrode," *Chem. Anal. (Warsaw)*, vol. 53, no. 1, pp. 967–981, 2008.
2. C. Theivarasu, S. Ghosh, and T. Indumathi, "Uv Spectrophotometric Determination of Carvedilol in Pharmaceutical Formulations," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 3, no. 4, pp. 64–68, 2010. Melanie Patricia Stapleton (1997). "Sir James Black and Propranolol". Texas Heart Institute Journal.
3. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J (June 1999). "beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis". *BMJ* 318 (7200): 1730–7. PMID 10381708. PMC 31101. Retrieved 2010-09-06.
4. Cruickshank JM (August 2010). "Beta blockers in hypertension". *Lancet* 376 (9739): 415; author reply 415–6. doi:10.1016/S0140-6736(10)61217-2. PMID 20692524. Retrieved 2010-09-06.
5. [William H. Frishman] (2008-12). "Fifty years of beta-blockers: a revolution in CV pharmacotherapy". *Cardiology Today*. Retrieved 2010-09-06.
6. "Sir James Black inventor of beta-blockers passes away". Retrieved 2010-09-06.
7. van der Vring JA, Daniëls MC, Holwerda NJ, et al. (June 1999). "Combination of calcium channel blockers and beta blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN)". *Angiology* 50 (6): 447–54. PMID 10378820. Retrieved 2010-09-06.
8. Stapleton MP (1997). "Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology". *Texas Heart Institute Journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 24 (4): 336–42. PMID 9456487. PMC 325477. Retrieved 2010-09-06.
9. Frishman W.H.; Cheng-Lai A, Nawarskas J (2005). "Current Cardiovascular Drugs". *Current Science Group*. pp. 152. Retrieved 2010-09-07.
10. Arcangelo V.P.; Peterson A.M. (2006). "Pharmacotherapeutics for advanced practice: a practical approach". Lippincott Williams & Wilkins. pp. 205. Retrieved 2010-09-07.

11. Frishman W.H.; Cheng-Lai A, Nawarskas J (2005). "Current Cardiovascular Drugs". Current Science Group. pp. 153. Retrieved 2010-09-07.
12. Arcangelo V.P.; Peterson A.M. (2006). "Pharmacotherapeutics for advanced practice: a practical approach". Lippincott Williams & Wilkins. pp. 205. Retrieved 2010-09-07.
13. Arcangelo V.P.; Peterson A.M. (2006). "Pharmacotherapeutics for advanced practice: a practical approach". Lippincott Williams & Wilkins. pp. 205. Retrieved 2010-09-07.
14. Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD (August 1995). "Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity". *The New England Journal of Medicine* 333 (6): 352–4. doi:10.1056/NEJM199508103330605.PMID 7609752. Retrieved 2010-09-07.
15. [Perez, Dianne M.] (2006). *The Adrenergic Receptors In the 21st Century*. Humana Press Inc.. p. 135. ISBN 1588294234. Retrieved 2010-09-08.
16. [Jameson, J. Larry]; [Loscalzo, Joseph] (2010). *Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders*. McGraw-Hill Companies, Inc.. p. 215. ISBN 0071663398. Retrieved 2010-09-08.
17. [O'Donnell, John M.]; Nácul, Flávio E. (2009). *Surgical Intensive Care Medicine*. Springer. p. 47. ISBN 0387778926. Retrieved 2010-09-08.
18. Ahrens RC (1990). "Skeletal muscle tremor and the influence of adrenergic drugs". *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma* 27 (1): 11–20.PMID 1968452.
19. Reents, Stan (2000). *Sport and exercise pharmacology*. Human Kinetics. p. 19. ISBN 0873229371. Retrieved 2010-09-10.
20. Martini, Frederic H. (2005). *Anatomy and Physiology*. Pearson Education. p. 394. ISBN 0805359478. Retrieved 2010-09-10.
21. Editor Rossi S, ed (2006). *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian Medicines Handbookk.
22. H. A. Bent, *J. Am. Soc.*, (vol 68), (pp. : 588), (1968) .
23. R.Chang, "*Physical Chemistry with Application to Biological Systems*", Macmillan Publishing Com. ,Inc., (U.S.A),(PP. :500),(1981) .
24. C. H. Yoder, *J. Am. Soc.*, (vol 54), (pp. : 402), (1977) .
٢٥. ك.ك.شارماول.ك.شارما, ترجمة د. صبحي خميس الدليمي والآنسة ناهده سعيد حمودي "الكيمياء الفيزيائية", جامعة الموصل- كلية التربية, (PP. : 502), (1982) .
26. T. Dziembowska, E. Jagodzinska, Z. Rozwadowski and M. Kotfica, *J. of Molecular . Struct.*, (vol 598), (pp. : 229), (2001) .

27. كوركيس عبد آل آدم، "تكنولوجيا وكيمياء البوليمرات"، دار الكتاب للطباعة والنشر، جامعة البصرة. (1983) , (pp. : 31)
28. لطيف حميد علي وعماد عبد القادر الدبوني، "النفط"، دار الحكمة للطباعة والنشر، جامعة الموصل. (1986) , (pp. : 308)
29. E.S. Selah, Ph. D. Thesis, Mosul University , (2000) .
30. M.M.A. Al-Sharook, Ph. D. Thesis, Mosul University, (2002) .
31. S.M.J. Al-Mtaiwti, Ph. D. Thesis, Mosul University, (2004) .
32. قصي عبد القادر الجلي، "الإحماض النووية"، دار الحكمة للطباعة والنشر، جامعة الموصل (1991), (pp. : 57)
33. D. Foster " *Organic charge transfer complexes* " 4th Ed., Academic press, New York , (pp. : 2), (1989) .
34. R. Change, " *Chemistry* ", 3rd Ed. McGraw-Hill Publishing , London, (pp. : 397), (1989) .
35. R. S. Mulliken, *J. phys. chem.*, (vol 801), (pp. : 56), (1952).
36. S. Patti, " *The chemistry of Quinoid compounds* " (part 2), An Inter Science publication, London , (pp. : 258), (1952).
37. R.S. Mulliken, *J. Am. Soc.*, (vol 72), (pp. : 600), (1950).
38. J.S. Dewar and R. Lepely, *J. Am. Soc.*, (vol 83), (pp. : 4560), (1961) .
39. N.J.K. Ibrahim, M. Sc. Thesis, Mosul University., (1998) .
40. N. Bjerrum, *J. Am. Soc.*, (vol 46), (pp. : 381), (1980) .
41. F. R. Hartley, C. Burgess, R.M. Alcock, " *Solution equilibria* " 1st. Ed., ELLIS Horwood Limited, England, (pp. : 45, 122), (1980) .
42. عبد المجيد محمد الدباغ و بنان أحمد عقراوي، " الحركيات والكيمياء الكهربائية " مديرية دار الكتب لطباعة والنشر، جامعة الموصل (1992) , (page : 625 - 640)
43. P. L. Huston, " *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics* ", Mc Graw-Hill International Ed. Singapore, (pp. : 66, 78, 88), (2001) .
44. H. E. Avery, " *Basic Reaction Kinetic and Mechanisms* ", The Macmillan Press Ltd, (U.S.A), (pp. : 50, 91, 133), (1977) .
45. P.L. Luisi, *J. Am. Soc.*, (vol 24,6), (pp. : 439), (1985) .
46. F. Sh. Suhayl , ph.D. Thesis, University of Baghdad, (2001).

47. Karande, P; A.Jain; A. Arora; M.J.Ho; S. Mitragotri (2007). "Synergistic effects of chemical enhancers on skin permeability: a case study of sodium lauroylsarcosinate and sorbitan monolaurate". *Eur. J. Pharm Sci.* 31: 1–7