

المتحسس الكهروكيميائي المعتمد على الاقطاب المطورة

رسالة تقدم بها

مثنى سعيد علي كريم

بكالوريوس علوم في الكيمياء-الجامعة المستنصرية
٢٠٠٣

إلى

مجلس كلية العلوم في جامعة تكريت

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في

علوم الكيمياء

بإشراف

أ. د . سهام توفيق أمين أ.م.د.د. عبد الرحمن خضير عبدالحسين الطائي

***Electro Chemical Sensor Based on
Modified Electrodes***

A Thesis Submitted

By

Muthana Saeed Ali Kareem

***To The Council of College of Science,
University of Tikrit
In Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Master in the Chemical
Science***

Supervised by

Prof. Dr. Suham T. Amine

Dr. Abdulrahman K.H.AL Taie

201² А.С

143² А.Н



الفصل الأول

مقدمة عامة

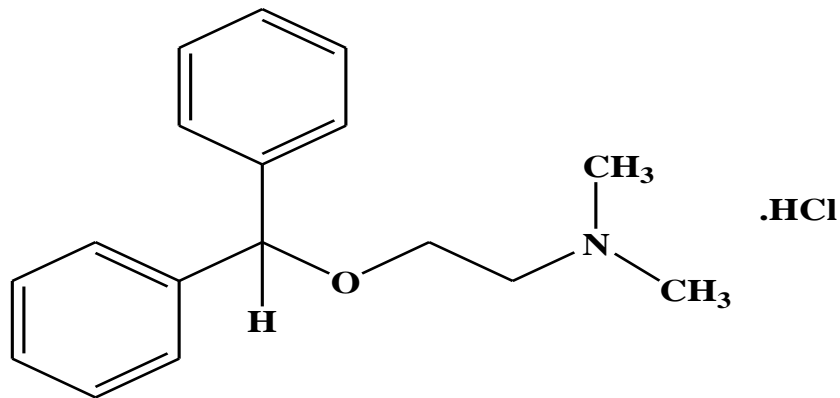
General Introduction

1-1-1 الـدايفين هيدرامين هيدروكلوريد (DPH) Diphenhydramine Hydrochloride

1-1-1 / الاسم العلمي للدواء :-

2-(Diphenylmethoxy)-N,N-dimethyl ethanamine hydrochloride ⁽¹⁾.

يحتوي على (98-102%) من $C_{17}H_{21}NO.HCl$ والصيغة التركيبية للعقار ⁽²⁾ هي:



الصيغة الجزيئية للعقار ⁽³⁾ هي $C_{17}H_{21}NO.HCl$ ووزنه الجزيئي 291.8 غرام/مول ويكون

على شكل مسحوق بلوري ابيض ، كثير الذوبان في الماء، حر الذوبان في الكحول تتراوح درجة انصهاره بين (168-172) م°. منتج وسوق تحت اسم تجاري بينادرايل (Benadryl) في الولايات المتحدة وكندا، وكذلك Dimedrol في بلدان اخرى ⁽⁴⁾ .

2-1-1 استعمال الدواء :-

- 1- استعمال الجيل الاول من الـ DPH لمعالجة الحساسية بشكل رئيسي ⁽⁷⁾ .
- 2- يستعمل مساعداً على النوم ومزيل للقلق (مهدئ) في حالات الارق ⁽⁷⁾ .
- 3- يعد الـ DPH مادة فعالة ضد القيئ ⁽⁷⁾ .
- 4- يستعمل كمهدئ للسعال اذ يكون مكوناً رئيسياً في علاج السعال ونزلات البرد ⁽⁶⁾ .
- 5- يستعمل لعلاج حالات الدوار motion sickness ⁽⁷⁾ .
- 6- يستعمل لعلاج حالات الحساسية المصاحبة لأمراض الأتية (الطفح الجلدي البشري والتهاب الانف والتهاب الملتحمة واضطرابات الجلد المصاحبة للحكة ⁽⁷⁾ .

3-1-1 التأثيرات الجانبية للدواء :-

- ١- لا يستعمل هذا العقار للاطفال حديثي الولادة والخدج والامهات المرضعات (٨) .
- ٢- يجب ان تستعمل مضادات الهستامين مثل الـ DPH بحذر كبير لمرضى تصلب القرحة الهضمية وانسداد بوابة الاثني عشري ومرضى تضخم البروستات ومرضى انسداد عنق المثانة (٨) .
- ٣- إن الجرعة الزائدة من عقار الـ DPH قد تسبب الهلوسة Hallucination والتشنجات عند الاطفال وقد يسبب الموت عند البالغين (٨) .
- ٤- يسبب عقار الـ DPH في المسنين ٦٠ سنة فما فوق الدوار والخذر وانخفاض ضغط الدم (٨) .
- ٥- يقلل عقار الـ DPH ومضادات الهستامين عموما اليقظة العقلية عند الاطفال اما عند الشباب فتسبب المزاج العصبي الحاد (٨) .
- ٦- يسبب جفاف الفم والحنجرة والصداع وتزايد معدل نبضات القلب ورؤية مشوشة وفقدان الذاكرة قصير الاملد (٩)

١- ١-٤ الطرائق المستعملة في تقدير عقار الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد

Methods for Determination of Diphenhydramine Hydrochloride,DPH

قدر الباحث Mishar (5) وجماعته عقار الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد بالطريقة الطيفية وأظهر أقصى امتصاص عند الطول الموجي الموجي ٢٥٨ نانوميتر وبلغت حدود قانون بير في مدى التراكيز ١٠-١٠٠ مايكروغرام / مل وكان معامل الارتباط 0.9934 والانحراف القياسي النسبي بحدود 1.0280 % وحد الكشف 3.130 مايكروغرام / مل وينسب استردادية جيدة بحدود من 98.6711-99.2689 % وتعد هذه الطريقة بسيطة وسريعة وطبقت الطريقة على العينات النقية والمستحضرات الصيدلانية بنجاح .

استعمل الباحث Abu-Shady (10) وجماعته طريقتين لتقدير عقار الـ DPH في المستحضرات الصيدلانية طيفيا، اذ تعتمد الطريقة الاولى على قياس المشتقة الاولى D_1 بوجود بعض المتداخلات مثل الميثانول وكلوريد الامونيوم وسترات الصوديوم والسوربيتول .في هذه الطريقة تم قياس امتصاصية الـ DPH في الماء عند ثلاثة أطوال موجية غير متباعدة (٢٥٤.٥ و ٢٥٨ و ٢٦١.٥) نانومتر وبعد اشتقاق المعادلة حصل على الامتصاصية الصحيحة للـ DPH عند ٢٥٨ نانومتر وبلغت حدود قانون بير في مدى التركيز (١60-٦٤٠) مايكروغرام لكل مل وبدقة تتراوح (0.67+99.68) اما الطريقة الثانية فتعتمد على قياس

المشتقة الثانية فكانت الامتصاصية عند الطول الموجي ٢٥٤.٦ نانومتر وحدود قانون بير في مدى التركيز (٤٠-٣٢٠) مايكروغرام لكل مل وبدقة تراوحت (0.80+99.88).

واستطاع الباحث Tao⁽¹¹⁾ من تقدير عقار الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في شراب يحتوي على مركبات الـ DPH والافدرين هيدروكلوريد بواسطة تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء (HPLC) اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود (C₁₈) وكان الطور المتحرك مزيجاً من محلول Sodium laurylsulfate solution-Acetonitrile-triethanolamine(48:52:0.1) وكان معدل سرعة الجريان 0.8 مل/دقيقة عند الطول الموجي ٢٥٧ نانومتر ودرجة حرارة 30 درجة مئوية وكان المدى الخطي يتراوح بين 0.5084-٥.٠٨٤٠ مايكروغرام ومعامل الارتباط 0.9999 ومعدل الاستردادية 98.5% والانحراف القياسي النسبي (RSD=1.12%).

وتمكن الباحث Huiyue⁽¹²⁾ من تقدير عقار الـ DPH في حبوب الـ Baichuaipeng باستعمال كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء (HPLC) اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود (C₁₈) وكان الطور المتحرك متكوناً من (60:40:1) acetonitrile-water-phosphoric acid لكل ١٠٠٠ مل، يحتوي على ٤٠ غرام sodium lauryl sulfate وسرعة جريان (1 مل/دقيقة) وبطول موجي 254 نانومتر اذ كانت نسبة الاسترجاعية 99.8% و(RSD=0.9).

واستطاع الباحث Shujun⁽¹³⁾ من تقدير عقار الـ DPH في صبغة الـ Camphor باستعمال كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء (HPLC) اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود (C₁₈) وكان الطور المتحرك متكون من الماء وثلاثي اثيل امين والميثانول بنسب (١:٥٦:٤٤) عند الدالة الحامضية ٣.٥ وسرعة جريان (1 مل/دقيقة) وبطول موجي 258 نانومتر، اذ كانت نسبة الاسترجاعية 99.75% و(RSD=0.06%).

قام الباحث Jayalakshmi⁽¹⁴⁾ وجماعته بتقدير عقار الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في شراب يحتوي على Diphenhydramine hydrochloride, Guaiphenesin and Bromhexine Hydrochloride بواسطة تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء (HPLC) اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود (C₁₈) وكان الطور المتحرك متكوناً من محلول (ميثانول وخلات الصوديوم 0.05 مولاري (٤٠:٦٠) عند دالة حامضية (٣) وكان معدل سرعة الجريان 1.3 مل/دقيقة عند الطول الموجي 258 نانومتر وبدرجة حرارة المختبر وكان المدى الخطي يتراوح بين 64-٩٦ مايكروغرام / مل ومعامل الارتباط 0.9904 وحد الكشف 4.1 مايكروغرام / مل والانحراف القياسي النسبي (RSD=0.53 %).

استطاع الباحث Glazco⁽¹⁵⁾ وجماعته تقدير الـ DPH في البلازما باستعمال طريقة مطورة تربط بين طريقة الفلورة اذ تتضمن أكسدة مجموعة الايثانول أمين وتقنية كروماتوغرافيا الغاز السائل GLC ، نفذ الفصل بـ GLC باستعمال perkin elmer chromatograph مجهز بكاشف Alkali Flame Ionisation Detect وسرعة جريان غاز النتروجين 45 مل/دقيقة والهواء 100 مل/دقيقة والهيدروجين 2 مل/دقيقة وكانت التراكيز المقدره (5 ± 100) نانوغرام/مل وعليه فإن هذه الطريقة سريعة ودقيقة وحساسة.

قام الباحثان Dill و Glazko⁽¹⁶⁾ بتقدير عقار الـ DPH بطريقة القياس اللوني Colorimetric Method ، اذ تعتمد هذه الطريقة على مبدأ التفاعل بين القاعدة العضوية وكاشف المثل البرتقالي لتكوين ملح معقد ملون ، يذوب في مذيب عضوي ملائم . ان المحاليل القياسية المستعملة يكون فيها الـ DPH ذاتياً في ثنائي كلوريد الاثيلين، وبما انه في هذه الطريقة تتم اعادة الاستخلاص مرتين لازالة أكثر المتداخلات فان هذا جعلها ملائمة لتقدير الـ DPH في المواد البايولوجية.

قدر الباحث Chunling⁽¹⁷⁾ وجماعته عقار الـ DPH في المستحضرات الصيدلانية بطريقة (Flow Injection Chemiluminescence Method) والتي استندت الى تأثيرات الإخماد في تفاعلات البريق الكيميائي للـ Luminol-potassium ferricyanide في المحاليل القلوية ، وقد تم تقدير التراكيز التي تراوحت بين 1-100 مايكروغرام /مل وكان حد الكشف 0.3 مايكروغرام/مل.

تمكن الباحث Tipparat⁽¹⁸⁾ وجماعته من تقدير الـ DPH في المستحضرات الصيدلانية (الكبسول والشراب) باستعمال تقنية الحقن الجرياني (Flow Injection Spectrophotometry) والتي استندت الى اساس تكوين مزدوج ايوني مع البروموكريسول الاخضر في محلول منظم وعند دالة حامضية (3) يستخلص المزدوج الايوني الاصفر الى طبقة الكلوروفورم .تحتوي الطبقة المائية على الزائد من البروموكريسول الاخضرالتي تحقن في التيار الحامل لمطول البوراكس (0.01 مولاري) والامتصاصية للتيار الحامل تكون بصورة مستمرة عند 610 نانومتر ،كمية النقصان في تركيز البروموكريسول الاخضر تكون مساوية لكمية الـ DPH اذ يمكن تقديرها من مخطط المعايرة والذي يبرهن امكانية استخراج تركيز الـ DPH من الرسم وارتفاع القمة وكان المدى الخطي يتراوح بين (5-21 مايكروكرام/مل) و(75-188 مايكروغرام/مل) وبمعدل 100 حقنة/ساعة.

قام الباحثان Digregorio و Sherma⁽¹⁹⁾ باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالي الاداء (HPTLC) (High Performance Thin Layer Chromatography) بتطبيق النموذج اوتوماتيكيا وكذلك عمل مسح امتصاص الاشعة فوق البنفسجية بمقياس الكثافة (UV-absorption Scanning

(Densitometry) ، اذ طوراً هذه الطريقة لتقدير الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد والدوكسيلامين سكسنيت (Diphenhydramine Hydrochloride and Doxylamine Succinate) في النواتج الصيدلانية المساعدة للنوم، وقد انجز الفصل باداء عال بأستعمال السليكاجيل، وبينت التحليلات بوصفها مناطق فلورة مخمدة (Fluorescence-quenched-zones) (Under 254nm UV Light). وتم تحليل ثلاثة نواتج صيدلانية حاوية على Diphenhydramine Hydrochloride الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد بوصفها مادةً فعالة، وثلاثة نواتج صيدلانية حاوية على الدوكسيلامين سكسنيت بوصفها مادةً فعالة، لاختبار مدى قابلية تطبيق الطريقة، أثبت التوافق بتكرار تحليل النماذج، والدقة بتحليل مزيج من النماذج، اذ تتراوح نسبة الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في النماذج الصيدلانية المختبرية (97.9-113%) مقارنة مع القيم المؤشرة، والانحراف القياسي النسبي (Relative Standard deviation) (0.69-2.36 %)

قام الباحث⁽²⁰⁾ Santoni وجماعته في العام ١٩٨٩ م بتطوير طريقة جديدة بإستعمال طيف المشتقة

الثانية (Second-order Derivative U.V Spectroscopy) لتقدير Naphazoline Hydrochloride النافازولين هيدروكلوريد و Diphenhydramine Hydrochloride الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في قطرات الانف. اظهرت الطريقة تقديراً نوعياً وسريعاً للمزيج الثنائي في مدى التركيز الخاضع للاختبار (١-٥) مايكروغرام/مل Naphazoline Hydrochloride للنافازولين) و (10-٥٠ مايكروغرام/مل Diphenhydramine Hydrochloride للدايفين هيدرامين).

واستطاع الباحثان⁽²¹⁾ Hanna and Lau-Cam تقدير Diphenhydramine Hydrochloride الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد بأستعمال (PMR) طيف الرنين البروتوني المغناطيسي، اذ تتلخص الطريقة بذوبان مباشر للمادة غير المعبأة او الكبسول او محلول الحقن المجفف (Freeze-dried solution for injection) والمادة القياسية الداخلية في الكلوروفورم (Chloroform-d)، وتسجيل طيف ال (PMR) اذ كانت نسبة الاسترجاعية 100% عندما عدد القراءات (n) مساوية لـ ١١ و نسبة الاسترجاعية 100.1% عندما عدد القراءات (n) مساوية لـ ٤. وكانت الطريقة سهلة لتقدير Diphenhydramine Hydrochloride الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في النماذج الصيدلانية وقد اتاحت هذه الطريقة الفرصة لاكتشاف انحلال الدايفين هيدرامين مثل بنزهيدرول، ثنائي فنييل كلوروميثان، و ٢-ثنائي مثيل امينو ايثانول (benzhydrol, diphenylchloromethane, and 2-(dimethylamino) ethanol) الى نحو (2%) من المركب الام.

وفي مجال الطرائق الكهربائية تم تطوير طريقة الترحيل الكهربائية الشعرية⁽²²⁾ (Capillary Zone Electrophoresis) (CZE) لفصل وتقدير الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد (DPH) والايڤدرين هيدروكلوريد

(EPD) في قطرات النازول، وقد انجز الفصل الالكتروفوري تي electrophoretic separation بـ (0.05) مولاري (pH=4.5) بأستعمال المحلول المنظم (Phosphate Buffer) بإستعمال فولتية ثابتة (9Kv) للانبوية الشعرية المغلفة (٢٥ مايكرومتر × ٣٠ سم) وقد ادخلت المحاليل للانبوية الشعرية بطريقة الهجرة الكهربية (electro-migration) (4Kv x 6s) وتم تقديرها بعمود الـ (Column U.V monitoring at 200nm) استغرقت طريقة تحليل الـ (DPH) و (EDP) في قطرات النازول (5.5 دقيقة) بإستعمال (Pirenzepin hydrochloride) بوصفها مادة قياسية داخلية للـ (CZE). وتم الحصول على علاقة خطية جيدة من المديات المستخدمة لكل من الانحراف القياسي النسبي لزمن الهجرة، ونسبة المساحة تحت القمة للنموذج خلال اليوم هي (0.4-0.8%) وكانت الطريقة حساسة وسريعة ومناسبة للسيطرة النوعية لقطرات الانف.

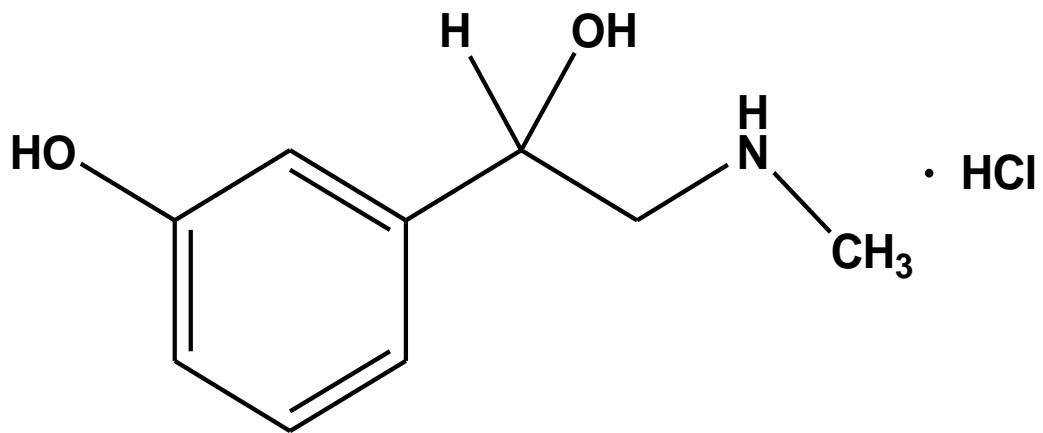
تمكن Raj⁽²³⁾ وجماعته من تقدير pseudoephedrine hydrochloride البسفدرين هيدروكلوريد و Diphenhydramine Hydrochloride الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد في آن واحد في شراب السعال بطريقة كروموتوغرافيا الغاز (GC) وهي طريقة سريعة، بسيطة، ودقيقة بإستعمال عمود SS الذي يحتوي على (10%) من OV1 على كروموسورب W-HP وحجم الدقائق (80-100) mesh وغاز النتروجين بوصفه غازاً خاملاً وبمعدل سرعة تدفق (30) مل/دقيقة إذ أستعملت هذه الطريقة بإستعمال كاشف التأين بواسطة اللهب (Flame Ionization Detector).

٢-١ فنيل فرين هيدروكلوريد :- Phenylephrine Hydrochloride

1-2-1 الاسم العلمي للدواء :-

(1 R)-1-(3-hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrochloride (2)

الصيغة التركيبية للعقار (3) هي :-

والصيغة الجزيئية هي $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ ووزنه الجزيئي $203.7^{(24)}$ غرام/مول، ويكون على شكل

مسحوق بلوري ابيض ، حر الذوبان في الماء والكحول ودرجة انصهاره حوالي (١٤٣ م)

٢-٢-١ استعمال الدواء :-

- ١- يستعمل في علاج حالات انخفاض ضغط الدم الحاد⁽⁷⁾ .
- ٢- يستعمل كحقن وريدية لايقاف تسارع نبضات القلب ولكن يفضل ادوية الاضطرابات القلبية الاخرى⁽⁷⁾ .
- ٣- يستعمل ال-PEH بصيغته حامض Tartrate لاطالة تأثير Isoprenaline موسعاً للقصبات الهوائية عندما يعطى بالاستنشاق⁽⁷⁾ .
- ٤- يستعمل لحالات التهاب الانف، اذ يخفف الاحتقان والسعال ونزلات البرد^(25,7) .
- ٥- يستعمل في علاج حالات الانتصاب المستمر⁽⁷⁾ .
- ٦- يستعمل كموسع للحدقة في التشخيص والعلاج⁽⁷⁾ .
- ٧- يستعمل لعلاج التهاب الجيوب والانف والبلعوم والزكام والانفلونزا وحمى القش والعيون المدمعة بسبب البرودة⁽²⁶⁾ .

١-٢-٣ التأثيرات الجانبية للدواء :-

- ١- له تأثير مفرط في قبض الاوعية مما يسبب ارتفاع مطول لضغط الدم (7) .
- ٢- تسرع نبضات القلب او العكس لذلك يجب تجنب اعطائه لمرضى الدرقية وبحذر مع مرضى القلب وفقر الدم (7) .
- ٣- يمنع اعطاؤه لمرضى داء السكري وتضخم البروستات (7) .
- ٤- سجلت حالات رمد حاد ومزمن عند استعمال قطرات الـ PEH في مرضى الاحتقان البصري بدون وصفة طبية (7) .
- ٥- لوحظت اصابة المريض بالهلوسة بعد الاستعمال المفرط للزاد الانفي الذي يحتوي 0.5% من PEH (7) .

1-2-4 الطرائق المستعملة في تقدير عقار فنيل فرين هيدروكلوريد PEH :-

قام الباحث AL-Sabha (27) بتقدير الـ PEH طيفيا اذ تستند الطريقة الى الازدواج الحاصل بين بورات الصوديوم عند الدالة الحامضية (٩) ودرجة حرارة (٥٠) درجة مئوية لاعطاء Chelate ذي لون أحمر كثيف وكانت اعلى امتصاصية عند ٤٨٠ نانومتر وكانت مدى الخطية لقانون بير 2-٥٠ مايكروغرام /مل والامتصاصية المولارية $10^3 \times 0.357$ لتر/مول.سم وحد الكشف 0.1251 مايكروغرام /مل ونسبة الاستردادية ١٠١.٢٨% ومعامل الارتباط 0.9989 والانحراف القياسي النسبي RSD=1.25%، يمكن استعمال هذه الطريقة لتقدير الـ PEH في المستحضرات الصيدلانية (الشراب).

اقترح الباحثان Othman و Fatah (28) طريقة طيفيه لتقدير كميات متناهية في الصغر من Phenylephrine Hydrochloride الفينيل افرين هيدروكلوريد تعتمد الطريقة على الاقتران مع العامل المؤزوت-2 امينوبنزوثايزول في الوسط القاعدي بلغت قيمة معامل الامتصاص المولاري للصبغة المتكونة $10^3 \times 6.620$ لتر/مول.سم عند الطول الموجي الاعظم ٥١٠ نانومتر وتتبع الطريقة قانون بير في مدى التراكيز (١٠ - ٠.٤) جزء بالمليون وكان الانحراف القياسي النسبي يتراوح بين (0.95-3.09 %) اعتمادا على مستوى التركيز وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح في تقدير الـ PEH في مستحضره الصيدلاني (قطرة الانف).

تمكن الباحث Joshi (29) وجماعته من تقدير الـ PEH و guaiphenesin و ambroxol و salbutamol و hydrochloride في شراب السعال (Cough -cold) التجاري بأستعمال تقنية الـ

Reversed-phase HPLC اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود C₈ والطور المتحرك متكون من methanol-acetonitrile بنسبة ١:١ والمحلل المنظم هو phosphate buffer عند pH (٣) وسرعة جريان ١ مل/دقيقة عند الطول الموجي ٢٧٣ نانومتر وبنسبة استردادية 100.09% و (RSD= 0.22%). وقدر الباحث Metwally⁽³⁰⁾ الـ PEH و Chlorpheniramine Maleate و Methscopolamine Nitrate في المستحضر الصيدلاني (الكبسول) بأستعمال تقنية الـ HPLC اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود (CN-Column) وكان الطور المتحرك مكون من 70%(v/v) محلول اسيتونتريل في الماء الحاوي على 2%(v/v) من حامض الخليك و 0.005 مولاري من Sodium 1-heptane sulfonate وبمعدل سرعة جريان ٢ مل/ثانية وعند الطول الموجي ٢٦٢ نانومتر وهذه الطريقة حساسة ودقيقة وسريعة .

تمكن الباحثان Palabiyik و Onur⁽³¹⁾ من تقدير الـ PEH و Paracetamol و Chlorpheniramine Maleate و Dextromethorphan Hydrobromide في المستحضرات الصيدلانية بأستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود C18 وكان الطور المتحرك متكون من Acetonitrile-Sodium Perchlorate عند pH (٣) وبمعدل سرعة جريان 1.4 مل/دقيقة وعند الطول الموجي ٢٠٤ نانومتر وتراوحت الاستردادية بين (97.8 - 100.9 %). كما قام الباحثان Al-kaysi و Salem⁽³²⁾ بتقدير الـ PEH و Chlorpheniramine Maleate و Acetaminophen و Codeine Phosphate في الجرعة الصيدلانية بأستعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة اذ استندت طريقة العمل على الوضع المباشر للسائل المخفف لنماذج الجرعات ومحايل نماذج الجرعة الصلبة على الواح السيليكا جل وكان الطور المتحرك متكون من n-Butanol- Methanol-Toluene-Water and Acetic acid .

استطاع الباحث Maybodi⁽³³⁾ وجماعته من تقدير الـ PEH و Paracetamol و Chlorpheniramine Maleate بأستعمال طريقة فولتامترية النبض التفاضلي إذ تم غمر قطب كيميائي معدل (محور) (Nickel phosphate nanoparticles modified carbon paste electrode) في محلول NiCl₂ في محلول منظم Tris-HCl عند الدالة الحامضية (٧) . ان ايون النيكل Ni²⁺ سوف يمتز على جزيئات فوسفات النيكل الدقيقة والتي سوف تكون عاملاً مساعداً لاكسدة العقارات المدروسة، وأظهر القطب المحضر استجابة فولتامترية مع حساسية عالية وأنتقائية جيدة للعقارات المدروسة اذ أظهر مخطط المعايرة الخطي مدى استجابة خطية للتراكيز (0.02-10.0) ملي مولاري وحد الكشف (0.0064) ملي مولاري وطبقت هذه الطريقة بنجاح لتقدير الـ PEH في المستحضرات الصيدلانية .

استعمل البحث Souverain⁽³⁴⁾ وجماعته طريقة (Capillary Electrophoresis Eethod) لتقدير

الـ PEH و Homatropine في المستحضرات الصيدلانية بأستعمال محلول منظم مكون من Acetonitrile:Methanol(90:10,v/v) يحتوي على ٢٥ ملي مولاري من خلات الامونيوم وواحد مولاري من حامض الخليك اذ تم أستعمال ثلاث مستويات مختلفة من التركيز المدروس (0.5mg/ml) وهي (120%,100%,80%) عند درجة حرارة ٢٥ درجة مئوية وكانت النتائج نسبة الى المستوى 80% هي نسبة التوافق ٩٨.١% ومتوسط الدقة ١.٥% أما بالنسبة للمستوى 100% فنسبة التوافق ٩٦% ومتوسط الدقة 2.1% وللمستوى 120% نسبة التوافق 95.8% ومتوسط الدقة 2.3% وطبقت هذه الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية .

تمكن الباحثان Marin و Barbas⁽³⁵⁾ من تقدير الـ PEH و Acetaminophen, Chlorpheniramine و Maleate بواسطة المزج بين تقنيتي كروماتوغرافيا السائل وطيف الكتلة (Liquid Chromatograp- hy coupled with Mass Spectrometry) ومقارنة النتائج مع نتائج تقنية HPLC-UV . في تقنية الـ HPLC-UV كان العمود المستعمل هو Polyethylene Glycol Column وكان الطور المتحرك مكوناً من محلول الفوسفات المنظم بتركيز ٢٠ ملي مولاري عند دالة حامضية (٧) و Acetonitrile (v/v) 90/10 عند درجة حرارة ٣٥ درجة مئوية وكانت سرعة الجريان (١ مل/دقيقة) وطول موجي ٢١٥ و ٢٥٤ نانومتر اما في تقنية المزج بين تقنيتي كروماتوغرافيا السائل وطيف الكتلة فيوجد طريقتان الاولى استعمل فيها عمود XTerra RP C18 column عند درجة حرارة ٣٥ درجة مئوية واستعمل مذيبان في الطور المتحرك (A) مكون من ١٠ ملي مولاري Ammonium Bicarbonate و (B) المذيب (٨) عند pH (NH₄HCO₃) مكون من Acetonitrile (CH₃CN). قبل بدء عملية الفصل الطور المتحرك مكون من 5% B و 95% A وتتغير هذه النسب مع الميل الخطي خلال ١٥ دقيقة لتصبح 25% A و 75% B وفي الدقيقة ١٥ تتغير النسب لتصبح 95% B لمدة دقيقتين وعند الدقيقة ١٧ تعود الى النسب الاولية خلال دقيقة واحدة وتستمر حتى الدقيقة ٢٠ اما الطريقة الثانية فكان العمود المستعمل هو Polyethylene Glycol Column عند درجة حرارة ٣٥ م° وكان الطور المتحرك مكوناً من ١٠ ملي مولاري Ammonium Acetate Acetonitrile, (v/v) 90/10 عند الدالة الحامضية 7. وفي كلتا الطريقتين كان الطول الموجي ٢١٥ و ٢٥٤ نانومتر وسرعة الجريان الى جهاز قياس طيف الكتلة The Mass Spectrometer هي (١ مل/دقيقة) والذي كان معدل الانقسام فيه ٣:١ أي ٢٥٠ مايكرو لتر /دقيقة تذهب الى وصلة البخاخ الكهربائي و ٧٥٠ مايكرو لتر /دقيقة تذهب الى خزان التصريف كما ان قياسات طيف الكتلة اصبحت تلقائية لكلا الايونين الموجب والسالب بنمط

المسح الكلي من ٥٠ الى ٦٠٠ مستعملاً ٨٠ فولت كفولتية تقسيم الاجزاء الصغيرة fragmentator voltage لقياس الاوزان الجزيئية للمواد المتحللة . وكانت سرعة الغاز التجفيف ١٣ لتر / دقيقة عند درجة حرارة ٣٥٠ م° وضغط الـ nebulizador (60 psi) والفولتية الشعرية ٢٥٠٠ فولت وكانت النتائج كالآتي زمن الاحتجاز ٢.٧ دقيقة والوزن الجزيئي ١٧٩ غرام /مول والوفرة النسبية m/z هي $[M + H]^+$ ، m/z 180 ، m/z 202 $[M + Na]^+$ و m/z 381 $[2M + Na]^+$ وطبقت هذه الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية (شراب السعال ونزلات البرد).

تمكن الباحثان Gallego و Arroyo⁽³⁶⁾ من تقدير الـ PEH و Prednisolone في Naphazoline المستحضرات الصيدلانية بأستعمال طريقة Micellar Electrokinetic Chromatography اذ استعمل انبوبة شعرية مصنوعة من السيليكا المنصهرة قياساتها (٧٥ مايكرومتر×٥٧سم) تمت عملية الفصل عند درجة حرارة ٢٥ م° وتحت جهد 30 كيلوفولت واستعمل محلول منظم مكون من ٥ ملي مولاري Phosphate و ٥ ملي مولاري Borate Buffer عند دالة حامضية 8.2 واستعمل ٤٠ ملي مولاري Sodium Dodecylsulfate كالكتروليت خلفي background electrolyte وكان زمن الاحتجاز (٦.٦) دقيقة والمدى الخطي للتركيز بحدود (0.4 - 56.8) ملي غرام/لتر وحد الكشف ٠.٠٩ ملي غرام/لتر ومعامل الارتباط ٠.٩٩٧٩ . وتمتاز هذه الطريقة بانها جديدة وسهلة وسريعة للقياس الكمي لمزيج من عدة مكونات ويمكن تطبيق هذه الطريقة بنجاح على مختلف المستحضرات الصيدلانية اذ اعطت نتائج جيدة عند مقارنتها مع الطريقة الطيفية .

Metoclopramide Hydrochloride

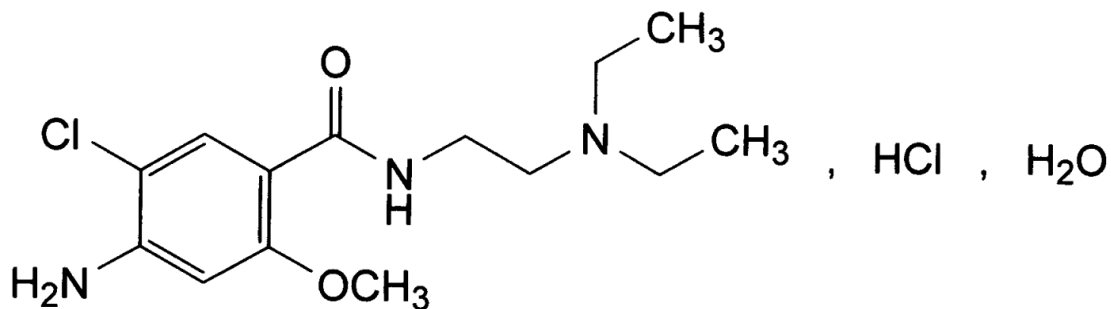
٣-١ هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد

١-٣-١ . الاسم العلمي للدواء .

4-Amino-5-Chloro-N-(2-diethylamino) ethyl -2-methoxy benzamide

hydrochloride⁽³⁾.

الصيغة التركيبية للعقار⁽²⁾ هي :-



والصيغة الجزيئية هي $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$ وزنه الجزيئي = 354.3 غم / مول يكون بشكل مسحوق بلوري أبيض اللون درجة انصهاره = 183 م° يذوب في الماء والكحول ويذوب جزئياً في كلوريد الميثيلين ولا يذوب في الايثر. (٢٤)

١-٣-٢. أستعمالات الدواء (7).

- ١- يستعمل لعلاج الاضطرابات المعوية وسوء الهضم .
- ٢- يستعمل لعلاج الغثيان وكمضاد للقيء اذ يحفز حركة الامعاء .
- ٣- يستعمل لعلاج داء الشقيقة .
- ٤- يستعمل لتحفيز افراغ الامعاء أثناء الفحوص الاشعاعية لتسهيل ادخال الانبوب الى الامعاء الدقيقة .
- ٥- تستعمل الجرعة العالية من الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد كمضاد للقيء في العلاج الكيماوي للسرطان اذ يعطى للمريض قبل ساعة من العلاج الكيماوي .
- ٦- يستعمل لعلاج التهاب المعدة والمريء .

١-٣-٣ التأثيرات الجانبية للدواء (٧):-

- ١- يسبب استعمال الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد الخمول والقلق والاسهال واضطراب ضغط الدم (ارتفاع وانخفاض) والدوخة والصداع والكآبة .
- ٢- يسبب الاستعمال المطول للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد علامات الشيوخوخة الظاهرية وضعف الحركة .

١-٣-٤. الطرائق المستعملة في تقدير عقار هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد METO.

استطاعت الباحثة Al-Arfag⁽³⁷⁾ استعمال طريقة Flow-Injection Chemiluminescence Method وهي طريقة سريعة وحساسة لتقدير Metoclopramide Hydrochloride الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد إذ بنيت هذه الطريقة على اساس تفاعل البريق الكيميائي للميتوكلوبراميد مع (2,2-dipyridyl) ruthenium(II) $[Ru(dipy)_3]^{2+}$ و $KMnO_4$ في وسط حامضي (حامض الفسفوريك) وتحت الظروف المثلى كان المدى الخطي 0.005-3.5 مايكروغرام /مل مع حد كشف (١ نانوغرام/مل) عندما (signal/noise=2) ومعامل الارتباط (0.99993) والانحراف القياسي النسبي هو (0.48%) لعشر قراءات لتركيز (١ مايكروغرام/مل) من العقار ويمكن تطبيق هذه الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية والسوائل البايولوجية .

قدر الباحث Fan⁽³⁸⁾ وجماعته الـMETO بطريقة Flow-Injection Chemiluminescence واستندت الطريقة الى احداث بريق كيميائي بواسطة اكسدة الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد ببرمنغنات البوتاسيوم اذ وجدوا ان الفورمالديهايد يمكن ان يحسن شدة البريق الكيميائي، وكان المدى الخطي للتركيز هو (60-0.06) مايكروغرام/مل مع حد كشف (0.03) مايكروغرام/مل عندما (signal/noise= 1) والانحراف القياسي النسبي لتركيز (2) مايكروغرام/مل هو (1.6%) ويمكن تطبيق هذه الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية (الحبوب والحقن) .

تمكن الباحثان Salman و Guzel⁽³⁹⁾ من تقدير الـMETO والـDapsone بأستعمال الطريقة الطيفية في المستحضرات الصيدلانية (الحبوب) وكانت الامتصاصية عند الطول الموجي 553 نانومتر وبلغت حدود قانون بير للتركيز 4-24 مايكروغرام/مل والامتصاصية المولارية 2.582×10^4 لتر/مول.سم وحساسية ساندل 0.013 مايكروغرام/سم² وحد الكشف 1.12 مايكروغرام/مل .

استعمل الباحث Patel وجماعته⁽⁴⁰⁾ طريقتين لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية (الحبوب) بأستعمال الطريقة الطيفية استندت الطريقة الاولى الى تفاعل العقار مع 4-dimethyl amino-benzaldehyde وكان الناتج محلولاً اصفر اللون نتيجة لتكون قواعد شف وكانت الامتصاصية العظمى عند الطول الموجي 438 نانومتر ضد المحلول الصوري، اما الطريقة الثانية فاستندت الى أزوتة مجموعة الامين الاولى للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد مع نترت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك بواسطة الازدواج مع بيتا- نفثول في وسط قاعدي لينتج صبغ احمر اللون اظهر اعلى امتصاص عند الطول الموجي 553 نانومتر ضد المحلول الصوري، وبلغت حدود قانون بير لمدى التراكيز (10-100) مايكروغرام/مل في الطريقة الاولى اما الطريقة الثانية فبلغت (1-10) مايكروغرام/مل .

قدر الباحث Guyon وجماعته⁽⁴¹⁾ الـMETO في بلازما الانسان (Human Plasma) بأستعمال كروماتوغرافيا السائل، وتم الفصل بأستعمال عمود طوله 15 سم مكون من Cyanopropylsilane كطور ثابت والطور المتحرك مكون من محلول منظم (Phosphate buffer) تركيزه (15) ملي مول/لتر عند pH (6.8) Acetonitrile/Methanol/ (25/25/50 vol) وكان الطول الموجي 280 نانومتر والمدى الخطي للتركيز (0.1-2) ملي غرام /لتر والاستردادية 92% والانحراف القياسي (4%) وحد الكشف (3) مايكروغرام /لتر) حينما يكون تركيز الـMETO في البلازما 0.5 ملي غرام /لتر .

تمكن الباحث Radwan⁽⁴²⁾ من تقدير الـMETO في مصل الدم بأستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء ذي الطور العكوس Rversed Phase-HPLC وتمت عملية الفصل بأستعمال عمود C₁₈ وكان الطور المتحرك مكوناً من اسيتونتريل 18% في 0.02 مولاري خلات الامونيوم الحاوي على

٠.١% ثلاثي اثيل امين وكان زمن الاحتجاز للعقار ٣.٤ دقيقة والمدى الخطي (5-0.025) مايكروغرام/مل ومعامل الارتباط ٠.٩٩٧0 عند الطول الموجي ٢٧٠ نانومتر وتم أستعمال هذه الطريقة لمتابعة حركية العقار في دم الجرذان .

طبق الباحثان Shields و Mackichan⁽⁴³⁾ تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء (HPLC) لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في البلازما اذ يتم استخلاص Metoclopramide Hydrochloride من البلازما القلوية التي يتراوح مقدارها (٠.٢٥-٠.٥) مل في Methyl-t-butyl ether والذي يحقن في عمود Alkyl nitrile Column ويزاح مع الطور المتحرك المكون من الميثانول و Tetrahydrofuran في محلول منظم Acetate Buffer عند pH ٤.٣ وطول موجي ٣٠٩ نانومتر وكانت كفاءة الاستخلاص الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد تتراوح بين (89-93 %) وبلغت حساسية هذه الطريقة ٢.٥ نانوغرام/مل عندما يكون مقدار البلازما المستخلصة ٠.٥ مل .

قدر الباحث Shubhangee وجماعته⁽⁴⁴⁾ الـ Metoclopramide Hydrochloride والباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية (الحبوب) بأستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء ذي الطور العكوس Reversed Phase-HPLC وتمت عملية الفصل بأستعمال عمود C8 وكان الطور المتحرك مكون من اسيتونتريل ومحلول منظم بفر الخلات (٧/٧٥٠:٥٠) عند pH (٦.٧٨) وكانت سرعة الجريان (١مل/دقيقة) عند الطول الموجي ٣٠٨ نانومتر وبلغ زمن الاحتجاز ٥.٥ دقيقة واثبتت الطريقة المطورة مدى دقة وتوافق وانتقائية هذه الطريقة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد والباراسيتامول في المستحضر الصيدلاني (الحبوب) .

طور الباحث Faridbod وجماعته⁽⁴⁵⁾ طريقة بسيطة وسريعة ودقيقة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية والأدوية بأستعمال الطريقة الجهدية Potentiometric Liquid Membrane Sensor متحسسات اقطاب الاغشية السائلة واستندت الطريقة على أستعمال Metoclopramide-Tetra Phenyl Borate كمواد فعالة كهربائياً (Electroactive Material) أي مزدوج ايوني في تحضير الاغشية وكان المدى الخطي لتركيز (١٠⁻⁶-١٠⁻¹) مولاري وحد الكشف ٠.٣ مايكروغرام/مل وزمن الاستجابة (١٠) ثانية .

وقام الباحثان Hanna و Lau-Cam⁽⁴⁶⁾ بأستعمال (H¹ -NMR) طيف الرنين النووي المغناطيسي بتشخيص وتحديد البروتون بوصفها طريقة بسيطة ودقيقة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بأستعمال اوكسيد الديتيريوم، اثبتت هذه النتيجة بطريقة HPLC كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء .

قام الباحثان (47) AL-Sabha و AL-Hamody بتطوير طريقة طيفية سهلة لتقدير كميات مايكروغرامية من عقار الميتوكلوبرمايد هايدروكلوريد، وتعتمد هذه الطريقة على التفاعل بين الميتوكلوبرمايد هايدروكلوريد والكاشف 4,2-ثنائي نيترو-1-فلورو بنزين بوجود هيدروكسيد الصوديوم في الوسط المائي، وقد تبين أن الناتج يمتلك طيفا امتصاصيا له اقصى امتصاص عند (315nm) وكذلك تبين أن الناتج يتكون بنسبة 1:1.

Metformin Hydrochloride

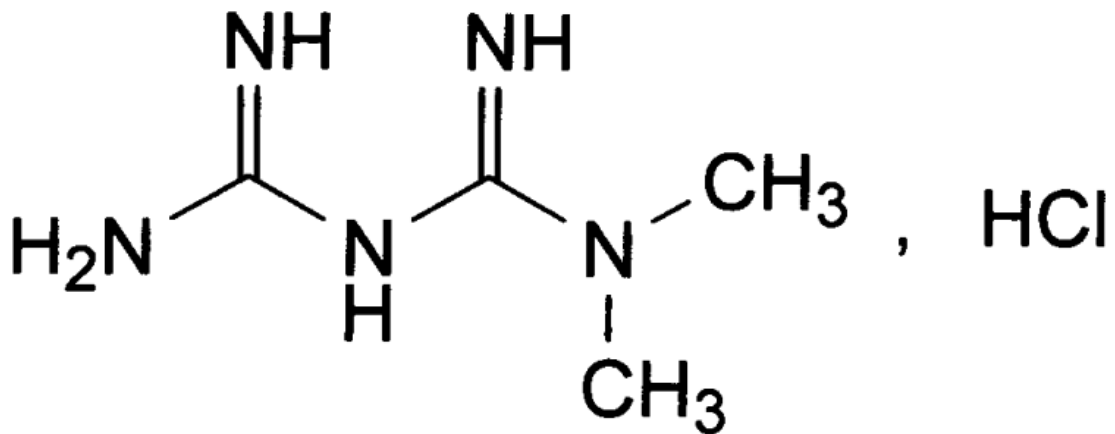
١-٤ هيدروكلوريد الميتفورمين

١-٤-١ الاسم العلمي للدواء .

1,1-Dimethylbiguanide hydrochloride.⁽³⁾

N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride⁽²⁴⁾

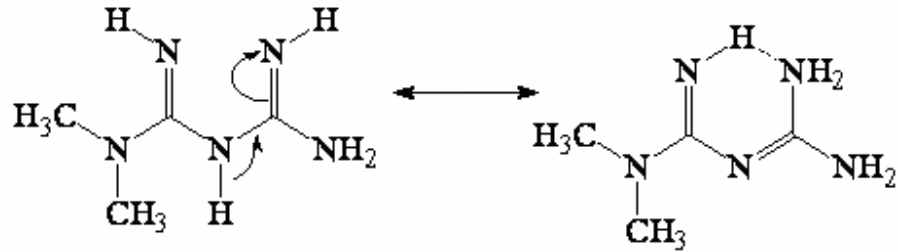
الصيغة التركيبية للعقار هي :



والصيغة الجزيئية هي $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ ووزنه الجزيئي ١٦٥.٦ غرام/مول^(٢) .

الدواء عبارة عن بلورات بيضاء ماصة للرطوبة⁽²⁴⁾ تذوب في الماء بسهولة وشحيح الذوبان في

الكحول وعديم الذوبان في الأسيتون وكلوريد الميثيلين^(٣) و Dichloromethane⁽⁷⁾ و Dichloroethane وشحيح الذوبان في كل من الايثانول المطلق والكلوروفورم ورباعي كلوريد الكربون (الساخن والبارد) وبأستعمال جهاز Ultra Sonic ودرجة انصهاره ٢٢٥ م°. يمتاز هذا الدواء بقطبية عالية جدا وعادة يوجد بشكلين Two Isomers في الوسط الحامضي وكما يأتي⁽⁵⁴⁾ :



٢-٤-١ أستعمالات الدواء^(٧).

- ١- يستعمل بوصفه مضاداً لارتفاع مستوى السكر في الدم (Antihyperglycemic)
- ٢- معالجة مرضى داء السكري النوع الثاني (Type II) بسببه نقص الأنسولين بسبب ضعف خلايا بيتا (Beta cells) في البنكرياس المنتجة للأنسولين أو نتيجة تولد مواقع في الجسم أو قلة مقاومة مستقبلات الأنسولين خصوصا في حالات السمنة .

٣-٤-١ الطرائق المستعملة في تقدير عقار هيدروكلوريد الميتفورمين METF .

استعمل الباحث Bhushan وجماعته⁽⁴⁸⁾ طريقة بسيطة وحساسة لفصل ادوية السكري وتقديرها في مستحضراتها الصيدلانية اذ قدر كل من (metformin, pioglitazone, rosiglitazone, glibenclamide, and gliclazide) وتم استخلاص المركبات وعزلها واعادة بلورتها (تتقيتها) وتشخيصها عن طريق قياس درجة الانصهار والطول الموجي الاعظم وطيف ال IR وتقديرها كيميا بأستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة اذ فصل الميتفورمين على شكل مجموعتين (metformin + pioglitazone and metformin + gliclazide) بأستعمال عمود open-column chromatography والكشف عنه بأستعمال جهاز (UV spectrophotometry) في تقنية الHPLC وأستعمال بخار اليود في تقنية الTLC .

استعمل الباحثان Havele و Dhaneshwar⁽⁴⁹⁾ طريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الاداء HPTLC لتقدير Metformin Hydrochloride الميتفورمين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية (الحبوب) اذ إن الطور الثابت على شكل صفائح مصنوعة من جل السيليكا ،الطور المتحرك متكون من كبريتات الامونيوم (٠.٥%) :٢-بروبانول :ميثانول بنسبة (٧/٧/٧) 8.0:1.6:1.6 ومعامل الارتباط ٠.٩٩٩٠ ومدى الخطية لتركيز يتراوح بين (٢٠٠-١٠٠٠)نانوغرام/مل وحد الكشف ٩٥ نانوغرام/مل .

تمكن الباحث Wang⁽⁵⁰⁾ وجماعته من تطوير طريقة مبتكرة وحساسة لتقدير Metformin Hydrochloride في مستحضراته الصيدلانية بأستعمال طريقة Flow-Injection Chemiluminescence Method إذ إستندت هذه الطريقة على قياس شدة البريق الكيميائي الناتج من أكسدة N-bromosuccinimide في وسط قلوي بوجود الفلورسين (fluorescein) عاملاً فعالاً لنقل الطاقة، ويتم استعمال Cetyltrimethylammonium Bromide مادة محفزة للتفاعل لتحسين مقدار الإشارة (١٠٠ مرة) وكان المدى الخطي للتركيز هو $(7 \times 10^{-9} - 3 \times 10^{-5})$ غرام/مل وحد الكشف (2.3×10^{-9}) غرام/مل والانحراف القياسي النسبي ٢.٧% عندما كان التركيز 1×10^{-7} غرام/مل وكان عدد النماذج ٩٠ نموذج/ساعة .

قام الباحث Marques⁽⁵¹⁾ وجماعته بأستعمال تقنية Flow-injection chemiluminescence لتقدير Metformin Hydrochloride في مستحضراته الصيدلانية واستندت الطريقة الى مدى التثبيط الذي يحدثه الميتفورمين عندما يأخذ دور ايون Cu^{2+} وتأثيره كعامل مساعد على تفاعل البريق الكيميائي الحاصل بين اللومينول وبيروكسيد الهيدروجين، ان خاصية التحريك النبضي لنظام الحقن الجرياني ضمنت مزجاً فعالاً للنموذج والكاشف مع اقل استهلاك للكاشف والحصول على منطقة تفاعل متجانسة بصورة افضل واسرع وكان المدى الخطي يتراوح بين (٥-١٥) مليغرام/لتر والانحراف القياسي النسبي اقل من ٢% وكان حد الكشف ٠.٩٤ ملي غرام/لتر وسرعة تدفق النموذج ٩٥ نموذج/ساعة .

استطاع الباحث Aburuz وجماعته⁽⁵²⁾ من تقدير الميتفورمين هيدروكلوريد في البلازما بأستعمال تقنية ion pair solid phase extraction و Ion pair liquid chromatography اذ استعمل تقنية ion pair solid phase extraction لاستخلاص Metformin Hydrochloride من نماذج البلازما واطاف المزدوج الايوني للطريقة الكروماتوغرافية كتطوير لتقنية الـHPLC إذ إن معظم بحوث تقدير Metformin Hydrochloride بواسطة تقنية الـHPLC لم تحل مشكلة القطبية العالية لهذا العقار ولكن بهذه الطريقة الجديدة كانت قيمة الاسترداد اكثر من ٩٨% ومدى الخطية للتركيز يتراوح بين ٣-٥ نانوغرام/مل ومعامل التباين (Variation coefficient) أقل من ٩% والخطأ النسبي كان دائما اقل من ٦.٩% .

طور الباحثان Bandarkar وKhattab⁽⁵³⁾ طريقة سريعة وحساسة واقتصادية لفصل وتقدير Metformin Hydrochloride و glibenclamide و gliclazide مستخدمين طريقة Ultra Fast Liquid Chromatography اذ تمت عملية الفصل بأستعمال عمود C18 عند درجة حرارة ٣٠ م° وطول موجي ٢٣٠ نانومتر وكان الطور المتحرك مكون من Acetonitrile-Water-Trifluoroacetic Acid

Triethylamine (54:46:0.1:0.1v/v) وسرعة الجريان ٠.٣٨ مل/دقيقة وبزمن أحتجاز ٠.٩٨ دقيقة ومعامل الارتباط ٠.٩٩٩٠ وبمدى خطي يتراوح بين (٥-٥٠) مايكروغرام/مل وبمدى دقة يتراوح بين (١٠.٣-٩٨) % وبمعامل التباين (Variation coefficient) اقل من ٣% وكان حد الكشف ٢٥ نانوغرام/مل ويمكن تطبيق هذه الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية .

طور الباحث Qaisi وجماعته⁽⁵⁴⁾ طريقة بسيطة وسهلة وحساسة ودقيقة لتقدير Metformin Hydrochloride الميتفورمين هيدروكلوريد في البلازما البشرية بأستعمال طريقة كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء إذ بعد ترسيب البروتين بمادة اسيتونتريل تم استخلاص Metformin Hydrochloride بواسطة دايكلوروميثان وكان الطور الثابت مكون من عمود السيليكا والطور المتحرك مكون من اسيتونتريل ومحلول منظم Phosphate Buffer بتركيز (٠.٠٥) مولاري (v/v % 60:40) عند pH=7 وطول موجي ٢٣٥ نانومتر ومدى الخطية للتركيز تتراوح بين (0.016-2.709) مايكروغرام/مل والاستردادية % ٩٤.٨٨ .

استعمل الباحث Alexandar وجماعته⁽⁵⁵⁾ طريقة بسيطة وأنتقائية وسريعة واقتصادية لتقدير Metformin Hydrochloride و pioglitazone في المستحضرات الصيدلانية اذ استعمل طريقة Reverse Phase HPLC Method وتمت عملية الفصل بأستعمال عمود C18 وكان الطور المتحرك مكوناً من Acetonitrile: Phosphate Buffer (50:50 v/v) عند pH=5 وطول موجي ٢٥٨ نانومتر وسرعة جريان (١ مل/دقيقة) .

استطاعت الباحثة فاطمة وجماعتها⁽⁵⁶⁾ تقدير Metformin Hydrochloride و Gliclazide في المستحضر الصيدلاني الحبوب بأستعمال طريقة reversed phase HPLC method وتمت عملية الفصل بأستعمال عمود C18 وكان الطور المتحرك مكون من المحلول المنظم (١ مل حامض اورثوفوسفريك مع ثلاثي أثيل أمين و ١ لتر ماء) والميثانول بنسبة 60:40 وسرعة الجريان (١ مل/دقيقة) عند الطول الموجي ٢٣٠ نانومتر وكان معامل الارتباط ٠.٩٩٨٠ والمدى الخطي يتراوح بين (١-٥٠) مايكروغرام/مل والانحراف القياسي النسبي (٠.٠٦ - ٣.٢٢) %.

تمكن الباحث Salem⁽⁵⁷⁾ من تقدير Metformin Hydrochloride و Glyburide في المستحضرات الصيدلانية الحاوية على مزيج ثنائي من العقارين المذكورين بأستعمال ثلاث طرائق ،في الطريقة الاولى استعمل الباحث طريقة Reversed Phase HPLC Method اذ كان الطور المتحرك مكوناً من اسيتونتريل وماء (v/v % 60 + 40) وسرعة الجريان المستعملة لفصل كلا العقارين هي ٠.٩ مل/دقيقة وكانت الخطية لمدى التراكيز (١.٥-٦) مايكروغرام/مل عند الطول الموجي ٢٥٤ نانومتر .اما الطريقة الثانية فاستعمل طريقة المشتقة الثانية للـ UV-Spectrophotometry لتقدير Metformin

Hydrochloride عند الطول الموجي ٢٣٥ نانومتر والطريقة الثالثة اعتمدت على قياس نسبة المشتقة الاولى للطيف وكان الطول الموجي لتقدير الميتفورمين هيدروكلوريد ٢٢٧ نانومتر وبلغت حدود قانون بير للطريقتين الثانية والثالثة (٢٠-٢٠٠) مايكروغرام/مل ويمكن أستعمال هذه الطرق المقترحة لتقدير أي مزيج مكون من عقارين في مستحضر صيدلاني .

قدر الباحث Deepa⁽⁵⁸⁾ وجماعته Hydrochloride و Metformin و Glimepiride و pioglitazone Hydrochloride في المستحضر الصيدلاني الحبوب بأستعمال طريقة Second-Derivative Spectrophotometry عند الطول الموجي ٢٥٢.٦ نانومتر وبلغت حدود قانون بير ٢-١٢ مايكروغرام/مل ومعامل الارتباط ٠.٩٩٩٠ وبدقة بلغت %٩٩.٦٦ وحد الكشف ٠.٠٤٥ مايكروغرام/مل . استطاع الباحث Dadhania⁽⁵⁹⁾ وجماعته تقدير الميتفورمين هيدروكلوريد و Gliclazide في المستحضر الصيدلاني الحبوب بأستعمال الطريقة الطيفية عند الطول الموجي ٢٣٧.٥ نانومتر اذ بلغت حدود قانون بير (٢.٥-١٢.٥) مايكروغرام/مل والامتصاصية المولارية ١٣٧٨٥.٨٧ لتر/مول.سم وحد الكشف ٠.٤٦٦٤ مايكروغرام/مل .

وقام الباحثان Parikh and Gadape⁽⁶⁰⁾ بأستعمال ($H^1 - NMR$) طيف الرنين النووي المغناطيسي بتشخيص وتحديد البروتون بوصفها طريقة بسيطة ودقيقة لتقدير الميتفورمين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية الحبوب بأستعمال اوكسيد الديتيريوم (D_2O) وكانت اشارة ال ($H^1 - NMR$) عند 2.91ppm مطابقة للبروتون المحلل العائد للميتفورمين هيدروكلوريد وكان معامل الارتباط ٠.٩٩٩٣، قد اثبتت هذه النتيجة بطريقة ال HPLC .

Ion Selective Electrodes

الاقطاب الانتقائية الايونية

١-٥ مقدمة

ان اول من اعطى وصفاً واضحاً لفكرة قياس جهد القطب الكهربائي هو العالم Friedrich wilhem Ostwald⁽⁶¹⁾ (١٨٥٣-١٩٣٢) والحائز على جائزة نوبل سنة ١٩٠٩ م ثم جاء طالبه Walther Nernst ودرس في شروط التوازن الثرموديناميكي على سطوح القطب وفي العام ١٨٩٦ م اشتق معادلته الشهيرة والتي تربط بين جهد القطب وتركيز الايونات في المحلول وعليه فان جميع العمليات التحليلية والظواهر التي تخص الاقطاب مبنية على اساس هذه المعادلة . إن اصل الاقطاب الانتقائية الايونية ارتبط مع بحوث الاغشية البيولوجية ، ففي العام ١٩٠٦ م اكتشف العالم (Cremer⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ وهو عالم نبات) الغشاء الزجاجي الرقيق الذي فصل قطبا الخلية الكلفانية وجعل القوة الدافعة الكهربائية (Electromotive Force) لهذه الخلية تعتمد على تركيز ايون الهيدروجين، أما القطب الزجاجي الذي نعرفه الان أكتشف بعد ذلك بثلاث سنوات من قبل العالم Donnan^(65,66) ومنذ ذلك الحين أصبح القطب الزجاجي أداة مهمة وشائعة في المختبرات التحليلية وأول قطب من أقطاب الاغشية الانتقائية الايونية الصلبة صنع بعد ذلك بمدة واهمها هو القطب الانتقائي الايوني للفلوريد والذي اكتشف سنة ١٩٦٦ م وبعد أكثر من ستين سنة من دراسة جهود الاغشية السائلة فان اول قطب انتقائي ايوني بني على اساس المبادلات الايونية السائلة والتي اكتشفت في اواخر ١٩٦٠ م.

يمكن تعريف القطب الانتقائي الايوني^(67,68) بأنه ناقل أو متحسس يحول فعالية ايون معين ذائب في المحلول الى جهد كهربائي يمكن قياسه بجهاز Voltmeter أو pH meter . وطبقاً لمعادلة نيرنست فان الفولتية نظرياً معتمدة على لوغارتم الفعالية الايونية. يتم استعمال القطب الانتقائي الايوني⁽⁶⁹⁾ في المجالات الطبية والصيدلانية⁽⁷⁰⁾ وتنقية المياه والابحاث الكيمياء الحيوية Biochemical والفيزياء الحيوية Biophysical عندما يكون المطلوب حساب تركيز الايونات في المحلول المائي وتمتلك الاقطاب الانتقائية الايونية فوائد منها (١-لاتؤثر على المحلول المراد اختباره -٢-تمتاز الاقطاب الانتقائية الايونية بانها متنقلة -٣-أنها ملائمة للقياسات المباشرة وكمتחסسات للتسحيح-٤-ليست غالية الثمن).

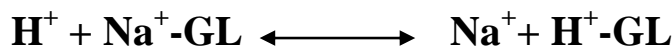
١-٦ تصنيف الاقطاب الانتقائية Classification of Ion Selective Electrodes

يعتمد تصنيف الأقطاب الانتقائية الأيونية على الطبيعة الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة والتي يصنع منها غشاء القطب وبالرغم من ان تصنيف الأقطاب يختلف من نوع إلى آخر لكن كلها لها ذات الية

العمل وطريقة القياس وتصنف الأغشية الانتقائية الأيونية إلى ستة أصناف اعتمادا على تركيب الغشاء^(٧١) .
(٧٣)

١-٦-١ أقطاب الأغشية الزجاجية : - Glass Membrane Electrodes

يستعمل هذا القطب لقياس الدالة الهيدروجينية⁽⁷⁴⁾ وهو من اول الأقطاب الزجاجية المكتشفة اذ يتكون غشاؤه من زجاج رقيق (يحتوي على اكاسيد السليكا واكاسيد الصوديوم) مرتبط بأنبوب زجاجي سميك . تملأ البصيلة بمحلول حامض الهيدروكلوريك القياسي (٠.١ مول/ لتر) المشبع بكلوريد الفضة ويحتوي القطب في داخله على سلك من الفضة يصل الى المحلول الموجود في البصيلة من جهة ويكون طرفه الاخر موصولا إلى جهاز مقياس الدالة الهيدروجينية من الجهة الاخرى . ويمثل سلك Ag /AgCl قطبا مرجعيا داخليا في القطب الزجاجي . ان الطريقة^(٧٥) التي يستجيب فيها قطب الزجاج لايونات الهيدروجين هي انه عند غمر القطب الزجاجي في محلول لقياس الدالة الهيدروجينية يكون غشاء القطب الزجاجي الرقيق في تماس مع المحلول الداخلي للخلية ومع محلول الانموذج قيد الفحص وعليه تتكون طبقات متعددة من السليكا المائية وان كلا من سطحي الغشاء الداخلي والخارجي يصبح متميئا مكونا طبقة هلامية رقيقة في حين يكون الزجاج بين السطحين جافا وللطبقة الهلامية القابلية على انتشار ايونات الهيدروجين فيها من المحاليل لتحل محل ايونات الصوديوم او ايونات الفلزات الأخرى الموجودة في تركيب الزجاج وعند كل سطح ستوجد حالة التوازن الآتي^(٧٦) .



وهناك أقطاب اغشية انتقائية لايونات اخرى مثل Ag^+ و K^+ و Li^+ و Na^+ ⁽⁷⁷⁾ ويكون تركيب الأقطاب الأخيرة هذه مشابهة لأقطاب الدالة الهيدروجينية باستثناء المحلول الداخلي الذي يحتوي على ايونات العنصر الانتقائي. اما الغشاء الزجاجي فيحتوي على اكاسيد السليكا واكاسيد الألمنيوم واكاسيد العناصر القلوية وينسب مختلفة $\text{Na}_2\text{O}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$. ولقد أعطت هذه الأقطاب معامل انتقائية جيدا مقابل الايونات الأخرى . وتصنف هذه الاقطاب باعتبارها اغشية غير بلورية.

٢-٦-١ أقطاب الأغشية الصلبة^(79,78) :-

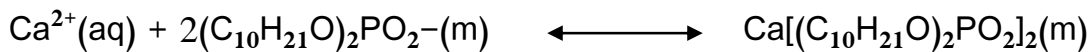
Solid State Electrodes

تحتوي أغشيتها البلورية على المواد المسؤولة عن السلوك الكهروكيميائي للأغشية فقط وهي اما ان تكون أحادية البلورة اذ يمكن الحصول على الغشاء عن طريق كبس مسحوق الملح او صهره ثم يلصق

بنهاية جسم القطب المصنوع من مادة مناسبة إذ لا تتأثر بدرجة حرارة الجو ولا يحصل لها تشقق نتيجة الحرارة أو الطرق عليها وتقاوم التغيرات الكيميائية ومن الفوائد الرئيسية للأقطاب المتجانسة أن لها وقت استجابة قصيرا جدا وذات عمر تشغيلي طويل ورخيصة الثمن . ومن هذه الأقطاب قطب الفلوريد الانتقائي الذي يتكون غشاؤه من بلورة أحادية ومعالجة بشكل ملائم بمادة ثلاثي فلوريد اللانثانيم LaF_3 ومطعمة بـ EuF_2 . أما النوع الآخر من هذه الأقطاب فهو متعدد البلورات التي يمكن تحضيرها من مسحوق Ag_2S أو CuS أو CdS أو AgCl أو AgI أو AgBr والتي تكون انتقائية لأيونات الكبريتيد أو الكلوريد أو اليوديد أو البروميد على التوالي .

١-٦-٣ أقطاب الأغشية السائلة (80-82) Liquid Membrane Electrodes:-

في هذا النوع من الأقطاب الانتقائية الأيونية يتم استعمال غشاء كاره للماء hydrophobic membrane يحتوي على سائل عضوي انتقائي معقد وتوجد ثلاثة أنواع من السائل العضوي المستعمل هي (cation exchangers, anion exchangers, and neutral ionophores) ومن أمثلة الأقطاب الغشائية السائلة ذلك المستعمل لتقدير الكالسيوم إذ يتكون القطب من غشاء بلاستيكي مسامي مشبع بمادة (di-(n-decyl) phosphate) والغشاء موضوع عند نهاية أنبوب اسطواني عازل ومتصل بخزانين ،الخزان الخارجي يحتوي على مادة (di-(n-decyl) phosphate) ذائب في (di-n-) octylphenylphosphonate والتي ينقع الغشاء المسامي فيها أما الخزان الداخلي فيحتوي على محلول مائي قياسي للكالسيوم Ca^{2+} و Ag/AgCl electrode كقطب مرجع وفي التصميم الأكثر حداثة والمتوفر حاليا يكون فيها (di-(n-decyl) phosphate) معاق في غشاء الـ polyvinyl chloride (PVC) أو (مطاط السيليكون) والذي يزيل الحاجة إلى الخزان الحاوي على di-(n-decyl) phosphate ويظهر هنا جهد القطب كنتيجة للاختلاف في موقع التوازن للتفاعل المعقد الآتي

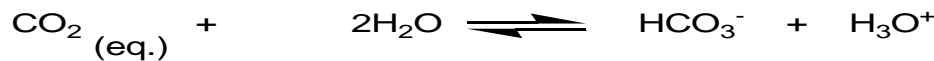


على كلا جانبي الغشاء إذ (m) تعبر عن الصنف الموجود في الغشاء كما أن عمر غشاء الـ (PVC) نسبي إلى تعريضه إلى محاليل مائية ولهذا السبب فإن هذه الأقطاب يفضل تخزينها بتغطية الغشاء مع سداة (غطاء) تحتوي على كمية صغيرة من الشاش المبلل وفي بيئة رطبة ويجب أن ينقع الغشاء مدة (٣٠-٦٠) دقيقة في المحلول المراد تحليله قبل الاستعمال وتستعمل أغشية الـ PVC حاليا لتقدير أيونات مختلفة مثل $(\text{K}^+, \text{Li}^+, \text{NH}_4^+, \text{ClO}_4^-, \text{NO}_3^-)$.

Gas Sensor Electrodes

٤-٦-١ الأقطاب الحساسة للغاز

تتكون المجسات المتحسسة للغاز من انبوب يحتوي على قطب مرجع وقطب انتقائي ايوني ومحلول الكتروليتي وغشاء رقيق نافذ للغاز وقابل للاستبدال مربوط باحدى نهايتي الانبوب يعمل كحاجز بين المحلول الداخلي والمحلول المراد تحليله ويتكون من غشاء مسامي مايكروبي يصنع من بوليمر كاره للماء (Hydrophobic polymer) وهذا الغشاء مسامي جدا إذ إن معدل حجم المسامة أقل من (١ مايكرومتر) ويسمح بمرور الغازات بحرية وفي الوقت نفسه البوليمر يمنع الماء والايونات المذابة من دخول المسامات ويتراوح سمك الغشاء حوالي ٠.١ ملي متر ويطلق عليها خلية تحسس الغاز بدلاً من قطب تحسس الغاز، إذ لا يوجد اتصال مباشر بين المحلول المراد قياسه والقطين لذا استعمل مصطلح مجس بدل الكترود او قطب وتعد هذه المجسات خلايا كهروكيميائية كاملة ومن امثلتها هو مجس متحسس غاز CO₂ عندما يلامس الغاز غشاء القطب ينفذ من خلال مساماته ويتفاعل مع المحلول الداخلي منتجا H₃O⁺ ويؤدي الى تغير الاس الهيدروجين للمحلول الداخلي هذا التغير يشير الى كمية غاز CO₂ المقاسة (84-83).



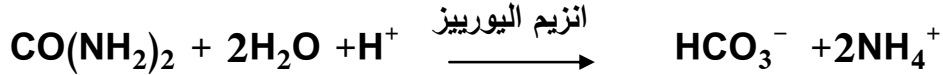
ان المجس الحساس للغاز وجد استعمال واسع الانتشار في تقدير الغازات الذائبة في الماء والمذيبات الاخرى ومن امثلتها⁽⁷⁸⁾ (HF, H₂S, NH₃, NO₂, SO₂). ولغرض القياس بأقطاب الغاز لا بد من تثبيت درجة الحرارة والضغط التنافي والدالة الهيدروجينية.

Potentiometric Biosensors

٥-٦-١ المتحسسات الحيوية الجهدية

ان الاقطاب الجهدية لتحليل الجزيئات الكيماوية الحيوية (biochemical molecules) يمكن ان تبنى بتصميم مشابه لذلك المستعمل في الاقطاب الحساسة للغاز، والفرق هو ان الفجوة بين القطب الانتقائي الايوني والبوليمر الحاجز يملاً بنسيج يكون فيه الانزيم معاقاً ومثال ذلك انزيم ال urease مع بفر الكتروليتي يحتجزان في جل polyacrylamide gel بواسطة تكوين اواصر جانبية بين سلاسل البوليمر وان الصنف الاكثر شيوعاً للمتحسسات الحيوية الجهدية هو مايسمى بالاقطاب الانزيمية ويمكن تعريف القطب الانزيمي بأنه القطب الذي يستجيب الى تركيز المادة الاساس (substrate) بواسطة تفاعل المادة الاساس مع الانزيم المعاق منتجا ايوناً يمكن مراقبته بأستعمال قطب انتقائي ايوني⁽⁸⁰⁾. صممت المتحسسات الحيوية الجهدية لتقدير العديد من الاصناف البايولوجية المختلفة مثل (الاجسام المضادة (antibodies) والجسيمات الجرثومية (bacterial particles) والانسجة ومستقبلات الهرمون) ومثال الاقطاب الانزيمية هو قطب اليوريا.

عندما يكون القطب غاطساً في المحلول المراد تحليله تنتشر اليوريا من خلال الحاجز الى الجل والاستجابة تحدث لان انزيم اليوريز يحفز العملية الأتية (85)



والناتج ايونات الامونيوم التي يمكن ان تكشف عنها بأستعمال غشاء زجاجي حساس للايونات الموجبة (86) .

Micro electrodes

١-٦-٦ الأقطاب المايكروية (87,88) :-

عند قياس المحاليل ذات الحجوم القليلة وخاصة في التحاليل البايولوجية المقاسة بالمايكرو لتر نحتاج إلى أقطاب خاصة تدعى بالأقطاب المايكروية وهذه الاقطاب تشبه الماصات المايكروية مصنوعة من زجاج شعري قطره عدة مايكرومترات كاره للماء ومملوء بمحلول التبادل الايوني مكونة مع الغشاء قطباً انتقائياً مايكروياً ويتكون الغشاء من ايونات سالبة كارهة للماء تعمل كمبادلات ايونية وايونات موجبة ذائبة في المذيب العضوي وغير ممتزجة مع الماء أو العكس أما المحلول المراد تحليله فيحتوي على ملح من الايونات الموجبة والايونات السالبة الكارهة للماء وبفعل طاقة جيبس تنتقل الايونات السالبة الى المحلول الداخلي للقطب المايكروي الحاوي على القطب المرجع .

١-٧-١ أغشية الاقطاب التي ركيبتها الـ PVC

Membrane Electrodes Based on PVC .

ان الاقطاب الانتقائية الايونية ذات الاغشية البوليمرية تعد واحدة من اقوى المتحسسات، لانه يمكنه انتقاء مختلف العناصر ويتحسسها اعتمادا على شحنة وحجم الايون المطلوب وان التقدير السريع لكميات دقيقة من الايونات بهذه الطريقة البسيطة اعطتها اهمية كبيرة في الكيمياء التحليلية (89) . يحتوي كل غشاء قطب انتقائي ايوني على اربعة مكونات رئيسية

The polymeric matrix

١-النسيج البوليمري

The ionophore

٢-الناقل الايوني

Plasticizer

٣-الملدن

Ionic additives

٤-المضافات الايونية

ان طبيعة القطب الانتقائي الايوني وخصائصه تتأثران الى حد كبير بطبيعة كل مكونة وكميتها من مكونات الغشاء الاربعة

لبناء أغشية سائلة مسامية للاقطاب الانتقائية الايونية فان المواد المستعملة تتفح (تشرب) في سائل عضوي لزج غير قابل للامتزاج مع الماء وغير متطاير وحاوي على الناقل الايوني مذاب فيه ولتحضير الغشاء الحساس فان المكونات المثالية هي ٣٣% PVC كنسيج بوليمري و ٦٦% ملدن لمجانسة النسيج و ١% ناقل ايوني (89) .

يعد أول غشاء بوليمري للقطب الانتقائي الايوني تضمنت صناعته أستعمال valinomycin كناقل ايوني محمول في مطاط سيليكوني (silicone rubber) أو PVC وبدون اضافات ايونية . ان البوليمر الملائم الذي يستعمل في صناعة الغشاء الحساس يعرف بواسطة حرارة الانتقال الزجاجية (glass transition temperature) (Tg) وهي درجة الحرارة التي تكون عندها المواد الصلبة لابلورية (مثل الزجاج او البوليمر) اذ تصبح هشة عند التبريد ورخوة عند التدفئة . ان قيمة ال Tg يجب ان تكون تحت درجة حرارة الغرفة ونتيجة لذلك الاغشية المصممة سائلة بما فيه الكفاية تحت الظروف البيئية اذ تسمح لمكونات الغشاء بالانتشار (91,90) . اذا كانت صفة البوليمر بأن لديه قيمة Tg عالية فان أستعمال المواد المدنة يصبح ضروريا لخفض درجة حرارة الانتقال الزجاجي (مثال ذلك ان قيمة ال Tg لل Polyvinyl Chloride ذو الوزن الجزيئي الكبير هي 80 م) وبالعكس اذا كانت قيمة ال Tg للبوليمر واطنة مثل (polyurethanes) مع محتوى منخفض من الوحدات البلورية مثل (silicone rubber, poly(vinylidene chloride) and polysiloxanes) فان أستعمال المدنات ليس ضروريا (89) .

استعمل ال PVC كنسيج بوليمري لاكثر من ٣٠ سنة على الرغم من ان هناك الكثير من العوائق تتعلق باستعمالها وهي (92)

- ١-تسرب الملدن
- ٢-قصر عمر المتحسس
- ٣-استجابة غير مستقرة واضطراب النموذج سببه نضوح الملدن من الغشاء المتحسس
- ٤-انخفاض مستوى الملدن يمكن ان يقلل من ذوبانية الناقل الايوني والتبادل الايوني ضمن الغشاء مما يؤدي الى حساسية كبيرة وانتقائية قليلة

ان الناقل الايوني هو المكون الاكثر حيوية في تحديد الانتقائية والحساسية للغشاء البوليمري الحساس والناقل الايوني يمكن ان يكون مبادلاً ايونياً او مركباً حلقياً كبيراً متعادلاً (Ion exchanger or a neutral macrocyclic compound) ويمكن تعريف الناقل الايوني بانه عبارة عن جزيئة ذات ابعاد حجمية تحتوي على تجاويف أو اشباه تجاويف لاحاطة الايون المطلوب وتطويقه .تسمى الاضافات التي تزيد من مرونة الغشاء بعد اضافتها بالمدنات وتتأثر أنتقائية الاقطاب الانتقائية الايونية بالملدن المستعمل بشكل ملحوظ، على سبيل المثال إذا غيرنا الملدن من (NB) nitrobenzene أو *o*-nitrophenyl octyl ether

(*o*-NPOE) الى dibutyl phthalate (DBP) فان انتقائية القطب اتجاه الايون M^{2+} تنخفض، وهذه بعض أسماء الملدنات شائعة الاستعمال ومختصراتها⁽⁸⁹⁾

dioctyl phthalate (DOP), benzyl acetate (BA), bis(2-ethylhexyl) sebacate (BEHS), di(*n*-octyl)sebacate (DOS), dibutyl phthalates (DBP), dibutyl sebacate (DBS), didecyl phthalate (DDP), *o*-nitrophenyl octyl ether (*o*-NPOE), tri-*n*-butyl phosphate (TBP), dibenzyl ether (DBE).

إن اضافة المضافات الأيونية (أيون الملح الشحمي، lipophilic ion salt) مفيد لعدة أسباب هي⁽⁹³⁾
 ١- تقلل من تداخل الايونات السالبة إذ لوحظ أنه في حالة وجود الانيونات الشحمية (lipophilic anions) مثل (thiocyanate) فإن إضافة ملح tetraphenyl borate salt الى الغشاء يزيد من انتقائية القطب للايونات الموجبة .

٢- تقلل المضافات الايونية من المقاومة الكهربائية بشكل تلقائي وهذه الصفة مهمة وخصوصا في الاقطاب المايكروية .

وان أكثر الاملاح المستعملة كمضافات شحمية أهمية هي⁽⁸⁹⁾

١- المضافات الكتيونية وتشمل

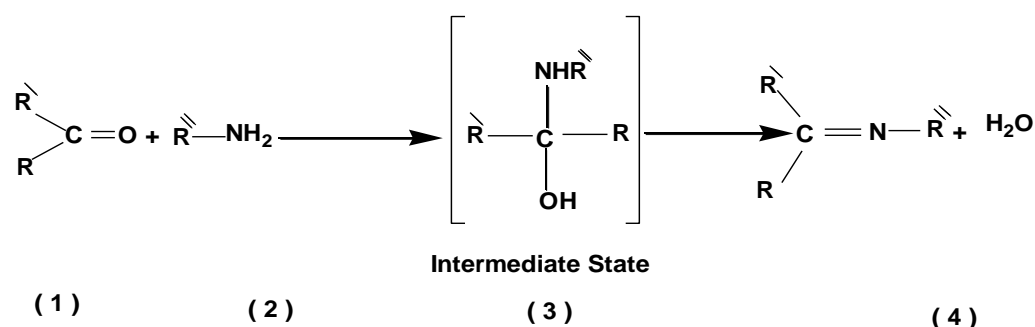
potassium tetrakis(*p*-chlorophenyl) borate(KTPCIPB), sodium tetraphenyl borate (NaTPB), tetrakis(4-fluorophenyl)borate(TFPB)

٢- المضافات الانيونية وتشمل

hexadecylpyridinium bromide (HDPB), hexadecyltrimethylammonium bromide (HTAB), trioctylmethylammonium chloride (TOMACl).

١-٧-٢ قواعد Schiff

وهي المركبات العضوية الحاوية على مجموعة الازوميثين (-CH=N-)⁽⁹²⁾ وسميت بهذا الاسم نسبة الى العالم Schiff الذي حضرها اول مرة عام ١٨٦٤ من تفاعل تكثيفي بسيط (Simple Condensation Reaction) للالديهايدات او الكيتونات مع الامينات الاولية (Primary amins) ، ويمكن تمثيل التفاعل اعلاه بالمعادلة الاتية :-



ان لمجموعة الازوميثاين (C=N) في طيف الاشعة تحت الحمراء لقواعد شف ترددا امتطاطيا يظهر في المنطقة (1603-1680) سم⁻¹ عند ارتباط ذرة هيدروجين او مجموعة الكيل او اريل بمجموعة الازوميثاين (94-96).

٣-٧-١ قاعدة شف كناقل أيوني في أغشية ISE_S

Schiff Base As Ionophor In ISE_S Membranes

ان مركبات قواعد شف هي فرع من فروع **Supramolecular chemistry** (97) التي يمكن أستعمالها مواد منتحسسة (كناقل ايوني) في بناء الاقطاب الانتقائية الايونية ويمكن تعريف ال **Supramolecular chemistry** بانه الحقل الكيميائي الذي يدرس تشكيل انواع المعقدات الجزيئية المتعددة من مكونات جزيئية تمتلك تراكيب ابسط نسبيا .

وهذا الحقل الحديث نسبيا كان خاضعا للبحث الشامل في المدة من (1999-2007) عندما استعمل اكثر من 100 قطب انتقائي ايوني قواعد شف في تركيبه ، وتم الكشف كليا عن 29 ايونا موجبا و 7 أيونات سالبة عرضت في مختلف الفروع العلمية مثل الطب الاحيائي والصيدلة والكيمياء الحيوية وكيمياء البيئة وتقنية الغذاء والزراعة (98) .

Literature review

٤-٧-١ الدراسات السابقة

في العام 1999 قام الباحث **N. Alizadeh** (99) وجماعته ببناء غشاء PVC حساس لايون الزئبق Hg(II) ion مبني على اساس أستعمال قاعدة شف sulfur Schiff's base كناقل ايوني وأظهر المتحسس استجابة نيرنستية لايونات الزئبق لمدى التراكيز (1.0 × 10⁻² - 2.0 × 10⁻⁶) مولاري وعند دالة حامضية 5.0-2.0 .

وفي العام ٢٠٠٠ قام الباحث K. C. Gupta^(١٠٠) وجماعته من بناء ثاني قطب انتقائي ايوني مستند على قاعدة شف كناقل ايوني لتقدير ايونات النحاس copper(II) ion وكان الناقل الايوني المستعمل هو copper(II) salicylaniline Schiff's base complex وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز 10^{-6} – 10^{-2} مولاري وكان معدل عمر الغشاء (٦ أشهر) ولمدى الدالة الحامضية 2-7 .

وفي العام ٢٠٠١ تمكن الباحث M. R. Ganjali^(١٠١) وجماعته من بناء غشاء PVC حساس جدا لايون النحاس Cu(II) ion بأستعمال thiophene-derivative Schiffs base كناقل ايوني وأظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (1.0×10^{-1} – 6.0×10^{-8} M) .

واستطاع الباحثان Mashhadizadeh و Sheikhshoae^(١٠٢) بناء غشاء PVC جديد لتقدير ايونات الزئبق بأستعمال قاعدة شف وأظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (5×10^{-2} – 7.0×10^{-7}) مولاري وكان معدل عمر الغشاء (٣ أشهر) .

قام الباحث Chandra^(١٠٣) وجماعته من بناء غشاء PVC لتقدير ايونات النحاس Cu(II) في ماء النهر بأستعمال قاعدة شف كناقل ايوني وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (1×10^{-1} – 1×10^{-8}) مولاري وحد الكشف 6.7×10^{-9} مولاري وكان معدل عمر الغشاء (٩ أشهر) ولمدى الدالة الحامضية 1.5–١٢.٣ .

وتمكن الباحث kumar^(١٠٤) وجماعته من بناء قطب انتقائي ايوني لتقدير ايونات الكلور بأستعمال قاعدة شف كناقل ايوني وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (0.5×10^{-1} – 2.5×10^{-5}) مولاري وكان معدل عمر الغشاء أكثر من (٣ أشهر) ولمدى الدالة الحامضية ٣.٨–٦.٨ .

استعمل الباحث Aslan^(١٠٥) وجماعته قطب انتقائي ايوني لتقدير ايونات النتريت بأستعمال قاعدة شف كناقل ايوني وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (10^{-1} – 10^{-4}) مولاري .

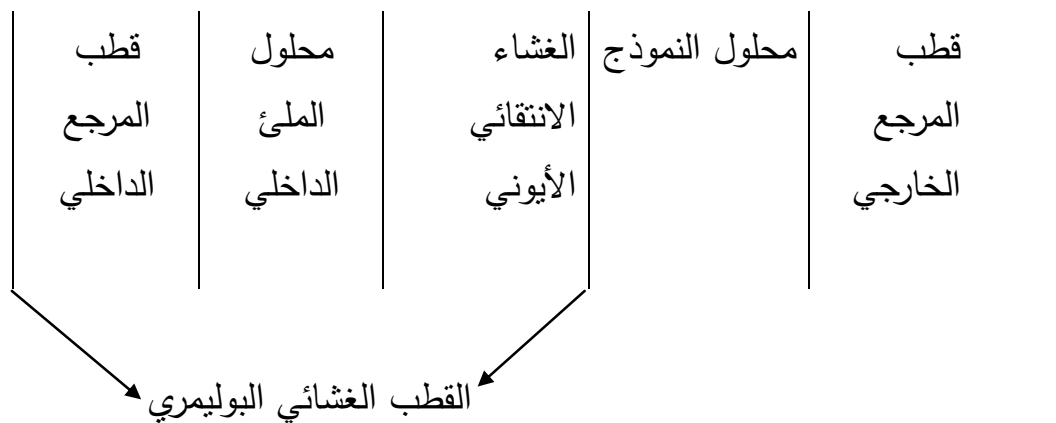
أستطاع الباحث Sindhu^(١٠٦) وجماعته من بناء غشاء PVC جديد لتقدير ايونات النحاس بأستعمال قاعدة شف (8,11,14-triaza-1,4-dioxo,5(6),16(17)-dibenzocycloheptadecane) كناقل ايوني وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (1.0×10^{-1} – 1.0×10^{-8}) مولاري وكان معدل عمر الغشاء (٨ أشهر) ولمدى الدالة الحامضية 3.5–٨.٠ وحد الكشف 8.0×10^{-7} مولاري .

قام الباحث Jeong^(١٠٧) وجماعته من بناء غشاء PVC لتقدير ايونات النحاس Cu(II) بأستعمال قاعدة شف (N,N'-bis-pyridin-2-ylmethylene-naphthalene-1,8-diamine) كناقل ايوني وظهر القطب استجابة نيرنستية لمدى التراكيز (10^{-2} – 10^{-6}) مولاري وحد الكشف $10^{-5.62}$ مولاري ولمدى الدالة الحامضية ٣.٠–٥.٠ .

٥-٧-١ تصميم الخلية

Cell Design

ان القياسات الجهدية مستندة الى قياس الفرق في الفولتية عندما التيار يساوي صفر، وتمتاز الأقطاب الانتقائية الأيونية بسهولة أستعمالها وتركيبها .وتتكون الخلية من قطب قياسي (الكالوميل) وقطب الدليل (المتحسس) (108). يعد قطب الكالوميل من أكثر الأقطاب القياسية أستعمالا وشيوعا والقطب الثاني هو قطب الدليل الذي يتكون من أنبوب زجاجي مفتوح من الجانبين يتم تثبيت الغشاء على احد طرفيه، يملأ الأنبوب بمحلول ذي تركيز معين من المادة المراد تقديرها ويغمر فيه سلك $AgCl/Ag$ كقطب مرجعي داخلي ويتم ربط الكالوميل وقطب الدليل إلى مقياس الدالة الهيدروجينية. يعتمد جهد القطب على تعيين جهد الغشاء الذي يعين من القوة الدافعة الكهروكيميائية للخلية كما موضح بالمخطط الآتي (109) .



ان جهد القطب الانتقائي الايوني يقاس بالمعادلة الاتية (61)

$$E_{ISE} = E_{IRE} + E_{memb} \quad \dots\dots\dots(1-1)$$

اذ ان E_{ISE} = جهد القطب الانتقائي الايوني و E_{IRE} = جهد القطب المرجع الداخلي و E_{memb} = جهد الغشاء

وجهد الخلية يقاس بالمعادلة الأتية

$$E_{cell} = E_{ISE} - E_{ERE} \quad \dots\dots\dots(1-2)$$

اذ ان E_{cell} = جهد الخلية و E_{ERE} = جهد القطب الخارجي وبالتعويض عن جهد القطب الانتقائي الايوني فان

$$E_{cell} = E_{IRE} + E_{memb} - E_{ERE} \quad \dots\dots\dots(1-3)$$

ان قيمة (E_{ERE} و E_{IRE}) مستقلتان ولايعتمدان على تركيز الايون المراد تقديره لذلك يعتمد جهد الخلية على جهد الغشاء فقط وان فعالية الايون المراد تحليله تبقى ثابتة داخل القطب أي ($a_{i.reference} = constant$) وبما ان الغشاء يسمح بنفاذ نوع واحد من الايونات لذا فان القوة الدافعة الكهربائية ترتبط مع فعالية الايون المراد تحليله في نموذج العينة بواسطة المعادلة

$$E_{cell} = E^{\circ} + 2.303 RT/nF \text{ Log } a_{i.solution} \quad \dots\dots\dots(1-4)$$

E° = الجهد القياسي و $R =$ ثابت الغاز ويساوي 8.314 جول.درجة⁻¹مول⁻¹، $T =$ درجة الحرارة المطلقة (298)، $n =$ عدد شحنات الايون (3,2,1)، $F = 96487$ كولوم مول⁻¹ و 2.303 عامل التحويل اللوغارتمي. وهناك علاقة تربط بين التركيز والفعالية حسب العلاقة المعطاة من معادلة

$$a = \gamma C_i \quad \dots\dots\dots(1-5)$$

ويعتمد معامل فعالية الالكتروليت (γ) على التركيز ففي المحاليل المخففة تكون التأثيرات البينية بين الايونات من نوع التجاذب او التنافر الكولومبي بسيط جدا لان الايونات تكون متباعدة جدا لحد يمنعها من حصول تجاذب فيما بينها ويكون معامل الفعالية للالكتروليت يساوي واحد وعليه تصبح معادلة نيرنست كالآتي

$$E_{cell} = E^{\circ} + 2.303 RT/nF \text{ Log } c_{i.solution} \quad \dots\dots\dots(1-6)$$

١-٧-٦ الصفات التحليلية للقطب الانتقائي الأيوني :-

Analytical Characterization of ISE

١-٧-٦-١ الانتقائية ومعامل الانتقائية :-

Selectivity and Selectivity Coefficient

تعد الانتقائية من العوامل الرئيسية لتقويم عمل القطب ويمكن تعريف الانتقائية بانها قدرة القطب على تمييز ايون معين من بين عدد من الايونات الموجودة في المحلول⁽¹⁰⁹⁾، وللحصول على قطب انتقائي مثالي يجب ان لا تتأثر الاستجابة بوجود ايونات اخرى في محلول العينة وليس هنالك وجود لقطب انتقائي لايون ما وغير انتقائي للايونات الاخرى في محلول العينة بنسبة % ١٠٠⁽¹¹⁰⁾، وتعطي الانتقائية معلومات كافية حول تأثير التداخلات الحاصلة من قياس استجابة القطب الانتقائي للأغشية الصلبة⁽¹¹¹⁾ والسائلة، ويعبر عن معامل الانتقائية للايون الأساس (i) بوجود الايون المتداخل (j) في المحلول بمصطلح معامل الانتقائية او ثابت الانتقائية او نسبة الانتقائية الذي يرمز له $[K_{ij}^{pot}]$ ويتم حسابه من معادلة - Nicolski⁽¹¹²⁾

Eisenman

$$E = Const \mp \frac{2.303RT}{nF} \text{Log} \left[a_i + \sum K_{ij}^{pot} a_j^{n/x} \right] \dots\dots\dots(1-7)$$

اذ ان جهد الخلية، Const ثابت جهد الخلية، n، شحنتنا الأيونين i و J على التوالي
 a_j, a_i يمثلان فعالية الأيونين الأساسي والمتداخل على التوالي . ان قيمة $[K_{ij}^{pot}]$ تكون اقل من واحد اذا
 كانت استجابة القطب الانتقائي للايون الأساسي (i) اكثر من الايون المتداخل (j) واكثر من واحد اذا كانت
 استجابة القطب للايون المتداخل (J) اكثر من الايون الأساسي (i) وبذلك يعد القطب غير نافع لأنه يقيس
 فعالية الايون المتداخل⁽⁸⁰⁾ ، وتعتمد قيم معامل الانتقائية على ظروف التجربة التي يتم أستعمالها لقياس
 معامل الانتقائية وكذلك على نوع الايون المتداخل (j) وفعاليتيه وشحنته وحجمه .واقترحت منظمة IUPAC
 عدة طرق لقياس معامل الانتقائية وهي :

اولا: طريقة المحاليل المنفصلة^(113,114) :- separate solutions method (SSM)

في هذه الطريقة يتم قياس جهد القطب الانتقائي الأيوني في محاليل منفصلة، يحتوي المحلول الأول على
 الايون الأساسي (i) ذي الفعالية a_i والشحنة n وبدون وجود الايون المتداخل (J) يكون جهد قطبه (E₁) ،
 في حين يحتوي المحلول الثاني على الايون المتداخل (J) ذي الفعالية a_j والشحنة x وجهد قطبه E₂
 وبدون وجود الايون الاساس (I) اما S فيمثل الميل ويمكن التعبير عن فرق الجهد بالمعادلة الآتية.

$$E_2 - E_1 = S \left[\text{Log} K_{ij}^{pot} + \text{Log} a_j^{n/x} - \text{Log} a_i \right] \dots\dots\dots(1-8)$$

اذ عندما يكون للايونين ذات الفعالية فان الاختلاف بقيمة فرق الجهد وان قيمة معامل الانتقائية تكون
 مساوية الى :-

$$\text{Log} K_{ij}^{pot} = (E_j - E_i) / \frac{2.303RT}{nF} \dots\dots\dots(1-9)$$

وعندما تكون الفعالية متغيرة وجهدا المحلولين متساويين فان معامل الانتقائية يمثل بالمعادلة الآتية .

$$K_{ij}^{pot} = a_i / a_j^{n/x} \dots\dots\dots(1-10)$$

ثانيا: طريقة المحاليل المزدوجة :- Mixed solution methods

وتقسم الى :-

A - طريقة المتداخلات الثابتة⁽¹¹⁵⁾ Fixed interference method FIM

في هذه الطريقة يقاس الجهد لمحاليل تحتوي على فعالية ثابتة للايون المتداخل l و فعالية مختلفة للايون الأساسي (i) يرسم قيم الجهد مقابل لوغاريتم الفعالية للايون الاساسي ، وتقاطع المستقيم يشير إلى فعالية الايون الابتدائي a_i التي تستعمل في حساب $K_{i,j}^{Pot}$ من المعادلة (1-10) وتستعمل هذه الطريقة عندما يكون كلا الايونين يحملان الشحنة نفسها موجبة او سالبة .

B - طريقة المحاليل الثنائية TSM Two solution method

تتضمن هذه الطريقة قياس جهد المحلول الأساس E_i ، ولمحلول المزيج يحتوي على الايون الأساس والايون المتداخل E_{i+j} ، ويتم حساب التغير بالجهد $\Delta E = E_{i+j} - E_i$ لاستخراج معامل الانتقائية $K_{i,j}^{Pot}$ من المعادلة الآتية⁽¹¹³⁾ :

$$= a_i (e^{\Delta E} Z_i F/RT - 1) / a_j^{z_i/z_j} \dots\dots\dots (1- 11) K_{i,j}^{Pot}$$

C - طريقة الايون الاساس الثابت (FPM) Fixed primary ion method

يتم في هذه الطريقة قياس جهد القطب لمجموعة من المحاليل ذات تركيز ثابت من الايون الأساس a_i والتي يضاف لها تراكيز مختلفة من الايون المتداخل a_j و يرسم قيم الجهد مقابل لوغاريتم الفعالية للايون المتداخل ، وتقاطع المستقيم يشير إلى فعالية الايون الابتدائي a_i التي تستعمل في حساب $K_{i,j}^{Pot}$ من المعادلة (1-10)⁽¹¹⁶⁾ .

D - طريقة التوافق الجهدية^(117,118) Matched potential method (MPM)

ان هذه الطريقة يمكن أستعمالها عندما لا تتساوى الشحنات للايون الاساسي والايون المتداخل ولا تعتمد على معادلة Nicolsky-Eisnman وبدلا من ذلك يستعمل معادلة بوييسون وتوزيع بولتزمان للشحنات المختلفة، وعند تساوي الشحنات للايون الاساسي والايون المتداخل فان معامل الانتقائية في هذه الطريقة يعرف بأنه النسبة بين فعالية الايون الاساسي a_i إلى فعالية الايون المتداخل a_j في المحاليل المائية عند نفس الكميات من الايونات الاساسي والمتداخل التي يمكن ان تخترق سطح الغشاء، والتي تعطي التغير في الجهد نفسه تحت الظروف نفسها .وعندما $Z_i \neq Z_j$ فان معامل الانتقائية لا يعد كدالة فقط لكمية الايونات الاساسية والمتداخلة التي يمكن ان تخترق سطح الغشاء ولكن ايضا تركيز الايون الاساسي في المحلول المرجع الاولي وكذلك التغير في قيمة الجهد ويمكن تطبيق هذه الطريقة في حالة كون القطب لا يظهر ميله القيمة النرنستية Non-Nernstian⁽¹¹⁵⁾ . يضاف في البداية تركيز معين ذو فعالية a_i^*

من محلول الايون الاساسي إلى محلول مرجع يحتوي على فعالية ثابتة a_i من الايون الاساسي، ويسجل عندها التغير في قيمة الجهد ΔE ، ويضاف الايون المتداخل ويسجل ΔE .
ويتم حساب معامل الانتقائية من المعادلة الآتية :
..... (1- 11) $K_{i,j}^{Pot}$
 $= (a_i^* - a_i) / a_j$

١-٧-٦-٢ مدى الاستجابة الخطية وحد الكشف :-

Response Linear Range and detection limit

يمكن تعريف مدى الاستجابة بأنه مدى التركيز الذي يمكن ان يعمل به القطب معطيا قيمة للميل تساوي 59.16 مللي فولت درجة $^{-1}$ للايون احادي التكافؤ اذ يتم تحديد أعلى و اقل حد للخطية عند اول نقطة تبدأ عندها الخطية بالانحراف (110) .

اما حد الكشف فهو اقل تركيز من الايون يمكن ان يتحسس القطب ويتم تعيينه من منحنى المعايرة من نقطة تقاطع امتداد المنحنى النرنستي الخطي مع امتداد جهد القطب غير الخطي (109). تكون قيمة حد الكشف في اغلب الأقطاب 10^{-6} - 10^{-5} مول. لتر $^{-1}$ ويعد حد الكشف مؤشراً على نقاوة المحلول او وجود ايونات متداخلة في المحاليل ويتجاهل تأثير الايونات المتداخلة في المحاليل المخففة .

Life time electrode

١-٧-٦-٣ العمر الزمني للقطب (93) :-

يمكن عد تناقص الميل النيرنستي بمرور الزمن عن المعايرة الأولى دليلا على تقارب انتهاء عمر القطب (93) ويعتمد العمر الزمني للقطب على نوعه فمثلا يتراوح العمر الزمني لأقطاب الأغشية السائلة أياما إلى عدة اشهر، اما الأقطاب الانتقائية الأيونية الصلبة فيكون عمرها اطول من العمر الزمني لأقطاب الأغشية السائلة كذلك يعتمد العمر الزمني على طبيعة الغشاء ودرجة حرارة التجربة وتركيز الايون المقاس ووجود الايونات المتداخلة ، ويحصل انحراف في استجابة القطب بعد مدة معينة تعرف بإنها عمر القطب ، وهذا الانحراف يكون اما موجبا اوسالبا وحسب نوع القطب .

Response Time

١-٧-٦-٤ زمن الاستجابة (119) :-

تتميز الأقطاب الأيونية الانتقائية بالتحسس السريع وقصر زمن الاستجابة . تستغرق الأقطاب الانتقائية الأيونية عادة زمنا مقداره دقيقة إلى دقيقتين للوصول إلى حالة الاستقرار . وقد وجد ان الأغشية السائلة تحتاج إلى زمن استجابة اطول من الأغشية الصلبة. وهناك عوامل كثيرة تؤثر في زمن الاستجابة منها

: ان الغشاء الصلب يصل إلى حالة الاستقرار اسرع من الأغشية السائلة او الغازية اذ تعتمد سرعة الاستجابة في الأغشية الغازية على حجم الجزيئة وسرعة انتشارها. كذلك تحتاج التراكيز الواطئة إلى زمن استجابة اكثر من التراكيز العالية. ويكون زمن الاستجابة قليلا عندما يكون حجم المحلول صغيرا. ان وجود الايونات المتداخلة يزيد من زمن الاستجابة. ويتناسب زمن الاستجابة طرديا مع زيادة درجة الحرارة.

٧-٧-١ طرق التحليل بالأقطاب الانتقائية الأيونية :

Analytical Methods By ISE

هناك العديد من الطرق التحليلية التي تستعمل فيها الأقطاب الانتقائية الأيونية واهم هذه الطرق هي :-

Direct Method

١-٧-٧-١ الطريقة المباشرة (١٢٠) :-

وهي طريقة بسيطة وشائعة في تقنية الأقطاب الانتقائية الأيونية ، تعتمد هذه التقنية على أستعمال منحنى المعايرة في التعيين ، اذ يتم تعيين جهد القطب للمحاليل القياسية وللأنموذج المراد تعيينه عند ظروف تجريبية ثابتة متمثلة بدرجة الحرارة وسرعة رج المحلول وبعدها يتم تعيين تركيز الأنموذج مباشرة من منحنى المعايرة . تتأثر هذه الطريقة بوجود الايونات المتداخلة .

٢-٧-٧-١ طريقة الإضافة القياسية :- Standard Addition Method

يتم القياس بطريقة الإضافة القياسية وذلك بتغير تركيز ايون الأنموذج عن طريق إضافة محاليل قياسية ذات تراكيز عالية إلى محلول الأنموذج ويتم حساب جهد المتغير قبل وبعد الإضافة (١١٩) . وهذه الطريقة اكثر دقة من الطريقة المباشرة في تحليل النماذج ومن ثم تعد هذه الطريقة هي المعتمدة في التحليل. ولزيادة الدقة وتقليل الأخطاء تضاف إلى محلول النموذج إضافات قياسية متعددة من محاليل عالية التركيز ويطلق عليها طريقة الإضافات القياسية المتعددة.

اذ يرسم Antilog [E/S] مقابل Vs اذ نحصل على خط مستقيم وعند استكمال الخط إلى المحور السيني فان تقاطعه عند (Antilog [E/S] =0) يعطي تركيز الأنموذج المراد قياسه. ويقاس الجهد قبل الاضافة بأستعمال المعادلة الأتية (١٢١) :

$$E_1 = E^0 \pm S \text{ Log} C \dots\dots\dots(1-12)$$

S=ميل المنحنى ، C= تركيز الدواء ، E₁= جهد الخلية قبل الإضافة

اما عند إضافة المحلول القياسي للدواء فان الجهد المقاس يكون مساويا إلى (١٢٢)

$$E_2 = E^0 \pm S \text{ Log}(C + X) \dots\dots\dots(1-13)$$

X = الزيادة في تركيز الايون المراد قياسه ، E = الجهد بعد الإضافة ،
 ويطرح المعادلة الأولى من المعادلة الثانية نحصل على^(١٠٨)

$$(E_2 - E_1) = \pm S \text{ Log}(C+X) \pm S \text{ Log}C \dots\dots\dots(1-14)$$

$$\Delta E = \pm S \text{ Log} (C+X / C) \dots\dots\dots(1-15)$$

$$C = X / \text{Antilog} (\Delta E / S) \dots\dots\dots(1-16)$$

$$X = V_S C_S / V_0 \dots\dots\dots(1-17)$$

C_S = التركيز المولاري للمحلول القياسي الذي حجمه V_S ، V_0 = حجم عينه المستحضر

١-٧-٣ طريقة التسحيح الجهدى⁽¹⁰⁸⁾ :- Potentiometric Titration Method

يتم تسحيح محلول النموذج مع المسح المناسب بأستعمال قطب انتقائي ايوني مناسب اذ يحصل تغير واضح لجهد القطب عند نقطة التعادل. ويمكن تعيين نقطة التعادل برسم جهد القطب مع حجم المادة المسحقة وتعين كمية المحلول المسح المضاف عند النقطة التي يكون فيها معدل التغير في الجهد قد بلغ نهايته العظمى وتعين نقطة التكافؤ بسهولة اذا كان المنحني عموديا بالقرب منها وذلك بتصنيف الجزء المستقيم (تقريبا) من المنحني. اما اذا كان ميل المنحني تدريجيا فانه يفضل تعيين نقطة النهاية برسم المشتقة الأولى او الثانية ويتم الحصول على خط مستقيم عن طريق رسم جهد الالكترود مقابل تركيز الايون الذي يتم تمديده إلى نقطة التكافؤ.

١-٧-٨ التطبيقات التحليلية للأقطاب الانتقائية :- Applications of ISEs

باتت الاقطاب الانتقائية الايونية واسعة الأستعمال في العديد من مجالات الحياة منها :-

أولا المجال الزراعي⁽¹²³⁾ :-

١- تقدير النترات والبوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد في التربة .

٢- تحليل المواد المضافة في الطعام الحيواني .

٣- تحليل لمواد النبات مثل النترات والبوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد والفلوريد واليود والسيانيد والكالسيوم

٤- تقدير النترات في الاسمدة .

ثانيا المختبرات الصيدلانية والطبية⁽¹²³⁾ :-

١- تقدير مواد مختلفة في جسم الانسان مثل البوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد والدم والبلازما وسوائل

الجسم الاخرى .

- ٢- تحليل الفلوريد في الهيكل العظمي .
- ٣- تحليل الفلوريد في دراسات الاسنان .
- ٤- تقدير نضوح الكلوريد كفحص كاشف للتأليف الكيسي .
- ٥- تقدير الصوديوم في الدم .
- ثالثا مراقبة التلوث (123):-
- ١-مراقبة مستويات تركيز السيانيد والفلوريد والكبريتيد في ما يتدفق من الماء الطبيعي وماء التصريف.
- رابعا صناعة المنظفات (123):-
- ١-تقدير نسبة الكالسيوم والباريوم (عسرة الماء) يمكن ان يستعملا لدراسة تاثير المنظفات على نوعية الماء
- خامسا التعليم والبحوث (123) :-
- ١-كل انواع الاقطاب أصبحت تستعمل كمتحسسات في العديد من التجارب لدراسة ميكانيكيات التفاعل والحركيات والتوازنات ومعاملات الفعالية والذوبانية .
- ٢-ان الاقطاب بسيطة ورخيصة الثمن للأستعمال من قبل الطلبة الجامعيين كجزء من دراسة الكيمياء التحليلية .
- ٣-الاقطاب مناسبة جدا للتطبيقات النووية إذ ان الاقطاب لاتتأثر بالاشعاع ويمكن ان يشغل (يتحكم به) من بعد
- سادسا المتفجرات (123) :-
- ١- تقدير الكلوريد والفلوريد والنترات في المتفجرات ونواتج الاحتراق .
- سابعاً الصناعات الغذائية (123) :-
- ١- تقدير النترات في المواد الحافظة للحم .
- ٢- تقدير الاملاح في اللحم والسمك والحليب ومنتجات الالبان وعصائر الفاكهة والبييرة .
- ٣- تحليل الفلوريد في ماء الشرب والمشروبات المعدنية وبروتين السمك والشاي .
- ٤- تقدير الكالسيوم في الحليب ومنتجات الالبان .
- ٥- تقدير البوتاسيوم في عصائر الفواكه والبييرة .

٦- مراقبة تأثير الاكل المحتمل للنترات في الاطعمة المعلبة .

Literature review ٩-٧-١ الدراسات السابقة

يوضح الجدول رقم(1-1) بعض العقاقير التي تم تقديرها بطريقة الاقطاب الانتقائية الأيونية .

((جدول (1-1) لبعض العقاقير التي تم تقديرها بطريقة الاقطاب الانتقائية الأيونية))

رقم المصدر	مدى pH	حد الكشف (مولاري)	الميل mv/decade	المدى الخطي (مولاري)	المادة المدنة	المادة الفعالة	العقار المدروس	ت
124	1.5-6.4 3.0-7.3 4.1-6.8	5.0×10^{-5} 5.5×10^{-5} 2.0×10^{-4}	39.82 51.52 56.17	1×10^{-4} - 1×10^{-1} 1×10^{-4} - 1×10^{-1} 1×10^{-4} - 5×10^{-1}	TBP ONPOE DBPH	PTA	Promethazine HCl	1
125	3.0-5.5	7.9×10^{-6}	58.6 ± 0.3	1×10^{-5} - 1×10^{-2}	DBP	NaTP B	Citalopram	2
126	3-6	0.09×10^{-7}	58.89	1×10^{-7} - 1×10^{-2}	TBP	NaTP B	Ranitidine HCl	3
127	2-5.5	1.5×10^{-5}	62.6	1.5×10^{-5} - 1×10^{-2}	DOS	PT	Nefazodone	4
128	2.6-3	3.4×10^{-6}	52.9	3×10^{-2} - 6×10^{-6}	DBP	NaTB P	Methacycline HCl	5
129	3-8.0	1.0×10^{-7}	19.35	1×10^{-7} - 1×10^{-1}	DBP	NaTB P	Homatropine	6
130	4-7	6.8×10^{-6}	56.4	10^{-2} - 10^{-5}	DOP	TPCIP B	Orphenadrine citrate	7
131	3.0-8	1.0×10^{-5}	58.06	10^{-5} - 10^{-1}	DBP	NaTB P	Tramadol HCl	8
١٣٢	٤-٣.٣ ٤-٣.٣	1.27×10^{-6} 1.82×10^{-6}	30.2 ٣٢	1×10^{-1} - 1×10^{-4} 1×10^{-1} - 1×10^{-4}	DBPH	PMA	Promethazine HCl	9
١٣٣	٤-٢ ٤-٢	3.192×10^{-6} 3.286×10^{-6}	29.8 29.1	1×10^{-1} - 1×10^{-4} 1×10^{-1} -	DBPH TBP	PMA	Cefalxine	10

				1×10^{-4}				
١٣٣	3-5 3-5	4.9×10^{-6} 2.3×10^{-6}	31.2 29.9	1×10^{-1} – 1×10^{-4} 1×10^{-1} – 1×10^{-4}	DBPH TBP	PTA	Cefotaxim Sodium	11
١٣٤	3.6-3.9 3.2-3.5	2.1×10^{-7} 1.16×10^{-7}	٣٢.٠ ٢٨.١	1×10^{-1} - 1×10^{-5} 1×10^{-1} - 1×10^{-5}	DBPH TBP	PMA	Lisinopril dihydrate	12
١٣٤	3.0-2.8 2.7-2.5	2.37×10^{-7} 5.24×10^{-7}	52.4 57.2	1×10^{-1} - 1×10^{-5} 1×10^{-1} - 1×10^{-5}	DBPH	PMA PTA	Pyridoxine HCl	13
١٣٥	2-4 2-5	8×10^{-9} 6×10^{-9}	54.2 59.9	1×10^{-2} - 1×10^{-7} 1×10^{-2} - 1×10^{-7}	DBPH TBP	PMA	Iso niazid	14
١٣٥	4-5 3-5	9×10^{-8} 8×10^{-8}	26.5 29.5	1×10^{-2} - 1×10^{-5} 1×10^{-2} - 1×10^{-5}	DBPH TBP	PMA	Chloroquine Sulphate	15
١٣٦	3-5	7×10^{-5}	58	1×10^{-1} - 1×10^{-4}	TBP DBPh DBP	PT	Ampicillin	16
١٣٧	5.4-7.2 5.3-6.5 5- 6.7		30 20 14	1×10^{-2} - 1×10^{-5} 1×10^{-3} - 9×10^{-6} 1×10^{-4} - 4×10^{-6}	TBP DBPh DBP	PT	Cloxacillin Sodium	17
١٣٨	2-11	1×10^{-4}	60.8	1×10^{-1} - 5×10^{-4}	o- NPOE TBP DOPh DBPh	PT	Oxymetazoline HCl	18
١٣٩	4-8 4-8	8×10^{-5} 8×10^{-6}	56.7 52.9	1×10^{-2} - 1×10^{-4} 1×10^{-2} - 1×10^{-5}	DBPh TBP	PM	Tripolidine HCl	19
١٣٩	1-2 1-2	9.5×10^{-6} 1×10^{-6}	56.4 55.3	1×10^{-2} - 1×10^{-5} 1×10^{-2} - 1×10^{-6}	DBPh TBP	PM	Nicotiamide	20

The Aims of the Research**٨-١. أهداف البحث**

تهدف الدراسة الحالية إلى تطوير طرائق تحليلية جديدة لتقدير مواد دوائية مهمة وهي **الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد DPH** و**فنيل فرين هيدروكلوريد PEH** و**الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد METO** و**هيدروكلوريد الميتفورمين METF** وتمت الدراسة في جزئين كالآتي :

الجزء الأول :

تصنيع أقطاب انتقائية غشائية للعاقرين **الدايفين هيدرامين هيدروكلوريد DPH** و**فنيل فرين هيدروكلوريد PEH** تكون مرتكزة على المعقد المتكون من تفاعل حامض الفوسفومولبديك أو رينيكات الامونيوم باستعمال المادة الملدنة **Di-n-Butyl Phthalate** واستعمال مادة **Poly Vinyl Chloride** كركيزة لهذه الأقطاب .

الجزء الثاني :

تصنيع أقطاب انتقائية غشائية للعاقرين **الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد METO** و**هيدروكلوريد الميتفورمين METF** تكون مرتكزة على المعقد المتكون من تفاعل حامض الفوسفومولبديك باستعمال المادة الملدنة **Di-n-Butyl Phthalate** أو **Nitro benzen** واستعمال قاعدة شف كناقل أيوني و مادة **Poly Vinyl Chloride** كركيزة لهذه الأقطاب والعمل على إطالة عمر الغشاء .

كما يهدف البحث إلى معرفة إمكانية استعمال هذه الطرائق في تعيين المواد الدوائية قيد الدراسة في المستحضرات الصيدلانية .

الفصل الثاني

الجزء الأول

بناء أقطاب غشائية انتقائية أيونية لتقدير

عقار دايفين هيدرامين هيدروكلوريد

*Construction of Ion Selective
Membrane Electrode for
determination of Diphenhydramine
Hydrochloride*

٢-١. الأقطاب الانتقائية الأيونيةIon Selective Electrodes

٢. ١. ١ - المواد وطرائق العمل :

Apparatus used

٢. ١. ١ - الأجهزة المستعملة

جدول (٢-١) الأجهزة المستعملة

المنشأ	اسم الجهاز	ت
Jenway company	جهاز قياس الدالة الحامضية Jenway 3310 pH Meter	1
Swiss source	قطب الكالوميل	2
Precisa XB 220 A Swiss source	ميزان حساس ذو أربع مراتب عشرية	3
Ultrasonic KARL KOLB-Germany source	جهاز الاذابة بالموجات فوق الصوتية	4
JENWAY Hot Plate with Stirrer-Germany	مسخن حراري مع محرك مغناطيسي	5
Perkin Elmer USA	جهاز قياس طيف الاشعة تحت الحمراء	٦
LG KOREA	جهاز Micro Wave	٧
Gallenhamp ENGLAND	جهاز قياس درجة الانصهار	٨

Chemicals Used

٢. ١. ١ - المواد الكيميائية المستعملة

استعملت مواد كيميائية على درجة عالية من النقاوة كما هو مبين في الجدول (٢-٢) .

جدول (٢-٢) المواد الكيميائية المستعملة

الشركة المنتجة او المجهزة	النسبة المئوية للنقاوة	الصيغة الكيميائية	اسم المادة	ت
BDH	99.5%	(CH ₃) ₂ CO	Acetone	1
Fluka	37%	HCl*	Hydrochloric acid	2
Fluka	98 %	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	Dibutyl phthalate	3
BDH	Pure	C ₆ H ₁₂ O ₆	Glucose	4
BDH	99%	Ce(NO ₃) ₃ .6H ₂ O	Cerious nitrate hydrate	5
S.D.I	Pure	C ₁₇ H ₂₁ NO.HCl	Diphenhydramine Hydrochloride	6
BDH	98 %	H ₃ PO ₄ .12MoO ₃ .24H ₂ O	Phospho Molybdic acid	7
BDH	98%	NH ₄ [Cr(NH ₃) ₂ (SCN) ₄ H ₂ O	Ammonium Reinackate	8
Fluka	98 %	[-CH ₂ -CHCl-] _n	Poly(Vinyl Chloride)	9
BDH	99.5 %	KCl	Potassium chloride	10
S.D.I	Pure	C ₉ H ₁₃ NO ₂ .HCl	Phenylephrine Hydrochloride	11
BDH	99.5 %	NaCl	Sodium chloride	12
BDH	97%	MnCl ₂ .4H ₂ O	Manganous chloride tetrahydrate.	13
BDH	99 %	NaOH	Sodium hydroxide	14
BDH	99 %	C ₄ H ₈ O	Tetrahydrofuran	15
BDH	99 %	ZnSO ₄ .7H ₂ O	Zinc sulphate hepta hydrate	16
BDH	99 %	C ₂ H ₅ OH	Ethanol Absolute	17
BDH	99 %	C ₉ H ₁₁ NO	4-N,N-Dimethyl benzaldehyde	18
S.D.I	Pure	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ .HCl. H ₂ O	Metoclopramide Hydrochloride	19
BDH	98 %	C ₆ H ₅ O ₂ N	Nitro benzene	20
S.D.I	Pure	C ₄ H ₁₁ N ₅ .HCl	Metformine hydrochloride	21

*النسبة المئوية للحامض

Preparation of Solutions

٣.١.١.٢- تحضير المحاليل

استعملت مواد كيميائية وكواشف تحليلية على درجة من النقاوة كما يأتي:

- ١- محلول المادة الدوائية هيدروكلوريد الدايفين هيدرامين DPH 10^{-1} مولاري .
حُضِرَ محلول المادة القياسية DPH بتركيز 10^{-1} مولاري من اذابة 2.9180 غرام في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل واكمل بالماء المقطر اللأبوني إلى العلامة وحضرت المحاليل القياسية الأخرى (10^{-5} - 10^{-2}) مولاري عن طريق التخفيف بالماء المقطر اللأبوني .
- ٢- محلول حامض الفوسفومولبديك PMA 10^{-1} مولاري .
حُضِرَ باذابة 22.5700 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللأبوني إلى العلامة .
- ٣- محلول رنيكات الامونيوم (Ammonium Reinackate ,AR) 10^{-1} مولاري
حضر باذابة ٣.٥٤٤٤ غرام من المادة في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللأبوني إلى العلامة.
- ٤- تحضير معقدي المادة الدوائية DP مع محلولي PMA أو AR بتركيز 10^{-1} مولاري .
حُضِرَ كل معقد بإضافة 20 مل من محلول المادة الدوائية DP بتركيز ٠.١ مولاري مع ١٠ مل من محلول PMA أو AR وبالتركيز نفسه 10^{-1} مولاري مع التحريك المستمر فتكون راسب أخضر غامق لا DP-PMA و وردي باهت للـ DP-AR على التوالي ثم رُشِحَ الراسب وغسل عدة مرات بالماء المقطر اللأبوني وترك مدة يومين في درجة حرارة المختبر لحين الجفاف، والجدول (٢-٣) يوضح النسب الحجمية للعقار المستعمل مقابل حجوم المواد الفعالة PMA ,AR .

الجدول (٢-٣) النسب الحجمية المستعملة للعقار DP مع المواد الفعالة والمادة المرسبة

الملاحظات		العقار : المادة الفعالة	
DP-PMA	DP- AR	DP-PMA	DP-AR
محلول أخضر اللون وراسب قليل	محلول وردي اللون وراسب قليل	١:١	1:1
راسب أخضر كثيف ومحلول قليل	راسب وردي كثيف ومحلول قليل	٢:١	2:1
نفس كمية الراسب ومحلول أكثر	نفس كمية الراسب ومحلول أكثر	٣:١	3:1
نفس كمية الراسب ومحلول أكثر	نفس كمية الراسب ومحلول أكثر	4:1	4:1

لم تؤخذ النسب الأخرى وذلك بإجراء اختبار على الراشح المتبقي بعد الترشيح عن طريق إضافة كمية من العامل المرسب (PMA, AR) ف لوحظ تكون راسب عند النسبة ٣:١ ، وهذا دليل على عدم قدرة العامل المرسب على ترسيب كمية أكبر من العقار لذا تم التوقف .

5- حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي 10^{-1} مولاري .

تم نقل ٠.٨ مل من حامض الهيدروكلوريك المركز (١٢ عياري) بوساطة ماصة مدرجة إلى قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل حاوية على ٥٠ مل ماء مقطر لأأيوني وأكمل الحجم بالماء المقطر اللاأيوني إلى العلامة .

6- هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي 10^{-1} مولاري .

حُضِر باذابة ٠.٤ غرام من المادة في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللاأيوني إلى العلامة .

7- محلول مستحضر أقراص الالرمين ٢٥ ملغم ALLERMINE .

تم سحن عشرة أقراص من المستحضر والذي يحتوي على ٠.٢٥٠ غم من المادة الأساسية هيدروكلوريد الدايفين هيدرامين ، إنتاج الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية - سامراء في هاون عقيق وكان معدل وزن الحبة الواحدة 0.1198 غرام اذ تم أخذ 1.3980 غم من المستحضر الصيدلاني ثم اذيب بالماء المقطر اللأأيوني مع الرج بجهاز الموجات فوق الصوتية Ultrasonic لضمان الاذابة التامة ورشحت بورق الترشيح ، ثم خُفِّفَ الراشح في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم إلى العلامة بالماء اللأأيوني فكان الناتج محلولاً بتركيز 10^{-2} مولاري وحضرت منه التراكيز 10^{-3} و 10^{-4} مولاري بالتخفيف بالماء المقطر اللأأيوني .

٤.١.١.٢. تصنيع قطب الغشاء الانتقائي لعقار الـ DP-PMA أو DP-AR بوجود المادة الملدنة DBP

Constrution of Selective Membrane Electrode For DP-PMA or DP-AR With DBPH as Plasticizer

٤.١.١.٢.١. تصنيع الغشاء (١٤٠)

من خلال سلسلة من التجارب التمهيديّة تم تحضير الغشاء الانتقائي بمزج مكوناته وفقاً لنسب

وزنية والتي اعطت افضل الاغشية من ناحية طبيعة الغشاء واستجابته وحسب الاتي :

١- اذيب ٠.٤٥ غم من مسحوق مادة الـ PVC في مزيج مكون من 10 مل من الاسيتون +10 مل

من رباعي هيدروفيوران (THF) .

٢- أضيف إلى المزيج ٠.١ غم من المعقد الدوائي والمحضر مسبقاً مع التحريك المستمر لحين

الاذابة التامة وباستعمال جهاز الاذابة بالموجات فوق الصوتية Ultra Sonication .

٣- أضيف ٠.٤٣ غم من المادة الملدنة DBP مع التحريك لحين التجانس .

٤- تم صب المزيج في طبق بتري زجاجي (Glass petri dish) بقطر ١٠ سم وبشكل مستوي

ويغطى المحلول بوضع أوراق ترشيح فوق الطبق الزجاجي وتثبت بثقل مناسب وتترك بهذه

الحالة ليومين وبدرجة حرارة المختبر للسماح للمذيب بالتبخّر تدريجياً ومن ثم يرفع الغشاء

الأساس بعناية بواسطة ملقط (Tong) وكان سمك الغشاء ٠.٣ ملليمتر تقريباً



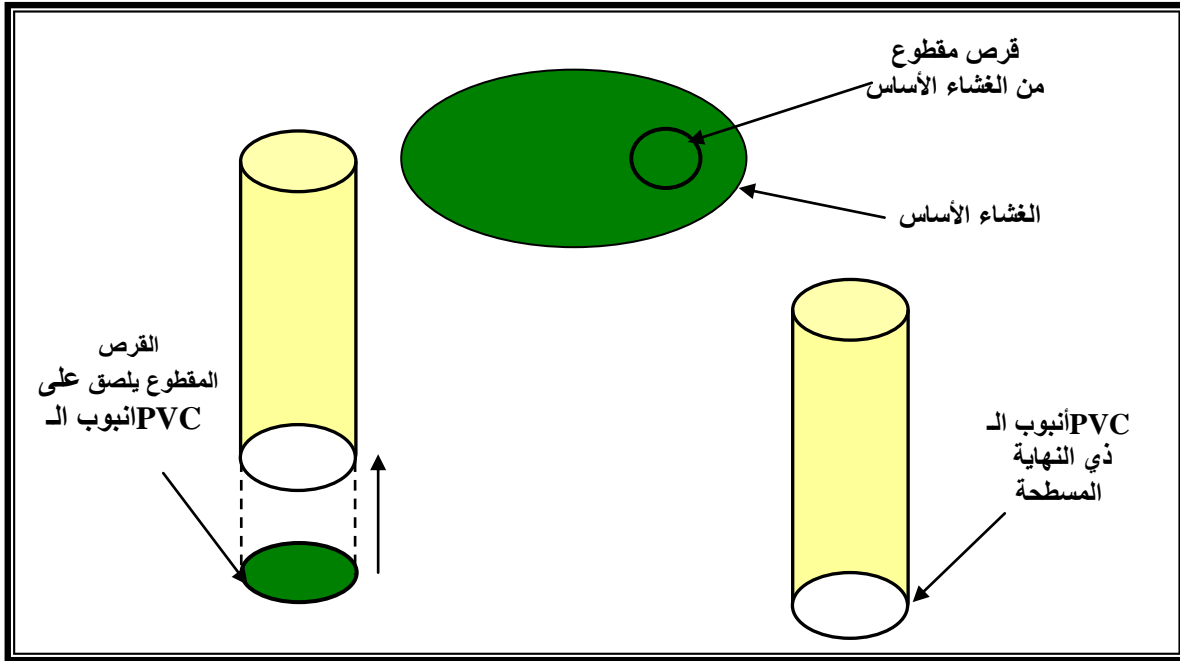
DP-AR

DP-PMA

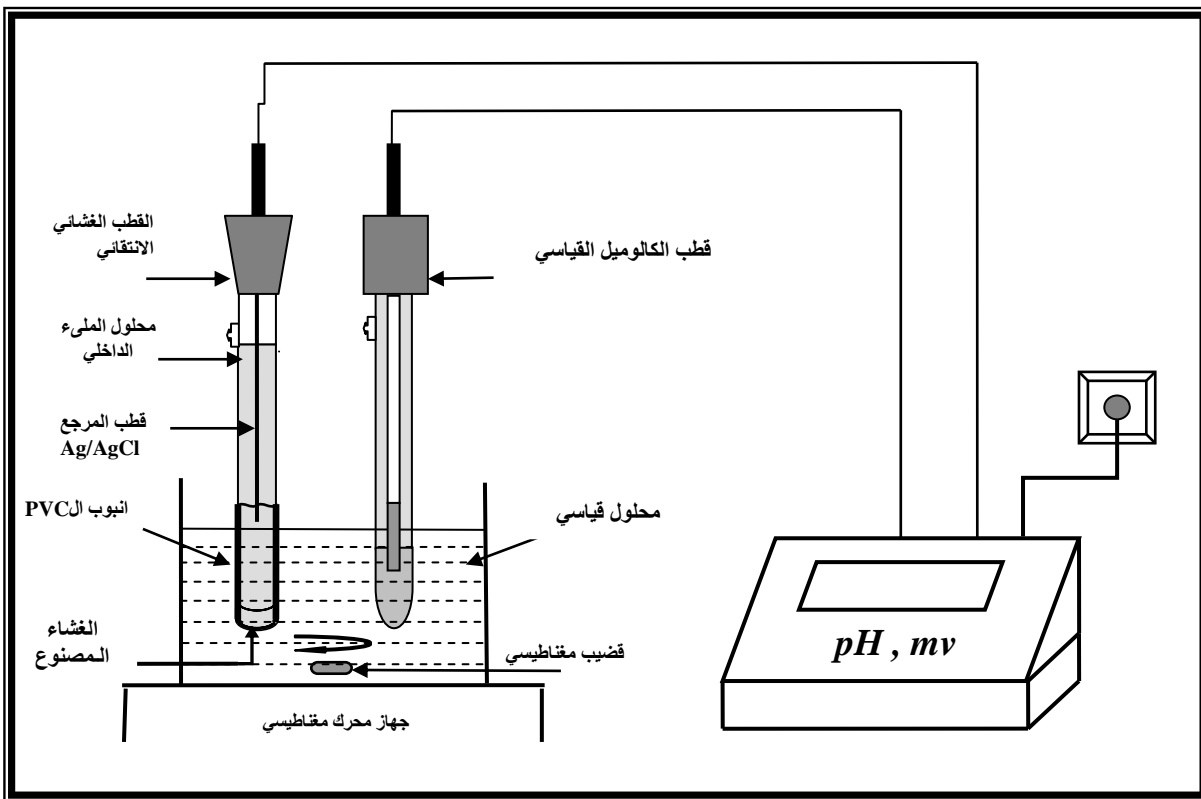
٢.٤.١.١.٢ تركيب القطب الغشائي الانتقائي

Construction Of Selective Membrane Electrode

- ١- قطع جزء من أنبوب الـ PVC طوله ٥ سم وقطره الخارجي ١.٥ سم وغمرت إحدى نهايتيه في مذيب الـ THF ومسك بوضع عمودي وحرك بحركة دائرية على قطعة زجاجية تحتوي على قطرات من المذيب نفسه لأجل تسويته .
- ٢- قطع جزء دائري من الغشاء ويقطر اكبر من القطر الخارجي لأنبوب الـ PVC ولصق بنهايته بقليل من الـ THF وبناية تامة .
- ٣- تم إيصال النهاية الأخرى لأنبوب الـ PVC إلى أنبوب يحتوي على قطب فضة - كلوريد الفضة $Ag / AgCl$ ، وربط بجهاز فرق الجهد وبسلك معزول .
- ٤- ملئ أنبوب الـ PVC بحدود ثلثيه بمحلول ملئ داخلي للمحلول القياسي للعقار DP وغمر ولفترة من الزمن في محلول المادة الدوائية (ثلاث ساعات تقريبا) وبنفس تركيز محلول الملء الداخلي ولحين تشبعه وإتمام عملية التبادل الأيوني بصورة منتظمة ، والشكل (١-٢) يوضح عملية تركيب الغشاء والشكلان (A-٢-٢) و (B-٢-٢) يوضحان الشكل النهائي للقطب وتركيب الدائرة الكهربائية .



الشكل (١-٢) عملية تركيب الغشاء



الشكل (A-2-2) الشكل النهائي للقطب وتركيب الدائرة الكهربائية



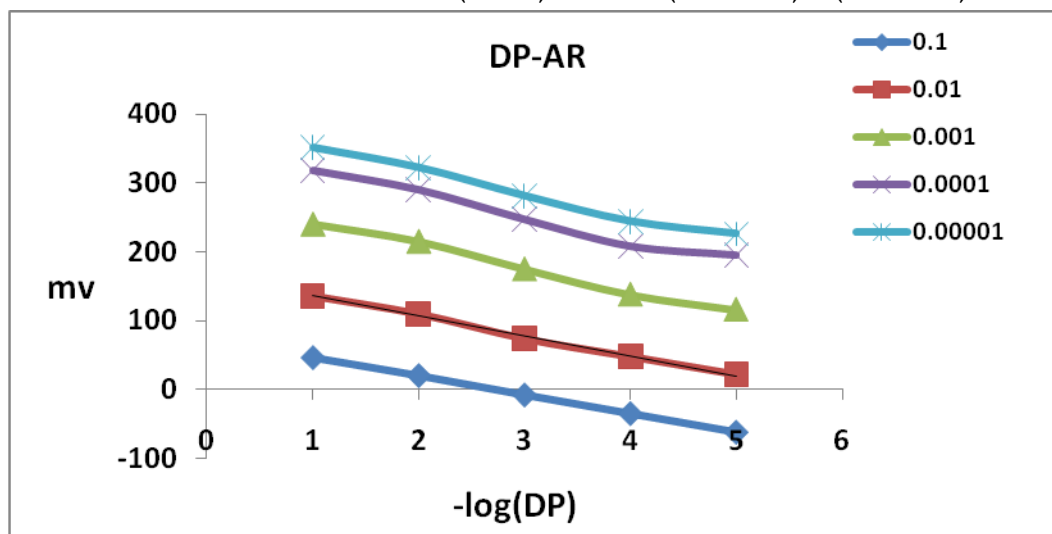
الشكل (B-٢-٢) الشكل النهائي للقطب

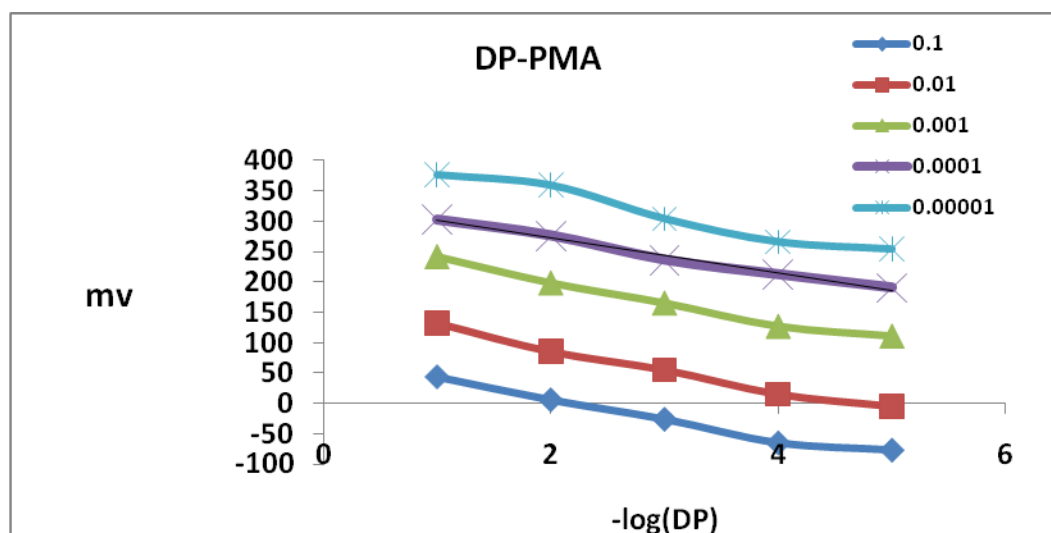
٢.١.٢. القياسات الجهدية للأقطاب المصنعة DP -PMA+DBP و DP-AR-DBP

١- دراسة تأثير تركيز محلول الملء الداخلي

Effect Of Internal Solution Concentration

غُمر قطب DP-PMA-DBP أو DP-AR-DBP والممتلئ إلى ثلثيه بمحلول الملء مع قطب الكالوميل في بيكر زجاجي سعة ٢٠ مل ، اذ تم تغيير تركيز محلول الملء الداخلي من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وتم غسل القطب بشكل جيد وبمحلول الملء الجديد كل مرة ، وسجل فرق الجهد للمحاليل الدوائية الخارجية بتركيز 10^{-5} - 10^{-1} مولاري ورسم مقابل تركيز المحاليل والنتائج مبينة في الشكلين (A₁-٣-٢) و (A₂-٣-٢) والجدول (٤-٢) .

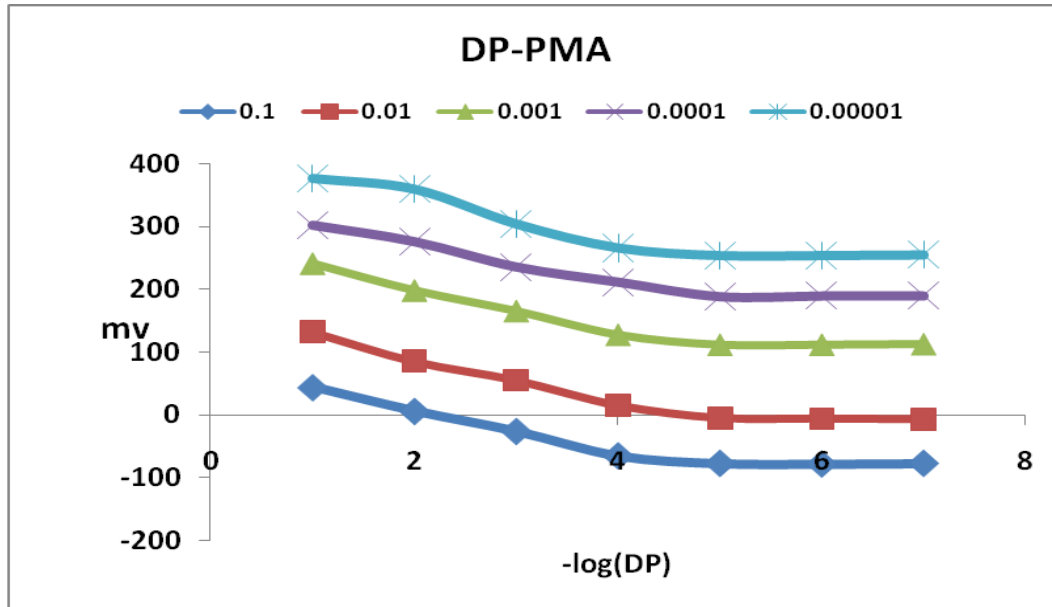
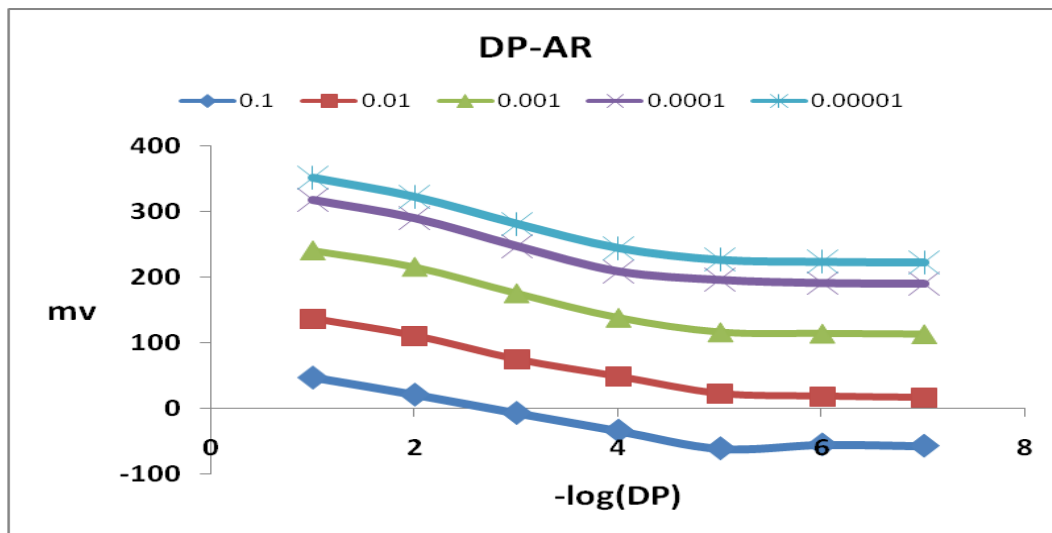
الشكل (A₁-٣-٢) تأثير محلول الملء الخارجي في استجابة قطب DP-AR-DBPH



الشكل (A₂-3-2) تأثير محلول الملى الخارجي في أستجابة قطب DP-PMA-DBPH ان التراكيز للمحلول الخارجي التي هي أقل من 10^{-5} مولاري لم تظهر أي استجابة خطية (non-linear) وبالتالي أهملت بالتجارب اللاحقة والنتائج مبينة في الشكلين (B₁-3-2) و (B₂-3-2)، وكان أفضل تركيز محلول ملى داخي لقطب DP-PMA هو 10^{-4} مولاري ولقطب DP-AR هو 10^{-2} مولاري والذي يعطي أفضل استجابة نرنستية، وهذا التركيز يعطي القيمة التجريبية للانحدار القريبة للقيمة النظرية 29.58 mv/decade ويعطي أفضل قيمة لمعامل الارتباط حسب ما هو مبين في الجدول (4-2) أما تراكيز المحاليل الداخلية الاخرى فأعطت استجابة نيرنستية غير مقبولة لكلا القطبين بسبب عدم قدرة ايونات المحلول الداخلي على إعطاء فرق جهد ملائم بين حد الغشاء الخارجي والحد الداخلي للقطب .

الجدول (4-2) تأثير تركيز محلول الملى الداخلي

DP-AR-DBPH						DP-PMA-DBPH					
التركيز مول/لتر	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	التركيز مول/لتر	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
الميل $\frac{mv}{decade}$	27.100	29.000	32.500	32.800	32.800	الميل $\frac{mv}{decade}$	31.300	34.400	33.100	28.800	33.700
معامل الارتباط	0.9990	0.9960	0.9910	0.9770	0.9860	معامل الارتباط	0.9780	0.9840	0.9810	0.9880	0.9580

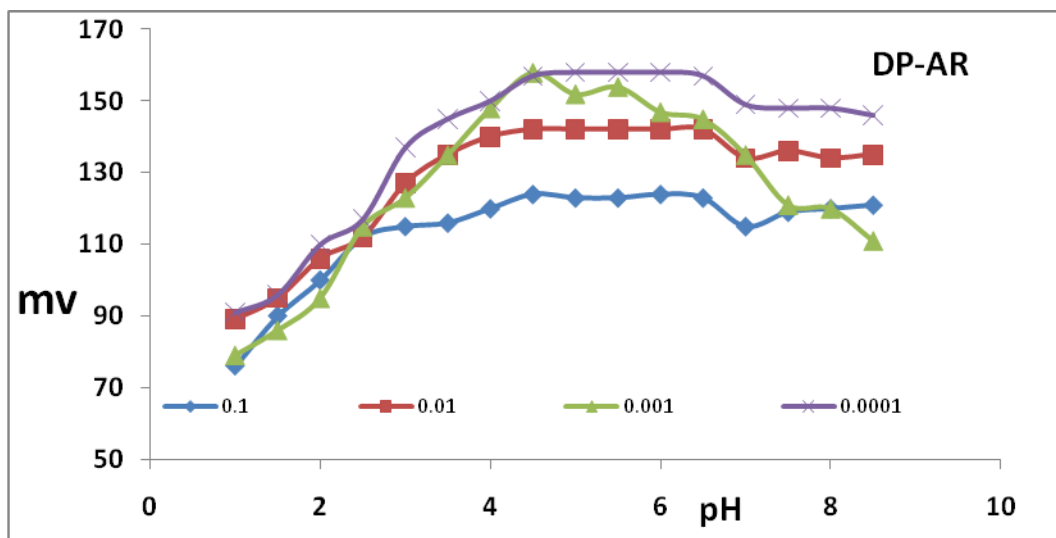
الشكل (B₁-٣-٢) تأثير محلول الملى الخارجي في استجابة قطب DP-PMA-DBPHالشكل (B₂-٣-٢) تأثير محلول الملى الخارجي في استجابة قطب DP-AR-DBPH

Effect of pH

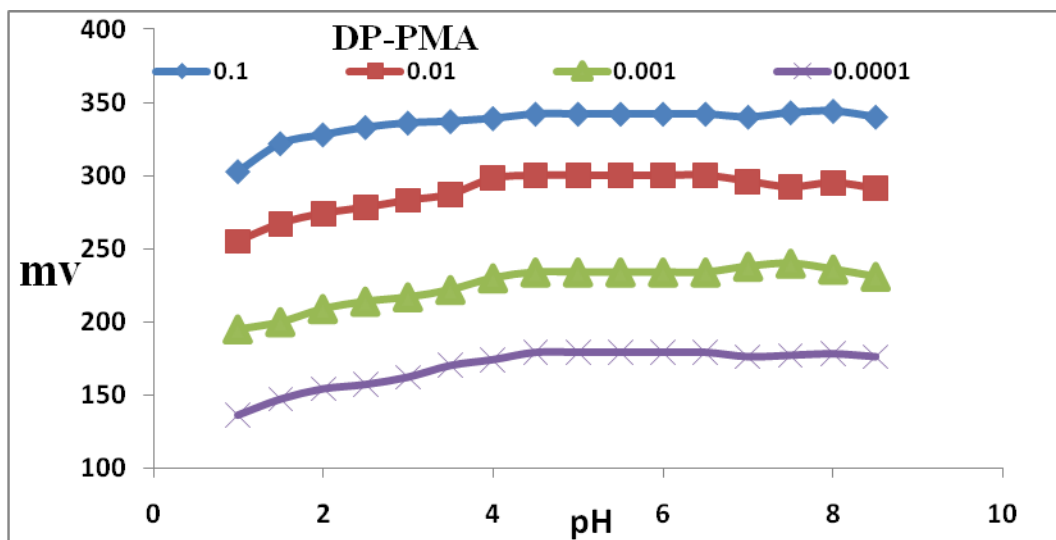
٢- دراسة تأثير الدالة الحامضية

دُرِس مدى الدالة الحامضية pH الذي يعمل به القطب عن طريق تعيين استجابة القطب (جهد القطب) مع مديات مختلفة من pH للوصول الى مدى pH الذي يعطي القطب ميلا نيرنستيا مقبولا نظرياً و دراسة تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطبي DP-PMA-DBPH و DP-AR-DBPH ولسلسلة من قناني زجاجية سعة ٢٠ مللتر من محاليل منفصلة باستعمال محلول مليء داخلي 10^{-4} مولاري و 10^{-2} مولاري على التوالي لسلسلة تراكيز المحلول الخارجي من العقار (10^{-1} - 10^{-4}) مولاري، اذ غمر

القطب مع قطب الكالوميل بعد تغير قيمة الدالة الحامضية لمديات من 1- 8.5 باستعمال حامض HCl بتركيز 10^{-1} مولاري وهيدروكسيد الصوديوم تركيزه 10^{-1} مولاري اذ سجل فرق الجهد للقطب ورسم مقابل الدالة الحامضية . ووجد أن أفضل دالة حامضية يمكن أن يعمل بها كلا القطبين هي بمدى (4.5-6.5)، وكما هو مبين في الشكلين (A-٤-٢) و (B-4-2) ولقد أهملت قيم الدالة الحامضية العالية بسبب تلبد الغشاء عند استعمال NaOH بتركيز 10^{-1} مولاري فيتكون راسب ابيض مع العفار مع إعطاء قيم جهديه غير منتظمة والسبب هو حدوث الخطأ القلوي . إن الانحراف الحاصل في جهد القطب عند pH الواطئة والعالية يعزى الى تداخل أيون الهيدروجين H^+ مع ايون القطب في قيم pH (المحاليل الحامضية) والهيدروكسيل OH^- في الوسط القاعدي مما يؤدي الى تفكك المعقد الموجود داخل الغشاء.



الشكل (A-٤-٢) تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطب DP-AR-DBPH

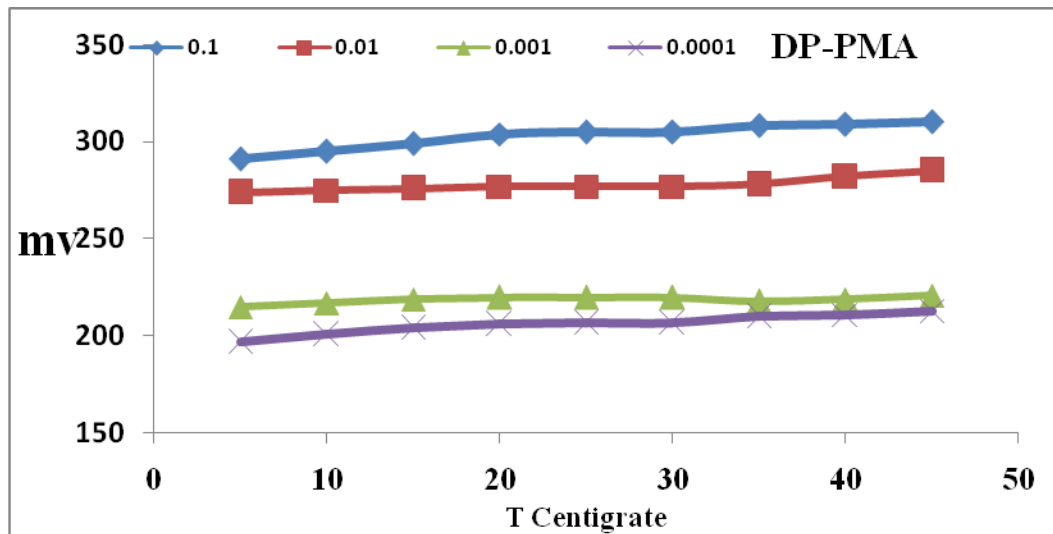


الشكل (B-4-2) تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطب DP-PMA-DBPH

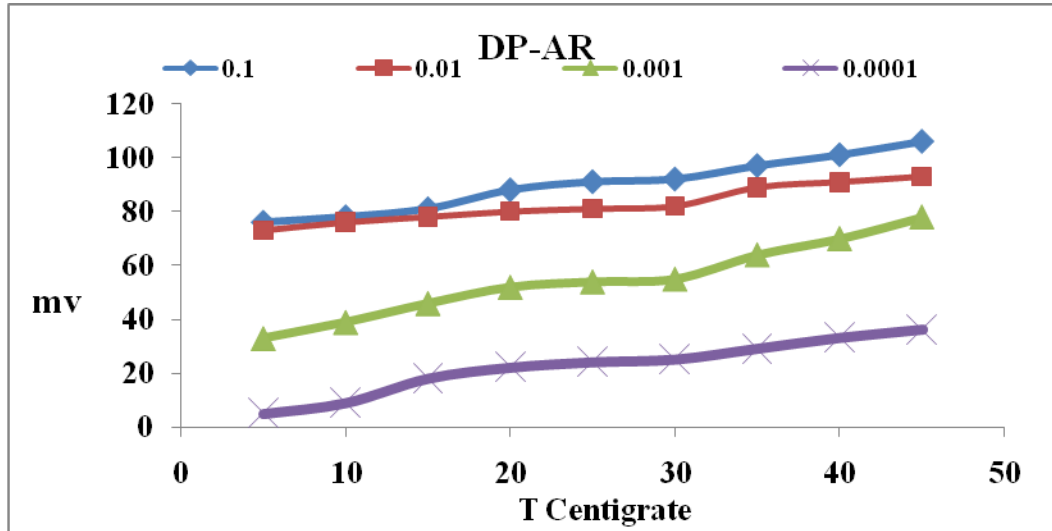
Effect of Temperature

٣- دراسة تأثير درجة الحرارة

قيس تغير الجهد بتغيير درجة حرارة المحلول من (5 - 45) م° ولكلا القطبين ولمدى من التراكيز تتراوح من 10^{-4} - 10^{-1} مولاري ورسمت العلاقة بين درجة الحرارة مع فرق الجهد المقاس ووجد ان أفضل درجة حرارة مئوية يعمل بها القطبان كانت بين 20-30 م° والتي استعملت في التجارب اللاحقة والنتائج مبينة في الشكلين (A-٥-٢) و (B-٥-٢) وتبين ارتفاع ملحوظ في قيم فرق الجهد عند درجات حرارة أعلى يمكن أن يعزى إلى زيادة حركة جزيئات محلول العقار داخل القطب وخارجه إضافة إلى زيادة المساحة السطحية لغشاء القطب المصنع وتم إهمال درجة الحرارة التي هي أقل من ٥ م° وذلك لانجماد المحلول اذ تحدث ظاهرة شذوذ الماء عند درجة حرارة ٤ م° فيأخذ سطح المحلول بالانجماد مانعا القطب من أداء عمله مما يجعل قياس فرق الجهد للمحلول عند درجة حرارة أقل من ٥ م° غير ممكنة .



الشكل (A-٥-٢) تأثير درجة الحرارة في استجابة القطب DP-PMA-DBPH

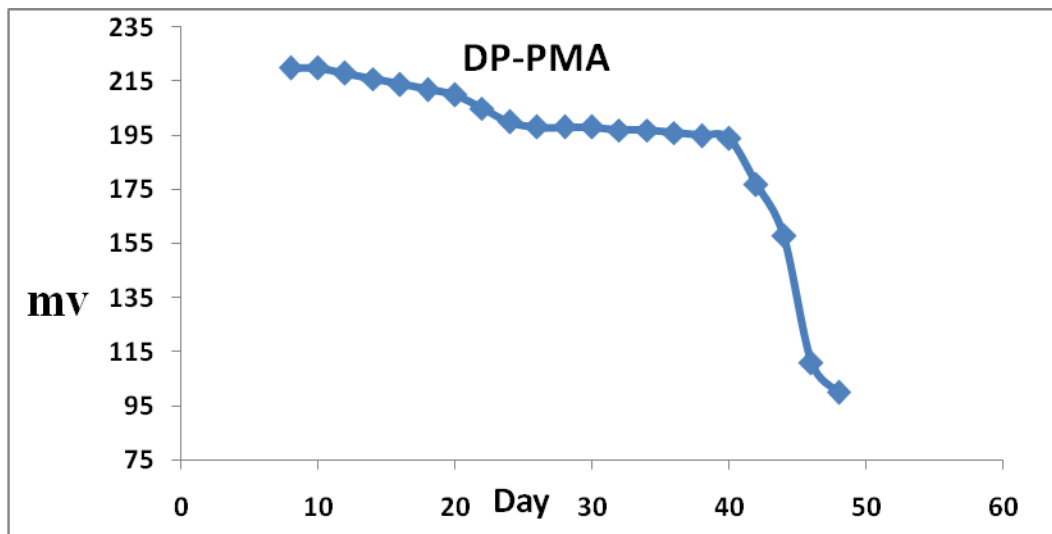


الشكل (B-5-2) تأثير درجة الحرارة في استجابة القطب DP-AR-DBPH

Life of Electrode

٤- العمر الزمني للقطب

تم تقدير عمر القطب من خلال تسجيل فرق الجهد لمحلول العقار القياسي بتركيز 10^{-3} مولاري كل يومين وقد كان العمر الزمني للقطب DP-PMA+DBP بحدود أربعين يوماً وأربعة وثلاثين يوماً لقطب DP-AR+DBP وبعدها أظهر القطب انحرافاً سالباً و يقاس عمر القطب اعتماداً على قدرته على اعطاء منحني معايرة ذي انحدار قريب من قيمة الانحدار المحسوبة نظرياً من معادلة نيرنست أو مطابق لها وقد يعود السبب في انتهاء عمر القطب عموماً إلى تسرب محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) من الطبقة البوليمرية والنتائج مبينة في الشكلين (A-6-2) و (B-6-2) .



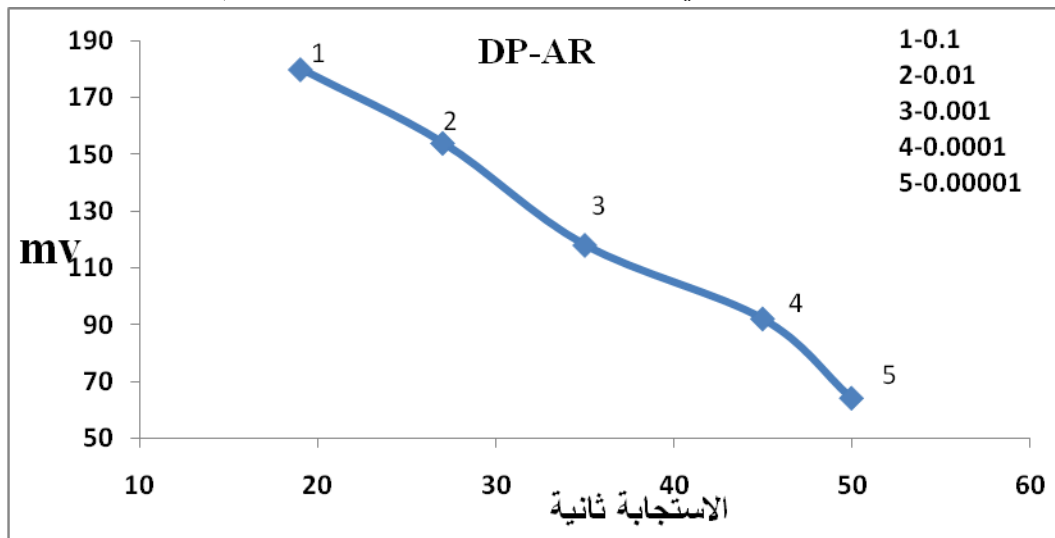
الشكل (A-6-2) العمر الزمني للقطب DP-PMA-DBPH



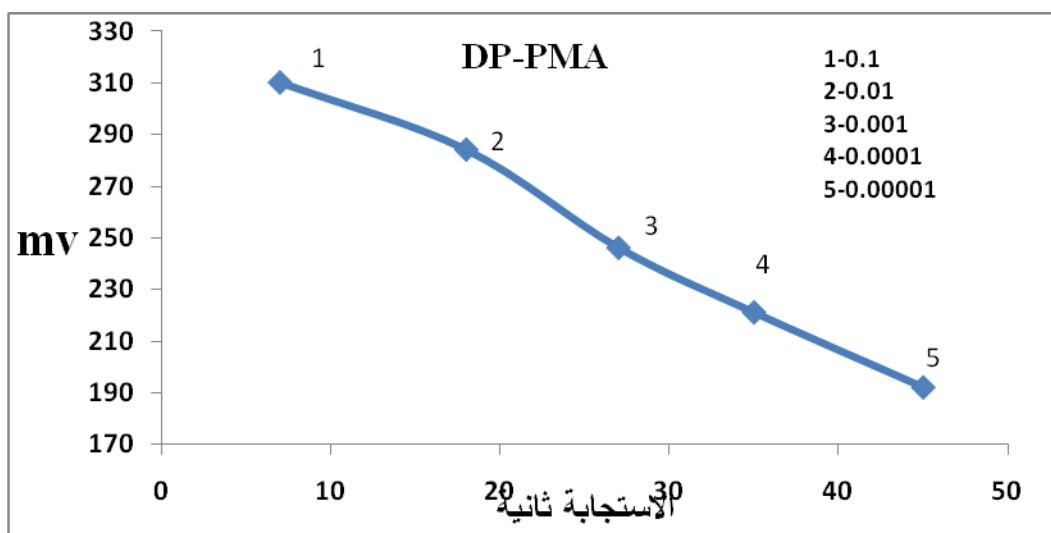
الشكل (B-6-2) العمر الزمني للقطب DP-AR-DBPH

٥- دراسة زمن استجابة القطب Response Time of Electrode

حدد زمن استجابة القطبين المذكورين بعد تثبيت الظروف المثلى من دالة حامضية ودرجة حرارة والتي تم شرحها سابقا في الفقرة (٣,٢) وبعد تحريك المحلول باستعمال محرك مغناطيسي وبسرعة ثابتة على طول المدة الزمنية للقياس اذ تعمل حركة المحلول على تجانس توزيع الايونات على سطح الغشاء فقد تراوحت بين ٧-٤٥ ثانية للتركيز من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري للقطب DP-PMA-DBPH وبين ١٩-٥٠ ثانية لتركيز نفسها للقطب DP-AR-DBPH وهو زمن استجابة يقع ضمن الحدود التي يظهرها هذا النوع من الأقطاب (من دقيقة إلى دقيقتين). وكما هو موضح في الشكلين (A-٧-٢) و (B-٧-٢). اذ ثبتت قراءة الجهد للتركيز المعني اذ كان مقدار التغير في القراءة أقل من ١ ملي فولت من لحظة تماس أقطاب الخلية (العامل او المرجع) للمحلول قيد الدراسة . وهناك عوامل تؤثر في زمن الاستجابة مثل تركيز المحلول القياسي وسرعة التحريك للمحلول المقاس وحجم المحلول ودرجة الحرارة.



الشكل (A-٧-٢) زمن الاستجابة للقطب DP-AR-DBPH

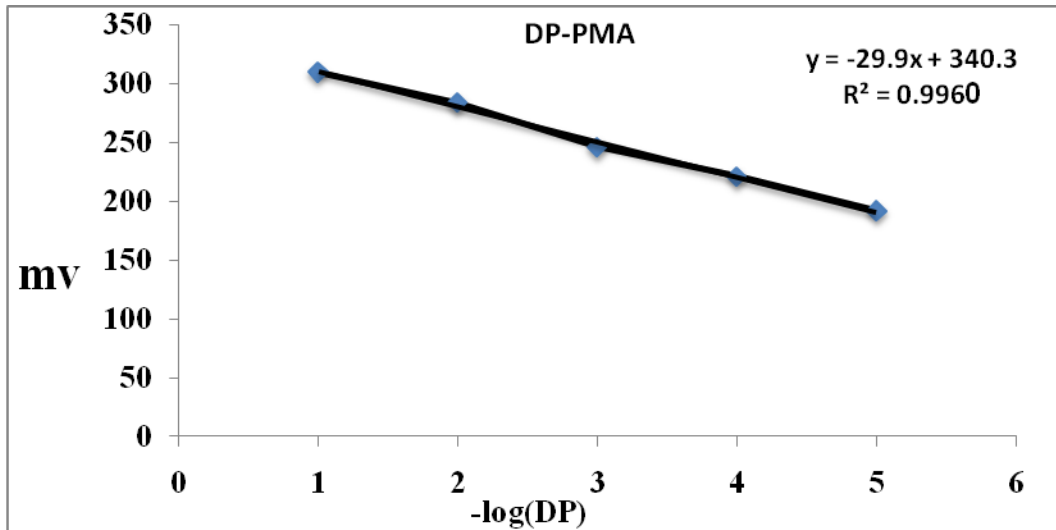


الشكل (B-7-2) زمن الاستجابة للقطب DP- PMA -DBPH

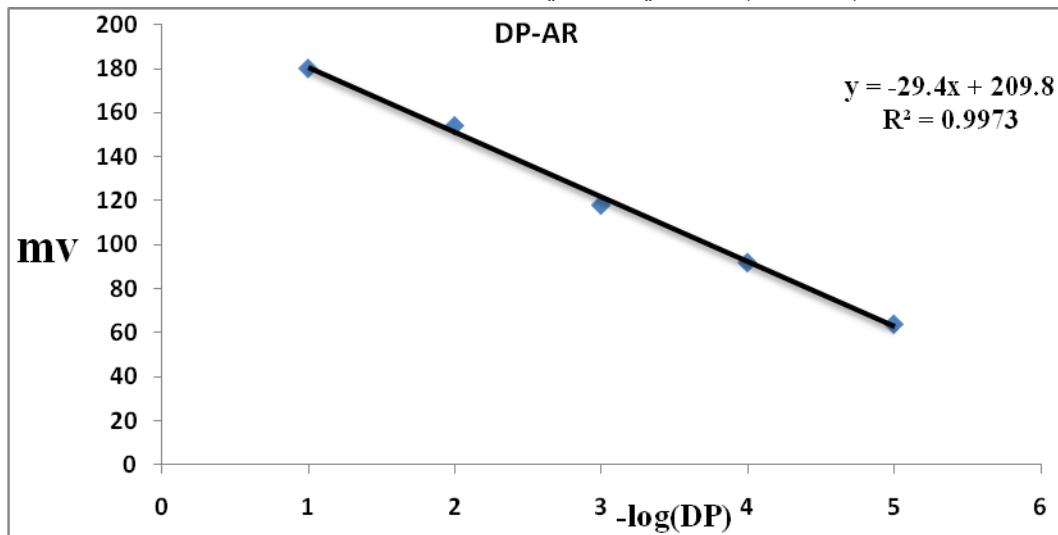
Calibration Curve

٦- المنحني القياسي

بعد تحديد الظروف المثلى للقطب من تركيز محلول الملاء الداخلي 10^{-4} مولاري لقطب DP-PMA و 10^{-2} مولاري لقطب DP-AR ودرجة الحرارة (٢٠-٣٠ م) والدالة الحامضية (٤.٥-٦.٥) وللسلسلة من بيكرات زجاجية سعة ٢٠ مل من محاليل منفصلة من محلول العقار وبتراكيز تصاعديّة من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري ، غمر القطبان DP-PMA -DBPH و DP-AR-DBPH كل على انفراد مع قطب الكالوميل وقيس فرق الجهد تسع مرات لكل محلول ورسم المنحني القياسي حسب ما في الشكلين (A-٨-٢) و (B-٨-٢). يتبين من منحني المعايرة في الشكلين (A-٨-٢) و (B-٨-٢) ان المدى الخطي للاستجابة النرنستية لقطب DP-PMA-DBP هو من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وقيمة معامل الارتباط ٠.٩٩٦٠. ثم إن الانحدار النرنستي الذي أعطاه القطب كان مساويا لـ 29.9 mv/decade وان المدى الخطي للاستجابة النرنستية لقطب DP-AR-DBP هو من 10^{-6} - 10^{-1} وقيمة معامل الارتباط ٠.٩٩٧٠. ثم ان الانحدار النرنستي الذي أعطاه القطب كان مساويا لـ 29.4 mv/decade والمقاربة للقيمة النظرية المحسوبة من معادلة نيرنست للأيون ثنائي الشحنة والمساوية لـ 29 mv/decade ، والنتائج مبينة بالجدول (٥-٢) .



الشكل (A-٨-٢) المنحني القياسي للقطب DP- PMA -DBPH



الشكل (B-٨-٢) المنحني القياسي للقطب DP- AR -DBPH

الجدول (٥-٢) المعالجة الإحصائية لنتائج منحنى المعايرة للقطب المصنع

الاستردادية %	حدود الثقة عند ٩٥ %	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	الانحراف القياسي النسبي RSD%	استجابة القطب * (ملي فولت)	تركيز العقار مولاري	نوع القطب
99.8711	310±2.0630	310.4000	٠.8834	310	10 ⁻¹	DP-PMA-DBPH
101.2477	284±1.8064	280.5000	٠.8443	284	10 ⁻²	
98.1644	246±1.9930	250.6000	١.0754	246	١٠ ^{-٣}	
100.1359	221±1.3580	220.7000	0.8157	221	١٠ ^{-٤}	
100.6289	192±1.1910	190.8000	0.8234	192	10 ⁻⁵	
99.7782	180±0.9965	180.4000	٠.٧348	١80	10 ⁻¹	DP-AR-DBPH
101.9867	154±0.8833	151.0000	٠.7614	154	10 ⁻²	
97.0394	118±0.7989	121.6000	0.8988	118	١٠ ^{-٣}	
99.7830	92±0.8422	92.2000	1.2152	92	١٠ ^{-٤}	
101.9108	64±0.7533	62.8000	1.5625	64	10 ⁻⁵	

*معدل تسعة قراءات

Detection Limit**٧- حد الكشف**

تم حساب حد الكشف للقطب المحضر وذلك بأخذ أدنى تركيز يتحسسه القطب مأخوذ من منحنى المعايرة من خلال قياس جهده لتسع مرات والنتائج مبينة في الجدول (٦-٢) .

الجدول (٦-٢) نتائج حد الكشف للقطب المصنع

حد الكشف (مولاري)	الانحراف القياسي (s.d)	معدل قياس الجهد لتسعة مرات متتالية (ملي فولت)	اقل تركيز مولاري يتحسس به القطب	نوع القطب
6.8×10^{-8}	0.4409	192.7777	10^{-5}	DP-PMA-DBP
8.88×10^{-7}	1.9023	64.2222	10^{-5}	DP-AR-DBPH

Accuracy and Precision**٨- الدقة والتوافق**

بعد رسم منحنى المعايرة للقطب DP-PMA -DBPH والقطب DP-AR-DBPH تمت دراسة الدقة والتوافق لكل منهما للنتائج وذلك عن طريق قياس الجهود لتراكيز مختلفة من العقار DP تقع ضمن المدى الخطي لمنحنى المعايرة ولتسع قراءات والنتائج مبينة في الجدول رقم (٧-٢) .

الجدول (٧-٢) دقة وتوافق النتائج للقطب المصنع

الاستردادية	حدود الثقة عند 95%	الانحراف القياسي النسبي RSD%	الجهد النظري من معادلة الخط المستقيم	استجابة القطب * (ملي فولت)	تركيز العقار (مولاري)	نوع القطب
98.3399	246.44±2.2319	1.2021	250.6000	246.4400	10^{-3}	DP-PMA-DBPH
100.3874	221.555±0.9311	0.5578	220.7000	221.5550	10^{-4}	DP-PMA-DBPH
102.5827	154.90±2.0782	1.7810	151.0000	154.9000	10^{-2}	DP-AR-DBPH
100.6507	92.80±1.1779	1.6849	92.2000	92.8000	10^{-4}	DP-AR-DBPH

*معدل تسعة قراءات

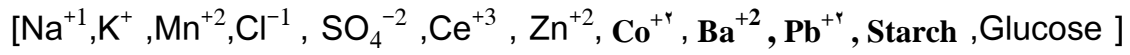
يوضح الجدول رقم (٧-٢) قيم الاستردادية لقطب DP-PMA+DBP التي تراوحت بين 98.3399 و 100.3874 % للتراكيز المختارة من منحنى المعايرة وان أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي هي 1.2021 % ، اما قيم الاستردادية لقطب DP-AR+DBP فتراوحت بين 102.5827

و 100.6507 % للتركيز المختارة من منحني المعايرة وان أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي للقطب هي 1.7810 % .

Selectivity measurement

٩- قياسات الانتقائية

تم قياس الانتقائية للأقطاب DP-DBPH مع المادة الفعالة PMA والمادة الفعالة AR بطريقة المحاليل الممزوجة ، اذ قيس جهد المحاليل الدوائية القياسية ($10^{-1} - 10^{-3}$) بعد تثبيت الظروف المثلى وبدون إضافة الأيون المتداخل اولاً ، ثم قيس جهدها بعد إضافات معلومة من الأيون المتداخل (10^{-2}) مولاري مع الاحتفاظ بالحجم النهائي للمحلول ٢٠ مل وقد أظهر القطب المدروس انتقائية عالية تجاه العقار دون ان يتأثر جهده بالايونات المتداخلة المختارة ويتضح ذلك من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي اقل من واحد والمتداخلات التي تمت دراستها هي :



وحسب معامل الانتقائية بتطبيق المعادلة (١٠-١) والنتائج مبينة في الجدول (٨-٢)

$$K_{i,j}^{Pot} = \frac{C_{i \min} \cdot P}{C_j \max \times 100} \quad \dots(1-10)$$

اذ أن $K_{i,j}^{Pot}$ يمثل معامل الانتقائية للقطب الانتقائي للأيون المتداخل (J) والأيون المراد تعيينه (I)

$C_{i \min}$ اقل تركيز متوقع للأيون المراد تحليله .

$C_{j \max}$ هو اكبر تركيز متوقع للأيون المتداخل .

P الخطأ النسبي المسموح به عند تحليل الأيون (i) نتيجة لتداخل الأيون (j) .

الجدول (٨-٢) قيم معامل الانتقائية

قيم معامل الانتقائية $K_{i,j}^{pot}$						الأيون المتداخل 10^{-2} مولاري
DP-AR-DBPH			DP-PMA-DBPH			
10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	
0.0522	0.0091	0.0013	0.0089	0.0054	0.0007	Na ⁺¹
0.0367	0.0158	0.0027	-0.0410	-0.0034	0.0010	K ⁺¹
0.0631	0.0145	0.0076	0.0133	0.0267	0.4350	Mn ⁺²
0.0240	0.0018	0.0009	-0.1561	-0.0081	0.0006	Zn ⁺²
-0.0110	0.0009	0.0030	-0.0077	-0.0009	0.0022	Ce ⁺³

0.0921	0.0500	0.0048	-0.0265	-0.0031	0.0014	Cl ⁻¹
0.0992	0.0200	0.0041	-0.3810	-0.0049	0.0019	SO ₄ ⁻²
0.0195	0.5580	0.0920	0.0450	0.0392	0.6224	Co ⁺²
0.4855	0.1927	0.0811	0.3798	0.0777	0.5442	Ba ⁺²
0.1008	0.0810	0.0370	0.0836	0.9022	0.0366	Pb ⁺²
0.0821	-0.0702	0.1201	-0.0625	0.0075	0.0081	Glucose
0.0811	0.4930	0.0987	0.0225	0.4112	0.8112	Starch

Application

١٠- التطبيقات

تم تقدير عقار هيدروكلوريد الدايفين هيدرامين في محلول اقراص الالرمين وبالطريقتين المباشرة والاضافات القياسية باستعمال القطب DP-PMA+DBP او DP-AR+DBP وحسب الاتي :

Direct method

١- الطريقة المباشرة

فُدرَ تركيز العقار في أقراص الالرمين بقياس جهد ٢٠ مل من المحلول المحضر في الفقرة (١.١.١.٢.٣.٧) باستعمال قطبي الـ DP-PMA-DBP و DP-AR-DBP ومن منحني المعايرة تم استخراج تركيز العقار في محلول أقراص الالرمين (٢٥ ملغم) والنتائج مبينة في الجدول رقم (٢-٩) .

الجدول (٢-٩) التطبيق بالطريقة المباشرة

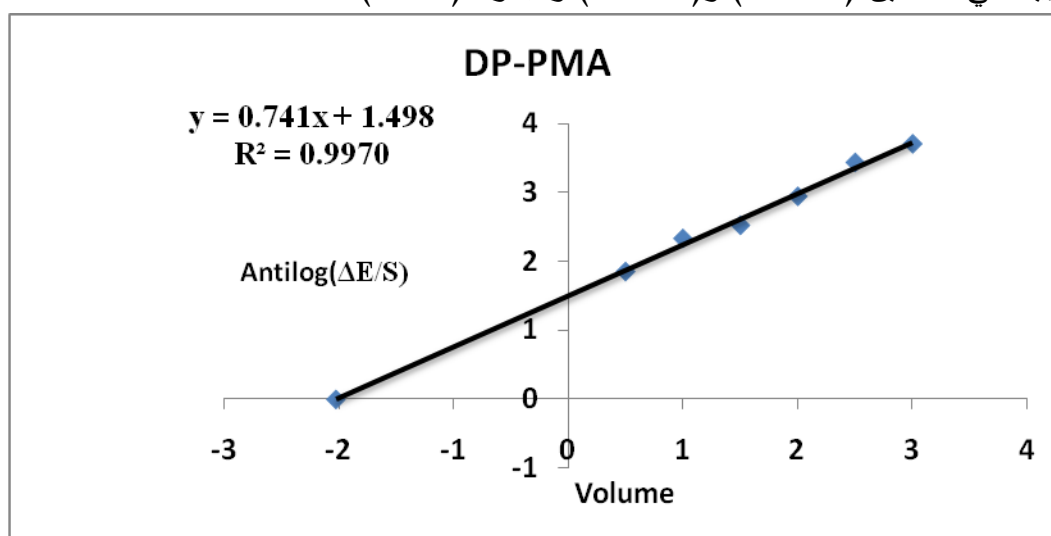
الاستردادية المئوية Recovery %	الخطأ النسبي RE %	الانحراف القياسي RSD%	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	استجابة القطب (ملي فولت)	التركيز المولاري	نوع القطب
100.5187	0.5187	1.1837	320	321.66	10 ⁻¹	DP-PMA-DBP
98.6225	-1.3774	1.0346	290.40	286.40	10 ⁻²	
101.5720	1.5720	1.0414	260.80	264.90	10 ⁻³	
100.0303	0.0303	1.0118	197.60	197.66	10 ⁻¹	DP-AR-DBP
101.1883	1.1883	1.1372	168.30	170.30	10 ⁻²	
100.0719	0.070	1.9833	139	139.10	10 ⁻³	

*معدل تسعة قراءات

أن قيم الاستردادية الجيدة باستعمال القطب DP-PMA-DBP هي بحدود 101.5720-98.6225 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 1.1837-1.0346 % تؤكد أن التقدير باستعمال هذا القطب هو ذو دقة وتوافق عاليين . وكذلك أن قيم الاستردادية الجيدة باستعمال القطب DP-AR-DBP هي بحدود 101.1883-100.0303 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 1.9833-1.0118 % تؤكد أن التقدير باستعمال هذا القطب هو ذا دقة وتوافق عاليين .

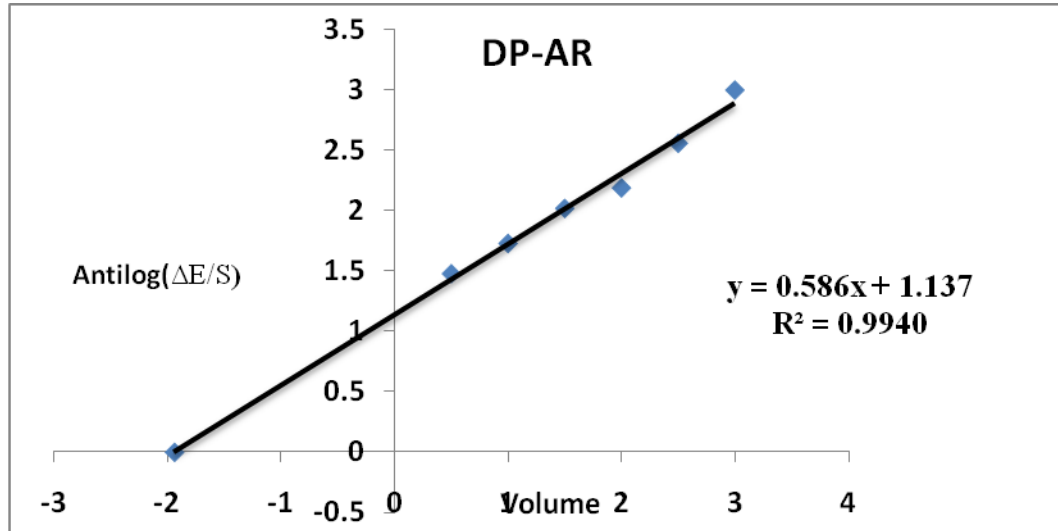
٢- طريقة الإضافة القياسية Standard Additions Method

تم تحضير نموذج من المستحضر الصيدلاني (أقراص اللرمين) بتركيز $10^{-4} \times 2$ مولاري وذلك بسحب 2ملتر من محلول المستحضر المحضر بتركيز 10^{-3} مولاري وأكمل حجمه إلى 10 ملتر بالماء المقطر اللابوني وقيس الجهد أولاً ثم قيس جهده بعد إضافات متتابة من محلول العقار القياسي النقي بتركيز 10^{-3} مولاري بأحجام من 0.5-3 ملتر، وباتباع الظروف المثلى رسمت الـ $\text{Antilog}(\Delta E/S)$ مقابل حجم العقار المضاف واستخرج تركيز العقار المدروس في محلول مستحضر أقراص اللرمين، والنتائج مبينة في الشكلين (A-٩-٢) و(B-٩-٢) والجدول (١٠-٢) .



الشكل (A-٩-٢) منحنى الإضافات القياسية لتقدير عقار DP في حبوب اللرمين باستعمال القطب

DP -PMA-DBP



الشكل (B-9-2) منحنى الإضافات القياسية لتقدير عقار DP في حبوب الالرمين باستعمال القطب

DP-AR-DBP

بالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما $y = 0$ فإن $x = 2.0215$ لقطب DP-PMA-DBP و $x = 1.9402$ لقطب DP-AR-DBP ، وهي تمثل حجم المحلول القياسي Vs بتركيز $10^{-3} \times 1$ مولاري، وباستعمال العلاقة :

$$C V = V_s X$$

اذ إن \therefore

C = تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب)

V = حجم محلول مستحضر الالرمين = 10 مل

X = تركيز المحلول القياسي للمادة الدوائية النقية المضافة = $10^{-3} \times 1$ مولاري

V_s = حجم المحلول القياسي للعقار .

الجدول (10-2) التطبيقات باستعمال طريقة الإضافة القياسية

نوع القطب	التركيز المدروس (مولاري)	التركيز الملاحظ (مولاري)	الاستردادية %	الخطأ النسبي %
DP -PMA+DBP	0.0002	0.00020215	101.0796	-1.0635
DP -AR+DBP	0.0002	0.00019402	97.0136	3.08

يوضح الجدول (10-2) قيم الاستردادية لتركيز هيدروكلوريد الدايفين هيدرامين باستعمال

القطبين بعد التطبيق على المستحضر الصيدلاني الالرمين .

ومن خلال هذه النتائج الجيدة لقيم الاستردادية والخطأ النسبي نستدل على إن الأقطاب المصنعة والمستعملة في تقدير هيدروكلوريد الدايفين هيدرامين في المستحضر الصيدلاني الارمين هي أقطاب تعطي نتائج بدقة جيدة .

٣.١.٢ . تقييم النتائج Evaluation of Results

لمعرفة مدى صلاحية ونجاح تطبيق الطريقة المقترحة للأقطاب المصنعة DP -PMA+DBP و DP - AR+DBP على المستحضرات الصيدلانية تم استعمال الاختبار الإحصائي، اختبار t والاختبار F وتم حساب الميل ومعامل الارتباط ونقطة التقاطع والنسب الخطية والنتائج موضحة بالجدول رقم (٢-١١).

الجدول رقم (٢-١١) تقييم النتائج للأقطاب المصنعة

نوع القطب	الميل b	التقاطع a	معامل الارتباط r	t المحسوبة	t الجدولية عند حدود ثقة ٩٥ %	F المحسوبة	F الجدولية عند حدود ثقة ٩٥ %
DP - PMA+DBP	٢٩.٩	٣٤٠.٣	0.996٠	0.4381	٢.٣١	1.60	6.39
DP - AR+DBP	٢٩.٤	٢٠٩.٨	0.99٧٣	0.9071	٢.٣١	1.25	6.39

ودلت النتائج للقطب DP -PMA+DBP ان قيمة $t = 0.4381$ المحسوبة هي أقل من قيمة $t = ٢.٣١$ الجدولية ، وان قيمة $t = 0.9071$ للقطب DP -AR+DBP كانت أقل من قيمة $t = ٢.٣١$ الجدولية مستوى ثقة ٩٥ % مما دل على نجاح الطريقة للأقطاب المصنعة . وللمقارنة بين مصداقية طريقة الإضافات القياسية والطريقة المقترحة عند $n = 4$ عدد القراءات لكلا الطريقتين القياسية والمقترحة أجري اختبار F لمعرفة فيما اذا كان هنالك أي فرق معنوي بين نتائج الطريقتين وجد أن قيمة F التجريبية للقطب DP -PMA+DBP و قيمة F التجريبية للقطب DP -AR+DBP أقل من القيمة الجدولية 6.39 عند نفس مستوى الثقة 95 % وبذلك فلا يوجد فرق معنوي بين الطريقتين القياسية والمقترحة .

Conclusions

٢ . ١ . ٤ - الاستنتاجات

تضمن الجزء الأول من الفصل الثاني صناعة قطب غشائي انتقائي مؤلف من مادة فعالة كهربائياً ناتجة من تفاعل DP مع PMA أو AR بوجود DBPH كمادة ملدنة و PVC كمادة سائدة وقد حقق القطب DP-AR-DBPH مدى استجابة خطية 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وبانحدار مساوٍ لـ 29.4mv/decade وبمعامل ارتباط 0.9970 وحد كشف 8.88×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-2} مولاري عند $20-30$ م° ودالة حامضية من $4.5-6.5$ وقد بلغ عمر القطب 34 يوماً، في حين حقق القطب DP-PMA-DBPH مدى استجابة خطية 10^{-5} - 10^{-1} وبانحدار مساوٍ لـ 29.9 mv/decade وبمعامل ارتباط 0.9960 وحد كشف 6.8×10^{-8} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-4} مولاري عند $20-30$ م° ودالة حامضية من $4.5-6.5$ وقد بلغ عمر القطب 40 يوماً وقد اثبت أن هذه الطريقة الجديدة هي ذات دقة عالية وتم تطبيقها على المستحضر الدوائي حبوب الالريمين بنجاح .

الفصل الثاني

الجزء الثاني

بناء أقطاب غشائية انتقائية أيونية لتقدير
عقار فنيل فرين هيدروكلوريد

*Construction of Ion Selective
Membrane Electrode for
Determination of Phenylephrine
Hydrochloride*

Ion Selective Electrodes

٢.٢. الإقطاب الانتقائية الايونية

١.٢.٢. المواد وطرائق العمل

Apparatus used

١.١.٢.٢. الاجهزة المستعملة

استعملت الاجهزة المستعملة نفسها في الجزء الاول من هذا الفصل في الفقرة (١.١.٢.٢).

Chemicals Used

٢.١.٢.٢. المواد الكيميائية المستعملة

استعملت مواد كيميائية على درجة عالية من النقاوة حسب ما هو مبين في الفصل الثاني في الجدول (٢-٢).

Preparation of Solutions

٣.١.٢.٢. تحضير المحاليل

١- محلول المادة الدوائية لعقار فنيل فرين هيدروكلوريد Phenylephrine Hydrochloride 10^{-1} مولاري .

حضر محلول المادة القياسية لعقار PEH بتركيز 10^{-1} مولاري من إذابة 2.037 غرام في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل واكمل بالماء المقطر اللأأيوني إلى العلامة وحضرت المحاليل الأخرى (10^{-5} - 10^{-2}) مولاري عن طريق التخفيف بالماء المقطر اللأأيوني

2- تحضير معقدي المادة الدوائية PE مع محلولي PMA أو AR .

حُضِر كل معقد بإضافة 20 مل من محلول المادة الدوائية PEH مع ١٠ مل من محلول PMA أو AR وبنفس التركيز 10^{-1} مولاري مع التحريك المستمر فتكون راسب أخضر للـ PE- PMA و بنفسجي باهت للـ PE-AR على التوالي ثم رُشِح الراسب وغسل عدة مرات بالماء المقطر اللأأيوني وترك مدة يومين في درجة حرارة المختبر لحين الجفاف .

3- محلول مستحضر شراب التوسيرام Tussiram 5 mg .

تم نقل ٤٠.٧٥ مللتر من هذا المستحضر (يحتوي كل ١.٠ مللتر على ٥ mg من مادة PE) إنتاج الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية - سامراء الى قنينة حجمية سعة ١٠٠ مللتر وذلك باستعمال ماصة مدرجة ومن ثم أكمل الحجم بالماء المقطر اللأأيوني الى حد العلامة، فكان الناتج محلولاً يحتوي على PE بتركيز 10^{-2} مولاري وحضر منه التركيز 10^{-3} مولاري بالتخفيف بالماء المقطر اللأأيوني .

٤.١.٢.٢ تصنيع قطب الغشاء الانتقائي لعقار الـPE-PMA أو PE-AR بوجود المادة الملدنة DBP Construction of Selective Membrane Electrode for PE-PMA or PE-AR With DBPH as Plasticizer

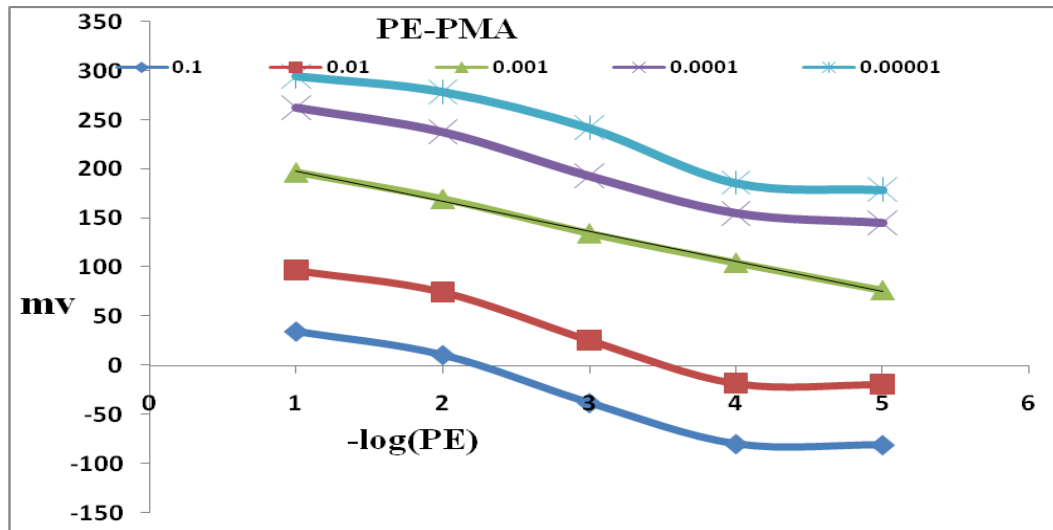
١-٤-١-٢-٢ تصنيع الغشاء

تم تصنيع وتركيب الغشاء الانتقائي حسب ما هو موصوف في الفصل الثاني الفقرة (1.4.1.1.2) والشكل (١.٢) يوضح عملية تركيب الغشاء للقطب والشكل (A.٢.٢)، (B.٢.٢) يوضح تركيب الدائرة الكهربائية .

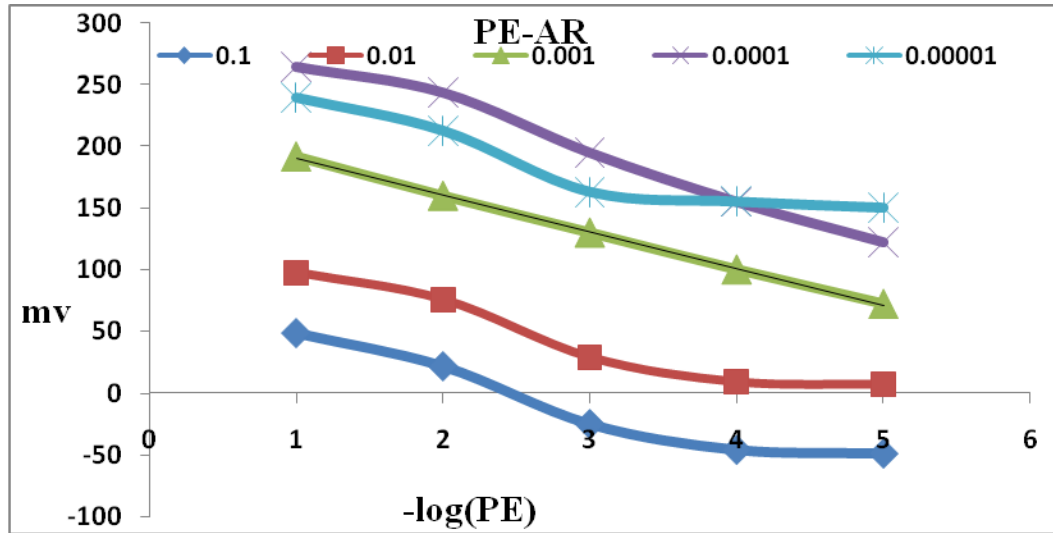
٢.٢.٢. القياسات الجهدية للأقطاب المصنوعة PE-PMA-DBP و PE - AR- DBP . ١- دراسة تأثير تركيز محلول الملء الداخلي

Effect of Internal Solution Concentration

غُمر قطب PE -PMA-DBPH أو PE-AR-DBPH الممتلئ إلى ثلثيه بمحلول الملء ويوضع مع قطب الكالوميل في بيكر زجاجي سعة ٢٠ ملتر ، اذ تم تغيير تركيز محلول الملء الداخلي من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وتم غسل القطب بشكل جيد وبمحلول الملء الجديد كل مرة ، وسجل فرق الجهد للمحاليل الدوائية الخارجية بتراكيز من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري لكل محلول ملء داخلي ورسم مقابل تركيز المحاليل والنتائج مبينة في الشكلين (A-١٠-٢) و (B-١٠-٢) والجدول (١٢-٢) .



الشكل (A-١٠-٢) تأثير محلول الملء الخارجي في استجابة قطب PE-PMA-DBPH



الشكل (B-١٠-٢) تأثير محلول الملئ الخارجي في استجابة قطب PE- AR -DBPH

ان التراكيز التي هي أقل من 10^{-5} مولاري لم تظهر أي استجابة خطية (non-linear) وبالتالي أهملت بالتجارب اللاحقة ، وكان أفضل تركيز هو 10^{-3} مولاري والذي اختير كمحلول ملء داخلي لكلا القطبين لإجراء التجارب اللاحقة والذي يعطي أفضل استجابة نرنستية وهذا التركيز يعطي أفضل قيمة تجريبية للانحدار والمقاربة للقيمة النظرية 29.58 mv/decade للأيون ثنائي الشحنة ويعطي افضل قيمة لمعامل الارتباط حسب ما هو مبين في الجدول (٢-١٢) أما تراكيز المحاليل الداخلية الاخرى فأعطت استجابة نيرنستية غير مقبولة ولكلا القطبين بسبب عدم قدرة ايونات المحلول الداخلي على إعطاء فرق جهد ملائم بين حد الغشاء الخارجي والحد الداخلي للقطب .

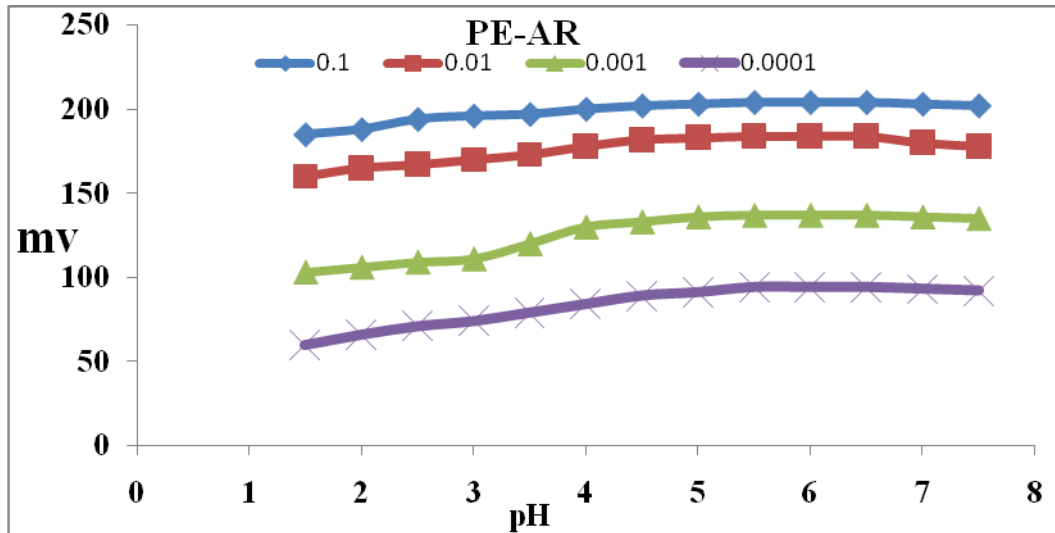
جدول (٢-١٢) تأثير تركيز محلول الملى الداخلي

PE-AR-DBPH						PE-PMA-DBPH					
التركيز مول/لتر	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	التركيز مول/لتر	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
الميل mv decade	26.4	24.9	30	37.5	23.8	الميل mv decade	32.3	32.5	30.5	31.9	32.5
معامل الارتباط	0.9230	0.9170	0.9990	0.9880	0.8830	معامل الارتباط	0.9420	0.9420	0.9980	0.9680	0.9500

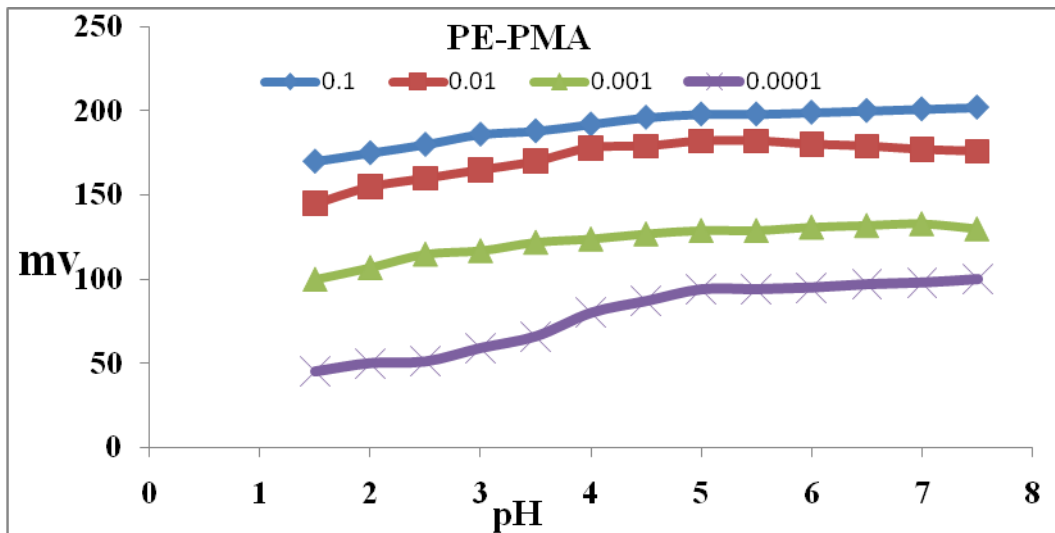
Effect of pH

٢- دراسة تأثير الدالة الحامضية

دُرس مدى الدالة الحامضية الذي يعمل به القطب عن طريق تعيين استجابة القطب (جهد القطب) مع مديات مختلفة من الدالة الحامضية للوصول الى مدى الدالة الحامضية الذي يعطي القطب ميلا نيرنستيا مقبولا نظرياً و دراسة تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطبي PE -PMA-DBPH أو قطب PE-AR-DBPH ولسلسلة من أفداح زجاجية سعة ٢٠ مللتر من محاليل منفصلة باستعمال محلول مليء داخلي ١٠⁻³ مولاري لسلسلة تراكيز المحلول الخارجي من العقار (١٠^{-٤} - ١٠^{-١}) مولاري اذ غمر القطب مع قطب الكالوميل بعد تغير قيمة الدالة الحامضية لمديات من 1-7.5 باستعمال حامض HCl بتركيز ١٠^{-١} مولاري وهيدروكسيد الصوديوم تركيزه ١٠^{-١} مولاري اذ سجل فرق الجهد للقطب ورسم مقابل الدالة الحامضية . ووجد أن أفضل دالة حامضية يمكن أن يعمل بها كلا القطبين هي بمدى (5-6) ، وكما هو مبين في الشكلين (A-11-٢) و(B-11-٢) ولقد أهملت قيم الدالة الحامضية العالية بسبب تلبد الغشاء عند استعمال NaOH بتركيز ١٠^{-١} مولاري فيكون راسب أبيض مع العقار مع إعطاء قيم جهديه غير منتظمة والسبب هو حدوث الخطأ القلوي . إن الانحراف الحاصل في جهد القطب عند الدالة الحامضية الواطئة والعالية ربما يعزى الى تداخل البروتون H⁺ مع ايون القطب في قيم pH (المحاليل الحامضية) والهيدروكسيل OH⁻ في الوسط القاعدي مما يؤدي الى تفكك المعقد الموجود داخل الغشاء.



الشكل (A-11-2) تأثير الدالة الحامضية في استجابة القطب PE- AR -DBPH



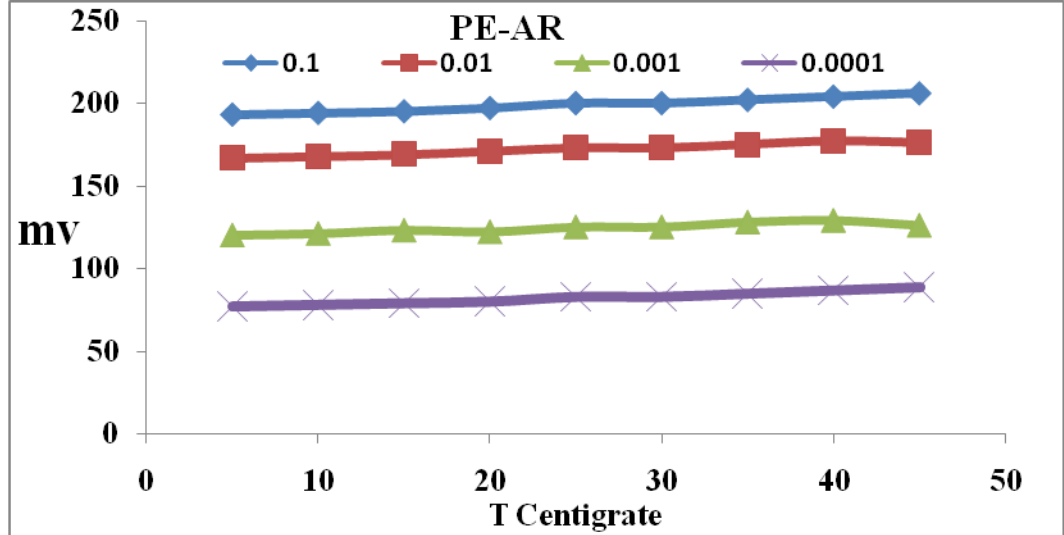
الشكل (B-11-2) تأثير الدالة الحامضية في استجابة القطب PE- PMA -DBPH

Effect of Temperature

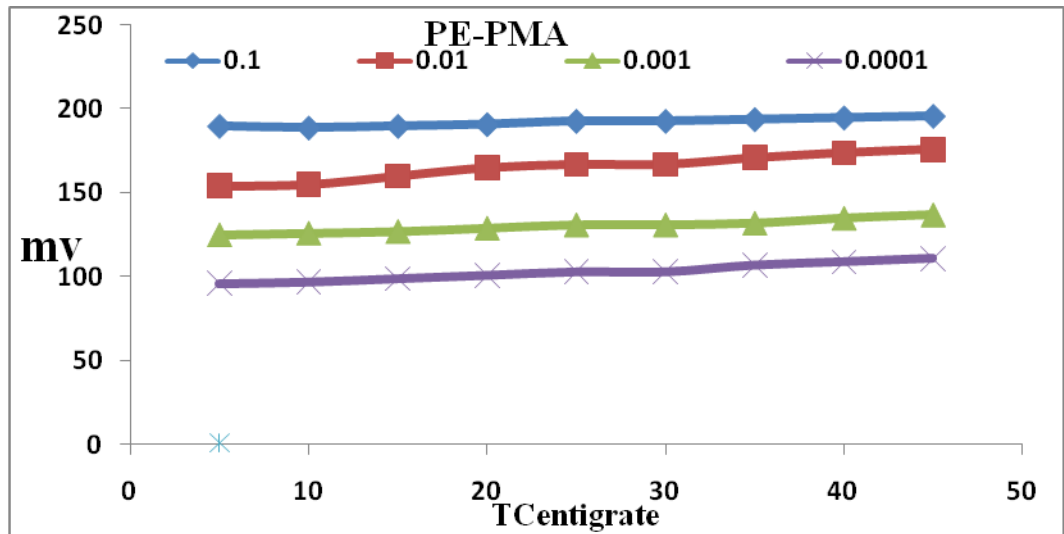
٣- دراسة تأثير درجة الحرارة

قيس تغير الجهد بتغير درجة حرارة المحلول باستعمال حمام مائي من 5 م° - 45 م° وللتراكيز 10^{-1} - 10^{-4} مولاري ورسمت العلاقة بين درجة الحرارة مع فرق الجهد المقاس ووجد ان أفضل درجة حرارة مئوية يعمل عندها القطبان كانت بين 25-30 م° والتي استعملت في التجارب اللاحقة والنتائج مبينة في الشكلين (A-12-2) و (B-12-2) ويلاحظ ارتفاع قليل في قيم فرق الجهد عند درجات حرارة أعلى يمكن أن يعزى إلى زيادة حركة جزيئات محلول العقار داخل وخارج القطب إضافة إلى زيادة المساحة السطحية لغشاء القطب المصنع وتم إهمال درجة الحرارة التي هي

أقل من ٥ م وذلك لانجماد المحلول اذ عند درجة حرارة ٤ م تحدث ظاهرة شذوذ الماء فيأخذ سطح المحلول بالانجماد مانعا القطب من أداء عمله مما يجعل قياس فرق الجهد للمحلول عند درجة حرارة أقل من ٥ م غير ممكنة .



الشكل (٢-١٢-أ) تأثير درجة الحرارة في استجابة القطب PE- AR –DBPH



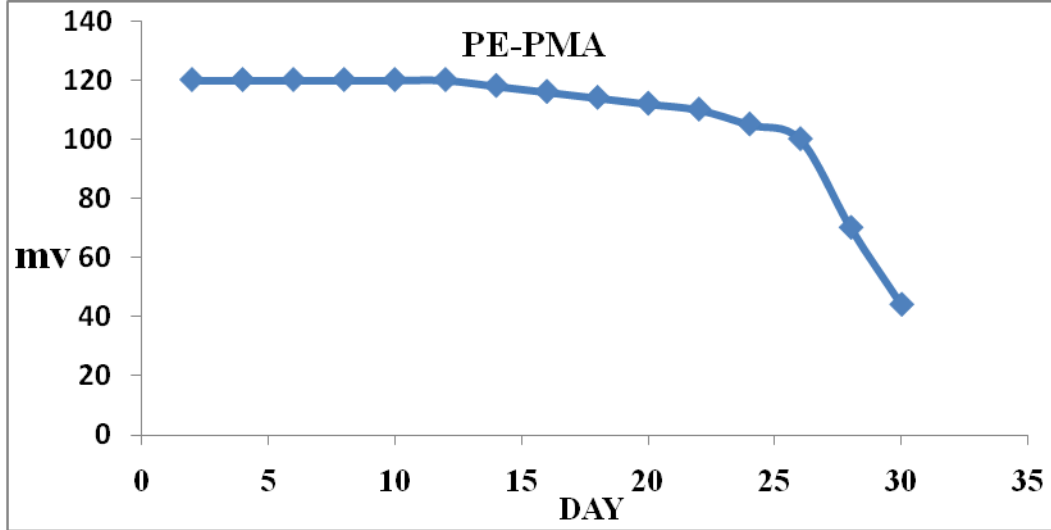
الشكل (٢-١٢-ب) تأثير درجة الحرارة في استجابة القطب PE- PMA –DBPH

Life of Electrode

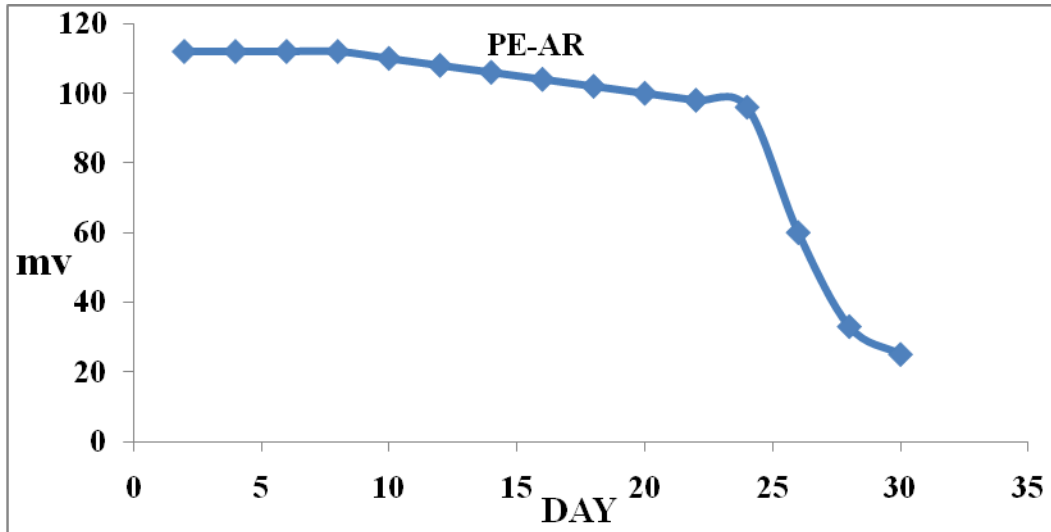
٤- العمر الزمني للقطب

تم تقدير عمر القطب من خلال تسجيل فرق الجهد باستعمال محلول العقار القياسي بتركيز 10^{-4} مولاري في كل يوم وقد كان العمر الزمني للقطب PE-PMA-DBP بحدود ستة وعشرين يوماً و اربعة وعشرين يوماً لقطب PE-AR-DBP وبعدها اظهر القطبان انحرافاً سالباً و يقاس عمر القطب اعتماداً على قدرته على اعطاء منحنى معايرة ذي انحدار قريب من قيمة

الانحدار المحسوبة نظرياً من معادلة نيرنست أو مطابق لها وقد يعود السبب في انتهاء عمر القطب عموماً إلى تسرب محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) من الطبقة البوليمرية والنتائج مبينة في الشكلين (A-١٣-٢) و (B-١٣-٢) .



الشكل (A-١٣-٢) العمر الزمني للقطب PE- PMA –DBPH

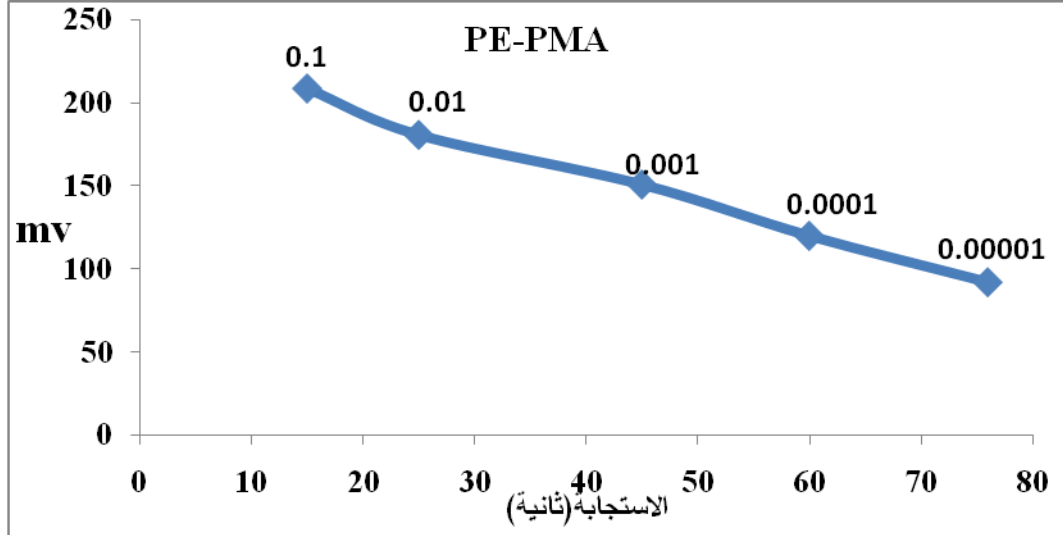


الشكل (B-١٣-٢) العمر الزمني للقطب PE- AR –DBPH

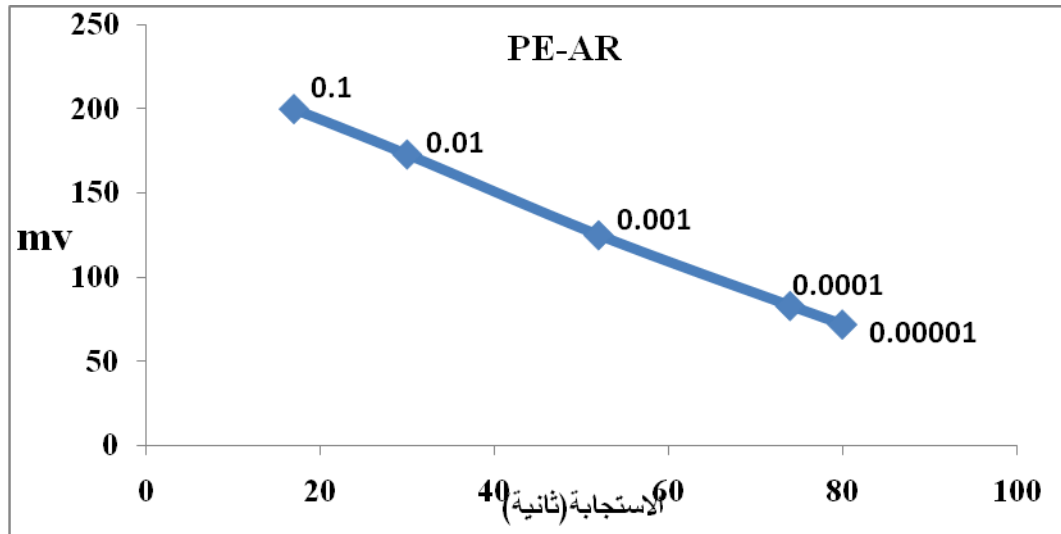
٥- دراسة زمن استجابة القطب Response time of electrode

حدد زمن استجابة القطبين المذكورين بعد تثبيت الظروف المثلى من دالة حامضية ودرجة حرارة والتي تم شرحها سابقاً في الفقرة (٣,٢) وبعد تحريك المحلول باستعمال محرك مغناطيسي وبسرعة ثابتة على طول المدة الزمنية للقياس اذ تعمل حركة المحلول على تجانس توزيع الايونات على سطح الغشاء فقد تراوحت بين 15-76 ثانية للتراكيز من 10^{-1} - 10^{-2} مولاري للقطب PE-PMA-DBPH

وبين 17-80 ثانية لتراكيز نفسها للأقطاب PE-AR-DBPH وهو زمن استجابة يقع ضمن الحدود التي يظهرها هذا النوع من الأقطاب (من دقيقة إلى دقيقتين). وكما موضح في الشكلين (A-١٤-٢) و (B-١٤-٢) إذ ثبتت قراءة الجهد للتركيز المعني إذ كان مقدار التغير في القراءة أقل من ± 1 ملي فولت من لحظة تماس أقطاب الخلية (العامل أو المرجع) للمحلول قيد الدراسة. وهناك عوامل تؤثر على زمن الاستجابة مثل تركيز المحلول القياسي وسرعة التحريك للمحلول المقاس وحجم المحلول ودرجة الحرارة.



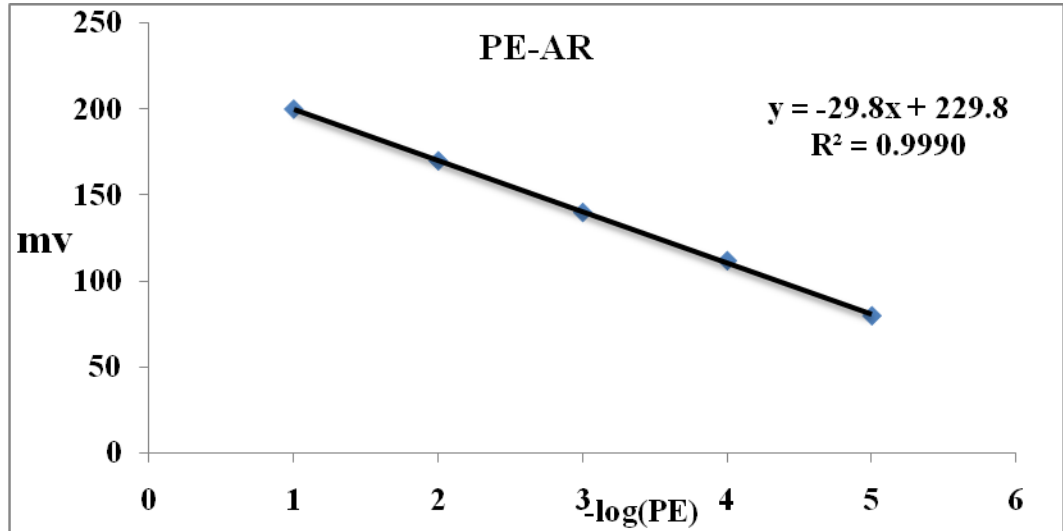
الشكل (A-١٤-٢) زمن الاستجابة للأقطاب PE- PMA –DBPH



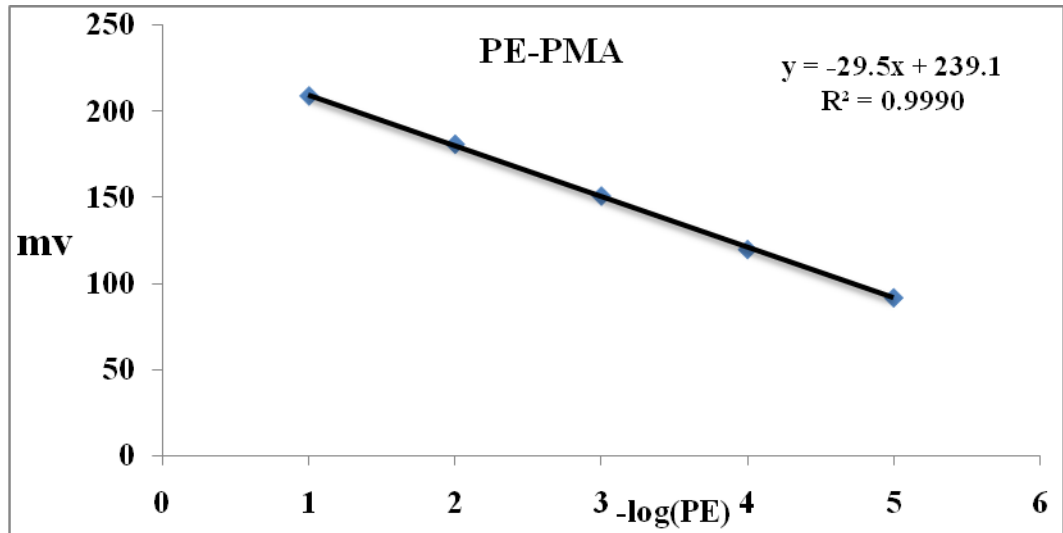
الشكل (B-١٤-٢) زمن الاستجابة للأقطاب PE- AR –DBPH

٦. المنحني القياسي Calibration Curve

بعد تحديد الظروف من تركيز محلول الملء الداخلي 10^{-3} مولاري ودرجة الحرارة 25°C والدالة الحامضية (٥-٦) ولسلسلة من بيكرات زجاجية سعة ٢٠ مل من محاليل منفصلة من محلول العقار وبتراكيز تصاعدية من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري ، غمر القطبان PE-AR- و PE-PMA –DBPH كل على انفراد مع قطب الكالوميل وقيس فرق الجهد تسع مرات لكل محلول ورسم المنحني القياسي حسب ما هو في الشكلين (A-١٥-٢) و (B-١٥-٢).



الشكل (A-١٥-٢) المنحني القياسي للقطب PE- AR -DBPH



الشكل (B-١٥-٢) المنحني القياسي للقطب PE- PMA -DBPH

يتبين من منحني المعايرة في الشكلين (A-١٥-٢) و (B-١٥-٢) أن المدى الخطي للاستجابة النرنستية لقطب PE-PMA-DBPH هو من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وقيمة معامل الارتباط 0.9990 ، إن الانحدار النرنستي الذي أعطاه القطب كان مساوياً لـ 29.5 mv/decade وان المدى الخطي للاستجابة النرنستية لقطب PE-AR-DBPH هو من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وقيمة معامل الارتباط 0.9990 ثم ان الانحدار النرنستي الذي أعطاه القطب كان مساوياً لـ 29.8 mv/decade والمقاربة للقيمة النظرية المحسوبة من معادلة نيرنست لأيون ثنائي الشحنة والمساوية لـ 29 mv/decade ، والنتائج مبينة بالجدول رقم (٢-١٣) .

الجدول (٢-١٣) المعالجة الإحصائية لنتائج منحني المعايرة للقطب المصنع

نوع القطب	تركيز العقار مولاري	استجابة القطب* (ملي فولت)	الانحراف القياسي النسبي RSD%	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	حدود الثقة عند ٩٥ %	الاستردادية %
PE-PMA-DBPH	10^{-1}	209	1.8061	209.6000	209 ± 2.8437	99.7137
	10^{-2}	181	1.7471	180.1000	181 ± 2.3821	100.4997
	10^{-3}	151	1.6556	150.6000	151 ± 1.8833	100.2656
	10^{-4}	120	1.5022	121.1000	120 ± 1.3580	99.0916
	10^{-5}	92	0.0000	91.6000	92 ± 0.0000	100.4366
PE-AR-DBPH	10^{-1}	200	0.5590	200.0000	200 ± 0.8422	100.0000
	10^{-2}	170	1.6109	170.2000	170 ± 2.0630	99.8924
	10^{-3}	140	0.7142	140.4000	140 ± 0.7533	99.7150
	10^{-4}	112	0.7732	110.6000	112 ± 0.6523	101.2658
	10^{-5}	81.11	0.8729	80.8000	81.11 ± 0.5326	100.2475

*معدل تسعة قراءات

Detection Limit

٧. حد الكشف

تم حساب حد الكشف للقطب المحضر وذلك بأخذ أدنى تركيز يتحسسه القطب مأخوذ من منحني المعايرة وقياس جهده لتسع مرات والنتائج مبينة في الجدول رقم (٢-١٤) .

الجدول (٢-١٤) نتائج حد الكشف للقطب المصنع

نوع القطب	أقل تركيز مولاري يتحسس به القطب	معدل قياس الجهد لتسعة مرات متتالية (ملي فولت)	الانحراف القياسي (s.d)	حد الكشف (مولاري)
PE-PMA-DBP	10^{-5}	92.33	1.4999	4.87×10^{-7}
PE-AR-DBPH	10^{-5}	81.11	0.6008	2.22×10^{-7}

Accuracy and Precision

٨. الدقة والتوافق

بعد رسم منحني المعايرة للقطب PE-PMA-DBPH والقطب PE-AR-DBPH تمت دراسة الدقة والتوافق لكل منهما للنتائج وذلك عن طريق قياس الجهود لتراكيز مختلفة من العقار PE تقع ضمن المدى الخطي لمنحني المعايرة ولتسع قراءات والنتائج مبينة في الجدول رقم (٢-١٥) .

الجدول (٢-١٥) دقة وتوافق النتائج للقطب المصنع

الاستردادية	95% حدود الثقة عند	الانحراف القياسي RSD% النسبي	الجهد النظري من معادلة الخط المستقيم	استجابة القطب* (ملي فولت)	تركيز العقار (مولاري)	نوع القطب
99.7522	120.80±0.8232	0.9046	121.1000	120.80	10 ⁻³	PE- PMA- DBPH
100.5567	92.11±1.0945	1.5773	91.6000	92.11	10 ⁻⁴	PE- PMA- DBPH
100.9259	141.70±2.2912	1.6193	140.4000	141.70	10 ⁻³	PE- AR- DBPH
101.6676	112.44±1.5580	1.8393	110.6000	112.44	10 ⁻⁴	PE- AR- DBPH

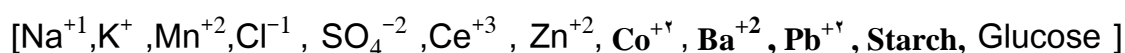
*معدل تسعة قراءات

يوضح الجدول (٢-١٥) قيم الاستردادية لقطب PE-PMA+DBPH التي تراوحت بين 99.7522 و100.5567% للتركيز المختارة من منحني المعايرة وان أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي هي 1.5773% ، اما قيم الاستردادية لقطب PE-AR+DBPH فتراوحت بين 100.9259 و101.6676% للتركيز المختارة من منحني المعايرة وان أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي للقطب هي 1.8393%

Selectivity measurement

٩. قياسات الانتقائية

تم قياس الانتقائية للاقطاب PE-DBPH مع المادة الفعالة PMA والمادة الفعالة AR بطريقة المحاليل الممزوجة ، إذ قيس جهد المحاليل الدوائية القياسية (10⁻¹ - 10⁻³) بعد تثبيت الظروف المثلى وبدون إضافة الأيون المتداخل اولا ، ثم قيس جهدها بعد إضافات معلومة من الأيون المتداخل (10⁻²) مولاري مع الاحتفاظ بالحجم النهائي للمحلول ٢٠مL وقد أظهر القطب المدروس انتقائية عالية تجاه العقار دون ان يتأثر جهده بالايونات المتداخلة المختارة ويتضح ذلك من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي اقل من واحد والمتدخلات التي تمت دراستها هي :



وحسب معامل الانتقائية بتطبيق المعادلة (10-1) والنتائج مبينة في الجدول (٢-١٦)

$$K_{i,j}^{Pot} = \frac{C_{i \min} \cdot P}{C_j \max \times 100} \dots(1-10)$$

اذ أن $K_{i,j}^{Pot}$ يمثل معامل الانتقائية للقطب الانتقائي للأيون المتداخل (J) والأيون المراد تعيينه (I)

- $C_{i \min}$ أقل تركيز متوقع للأيون المراد تحليله .
 $C_{j \max}$ هو أكبر تركيز متوقع للأيون المتداخل .
 P الخطأ النسبي المسموح به عند تحليل الأيون (i) نتيجة لتداخل الأيون (j) .

الجدول (١٦-٢) قيم معامل الانتقائية

قيم $K_{i,j}^{pot}$ معامل الانتقائية						الأيون المتداخل 10^{-2} مولاري
PE-AR-DBPH			PE-PMA-DBPH			
10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	
0.0433	0.0134	0.0023	0.0122	0.0078	0.0011	Na^{+1}
0.0398	0.0277	0.0039	-0.0343	-0.0051	0.0038	K^{+1}
0.0811	0.0288	0.0089	0.0399	0.0411	0.2456	Mn^{+2}
0.0439	0.0054	0.0038	-0.0561	-0.0130	0.0019	Zn^{+2}
-0.0152	0.0017	0.0067	-0.00100	-0.0019	0.0044	Ce^{+3}
0.0731	0.0553	0.0079	-0.0381	-0.0061	0.0028	Cl^{-1}
0.1992	0.0278	0.0054	-0.0810	-0.0061	0.0049	SO_4^{-2}
0.0592	0.0911	0.1885	0.3666	0.5220	0.0444	Co^{+2}
0.0677	0.2699	0.1228	0.6899	0.1110	0.3733	Ba^{+2}
0.1609	0.1377	0.0800	0.1155	0.6339	0.07115	Pb^{+2}
0.2330	0.8999	0.1200	0.0550	0.6088	0.3008	Starch
0.1491	-0.0905	0.3210	-0.0483	0.0091	0.0121	Glucose

Application

١٠. التطبيقات

تم تقدير عقار هيدروكلوريد الفينيل فراين في محلول شراب التوسيرام وبالطريقتين المباشرة والاضافات القياسية باستعمال القطب PE-PMA+DBP او PE-AR+DBP وكالاتي :

Direct method

١- الطريقة المباشرة

قُدِّرَ تركيز العقار في شراب التوسيرام بقياس جهد ٢٠ مل من المحلول المحضر في الفقرة (٣.٣.١.٢.٢) باستعمال قطبي الـ PE-PMA-DBPH و PE-AR-DBPH ومن منحنى المعايرة تم استخراج تركيز العقار في محلول شراب التوسيرام (٥ ملغم) والنتائج مبينة في الجدول رقم (١٧-٢) .

الجدول (١٧-٢) التطبيق بالطريقة المباشرة

الاستردادية المئوية Recovery %	الخطأ النسبي RE %	الانحراف القياسي RSD%	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	استجابة القطب (ملي فولت)	التركيز المولاري	نوع القطب
100.76	0.7599	1.1661	215.8	127.44	10^{-1}	PE-PMA- DBPH
99.6244	-0.3755	0.3812	186.4	185.70	10^{-2}	
99.2993	-0.70	0.3889	157	155.90	10^{-3}	
100.5189	0.5189	1.2191	209.8	210.90	10^{-1}	PE-AR-DBPH
100.8195	0.8195	1.8148	180.3	181.77	10^{-2}	
101.4580	1.4588	1.0333	150.8	153	10^{-3}	

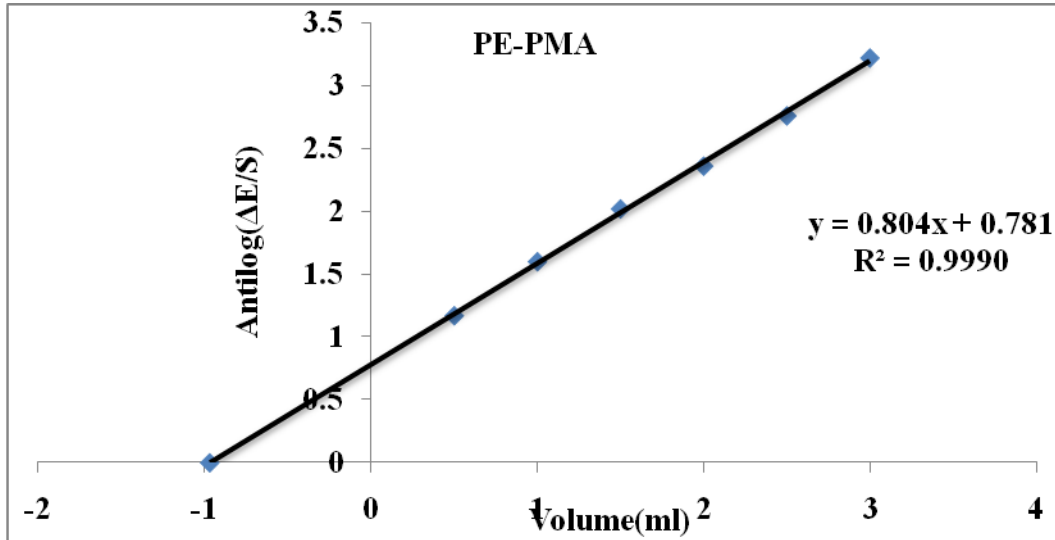
*معدل تسعة قراءات

إن قيم الاستردادية الجيدة باستعمال القطب PE-PMA-DBPH هي بحدود 100.76-99.2993 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 1.1661-0.3812 % تؤكد أن التقدير باستعمال هذا القطب هو ذو دقة وتوافق عاليين . وكذلك أن قيم الاستردادية الجيدة باستعمال القطب PE-AR-DBPH هي بحدود 101.4580-100.5189 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 1.8148-1.0333 % وتؤكد أن التقدير باستعمال هذا القطب هو ذو دقة وتوافق عاليين .

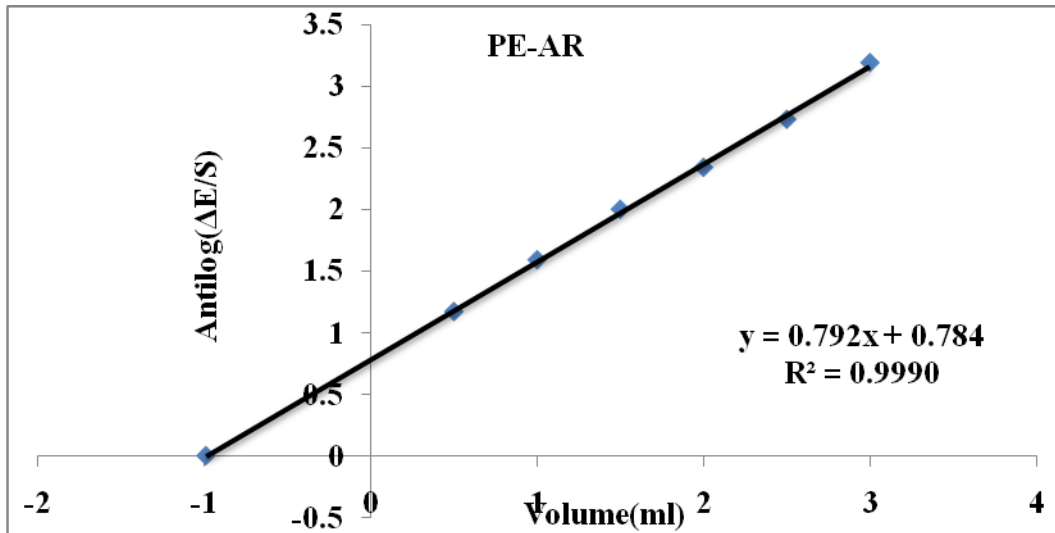
Standard Additions Method

٢- طريقة الإضافة القياسية

تم تحضير نموذج من المستحضر الصيدلاني (شراب التوسيرام) بتركيز $10^{-4} \times 1$ مولاري وذلك بسحب ١ مللتر من محلول المستحضر المحضر بتركيز 10^{-3} مولاري وأكمل حجمه إلى ١٠ مللتر بالماء المقطر اللابوني وقيس الجهد أولاً ثم قيس جهده بعد إضافات متتابعة من محلول العقار القياسي النقي بتركيز 10^{-3} مولاري بأحجام من ٠.٥-٣ مللتر، وبأتابع الظروف المثلى رسمت الـ $\text{Antilog}(\Delta E/S)$ مقابل حجم العقار المضاف واستخرج تركيز العقار المدروس في محلول مستحضر شراب التوسيرام، والنتائج مبينة في الشكلين (A-١٦-٢) و(B-١٦-٢) والجدول رقم (١٨-٢) .



الشكل (A-١٦-٢) منحنى الإضافة القياسية لتقدير عقار PE في شراب التوسيرام باستعمال القطب PE -PMA-DBPH



الشكل (B-١٦-٢) منحنى الإضافة القياسية لتقدير عقار PE في شراب التوسيرام باستعمال القطب PE-AR-DBPH

بالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما $y = 0$ فإن $x = 0.9714$ لقطب PE-PMA-DBPH و $x = 0.9899$ لقطب PE-AR-DBPH ، وهي تمثل حجم المحلول القياسي Vs بتركيز $10^{-3} \times 1$ مولاري، وباستعمال العلاقة :

$$C V = V_s X$$

إذ إن \therefore

C = تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب)

V = حجم محلول مستحضر شراب التوسيرام = 10 مل

X = تركيز المحلول القياسي للمادة الدوائية النقية المضافة = $10^{-3} \times 1$ مولاري

$V_s =$ حجم المحلول القياسي للعقار .

الجدول (٢-١٨) التطبيقات باستعمال طريقة الإضافات القياسية

نوع القطب	التركيز (المدروس) (مولاري)	التركيز (الملاحظ) (مولاري)	الاستردادية %	الخطأ النسبي %
PE -PMA+DBPH	0.0001	0.00009714	97.14	2.9442
PE -AR+DBPH	0.0001	0.00009899	98.99	1.0203

يوضح الجدول رقم (٢-١٨) قيم الاستردادية لتركيز هيدروكلوريد الفينيل فراين باستعمال القطبين بعد التطبيق على المستحضر الصيدلاني شراب التوسيرام .
ومن خلال هذه النتائج الجيدة لقيم الاستردادية والخطأ النسبي نستدل على إن الأقطاب المصنعة والمستعملة في تقدير هيدروكلوريد الفينيل فراين في المستحضر الصيدلاني شراب التوسيرام هي أقطاب تعطي نتائج بدقة جيدة .

٣.٢.٢ . تقييم النتائج Evaluation of Results

لمعرفة مدى صلاحية ونجاح تطبيق الطريقة المقترحة للأقطاب المصنعة PE -PMA+DBP و PE -AR+DBP على المستحضرات الصيدلانية تم استعمال الاختبار الإحصائي، اختبار t والاختبار F وتم حساب الميل ومعامل الارتباط ونقطة التقاطع والنسب الخطية والنتائج موضحة بالجدول رقم (٢-١٩).

الجدول رقم (٢-١٩) تقييم النتائج للأقطاب المصنعة

نوع القطب	الميل b	التقاطع a	معامل الارتباط r	t المحسوبة	t الجدولية عند حدود ثقة ٩٥%	F المحسوبة	F الجدولية عند حدود ثقة ٩٥%
PE -PMA+DBPH	٢٩.٥	٢٣٩.١	0.99٩٠	٠.٨٥٣٨	٢.٣١	1.١٤	6.39
PE -AR+DBPH	٢٩.٨	٢٢٩.٨	0.99٩٠	١.٣١٩٨	٢.٣١	1.٧٥	6.39

ودلت النتائج للقطب PE -PMA+DBP ان قيمة $t = ٠.٨٥٣٨$ المحسوبة هي أقل من قيمة $t = ٢.٣١$ الجدولية ، وان قيمة $t = ١.٣١٩٨$ للقطب PE -AR+DBP كانت أقل من قيمة $t = ٢.٣١$ الجدولية مستوى ثقة ٩٥% مما دل على نجاح الطريقة للأقطاب المصنعة . وللمقارنة بين مصداقية طريقة الإضافة القياسية والطريقة المقترحة عند $n = 4$ عدد القراءات لكلتا الطريقتين القياسية والمقترحة

أجري اختبار F لمعرفة فيما اذا كان هنالك أي فرق معنوي بين نتائج الطريقتين وجد أن قيمة F التجريبية 1.14 للقطب PE -PMA+DBP و قيمة F التجريبية 1.75 للقطب PE -AR+DBP أقل من القيمة الجدولية 6.39 عند مستوى الثقة نفسها 95 % وبذلك فلا يوجد فرق معنوي بين الطريقتين القياسية والمقترحة .

Conclusions

٢.٢.٤- الاستنتاجات

تضمن الجزء الثاني من الفصل الثاني صناعة قطب غشائي انتقائي مؤلف من مادة فعالة كهربائياً ناتجة من تفاعل PE مع PMA أو AR بوجود DBPH كمادة ملدنة و PVC كمادة سائدة وقد حقق القطب PE-AR-DBPH مدى استجابة خطية 10^{-5} - 10^{-1} وبأنحدار مساو إلى 29.8mv/decade وبمعامل ارتباط ٠.٩٩٩٠ وحد كشف 2.22×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25م° ودالة حامضية من 5-6 وقد بلغ عمر القطب 24 يوماً بينما حقق القطب DP-PMA-DBPH مدى استجابة خطية 10^{-5} - 10^{-1} وبأنحدار مساو لـ ٢٩.٥ mv/decade وبمعامل ارتباط 0.9990 وحد كشف 4.87×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25م° ودالة حامضية من 5-6 وقد بلغ عمر القطب 26 يوماً وقد اثبت أن هذه الطريقة الجديدة هي ذات دقة عالية وتم تطبيقها على المستحضر الدوائي شراب التوسيرام بنجاح .

References

1-F .Macdonald, "**Dictionary Of Pharmacological Agents**", 2nd Ed ,Chapman and Hall publishing division, New York, 113(1990).

2-**U.S. Pharmacopeia on CD-ROM**", 30th Ed. NF 25, by system simulation ltd. The stationary office, America,pp. 1965,**2931,2643,2595**, (2007).

3-**British Pharmacopeia in CD-ROM**", 5th Ed., by system simulation ltd., The stationary office, London, (2005).

4-<http://www.bizjournals.com/cincinnati/stories/2007/09/24daily52.html>.

5- A.K.Mishar ,A.Kumar and A.Mishra .," Development and Validation of UV Spectrophotometric Method For Estimation of Diphenhydramine Hydrochloride in Soft Gelatin Capsule ," **Int.J.Pharm.Sci. Res.**,Vol.1,pp.144-148,2010.

6- V.Sanna,A.T.Peana and M.D.L.Moretti,," Development of New Topical Formulations of Diphenhydramine Hydrochloride: In Vitro Diffusion and In Vivo Preliminary Studies,"**Int.J.Pharm Tec.Res.**, Vol.2, No. 1,pp.863-869, 2010.

7- S.C. Sweetman., "**Antihistamines**". **Martindale: The complete Drug Reference**, 36th ed., London, Pharmaceutical Press, pp. 577,1568,1747,453,2009.

8-<http://www.Paipharma.com/drug-class/anticholinergic-antiemetics.html>

9-<http://en.wikipedia.org/wiki/Diphenhydramine>

10-H.A.Abu-shady,S.T.Hassib , S.E.Abbas and M.A.Mohammad,,"5-Spectrophotometric Determination of Diphenhydramine Hydrochloride and Ketotifen Hydrogen Fumarate " ,**Dep. Pharma. Chem.**, Vol. 14, 2005.

11-Z. Tao., "Content Determination of Ephedrine Hydrochloride and Diphenhydramine Hydrochloride in Compound Diphenhydramine Hydrochloride and Ephedrine Hydrochloride Syrup by HPLC", **J.China Medical Herald**, Vol. 21, 2009.

12-CH.Huiyue., "Determination of Ephedrine Hydrochloride and Diphenhydramine Hydrochloride in Baichuaipeng Tablets by HPLC", **J.China Pharmacy**, Vol. 10, 2001.

- 13- H. Shujun ., "Content Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in Compound Camphor Tincture by HPLC", **J.China Medical Herald**, Vol. 28, 2009.
- 14-B.Jayalakshmi ,J. Ramesh,T.N. Kalpana and R. Vijayamirtharaj.," Analytical Method Development and Validation of Simultaneous Determination of Diphenhydramine HCL, Guaiphenesin and Bromhexine HCL in Liquid Dosage Form by RP-HPLC Technique", **J. Pharm. Res.**, Vol. 3, No.12,pp. 2868-2870,2010.
- 15-A.J.Glazko,W.A.Dill,R.M.Young,T.C.Smith and R.I.Ogilvie .," A Rapid Method For The Determination Of Diphenhydramine in Plasma," **Br. J. Clin. Pharm.**, Vol.3,pp.162-164, 1976.
- 16- W. A. Dill And A. J. Glazko.,Biochemical Studies on Diphenhydramine, Retrieved on January ,14,1949 from <http://www.jbc.org/html>.
- 17-Yu. Chunling, T. Yuhai, H. Xiaonian and W. Shijie.," Flow Injection Chemiluminescence Analysis of Diphenhydramine Hydrochloride and Chlorpheniramine Maleate ",**J. Inst. Sci. Tec.**, Vol.34, No. 5, pp. 529-536, 2006.
- 18- P .Tipparat, S.Lapanantnoppakhun, J. Jakmune and K. Grudpan.," Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in Some Single Tertiary Alkylamine Pharmaceutical Preparations By Flow Injection Spectrophotometry ", **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Vol.30, No. 1, pp. 105-112, 2002 .
- 19- D. Digregorio and J. Sherma.," Determination of The Sleep Aid Ingredients Diphenhydramine Hydrochloride and Doxylamine Succinate in Pharmaceutical Products By Quantitative HPTLC ", **J. Liquid Chromatogr.Rel. Tec.**, Vol. 22, No.10, pp. 1599-1606 ,1999.
- 20- G.Santoni, P.Mura, S.Pinzaui, P.Gratteri and E.Laporta,"Simultaneous Determination of Naphazoline and Diphenhydramine Hydrochlorides in Nasal Drops by Second-Order Derivative UV Spectroscopy",**Int. J. Pharm.**, Vol.50, No.1, pp. 75-78 ,1989.
- 21- G.M. Hanna and C. A. Lau- Cam., " Proton Magnetic Spectroscopic (PMR) Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in Dosage Forms",**J.Pharma.**, Vol. 39 ,No.12, pp. 816-818, 1984.

22- T.Hua . , " Separation and Ditermination of Diphenhydramine Hydrochloride and Ephedrine Hydrochloride by Capilla", **Chinese J. Hosp. Pharm.**, 2000.

23- S. V. Raj, S. U. Kapadia and A. P. Argekar., " Simultaneous Determination of Pseudoephedrine Hydrochloride and Diphenhydramine Hydrochloride in Cough Syrup by Gas Chromatography (GC)", **Talanta** ,Vol. 46, No.1, pp.221-225 ,1998.

٢٤-" Clarke's Analysis of Drugs and Poisons" ,3rd.,London,pharmaceutical press.Electronic version., (2003).

25-A. C. Moffat, J. V. Jackson and M.S.D. Moss,"Clarke's Isolation and Identification of Drugs",The pharmaceutical press, London,pp.893, (1986).

26-[http:// www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00276016](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00276016)

27-T. N. Al-Sabha., " Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-Aminoantipyrine and Copper (II)",**J. Anal. Environ. Chem.**, Vol.11, No. 1,pp.1-07,2010.

28- N. S. Othman and N. Th. Abdul Fatah." Spectrophotometric Determination of Phenylephrine Hydrochloride by Coupling with Diazotized 2-Aminobenzothiazole", **J. Raf. Sci.**, Vol.20 ,No.4, pp. 69- 81, 2009.

29-S. Joshi , C. Bhatia, C. S. Bal,and M. S. M. Rawat . , " Simultaneous Analysis of Phenylephrine Hydrochloride, Guaiphenesin, Ambroxol Hydrochloride, and Salbutamol (as Salbutamol Sulphate) by Use of a Validated High-Performance Liquid Chromatographic Method ", **J. Acta .Chromatogr.**, Vol.23 ,No.1,pp. 109-119,2011.

30-M. E.S. Metwally., " Chromatographic Separation and Analysis of Chlorpheniramine Maleate, Methscopolamine Nitrate and Phenylephrine Hydrochloride in Sustained Release Capsules ",**J. Chromatogra.**, Vol.50 ,No.1-2,pp.113-117,1999.

31-I. M. Palabıyık and F. Onur., " The Simultaneous Determination of Phenylephrine Hydrochloride, Paracetamol, Chlorpheniramine Maleate and Dextromethorphan Hydrobromide in Pharmaceutical Preparations ",**J. Chromatogra.**, Vol .66, No.1,pp.93-96,2007.

32- H. N. Al-kaysi and M. Sh. Salem .," Simultaneous Quantitative Determination

of Codeine Phosphate, Chlorpheniramine Maleate Phenylephrine Hydrochloride and Acetaminophen in Pharmaceutical Dosage Forms Using Thin Layer Chromatography Densitometry", **J. Analytical Letters.**, Vol.19, No.7-8,2000.

33- A. S.Maybodi , S. K. H. N.Darzi, and H. Ilkhani., " A New Sensor for Determination of Paracetamol, Phenylephrine Hydrochloride and Chlorpheniramine Maleate in Pharmaceutical Samples Using Nickel Phosphate Nanoparticles Modified Carbon Past Electrode", **Anal. Bioanal. Electrochem.**, Vol. 3, No.2, pp.134-145,2011.

34- S. F.Souverain, L. Vernez, Ch. Weber, and P .Bonnabry., " Use of Capillary Electrophoresis Coupled to UV Detection for a Simple and Rapid Analysis of Pharmaceutical Formulations in a Quality Control Laboratory in a Hospital Pharmacy", **J. EJHP Sci.**, Vol.15, No.3, pp.53-60,2009.

35- A. Marín and C. Barbas., " LC/MS for the Degradation Profiling of Cough–Cold Products Under Forced Conditions", **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Vol.35, pp.1035-1045,2004.

36- J. M. L. Gallego and J. P. Arroyo., " Determination of Prednisolone, Naphazoline, and Phenylephrine in Local Pharmaceutical Preparations by Micellar Electrokinetic Chromatography", **J. Sep. Sci.**, Vol.26, pp.947-952,2003.

37- N. A. Al-Arfaj, " Flow-Injection Chemiluminescent Determination of Metoclopramide Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations and Biological Fluids Using the $[\text{Ru}(\text{dipy})_3^{2+}]$ –Permanganate System" , **Talanta.**, Vol.62, pp. 255–263,2004 .

38- S. Fan, Z. Wu, L. Zhang and C. Lv , "Chemiluminescence Determination of Metoclopramide ", **J. Anal. letters.** , Vol.35, No.9, pp.1479-1489,2002.

39- Ö. Guzel and A. Salman, " Spectrophotometric Determination of Drugs Having Primary Amine Group With p-Dimethylaminocinnamaldehyde", **Turk. J. Pharm. Sci.**, Vol.4 ,No.1 , pp.31 - 39 ,2007.

40- S.A. Patel, C.N. Patel, and M.M. Patel, " Visible Spectrophotometric Methods For The Estimation of Metoclopramide Hydrochloride in Tablets", **J. Pharm. Sci.**, Vol.68, No.3, pp.397-399,2006 .

41- F. Guyon, C. Delfour, C. Delattre, and J. P. Dupeyron , " Liquid-

Chromatographic Assay of Metoclopramide in Human Plasma", **J. CLIN. CHEM.**, Vol.33, No. 1, pp.190-191, 1987.

42- M. A. Radwan , " Determination of Metoclopramide in Serum by HPLC Assay and Its Application to Pharmacokinetic Study in Rat ", **J. Anal. Letters .**, Vol.31 ,No.14, pp.2397-2410 ,1998.

43- B. J. Shields and J. J. Mackichan , " High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Metoclopramide in Plasma", **J. Liq. Chromatogr. Rel. Tec.**, Vol. 13, No.13, pp.2643-2659 ,1990 .

44- G. Shubhangee , K. Manish, N. Swapnil, P. Sheetal and N. Harshal .," RPHPLC Method for The Simultaneous Determination of Metoclopramide Hydrochloride and Paracetamol in Tablet Dosage Form", **Int. J. Pharma . Life Sci.**, Vol.1, No.3, pp.127-132, 2010.

45- F. Faridbod, M. R. Ganjali, S. Labbafi, R. Dinarvand, S. Riahi, and P. Norouzi,," A New Metoclopramide Potentiometric Membrane Sensor for Analysis in Pharmaceutical Formulation and Urine: Concerns to Theoretical Study", **J. Electrochem. Sci.**, Vol., 4, pp. 772 – 786, 2009.

46- G. M. Hanna and C. A. Lau- cam, "Summary Drug Development and Industrial Pharmacy", Vol.17 ,No.7, pp. 975-984, 1991.

47- T.N. Al- Sabha and I.A. Al- Hamody, " Selective Spectrophotometric Determination of Some Primary Amines Using 2, 4-Dinitrofluorobenzene Reagent", **Nat. J. Chem.**, Vol.24, pp. 561- 570, 2006.

48- R. Bhushan, D. Gupta, and A. Jain, " TLC Supplemented by UV Spectrophotometry Compared with HPLC For Separation and Determination of Some Antidiabetic Drugs in Pharmaceutical Preparations ", **J. Plan. Chromatogr - Modern TLC .**, Vol.19, No.110, pp.288-296 ,2006 .

49- S. Havele and S. Dhaneshwar, " Estimation of Metformin in Bulk Drug and in Formulation by HPTLC", **J. Nanomedic. Nanotechnol.**, Vol.1, No.1, 2010.

50- Z. Wang, Z. Zhang, Z. Fu, W. Luo, and X. Zhang, " Sensitive Flow-Injection Chemiluminescence Determination of Metformin Based on *N*-Bromosuccinimide-fluorescein System ", **J. Anal. Letters .**, Vol.36, No.12, pp.2683-2697, 2003.

- 51- K. L. Marques, J. L. M. Santos and J. L. F. C. Lima .," A catalytic Multi-Pumping Flow System for The Chemiluminometric Determination of Metformin ",**J. Anal and Bioanal. Chem.** ,Vol.382, No.2,pp. 452-457,2010.
- 52- S. Aburuz, J. Millership , and J. Mcelnay .," Determination of Metformin in Plasma Using a New Ion Pair Solid Phase Extraction Technique and Ion Pair Liquid Chromatography",**J. Clinical and Practice Research Group .** , Vol. 97 ,2003.
- 53- F. S. Bandarkar and I. S. Khattab ,," Simultaneous Estimation of Glibenclamide, Gliclazide, and Metformin Hydrochloride From Bulk and Commercial Products Using A Validated Ultra Fast Liquid Chromatography Technique", **J. Liq. Chromatogr. Rel. Tec.** ,Vol.33, No.20,pp.1814-1830,2010.
- 54- A. M. Qaisi , M. F.Tutunji , and C. A.Sahouri .," Determination of Metformin in Human Plasma Using Normal Phase High Performance Liquid Chromatography",**J. Saudi Pharm.**, Vol.14, No.2,pp.108-114,2006.
- 55- S. Alexandar, R. Diwedi,and M. Chandrasekar .," A RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Metformin and Pioglitazone in Pharmaceutical Formulation ", **Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.**, Vol.1, No.4,pp.858-866,2010.
- 56- K. Fatema, Md. Z. Rahman, T. Haque,M. A. Azad and M. S. Reza ., " Development and Validation of a Simple Method for Simultaneous Estimation of Metformin Hydrochloride and Gliclazide in Tablets by using Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography",**J. Pharm. Sci.** ,Vol.9, No.2,pp. 83-89, 2010.
- 57- H. Salem., " Determination of Metformin Hydrochloride and Glyburide in an Antihyperglycemic Binary Mixture Using High-Performance Liquid Chromatographic-UV and Spectrometric Methods", **J. AOAC INT.**, Vol.93, No.1,pp. 133-140,2010.
- 58-R.p.Deepa, J.p.Laxmanbhai ,M.P.Madhabhai ,and B.P.Advaita," Simultaneous Estimation of Glimpiride,Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride by Derivative Spectrophotometry Method" ,**Int.Res.J.Pharm.** ,Vol.2, No.3,pp.111-114,2011 .
- 59- K. P. Dadhania , P. A. Nadpara ,and Y. K. Agrawal," Development and

Validation Of Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Gliclazide and Metformin Hydrochloride in Bulk and Tablet Dosage Form By Simultaneous Equation Method ",**Int.J.Pharm.Sci.Res.**, Vol. 2, No.6 ,pp. 1559-1563 ,2011 .

60- H.H. Gadape and K.S. Parikh," Quantitative Determination and Validation of Metformin Hydrochloride in Pharmaceutical Using Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy",**J. Chem.** ,Vol.8, No.2,pp.767-781,2011 .

61- V. S. Bagotsky., " **Fundamentals of Electrochemistry** " ,2nd Ed., John Wiley and Sons, New Jersey ,pp.694,402, (2006).

62- J. Koryta,"Ion Selective Electrodes",**J. Ann. Rev. Mater. Sci.**, Vol.16,pp.13-27,1986.

63- E. Pungor, "The New Theory of Ion-Selective Electrodes", **Sensors.**, Vol.1,pp.1-12,2001.

64-" How Ion – Selective Electrodes Work"., Retrieved on Jan,19,2005,from <http://www.nico2000.net>.

65-K.L.Cheng .,"Comments on E.Pungor ,The New Theory of Ion Selective Electrodes" ,**Sensors**,Vol.4,pp.14-15,2004 .

66- E. Pungor, "Working Mechanism of Ion-Selective Electrodes",**Pure & Appl. Chem.**, Vol. 64, No. 4, pp. 503-507,1992.

٦٧- [http: // Ion Selective Electrodes – Wikipedia, the free encyclopedia](http://Ion Selective Electrodes – Wikipedia, the free encyclopedia). Mht

68- E. Pretsch .," The New Wave of Potentiometric Ion Sensors",**J. Chim.**, Vol.55, No.10,pp.875-878 ,2001.

69- [http: // www. answers. Com /tonic/ ion – selective – membranes – and – Electrodes](http://www.answers.com/tonic/ion-selective-membranes-and-Electrodes).

70- G. B. Levy," Determination of Sodium with Ion-Selective Electrodes ",**Clin. Chem.**, Vol.27, No.8,pp.1435-1438 ,1981.

71- D.A. Skoog and D.M.West.; "**Principles of Instrumental Analysis**", 2nd Ed., Saunders college publishing, Philadelphia,539, (1980).

- 72- <http://www.severntrentservices.com> / ion selective Electrode .
- 73- <http://www.nico> 2000.net; "Beginner Guide to Ion selective Measurement" , Chapter4 (2005)
- 74- <http://www.chembio.uoguelph.ca/educmat/chem7234/Sensors.pdf>
- 75- A. J. Bard and L. R. Faulkner .," **Electrochemical Methods** " , 2nd Ed., Wiley & Sons,Austin,pp.74 (2001).
- 76- D.A. Skoog, F.J. Holler, and T.A.Nieman,; "**Principles of Instrumental Analysis**", 4th Ed., Saunders college publishing, Florida,654, (1998).
- 77 - K. Izutsu., "**Electrochemistry in Nonaqueous Solutions** " , Wiley-Vch Verlag , Weinheim .151, (2002).
- 78-P.Patnaik., "**Deans Analytical Chemistry Handbook**" , McGraw-Hill,USA ,(2004).
- 79- <http://www.chemistry.Nmsu.edu/Instrumentation/IS-electrode.html>.
- 80-D. Harvey., "**Modern Analytical Chemistry**", McGraw-Hill,USA,482,(2000) .
- 81-E.M.Gross,R.S.Kelly and M.Cannon.,Analytical Electrochemistry :Potentiometry, Retrieved on2011 from <http://www.grossmont.edu/dianavance/Web%20Page/Chemistry%20142/Lab%20Experiments/Spring.pdf>
- 82- J. Koryta, W. Dvorak, and L. Kavan, "**Principles of Electrochemistry** ",2nd Ed., Wiley & Sons, Chichester,425,(1993) .
- 83- D.A. Skoog, D.M. West,F.J.Holler ,and S.R.Crouch; "**Fundamentals of Analytical Chemistry**", 8th Ed. Brooks/Cole- Thomson Learning, Belmont, 610, (2004).
- 84-"Ion Selective Electrodes : Potentiometric Sensors"., Retrieved on April , 2, 2005 from <http://www.chembio.uoguelph.ca/educmat/chem7234/sensors.pdf>
- 85- C. M. A. Brett and A. M. O. Brett., "**Electrochemistry Principles, Methods, and Applications** ", Oxford University Press Inc., New York

,294,(1993).

86- W. R. Hliwa., **Clinical Instrumentation Refresher Series: Ion Selective Electrodes**, Revised June 1998 from <http://www.medtechnet.com>

87-K.Stulik,C.Amatore,K.Holub,V.Marecek and W.Kutner .,"Microelectrodes .Definition ,Characterization ,and Applications",**Pure Appl.Chem.**, Vol.72,No.8,pp.1483-1492,2000 .

88- E.Bakker.,"Electrochemical Sensors",**Anal.Chem.** ,Vol.76,pp.3285-3298,2004.

89- F. Faridbod , M. R. Ganjali, R. Dinarvand and P. Norouzi .," Developments in the Field of Conducting and Non-conducting Polymer Based Potentiometric Membrane Sensors for Ions Over the Past Decade", **Sensors** ,Vol.8,pp.2331-2412 ,2008.

90- G. J. Mohr., **Materials and Polymers in Optical Sensing**, Revised 2002 from http://www.uni-jena.de/chemie/institute/pc/grummt/mohr_home.htm

91- <http://www.topac.com/ISE.html>

92- F. Faridbod , M. R. Ganjali , R. Dinarvand , P. Norouzi and S.Riahi .," Schiff's Bases and Crown Ethers as Supramolecular Sensing Materials in the Construction of Potentiometric Membrane Sensors" ,**Sensors**,Vol.8,pp,1645-1703 ,2008.

93- F. Faridbod , M. R. Ganjali , R. Dinarvand and P. Norouzi .," The Fabrication of Potentiometric Membrane Sensors and Their Applications", **African J. Biotec.** ,Vol. 6, No.25, pp. 2960-2987, 2007.

94- J. Coates.," **Encyclopedia of Analytical Chemistry**", John Wiley and Sons Ltd, Chichester, pp. 1815–1837 (2000).

95-R.M.Silverstien , F.X.Webster and D.J.Kiemle.," **Spectrometric Identification of Organic Compounds**" 7thEd., John Wiley and Sons,inc.New Yourk,pp.100,2005.

96-P.Y.Bruice.,"**Organic Chemistry**" ,^oth Ed .Pearson International Edition,inc.USA.,2008.

- 97- M. R. Ganjali , P. Norouzi, M. Rezapour , F. Faridbod and M. R. Pourjavid," Supramolecular Based Membrane Sensors", **Sensors**, Vol.6,pp.1018-1086 ,2006.
- 98- F. Faridbod , M. R. Ganjali, R. Dinarvand and P. Norouzi .," Ion Recognition: Application of Symmetric and Asymmetric Schiff Bases and Their Complexes for The Fabrication of Cationic and Anionic Membrane Sensors to Determine Ions in Real Samples",**Comb.Chem.High T.Scr.**,Vol.10,No.7,pp.527-546,2007.
- 99- N .Alizadeh,S. Ershad,H. Naeimi, H. Sharghi and M. Shamsipur.," Copper(II)-Selective Membrane Electrode Based on a Recently Synthesized Naphthol-Derivative Schiff's Base", **Fresens J. Anal. Chem.**, Vol.365,pp. 511-515,1999.
- 100- V.K. Gupta and M.J. D'Arc.," Performance Evaluation of Copper Ion Selective Electrode Based on Cyanocopolymers",**J. Sens. Actuators.**, Vol. 62,pp. 171-176,2000.
- 101- T. Poursaberi, L.Hajiagha-Babaei, M.Yousefi,S. Rouhani,M. Shamsipur,M. Kargar-Razi, A.Moghimi,H. Aghabozorg and M.R. Ganjali., " The synthesis of a New Thiophene-Derivative Schiff's Base and its use in Preparation of Copper-Ion Selective Electrodes",**Electroanalysis** , Vol.13,pp. 1513-1517 ,2001.
- 102- M.H.Mashhadizadeh,I. Sheikhshoaie.," Mercury(II) Ion-Selective Polymeric Membrane Sensor Based on a Recently Synthesized Schiff's Base " ,**Talanta**, Vol. 60,pp. 73-80 ,2003.
- 103- S. Chandra, K. Sharma, A. kumar and P. K. Tomar .," Cu(II) Selective PVC Membrane Electrode Based on Zinc Complex of Acetophenonethiosemicarbazone (ZATSC) as an Ionophore ",**J. Der Pharma Chemica** . ,Vol.2,No.6,pp. 256-266 ,2010 .
- 104-K.G.Kumar ,K.S.John and C.J.Indira .,"Achloide Ion – Selective Potentiometric Sensor Based on Apolymeric Schiff Base Complex ",**Indian J.Chem.Tec.**, Vol.13,pp.13-16 ,2006 .
- 105-N.Aslan ,A.Kenar ,O.Atakol and E.Kilic .,"Anitrate-selective electrode based on tris (2,2,2-salicylidene-imino)tri ethyl amine",**J.Anal.Sci.** ,Vol.17,2001 .

- 106- S. K. Sindhu, S. Kumar and L.R. Singh., " Fabrication of Novel Cu(II) Selective PVC Electrode and Its Estimation in Herbal Drugs", **Int. J. Pharma World Res.** ,Vol.1,No.1,2010 .
- 107- D.C. Jeong, H. K. Lee, and Seungwon Jeon., " Highly Copper(II)-Selective PVC Membrane Based on a Schiff Base Complex of N,N'-Bis-pyridin-2-ylmethylene-naphthalene-1,8-diamine as an Ionophore", **J.Bull. Korean Chem. Soc.** ,Vol.27,No. 10 ,2006.
- 108- F. Rouessac and A. Rouessac ., " **Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques**" , 2nd Ed., Wiley & Sons, Chichester,453,(2007) .
- 109- "General Terms Relevant to Ion-Selective Electrodes" .,Retrieved on April , 2, 2005 from [http://www.iupac/publication/analytical-compendium/ cha08sec 321/pdf](http://www.iupac/publication/analytical-compendium/cha08sec321/pdf).
- 110- W. Wroblewski, " Ion selective electrode " **Chemical sensors research group (CSRG)** , 1 – 4, (2005).
- 111- A.K.Jain , S.K.Srivastava , R.Singh and S.Agrawal., " Silver Selective Solid Membrane Electrode",**Anal. Chem.** , Vol.51, No.7, 1979 .
- 112- E. Bakker and E. Pretsch .," Modern Potentiometry",**J. Angew. Chem. Int. Ed.** ,Vol. 46,pp. 5660 – 5668,2007 .
- 113- Y. Umezawa, P. Buhlmann, K. Umezawa, K. Tohda,and S. Amemiya .," Potentiometric Selectivity Coefficients of Ion-Selective Electrodes" ,**Pure Appl. Chem.**, Vol.72, No. 10, pp. 1851–1856, 2000.
- 114-F.Faridbod,M.R.Ganjali ,B.Larijani ,P.Norouzi ,S.Riahi and F.S.Mirnaghi .," Lanthanide Recognition: an Asymmetric Erbium Microsensor Based on a Hydrazone Derivative",**Sensors** , Vol.7,pp.3119-3135 ,2007.
- 115- E. Bakker, E. Pretsch, and P. Buhlmann., "Selectivity of Potentiometric Ion Sensors",**Anal. Chem.** ,Vol. 72,pp. 1127-1133,2000.
- 116-H.X.Wang and M.PU. , " A Method of Determining Selectivity Coefficients Based on the Practical Slope of Ion Selective Electrodes",**Chinese Chemical**

Letters, Vol.13, No 4, pp.355-358, 2002.

117- K. Tohda, D. Drago, M. Shibata, and Y. Umezawa., "Studies on the Matched Potential Method for Determining the Selectivity Coefficients of Ion-Selective Electrodes on Neutral Ionophores: Experimental and Theoretical Verification", **J. Anal. Sci.**, Vol.17, 2001.

118- V.P.Y. Gadzekpo and G.D. Christian., "Determination of Selectivity Coefficients of Ion-Selective Electrodes by a Matched-Potential Method", **J. Anal. Chem. Acta.**, Vol.164, pp.279-282, 1984.

119- R. P. Buck and E. Lindner., "Recommendations for Nomenclature of Ion-Selective Electrodes", **Pure & Appl. Chem.**, Vol.66, No.12, pp. 2527-2536, 1994.

120- <http://www.nico2000.net>; "Beginner Guide to Ion selective Measurement", (2005).

121- D. L. Zellmer., The Fluoride Ion Selective Electrode Experiment, Revised February 15, 1999 from <http://www.csufresno.edu/chem/LLSmodel/LLSmodelSp99.html>

122- "**British pharmacopeia in CD-ROM**", 4th Ed., by system simulation ltd., The stationary office, London, pp. 1-4, (2003).

123- Internet, **A guide to Ion Selective Measurement**, (2005).

124- N.S. Nassory, S. A. Maki and B. A. Al-Phalahy., "Preparation and Potentiometric Study of Promethazine Hydrochloride Selective Electrodes and Their Use in Determining Some Drugs", **Turk J. Chem.**, Vol.32, pp. 539 – 548, 2008.

125- F. Faridbod, M. R. Ganjali, R. Dinrvand, S. Riahi, P. Norouzi, and M. B. A. Olia., "Citalopram Analysis in Formulation and Urine by a Novel Citalopram Potentiometric Membrane Sensor", **J. Food and Drug Analysis**, Vol. 17, No. 4, pp. 264-273, 2009.

126- E. Y.Z. Frag, A. M.K. Mohamed, G. G. Mohamed, and E. E. Alrahmony., "Construction and Performance Characterization of Ion Selective Electrodes for Potentiometric Determination of Ranitidine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations and Biological Fluids", **Int. J. Electrochem. Sci.**, Vol.6, pp.3508 –

3524,2011.

127- A.Erdem ,D.Ozkan ,K.Kerman and B.Meric .,"Ion –Selective Membrane Electrode for The Determination of a Novel Phenylpiperazine Antidepressant ,Nefazodone",**Turk.J .Chem.**, Vol.24,pp.353-360,2000.

128- H.Y.Aboul-enein,X.X.Sun and C.J.Sun .,"Ion Selective PVC Membrane Electrode for the Determination of Methacycline Hydrochloride in Pharmaceutical Formulation ",**Sensors .**, Vol.2,pp.424-431,2002.

129- M.R. Ganjali, Z. Memari, F. Faridbod, R. Dinarvand, and P. Norouzi .," Sm³⁺ Potentiometric Membrane Sensor as a Probe for Determination of Some Pharmaceuticals", **Electroanalysis .**, Vol.20,pp. 2663–2670 ,2008 .

130- M. Nebsen, M. K. Abd El-Rahman, A. M. El-Kosasy, M. Y. Salem, and M. G. El-Bardicy., " Miniaturized Membrane Sensors for the Determination of Orphenadrine Citrate",**J. Portugaliae Electrochimica Acta .**,Vol. 29,No.3,pp. 165-176 ,2011.

131- M. R. Ganjali, T. Razavi, F. Faridbod, S. Riahi and P. Norouzi .," Application of a New Tramadol Potentiometric Membrane Sensor as a Useful Device for Tramadol Hydrochloride Analysis in Pharmaceutical Formulation and Urine ",**J. Current Pharm. Anal.**, Vol.5,pp.28-33 ,2009 .

١٣٢- السامرائي، إيمان ذياب ، "تقدير البروميثازين والثيامين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام أقطاب غشائية انتقائية وبالطرائق الطيفية "،رسالة ماجستير ، جامعة تكريت- كلية التربية ،(٢٠٠٩).

١٣٣- البياتي ،محمد صالح ،" تقدير عقاري السيفالكسين أحادي جزيئة الماء والصوديوم سيفوناكسيم ببناء أقطاب بوليمرية انتقائية غشائية وبالطرائق الطيفية" ،رسالة ماجستير، جامعة تكريت- كلية العلوم ،(٢٠٠٩).

١٣٤- الجبوري، فدمع متعب،" طريقة مطورة لتقدير عقاري هيدروكلوريد البايريدوكسين واللايسنوبريل ببناء أقطاب بوليمرية انتقائية غشائية وبالطرائق الطيفية "،رسالة ماجستير ، جامعة تكريت- كلية التربية ،(٢٠٠٨).

١٣٥- الربيعي، أسيل شاكر،" تقدير عقاري أيزونيازيد وكبريتات الكلوروكوين باستخدام أقطاب انتقائية غشائية مصنعة وطريقة تكوين المزدوج الأيوني مع [PdI₄]⁻² "،رسالة ماجستير، جامعة تكريت، كلية

التربية، (٢٠٠٧).

١٣٦- الساعدي، أسماء سوري، "بناء ودراسة حول أقطاب بوليمرية غشائية انتقائية لتقدير الامبيسلين ثلاثي هيدرات"، رسالة ماجستير، جامعة بغداد- كلية التربية، ابن الهيثم (٢٠٠٥).

١٣٧- عبد الكريم، نغم طالب، "أقطاب أنقائية غشائية بوليمرية سائلة لمادة كلوكساسلين الصوديوم"، رسالة ماجستير، جامعة بغداد، -تربية- (2005)

138-Gany,Hiba Abd-Al Razaqq,"Construction of oxy-metazoline selective electrodes and determination of oxy-metazoline in pharmaceutical drugs",Msc thesis,University of Al nahrain ,College of Science ,2007.

١٣٩- العزاوي، ساهرة أحمد، "بناء اقطاب انتقائية غشائية لعقاري التراي برولدين هيدروكلورايد والنيكوتين امايد وتقديرهما بالطريقة الجهدية وبطريقة الامتصاص الجزيئي"، رسالة ماجستير، جامعة تكريت - كلية التربية، (٢٠٠٧) .

140- A. Caraggs; G.T. Moody and J.D.R. Thomas,PVC Matrix membrane ion-selective electrodes:construction and laboratory expermint", **J. chem. Edu.**, Vol.51,No.8,pp. 541 ,1979.