مجلة تكريت للعلوم الصرفة ، 2018 (5) 23

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

مجلة تكريت للعلوم الصرفة

Journal Homepage: http://main.tu-jo.com/ojs/index.php/TJPS/index

حساب استقرارية معقد عقار هيدروكلوريد البرومهيكسين مع عناصر (Co,Ni,Cu)

عطا الله برجس دخيل[1] ، خلف فارس عطية[2] ، محمد انور عزاوي[1]

[1]قسم الكيمياء ، كلية التربية للبنات ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2]قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة سامراء ، سامراء ، العراق

معلومات البحث

تأريخ الاستلال: 8 / 9 / 2016

تأريخ القبول: 27 / 2 / 2018

الكلمات المفتاحية: البرومهيكسين، ثوابت الاستقرار، الدوال الثرموديناميكية.

المراسلة مع:

الاسم: محمد انور عزاوي

البريد الاليكتروني: mohammedaamm22@gmail.com

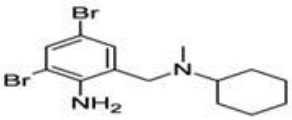
رقم الهاتف:

الملخص

يتضمن البحث دراسة وحساب ثوابت استقرار معقدات (Co,Ni,Cu) مع عقار هيدروكلوريد البرومهيكسين بعد أن حددت أطوالها الموجية العظمى عند (216,219,280 nm) بعد حدوث تفاعلها مع كل من الكوبلت، النيكل والنحاس إذ عينت نسب الارتباط عند (1:2) فلز:ليكاند لجميع المعقدات بتطبيق طريقة جوب، تم دراسة تأثير كل من الزمن، التركيز، الدالة الحامضية ودرجة الحرارة على معقدات (Co,Ni,Cu)، إذ حدد الزمن الامثل لتكوين المعقدات عند (5min) والتراكيز التي تمنح افضل قيم استقرارية لمعقدات الكوبلت، النيكل والنحاس هي ($9x10^{-5}$,$1.1x10^{-4}$,$1x10^{-4}$M)، أن أعلى قيم للثلا انتظام يكون عند (333,328,298K) على التوالي وإن قيم ($\Delta G°$) السالبة للتفاعلات تبين أنها تتم بتلقائية في معقدات العقار الثلاثة ، استقرارية معظم المعقدات ترتفع مع ازدياد قاعدية محاليل تفاعلها وتبين من خلال قيم الدوال الثرموديناميكية أن تفاعلات المعقدات تكون باعثة للحرارة .

المقدمة

العقاقير مركبات كيميائية ذات خاصية علاجية تتميز بطبيعتها الانتقائية ، ويتم الحصول عليها من منشأ طبيعي أو من تفاعلات كيميائية لتدخل في الانظمة الحيوية[2,1] وإن لبعض العقاقير الكيليتية القابلية على إزالة العناصر السامة من جسم الكائن الحي اذ يمكن إن يكون تأثيرها أكثر فعالية عندما تخضع تفاعلاتها للقانون الثاني للثرموداينمك اي إن التغير في الطاقة الحرة لتفاعلات أيونات العناصر الانتقالية في موقع الارتباط للجسم مع العقاقير الكيليتية كما إن اهمية المعقدات المعدنية المرتبطة بالعقاقير يمكن أن تمتلك تأثير قوي يفوق قوة العقار نفسه وبذلك تركزت الدراسات الحيوية والكيميائية على العوامل المؤثرة في فعاليات ومسارات العقاقير والاثار العكسية الناتجة عن النشاطات الحيوية التي تنجزه [5,4,3]. يعرف هيدروكلوريد البرومهيكسين حسب نظام IUPAC 2,4-dibromo- 6- [cyclohexyl (methyl) amino] methyl) aniline، ينصهر بدرجة حرارة (255°C) ويظهر طيفاً مميزاً في مطيافية الاشعة فوق البنفسجية–المرئية عند حدود (250-270nm) كما يذوب في الكحولات وكلوريد المثلين بشكل طفيف ويكون قليل الذوبان في الماء [6] المبين في الشكل(1):



الشكل (1) عقار البرومهيكسين

يأخذ البرومهيكسين كمقشع ومحلل للميوسين وموسع للقصبات الهوائية وينشط الانزيمات التي تقلل لزوجة وكمية السوائل في الجهاز التنفسي وله اسماء تجارية عدة منها (Paxirasol,Vasican,Bromhexine) وان الزيادة منه تسبب ارتفاع نسبة الامينات في مصل الدم مع الاصابة بأثار الحساسية[7,6]. تم تقديره بطرائق عدة كالقياس الطيفي، الامتصاص الطيفي الكهربائي وقدر بتفاعلات الازوتة، الازوتة والاقتران من خلال اعتماد طريقة مارشال الكلاسيكية [8-12] ، تعمق اللون[13] ، HPLC ، كروماتوغرافيا الطور العكسي والطبقة الرقيقة، مقارنة طيف الاشعاع بتقنية HPLC [14-18]، الحقن الجرياني[19]، كذلك تمت دراسة امتزاز هذا العقار [20] ، وتم تعيين ثوابت استقرار التكوين في محاليل المعقدات لفلزات (Co,Ni,Cu) وحسبت دوالها الثرموديناميكية ($\Delta H°,\Delta S°,\Delta G°$) بعد ان ثبتت انها مستقرة حركيا

وثرموديناميكيا وتم حساب ثوابت الاستقرار لعدد من معقدات (Co,Cu) عن طريق ارتباطها مع عقاقير طبية اخرى ، باستعمال طريقة النسب المولية لتحديد نسب الارتباط بين المعقدات المحضرة التي كانت عند النسبة (2:1) وفي كل من معقدات (Co,Cu) ثم حدد الدوال الثرموديناميكية لتبين أن جميع المعقدات تتكون بصورة تلقائية [22,21].

هدف البحث: تحديد استقرارية معقدات عقار هيدروكلوريد البرومهيكسين مع الكوبلت ، النيكل والنحاس من خلال حساب ثوابت استقرارها ودراسة سلوكها الثرموديناميكي بتطبيق الطرائق الطيفية.

الجزء العملي

الاجهزة

استعمل جهاز الاذابة بالموجات فوق الصوتية (LabTech-Korea) ، مقياس الدالة الحامضية (Jenway-3310-UK) ، جهاز المطياف (SHIMADZU UV-Visible-1650–Japan) ذو شعاع مزدوج واجريت القياسات في نطاق الطول الموجي (190-350 nm) بعرض حزمة (2.0 nm) وسرعة مسح متوسطة باستعمال خلايا كوارتز وجهاز المزج المغناطيسي (LabTech-Korea) .

الجدول (1) المواد الكيميائية المستعملة وبعض خصائصها

No	Chemical name	Molecular Formula	Percentage of purity	Company
1	Bromhexine hydrochloride	$C_{14}H_{20}Br_2N_2,HCl$	98.92%	SDI
2	Cobalt chloride	$CoCl_2$	98.82%	BDH-U.K
3	Copper chloride dehydrate	$CuCl_2.2H_2O$	98.5%	BDH-U.K
4	Ethanol	C_2H_5OH	99%	Scharlau
5	Hydrochloric acid	HCl	37%	Sigma Aldrich
6	Nickel chloride dehydrate	$NiCl_2.6H_2O$	98%	BDH-U.K
7	Sodium hydroxide	NaOH	99.9%	Merk-Germany

محاليل العمل

تحضير محلول هيدروكلوريد البرومهيكسين ($2x10^{-2}$M)

حضر بإذابة (0.82g) من عقار هيدروكلوريد البرومهيكسين في كمية من الايثانول 99% في جهاز الإذابة بالموجات فوق الصوتية ثم أكمل الحجم باستخدام نفس المذيب إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة (100ml) .

تحضير محلول كلوريد الكوبلت ($2x10^{-2}$M)

حضر بإذابة (0.25g) من كلوريد الكوبلت $CoCl_2$ في (50ml) من الايثانول 99.9% ثم أكمل حجم المحلول إلى حد العلامة بنفس المذيب المستخدم في قنينة حجمية سعة (100ml) .

تحضير محلول كلوريد النيكل ($2x10^{-2}$M)

حضر بإذابة (0.47g) من كلوريد النيكل $NiCl_2.6H_2O$ في (50ml) من الايثانول 99.9% ثم أكمل حجم المحلول باستخدام نفس المذيب إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة (100ml).

تحضير محلول كلوريد النحاس ($2x10^{-2}$M)

حضر بإذابة (0.34g) من كلوريد النحاس $CuCl_2.2H_2O$ في (50ml) من الايثانول 99.9% ثم أكمل حجم المحلول إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة (100 ml).

طريقة تحضير المعقدات

في ثلاثة دوارق دائرية سعة (50ml) وضع في كل دوارق (5ml) بتركيز ($1x10^{-4}$M) مرة من محلول هيدروكلوريد البرومهيكسين واضافة (5ml) لكل من محاليل كلوريد الكوبلت ، كلوريد النيكل وكلوريد النحاس كل على حدة بتركيز ($1x10^{-4}$M) ، صعدت المزائج لمدة ساعة وبدرجة حرارة (25°C) وأخذ بعد ذلك (1ml) من مزيج التفاعل ووضع في قنينة حجمية سعة (10ml) ليخفف بالمذيب المستعمل إلى حد العلامة ثم يعين الطول الموجي الأعظم (λ_{max}) للمعقدات من خلال قياسها بجهاز المطياف بوضع كمية من محلول المعقد في خلية من الكوارتز مقابل المحلول الصوري لكل من العقار والفلز وحدد هذا التفاعل كأساس في تحديد كل ظرف مثالي. تم حساب درجة التفكك (α) وثابت الاستقرارية لكل من المعقدات المتكونة باستخدام الطريقة المطيافية وحسب العلاقات الآتية [23]:

$$\propto = \frac{A_m - A_s}{A_m}$$

$$k = \frac{1-\propto}{4\propto^3 C^2}$$

C = التركيز المولاري المستخدم لكل من كلوريد الفلز والعقار.

α = درجة تفكك المعقد التي يتم حسابها من العلاقة .

A_s = أوطأ قيمة لامتصاص المعقد في محلول (فلز–عقار) .

A_m = أعلى قيمة لامتصاص المعقد في محلول (فلز–عقار) .

تم حساب الدوال الثرموديناميكية لتكوين المعقدات كالآتي :

تم حساب ΔG° من العلاقة : $\Delta G^\circ = -RT \ln k_{st}$

باستعمال معادلة فانت هوف التكاملية المبينة بالصيغة الاتية ($logk = -\frac{\Delta H}{R} + Constant$) ومن خلال حساب ميل العلاقة الخطية الاتية ($Slope = -\frac{\Delta H}{R}$) من الرسم البياني بين اللوغاريتم الطبيعي لثوابت الاستقرار ومقلوب قيم درجات الحرارة لتظهر بذلك قيم الانثالبي فيما اذا كانت التفاعلات باعثة او ماصة للحرارة .

حساب ΔS° من النسبة بين الانثالبي ودرجة الحرارة: $\Delta S^\circ = \frac{\Delta H^\circ}{T}$

تعيين نسب الارتباط للمعقدات

استعملت طريقة جوب (Job) [24] لتحديد نسب الارتباط بين الايونات الفلزية والعقار وتم ذلك بأخذ سلسلة من الحجوم المتعاكسة ضمن المدى (9-1ml) لكل من الفلز والعقار باستخدام التركيز ($1x10^{-4}$M) لكل منها في قناني حجمية سعة (10ml) .

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

تعيين الظروف المثلى: للحصول على افضل النتائج تمت دراسة العوامل المؤثرة على قيم الامتصاص للمحاليل المعقدات وتثبيتها من خلال الامتصاصية العظمى واشتملت على الظروف الاتية:

تأثير التركيز

إن اجراء دراسة تأثير تركيز العقار في تفاعل التعقيد تمت من خلال تحضير سلسلة من التراكيز تحددت بين ($6x10^{-5}$-$1.5x10^{-4}$M) من محلول العقار مقابل ($1x10^{-4}$M) من محلول كلوريد الفلز ، استخدام (5ml) من كل من محلولي العقار وكلوريد الفلز ليتحدد التركيز الامثل عند الامتصاصية التي تعطي اعلى قيمة لثوابت استقرار المعقدات وبتطبيق هذه الطريقة على جميع المحاليل المعقدة التي تمت دراستها عند درجة الحرارة (25°C).

تأثير الزمن

تتم دراسة الزمن الامثل من خلال الحصول على افضل قيمة للامتصاصية وبصورة مستقرة لمزيج التفاعل الذي تم تحضيره بأخذ حجم (1ml) من محلول العقار الذي تركيزه ($1x10^{-4}$M) ووضع في قنينة حجمية سعة (10ml) واكمل الحجم فيها الى حد العلامة باستخدام نفس المذيب، اخذ (1ml) من محلول كلوريد الفلز بالتركيز ($1x10^{-4}$M) ووضع في قنينة حجمية سعة (10ml) وكمل الحجم بنفس المذيب الى حد العلامة ، ثم وضع (5ml) من محلول العقار مرة ومن محلول كلوريد الفلز مرة اخرى في الدورق الدائري بتصعيد المزيج عند (25°C) لمدة تراوحت بين (5-60min) بزيادة (5min) لكل قياس .

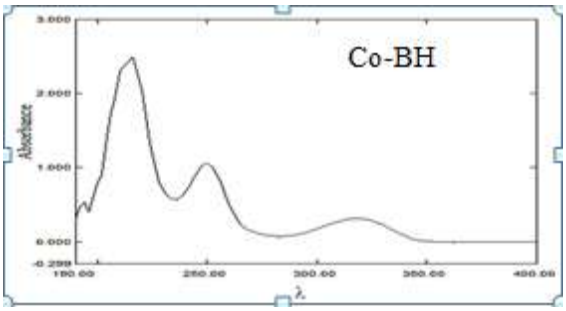
تأثير درجة الحرارة

تمت دراسة تأثير درجة الحرارة المثلى لأهميتها في تحديد الدوال الثرموديناميكية فتم اخذ (5ml) من محلول العقار بالتركيز الامثل مع (5ml) من محلول كلوريد الفلز ذو التركيز ($1x10^{-4}$M) ثم وضعت في دورق دائري وتم مزجها في حمام مائي عند درجة حرارة تراوحت بين (298-338K) وبالمدة الزمنية المثلى لكل محلول معقد عند الاطوال الموجية العظمى الخاصة بها لتحدد تأثير قيم درجة الحرارة التي تعطي افضل قيمة لثوابت الاستقرارية.

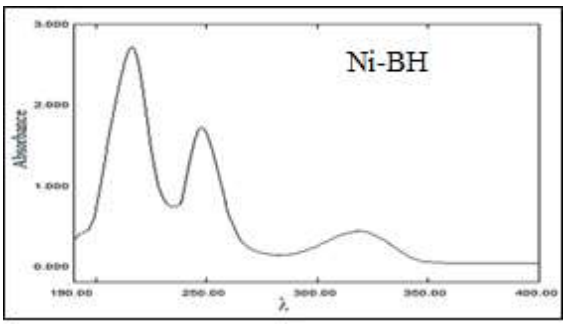
النتائج والمناقشة

تحديد الأطوال الموجية العظمى للمعقدات

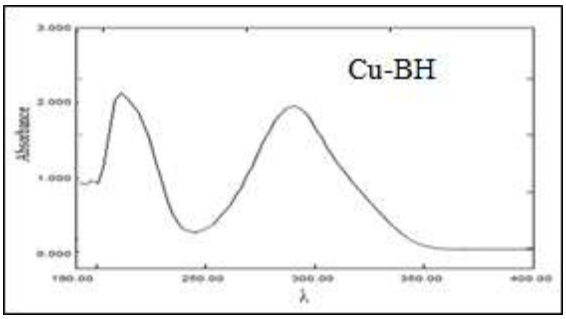
تم تحديد الأطوال الموجية العظمى (λ_{max}) للمعقدات الناتجة من تفاعل كلوريدات الكوبلت ، النيكل والنحاس مع هيدروكلوريد البرومهيكسين باستعمال الايثانول 99% كمذيب ومن خلال إجراء مسح في مطيافية الأشعة فوق البنفسجية–المرئية ضمن مديات الأطوال الموجية (190-400nm) وباستخدام محلول كلوريد الفلز المذاب بالمذيب المذكور تم التأكد من عدم وجود تداخل في الأطوال الموجية العظمى الخاصة بالمعقدات وبين الأطوال الموجية الخاصة العقار وكلوريدات الفلزات المستعملة التي تم تعينها كخطوة أولى لهذا البحث في الاشكال (4,3,2) والجدول (1) وبتطبيق طريقة جوب حددت نسب ارتباط المعقدات الناتجة المتمثلة بمزج محلول الكاشف (الليكاند) مع محلول الفلز بتراكيز معلومة التي تستند على نسب حجمية متغايرة وبرسم العلاقة بين الامتصاصية والنسبة الحجمية في الأشكال (7,6,5) تبينت منحنيات نسب ارتباط المعقدات.



الشكل (2) طيف الامتصاص لمعقد (كوبلت–برومهيكسين) المذاب بالإيثانول بتركيز ($1x10^{-3}$M)



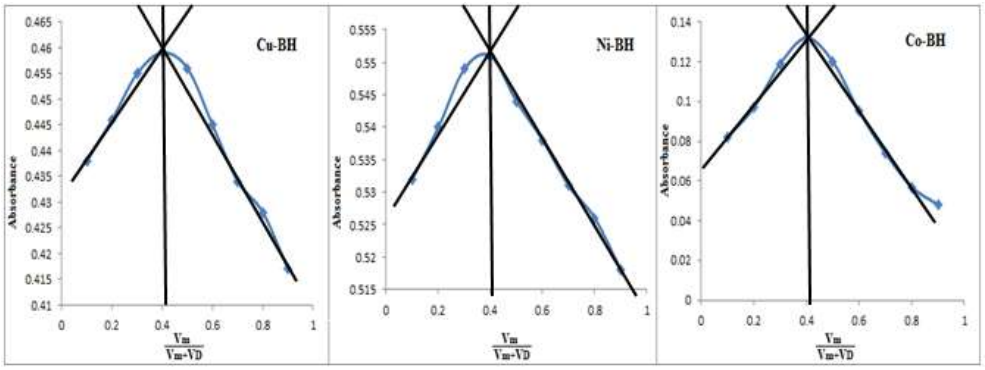
الشكل (3) طيف الامتصاص لمعقد (نيكل–برومهيكسين) المذاب بالإيثانول بتركيز ($1x10^{-3}$M)



الشكل (4) طيف الامتصاص النهائي لمعقد (نحاس–برومهيكسين) المذاب بالإيثانول بتركيز ($1x10^{-3}$M)

الجدول (2) الصفات الفيزيائية لمعقدات هيدروكلوريد البرومهيكسين

Complex	m.p.	λ_{max}(nm)	$\varepsilon(l.mol^{-1})$
Co-BH	152	219nm	$8.74x10^{7}$
Ni-BH	134	219nm	$6.76x10^{7}$
Cu-BH	124	280nm	$3.60x10^{8}$



الشكل (7,6,5) نسبة الارتباط لمعقدات البرومهيكسين مع (Co,Ni,Cu)

حددت نسب الارتباط بعد تطبيق طريقة جوب (Job) بين محاليل الأيونات الفلزية ومحاليل العقاقير لجميع الأيونات الفلزية هي (2:1) .

تأثير الظروف المثلى على ثوابت الاستقرار

تأثير تركيز الليكاند

إن لتركيز العقار المستعمل الأثر الكبير في تحديد مدى استقرارية المعقدات المتكونة بتحديد التركيز الأمثل لليكاند بالمدة الزمنية المثلى الذي يوضح تأثير كمية الجزيئات المرتبطة بالفلز في محلول التفاعل وبذلك فان الزيادة في التركيز في معقدات الكوبلت ، النيكل والنحاس تظهر زيادة في الامتصاصية وزيادة ثم استقرار في قيم ثوابت الاستقرار لمعقدات الكوبلت ولكن زيادة التركيز في معقدات النيكل والنحاس تقلل من قيم ثوابت الاستقرار وقد استعملت لهذه الدراسة تراكيز بين ($15x10^{-5}$-$6x10^{-5}$M) عند الزمن (10min) .

الجدول (3) تأثير تركيز الليكاند في معقدات البرومهيكسين مع (Co,Ni,Cu)

Complex	λmax(nm)	$Cx10^{-4}$	A_s	A_m	α	$kx10^{10}$
Co-BH	216	0.6	0.066	0.098	0.326	0.13
		0.7	0.101	0.112	0.098	4.86
		0.8	0.103	0.123	0.162	0.76
		0.9	0.101	0.128	0.210	0.25
		1	0.102	0.131	0.221	0.17
		1.1	0.103	0.131	0.213	0.16
		1.2	0.102	0.130	0.215	0.13
		1.3	0.097	0.131	0.259	0.06
		1.4	0.064	0.132	0.515	0.004
		1.5	0.052	0.132	0.606	0.001
Ni-BH	219	0.6	0.410	0.542	0.243	3.66
		0.7	0.417	0.545	0.234	3.05
		0.8	0.420	0.548	0.233	2.37
		0.9	0.422	0.550	0.232	1.90
		1	0.424	0.551	0.230	1.58
		1.1	0.423	0.551	0.232	1.27
		1.2	0.425	0.550	0.227	1.15
		1.3	0.415	0.549	0.244	0.77
		1.4	0.414	0.547	0.243	0.67
		1.5	0.417	0.546	0.236	0.64
Cu-BH	280	0.6	0.228	0.419	0.455	4.02
		0.7	0.237	0.424	0.441	3.33
		0.8	0.246	0.433	0.431	2.78
		0.9	0.252	0.442	0.429	2.23
		1	0.270	0.452	0.402	2.30
		1.1	0.256	0.443	0.422	1.59
		1.2	0.244	0.437	0.441	1.13
		1.3	0.242	0.434	0.442	0.95
		1.4	0.240	0.431	0.443	0.81
		1.5	0.241	0.433	0.443	0.71

أظهرت البيانات المثبتة في الجدول (3) الحصول على قيم الامتصاصية التي اتضح من خلالها تأثير التغير في تركيز الليكاند فعند اجراء التفاعل مع محلول كلوريد الكوبلت تظهر الزيادة في قيم الامتصاصية بدأ من التركيز ($6x10^{-5}$M) ليبدأ الاستقرار عند التركيز ($9x10^{-5}$M) ليستمر الاستقرار في قيم الامتصاصية الى نهاية التراكيز المستخدمة ، عند تفاعله مع كلوريد النيكل تتزايد قيم الامتصاصية من التركيز ($6x10^{-5}$M) وتستقر قيم عند الوصول للتركيزين ($1x10^{-4}$،$1.1x10^{-4}$M) ليحدث بعد ذلك انخفاض في قيم

الامتصاصية عند تزايد التراكيز وفي تفاعل النحاس تكون افضل قيمة للامتصاصية عند التركيز ($1x10^{-4}M$) إذ تكون قيم الامتصاصية اقل في حالة التراكيز الادنى والاعلى من ذلك وعند متابعة قيم ثوابت الاستقرار فان قيم ثوابت الاستقرار لمعقدات الكوبلت تزداد الى ان يتم الوصول الى التركيز ($1x10^{-4}M$) ثم ليتم بعد ذلك ملاحظة الانخفاض في قيم ثوابت الاستقرار لكن الزيادة في قيم التراكيز تكون ذات علاقة عكسية مقابل ثوابت الاستقرار في معقدات النيكل والنحاس.

تأثير الزمن

بعد متابعة تأثير الزمن على قيم الامتصاصية اتضح أن المعقدات الفلزية الناتجة من ارتباط البرومهيكسين مع النحاس ، النيكل والكوبلت يبدأ زمن تكوينها عند المدة (5min) وافضل زمن استقرار لمعقدات الكوبلت والنحاس يكون متماثل عند المدة (60min) اما لمعقدات النيكل فتكون افضل قيمة لثابت الاستقرار عند المدة (5min) ، كما يتضح ان معقدات الكوبلت والنحاس تحتاج الى مدة اكبر من معقدات النيكل للوصول الى الحالة الاكثر استقراراً.

الجدول (4) تأثير الزمن في معقدات البرومهيكسين مع (Co,Ni,Cu)

Complex	λ_{max}(nm)	t_{min}	α	kx10^{11}
Co-BH	216	5	0.070	0.660
		10	0.076	0.522
		15	0.071	0.637
		20	0.073	0.591
		25	0.072	0.621
		30	0.076	0.519
		35	0.083	0.386
		40	0.082	0.405
		45	0.068	0.734
		50	0.068	0.734
		55	0.067	0.752
		60	0.060	1.054
Ni-BH	219	5	0.007	7.237
		10	0.008	4.843
		15	0.010	2.475
		20	0.014	0.898
		25	0.016	0.600
		30	0.019	0.357
		35	0.028	0.110
		40	0.026	0.138
		45	0.025	0.156
		50	0.023	0.200
		55	0.019	0.357
		60	0.021	0.264
Cu-BH	280	5	0.035	5.292
		10	0.036	5.031
		15	0.032	7.032
		20	0.031	7.565
		25	0.030	8.778
		30	0.028	10.563
		35	0.027	12.237
		40	0.028	10.412
		45	0.026	13.445
		50	0.026	13.092
		55	0.026	13.180
		60	0.026	13.268

تأثير درجة الحرارة

تم تعيين تأثير درجة الحرارة بعد تحديد نسب ارتباط معقدات (Co,Cu,Ni) وتثبيت الظروف المثلى السابقة لكل تفاعل على حدة ليتم تحديد استقرار تفاعلات تكوين المعقدات التي يستند إليها في حساب الدوال الثرموديناميكية ليظهر تأثير الزيادة في درجة الحرارة وتأثيرها في ثوابت استقرار المعقدات بعد ان تم القياس ضمن المدى المحدد من درجات الحرارة (298-338K) ويتبين تأثير درجة الحرارة من قيم الامتصاصية في الجدول(5).

الجدول (5) تأثير درجة الحرارة في معقدات البرومهيكسين مع (Co,Ni,Cu)

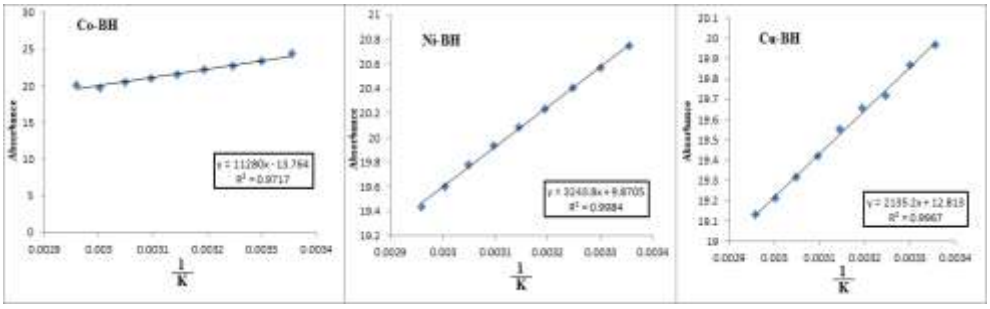
Complex	λ_{max}(nm)	T(K)	α	kx10^8
Co-BH	216	298	0.105	387
		303	0.141	153
		308	0.177	75
		313	0.210	43
		318	0.251	23
		323	0.295	13
		328	0. 343	8
		233	0.421	3
		338	0.380	5
Ni-BH	219	298	0.323	10.20
		303	0.340	8.55
		308	0.356	7.25
		313	0.373	6.14
		318	0.389	5.29
		323	0.405	4.54
		328	0.422	3.91
		233	0.443	3.26
		338	0.463	2.76
Cu-BH	280	298	0.401	4.71
		303	0.412	4.25
		308	0.429	3.66
		313	0.437	3.44
		318	0.449	3.10
		323	0.464	2.72
		328	0.477	2.45
		233	0.490	2.20
		338	0.500	2.04

ان دراسة تأثير درجة الحرارة في المعقدات المدروسة ضمن المديات المحددة لدرجة الحرارة اظهرت ان تفاعلات التعقيد بين الايونات الفلزية والبرومهيكسين تقل فيها قيم الامتصاصية بزيادة درجات الحرارة باستثناء معقدات النيكل الذي يحدث به في بداية التفاعل زيادة في قيم الامتصاصية الى الحد الذي يكتمل به تكوين المعقد ليكون مستقرا بعدها حتى نهاية مراحل التسخين، اما تأثير درجة الحرارة في ثوابت الاستقرار فان الزيادة في درجات الحرارة تحدثا نقصا في قيم ثوابت الاستقرار لجميع تفاعلات التعقيد الذي يظهر ان الزيادة في درجات الحرارة تقلل من التقارب بين جزيئات الفلز والليكاند نتيجة ازدياد الطاقة الحركية التي تكتسبها الجزيئات من خلال الارتفاع في درجات الحرارة للجزيئات التي تقلل من التداخلات بين الجزيئات.

حساب الدوال الثرموديناميكية للمعقدات: تبين في جميع نتائج تفاعلات الكوبلت ، النيكل والنحاس مع البرومهيكسين ومن خلال تطبيق علاقة فانت هوف أنها تكون باعثة للحرارة ويتضح ذلك من قيم إنثالبي التفاعلات السالبة ويشير ذلك الى زيادة التداخل بين الليكاند والفلز ليعطي بذلك معقدات اكثر استقراراً كما تظهر هذه القيم ان جميع التفاعلات تحدث بشكل تلقائي ودلالة ذلك القيم السالبة للطاقة الحرة القياسية، عند زيادة درجات الحرارة لتفاعلات معقدات النيكل والنحاس تزداد تلقائيتها بزيادة درجات الحرارة ولكن في معقدات الكوبلت فإن الزيادة في درجات الحرارة تقلل من تلقائية التفاعلات وعند تحديد مدى الانتظام واللاانتظام لتفاعلات تكوين المعقدات فإن التفاعلات التي يرتبط فيها النحاس مع البرومهيكسين والنيكل فإن أعلى عشوائية لأنظمة النيكل ، النحاس والكوبلت تكون عند (333,328,298K) وان الزيادة في الانتظام تكون عند (298,298,338K) بشكل متتالي نتيجة زيادة الارتباط بين الفلز والليكاند.

الجدول (6) قيم الدوال الثرموديناميكية لمعقدات (Co,Ni,Cu)

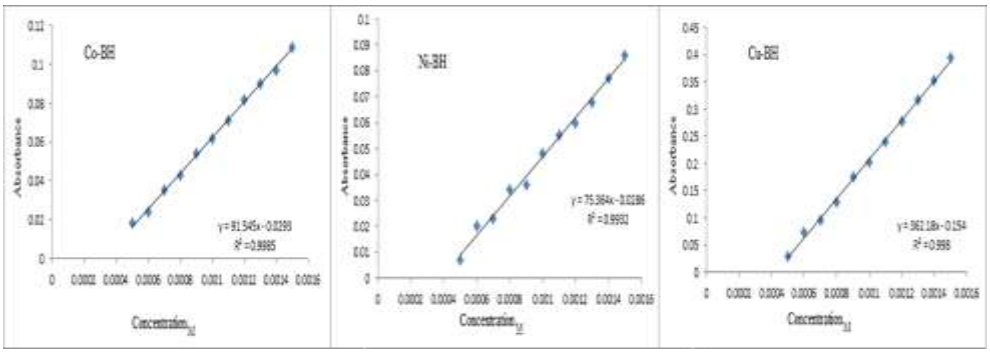
Complex	T(K)	1/T x10^{-2}	Lnk	Δ G° (KJ.mol^{-1})	Δ H° (KJ.mol^{-1})	Δ S° (J.K^{-1}.mol^{-1})
Co-BH	298	0.335	24.379	-60.405	-93.781	-112.020
	303	0.330	23.453	-59.086		-114.522
	308	0.324	22.742	-58.239		-115.414
	313	0.319	22.191	-57.752		-115.127
	318	0.314	21.594	-57.095		-115.383
	323	0.309	21.055	-56.545		-115.300
	328	0.304	20.532	-55.995		-115.220
	333	0.300	19.788	-54.789		-117.109
	338	0.295	20.163	-56.665		-109.829
Ni-BH	298	0.335	20.744	-51.397	-26x103	81.970
	303	0.330	20.567	-51.814		81.993
	308	0.324	20.401	-52.244		82.059
	313	0.319	20.235	-52.661		82.080
	318	0.314	20.086	-53.109		82.197
	323	0.309	19.932	-53.531		82.231
	328	0.304	19.784	-53.955		82.269
	333	0.300	19.603	-54.275		81.996
	338	0.295	19.435	-54.619		81.801
Cu-BH	298	0.335	19.969	-49.479	-71x102	142.174
	303	0.330	19.868	-50.054		141.721
	308	0.324	19.718	-50.496		140.863
	313	0.319	19.656	-51.153		140.711
	318	0.314	19.553	-51.698		140.214
	323	0.309	19.419	-52.153		139.450
	328	0.304	19.315	-52.677		138.921
	333	0.300	19.210	-53.189		138.375
	338	0.295	19.134	-53.772		138.051



الشكل (10,9,8) يوضح العلاقة بين اللوغاريتم الطبيعي ومقلوب درجة الحرارة لمعقدات البرومهيكسين مع (Co,Ni,Cu)

منحنيات المعايرة

إن أحد المؤشرات الأساسية التي تثبت صحة الظروف المثلى هي بناء منحني المعايرة للتفاعلات الذي يوضح دقة منحني المعايرة وتوافقه . أن نسبة ارتباط البرومهيكسين مع كلوريدات النيكل ، النحاس والكوبلت تكون عند (2:1) وعند إجراء منحني المعايرة يتم اختيار المدة التي تعطي افضل قيم لثابت الاستقرار فعند تفاعل البرومهيكسين مقابل كلوريد النحاس او كلوريد الكوبلت فان تفاعلهما يتم خلال (60 min) أما عند تفاعله مع كلوريد النيكل فان تفاعله تم بمدة (5min) إذ تكون تراكيز العقار عند المدى ($1x10^{-4}$-$16X10^{-4}$M) ويأخذ ما يقابلها من نسب تراكيز كلوريدات الفلزات المستعملة والتي تمت تحت الظروف المثلى لكل تفاعل إذ ان درجة الحرارة التي تعطي أفضل قيم الاستقرارية للمعقدات عند (298K) وتم الحصول المنحنيات الموضحة بالأشكال (13,12,11) برسم علاقة بيانية بين الامتصاصية والتركيز.



الشكل (13,12,11) منحنيات المعايرة لمعقد البرومهيكسين مع (Co,Cu,Ni)

المصادر

1. Nagano, K.; Tsukara H. and Tamura. "Synthesis of Some Transition Metal Chelates of Furfurylidene Benzoyl Hydrazones as Potential Fungicides".Z. Chem. Pharm., p.12, (1964).

2. Lomis, T. "Essentials of Toxicology". Lea and Febiger, Philadelphia,: p.7, (1978).

3. Aibert, A. "Selective Toxicity and Related Topics".4th Ed ., Board and Nobel, New York, p. 95. (1980).

4. Ribone, M.; Pagani, A. and Olivier, A., "Determination of the minor component bromhexine in cotrimoxazole-containing tablets by absorption spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1)multivariate calibration", J. Pharm. Biomed. Anal., 23: 591-595,(2000).

5. Murali Mohan Rao, S.; Nageswara Rao, I.; Rama Subba Reddy, T. and Sastry, C., "Assay of bromhexine hydrochloride in pharmaceutical formulations by extraction spectrophotometry", Indian Journal of Chemical Technology, 12: 170-174, (2005).

6. The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). British Pharmacopoeia on CD-Rom. 6th Ed ., London ,(2010).

7. Dave, N.; Mashru, R. and Thakkar, A., "Simultaneous determination of salbutamol sulphate, bromhexine hydrochloride and etofylline in pharmaceutical formulations with the use of four rapid derivative spectrophotometric methods", Anal Chim Acta., 1: 113-120, (2007).

8. Dias, A.; Santos, J.; Lima, J. and Zagatto, E., "Multi-pumping flow system for spectrophotometric determination of bromhexine", Anal. Chim. Acta., 499 : 107-113, (2003).

9. Chu, K. and Tin, K., "Analysis of Antihistamines in Cough Syrup", Anal. Lett., 31: 1879-1890, (1998).

10. Susmitha, K; Thirumalachary, M. and Venkateshwarlu, G., "Spectrophotometric determination of bromhexine HCl in pure and pharmaceutical forms", ISRN Analytical Chemistry., 7:1-7 (2013).

11. Rajan, V."Simultaneous UV-spectrophotometric estimation of bromhexine hydrochloride and salbutamol sulphate by third order derivative Method in combined pharmaceutical dosage form", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,8(3):289-294,(2016).

12. Santoro, M.; dos Santos, M. and Maqalhaes, J., "Spectrophotometric determination of bromhexine hydrochloride in pharmaceutical preparations". J Assoc Off Anal Chem., 67 :532-540, (1984).

13. Vijaya, G. ;Venu, G.; Mounika, V.; Satyavathi, S. and Lavanya, C., "Simple colorimetric assay for microgram determination of bromhexine hydrochloride with mbth and 2, 2' bipyridyl", IJPSR., 1 (2) : 90-94,(2010).

14. Dave, H. N.; Mashru, R. C. and A. K. Patel, "Thin layer chromatodraphy method for the determination of ternary mixture containing salbutamol sulphate, bromhexine hydrochloride and Etofylline," Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2 , 3: 143–148, (2010).

15. Shaikh, K.; Patil, S. and Devkhile, A., "Development and validation of a reversed-phase HPLC method for simultaneous estimation of ambroxol hydrochloride and azithromycin in tablet dosage form", J. Pharm. Biomed. Anal., 48: 1481-1484, (2008).

16. Packert, B; Gammelgaard, B; Honore, S. and Vanggaard, J., "HPLC-ICP-MS compared with radiochemical detection for metabolite profiling of 3H-bromohexine in rat urine and faeces", J. Anal. At. Spectrom., 20 : 204-209, (2005).

17. Senthilraja, M. and Giriraj, P "Reverse phase HPLC method for the simultaneous estimation of terbutanile sulphate, bromhexine hcl and guaifenesin in cough syrup", Asian J Pharm Clin Res, 4, 2:13-15(2011).

18. Pai, P.N.S; Rao, G. K; Murthy, M. S; Agarwal, A and Puranik, S., "Simultaneous determination of salbutamol sulphate and bromhexine hydrochloride in tablets by reverse phase liquid chromatography", Ind. J. pharma. sci., 71: 53-55, (2009).

19. Abdel-Ghani, N.; Issa, M. and Ahmed, M., "Potentiometric flow injection analysis of bromhexine hydrochloride and its pharmaceutical preparation using conventional and coated wire ionselective electrodes", Scientia Pharmaceutica, 74: 121-135, (2006).

20. Qtaitat, M.; Zughul, B. and Badwan, A. "bromhexine hydrochloride adsorption by some solid

excipients used in the formulation of tablets", Drug Development and Industrial Pharmacy, 1 4 , 4 : 415-429 (1988).

21. Hamud, W., "Synthesis ,Characterization and Kinetic Study of Metal Complexes with New Acyclic Ligand N_2O_2". Diyala Journal For Pure Scinces, 9 , 1: p.63 ,(2013).

22. الجبوري; خلف صالح شيخ حسين "حساب ثوابت الاستقرارية لمعقدات بعض الادوية مع عدد من العناصر الفلزية. رسالة ماجستير، ص1. (2015).

23. Sawyer, D.; Heinemann, W. and Beebe, J., "Chemistry Experiments for instrumental method", 3red Ed., John Wiley and Sons, N. York. 1984: p.330.

24. Cotton F. and Wilkinson, G.,"Principle of Inorganic", Chem.5th ed., (1981).

Calculation Constants of stability for Complex Durg Bromhexine Hydrochloride With elements (Co,Ni,Cu)

Ata-Allah B. Dkheel[1], Khalaf F. Alsamarrai[2], Mohammed A. Azzawi[1]

[1] *Chemistry Department , College of Education for Women , Tikrit University, Tikrit , Iraq*

[2] *Department of Chemistry , College of Education , Samarra University , Samarra , Iraq*

Abstract

The research included studying and Calculation Constants of stability in the complexes: (Co,Ni,Cu) with Bromhexine Hydrochloride after they were limited their greatest length wave at (216,280,219nm) for each of the three element respectively, as they designed the ratios of their linking at (2:1) ligand : metal for all complexes by applicating Job method. The research was calculated the impact of the time , the concentration and temperature on the complexes (Co,Ni,Cu) and the ideal time was (5min) and the concentrations that gave the best values of stability for the complexes: ($9x10^{-5}$,$1.1x10^{-4}$,$1x10^{-4}$M) as well as found that the increase in irregularity of their systems occurred the highest values at (333,328,298K) respectively. The negative value of ($\Delta G°$) for the reaction showed they were spontaneous once respectively and the stability of all complexes. Through the value of thermodynamical function, it showed that the reactions forming the complexes are exothermal.