

تشكيل مسرى غشاء بلاستيكي منتقي للباراميفلين اعتماداً على الزوج الشاردي فوسفو موليبدات باميفلينيوم لتحديده ضمن المستحضرات الدوائية

الدكتور محمد معروف*

الدكتور محمود أبودان**

سليم نجاري***

(تاريخ الإيداع 28 / 8 / 2007. قبل للنشر في 13/11/2007)

□ الملخص □

استطعنا تحضير مسرى غشاء بلاستيكي لتحديد هيدروكلوريد الباميفلين Bf-HCl بالاعتماد على فوسفو موليبدات باميفلينيوم (Bf-PM) كمادة فعالة كهربائياً. وجدنا أن المسرى المنتقي للباراميفلين Bf-PM₁₀SE يتجاوب بجوار علاقة NERNST بميل مقداره $59.38\text{mV}/\Delta\text{pC}_{\text{Bf}}$ - للجزء المستقيم المفيد تحليلاً من المنحني العياري الذي يقع ضمن المجال ما بين 1.82-6.67mM من تراكيز Bf-HCl ومجال من قيم pH ما بين 2-7، بحد كشف أدنى مقداره 3.39mM عند درجة الحرارة $25\pm 0.1^\circ\text{C}$. أجرينا التطبيقات التحليلية المختلفة على هذا المسرى، ووجدنا أنه يُمكن تحديد الدواء في محاليله النقية وفي مستحضره الدوائي المحلي بالتحديد المباشر وفق طريقة الخط العياري.

كلمات المفتاحية:

مسرى منتقي للشوارد، غشاء PVC، هيدروكلوريد باميفلين، حمض فوسفو موليبدن، فوسفو موليبدات باميفلينيوم، ثنائي أكتيل فتالات، علاقة NERNST، القياس الكُموني المباشر.

* أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة حلب - حلب - سورية.

*** طالب دراسات عليا - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Novel Bamifylline Plastic Membrane Selective Electrode Based on Bamifyllinium-Phosphomolybdate Ion Pair to Determine in Pharmaceutical Preparation

Dr. Mohamad MA'AROOF*

Dr. Mahmoud ABOU-DAN**

Saleem NAJJARI***

(Received 28 / 8 / 2007. Accepted 13/11/2007)

□ ABSTRACT □

Bamifylline hydrochloride (Bf-HCl) reacts with phosphomolybdate anion as the counter ion to produce Bamifyllinium phosphomolybdate (Bf-PM) ion pair complex. The basic Bf-PM₁₀SE electrode performance characteristics are evaluated. Electrode exhibits excellent potential response properties, showing a stable, linear near-Nernstian response within the concentration range 1.82-6.67mM with a mean calibration graph cationic slope of $-59.38\text{mV}/\Delta\text{pC}_{\text{Bf}}$ over the pH working range of 2-7, with lower limit of detection (3.39mM), at $25\pm 0.1^\circ\text{C}$. The presented novel sensor based on Bf-PM₁₀%SE was successfully applied to the potentiometric determination of Bf-HCl at its pharmaceutical preparation.

Keywords: Ion-selective electrode, PVC membrane, Bamifylline hydrochloride, Phosphomolybdic acid, Bamifyllinium-Phosphomolybdate, NERNST equation, Dioctylphthalate, Direct potentiometric measurement.

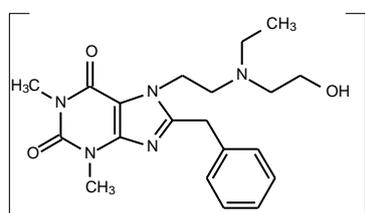
* Professor , Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria

** Professor, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Aleppo University, Aleppo, Syria

*** Postgraduate Student, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria

1- مقدمة:

هيدروكلوريد باميفيلين (Bf-HCl) Bamifylline hydrochloride رقمه في مجلة الملخصات الكيميائية [20684-06-4]، ويدعى فيها ملح هيدروكلوريد للمركب 7-2-[[إتيل(2-هيدروكسي إيتيل)أمينو]إتيل]-7,3-ثنائي هيدرو-



1-3, ثنائي ميثيل-8-(فنييل ميثيل)-H1-بيرين-6,2-ديون، وقد ورد في قاموس VIDAL بأنه عقار موسع للقصبات التنفسية bronchodilator نقاؤه الـدوائي 100±1.5%، حيث تتوافق صيغته المـجملة C₂₀H₂₇N₅O₃.HCl مع الكتلة الجزيئية 421.93g/mol، وهو عبارة عن بلورات تنصهر ما بين 185-186°C تذوب في الماء (>9g/L) وفي

CH₃OH وفي C₂H₅OH [1,2]. حضر [3] في عام 1961 ودرست سميته [4] ومفعوله الصيدلاني [5] واستقلابه [6].

حمض فوسفو موليبيدين (PMA) Phosphomolybdic acid صيغته المقترحة 24MoO₃.P₂O₅.51H₂O

تتوافق مع الوزن الجزيئي 4515.24g/mol، وهو عبارة عن بلورات صفراء لامعة، يذوب كل 2.5g منها في 1mL من الماء، وهي جيدة الذوبان في C₂H₅OH وفي (CH₃)₂O، وهو يستخدم ككاشف للقلويدات وحمض البول والـكزانتين والكرياتينين وبعض المعادن [2].

استخدمت تقنية HPLC في تحديد Bf-HCl وبعض مستقلباته [7]، حيث أمكن فصله عن ثلاثة من نواتج استقلابه ثم تحديدها [8]، كما أمكن تحديده مع ثلاثة من نواتج استقلابه في مصورة الدم البشري بهذه التقنية ذات الطور المنعكس مع الكشف عند الطول الموجي 276nm بوجود معيار داخلي [9,10]، كما استطاع الباحثون من تحديد الشوائب المرافقة له ضمن المادة التجارية وفي الأشكال الصيدلانية باستخدام تقنية LC والكشف في المجال ما فوق البنفسجي [11]، وللدراسات الجنائية تم التحديد الكيفي والكمي لأكثر من 350 مركباً دوائياً منها Bf وبعض نواتج استقلابه في مصورة الدم البشرية بتقنية HPLC للطور المنعكس مع الكشف باستخدام مصفوفة صمامات ضوئية [12]، وقد استخدم الدواء كـمعيار داخلي لتحديد حمض ميفاميك بوساطة تقنية HPLC ذات الطور المنعكس [13]، كما شرح الباحثون تقنية HPLC ذات الطور المنعكس المتواقت للعقار ونواتج استقلابه الرئيس [14]، وأجريت دراسة مقارنة لخرطيش الاستخلاص على الطور الصلب باستخدام تقنية HPLC ذات الطور المرتد المتواقت لهذا العقار ونواتج استقلابه الرئيس ضمن السوائل الحيوية [15]، كذلك أجري تحليل الأدوية القلوئيدية ومنها المركب المدروس بتقنية HPLC ذات الطور المرتد والكشف باستخدام مصفوفة صمامات ضوئية [16].

أجري التحديد النوعي بتقنية TLC عبر معرفة قيمة ثابت الحجز R_f للمركب Bf-HCl ونواتج استقلابه في عينات البول والدم بوجود 443 مركب دوائي [17].

2- أهمية البحث وأهدافه:

تـكمن أهمية هذا البحث بتشكيل مسرى غشاء PVC ملدّن جديد منتقٍ لشوارد Bf-HCl يسمح باقتراح طريقة جديدة سهلة ومباشرة ورخيصة التكاليف ولا تحتاج لأجهزة عالية التقنية لتحليل Bf-HCl في حالته النقية وفي مستحضراته الدوائية، الأمر الذي يسمح بالمراقبة الدقيقة والسريعة لجودة المنتج خلال عمليات الإنتاج، بدءاً من المادة الأولية وحتى الحصول على المستحضر النهائي.

3- طريقة البحث:

3-1- تحديد المادة النقية وتحضير المحلول الأم:

جففنا مسحوق المادة الدوائية النقية Bf-HCl (Biesterfeld Siemsgluss International GmbH) حتى ثبات الوزن ضمن مجال درجة الحرارة $100-105^{\circ}\text{C}$ ، ثم أذبنا 100.0mg منها (ميزان من شركة Sartorius الألمانية نموذج 2432 دقته $\pm 0.1\text{mg}$) في 100mL من محلول 5% حمض كلور الماء الميثانولي (Merck) ضمن دورق حجمي، قسنا قيمة الامتصاصية الضوئية عند الطول الموجي 285nm وتقارن النتيجة مع محلول المادة المعيارية (Putuo Xin-Xing Medicine Pharmachem Co.) المحضرة بالطريقة نفسها لتحديد نقاء المادة المستخدمة. حضرنا من المادة الدوائية محلولاً مائياً تركيزه 20mM اعتبرناه المحلول الأم ML_{Bf} ، أخذين بعين الاعتبار نقاء المادة الدوائية، والذي استخدمناه في كافة مراحل الدراسة اللاحقة.

3-2- تحضير محلول الدواء من مستحضره:

أخذنا 20 تحميلة (باميفلين هيدروكلوريد 750 بالغين، إيبلا) عيارها 750mg ووزنا كلاً منها لتحديد الوزن الوسطي. صهرناها عند درجة الحرارة 60°C ، ثم حركنا المصهور جيداً، وأخذنا من المصهور وزناً يكافئ وزن 100.0mg من المادة الدوائية وأضفنا إليها 50mL من محلول 5% حمض كلور الماء الميثانولي كمحلول تمديد وحركناها جيداً، ثم تركناها لتبرد. رشنا المحلول البارد السابق إلى دورق حجمي، وغسلنا البقايا الصلبة ثلاث مرات كل منها 10mL من محلول التمديد، ثم أكملنا الحجم ضمن دورق حجمي سعة 100mL. تابعنا كما في طريقة تحديد المادة الأولية النقية، وحددنا العيار في التحميلة. كررنا العمل لكن بأخذ وزن من مصهور المستحضر يحوي 843.9mg (تكافئ 2mM) من المادة الدوائية، واستخدمنا الماء المقطر كمحلول تمديد، وبذلك حصلنا على محلول يوافق نظرياً تركيب المحلول ML_{Bf} الذي استخدمناه بدراستنا.

3-3- تشكيل الزوج الشاردي Bf-PM:

مزجنا محلولين حديثي التحضير من المادة الدوائية Bf-HCl ومن كاشف تشكيل معقد انتقال الشحنة PM (Merck) متساويي التركيز الجزيئي (20mM) ومذاب كل منهما في الماء المقطر بنسبة التفاعل لتشكيل الزوج الشاردي Bf-PM، وتركنا الناتج يرتاح مدة ليلة ($\geq 12\text{h}$)، ثم ثقلنا الراسب الناتج، وجففناه تحت الفراغ، وحفظناه ضمن وعاء عاتم محكم الإغلاق مخزناً ضمن البراد.

3-4- صنع الأغشية البلاستيكية Bf-PM الحساسة كهربائياً:

حضّرنا ضمن أطباق PETRI زجاجية أغشية وزنها ثابت من متعدد كلوريد الفينيل (PVC) (SABIC S 67) ملدنة بكمية مساوية من ثنائي أكتيل فتالات (DOP) (Merck) حساسة كهربائياً نتيجة دمج الزوج الشاردي Bf-PM فيها، بإذابة هذه المكونات ضمن رباعي هيدرو فوران (THF) (Merck). وضعنا الأطباق على سطح تام الاستواء، وتركناها حتى تبخر المذيب، بعيداً عن الضوء والرطوبة، ونزعنا الأغشية الناتجة من الأطباق ثم حفظناها بين رقاقتي ألمنيوم مع الأزواج الشارديّة.

3-5- بناء خلايا القياس الكُموني وتوصيفها:

حصلنا على عدة أفراس من كل غشاءٍ (لتحضير عدد من المساري التوأمية لمتابعة الدراسة في حال تخرب إحداها) ولصقنا كلُّ منها مع الطرف الصقيل من قطعة PVC اسطوانية، بحيث لا تتسرب المحاليل الداخلية عبر الغشاء، ثم أكملنا مجموعة الغشاء بأنبوب زجاجي، وذلك لتشكيل الجسم الرئيس للمسرى، الذي سكبنا فيه المحلول الداخلي المؤلف من 1mM من Bf-HCl ومن 100mM من KCl (Merck) في ماء ثنائي التقطير، وغمسنا في المحلول الداخلي كمشرباً داخلية مقارن داخلية سلكاً من Ag (Swiss Bank 99.99%) سبق أن شكلنا على سطحه كهربائياً طبقة لصوقة من ملح AgCl، وبذلك شكلنا الخلية الكهركيميائية التالية:

AgCl, Ag | محلول داخلي Bf-HCl و KCl | غشاء Bf-PM | محلول مختبر | جسر ملحي KCl | مشبع | مسرى

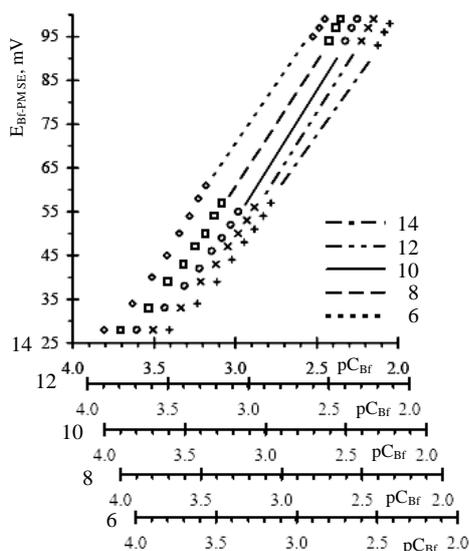
كالوميل مشبع

باستخدام مقياس pH/mV رقمي (Consort نموذج P-107) مزود بخلية قياس مدمجة بمجس حراري pH/°C (نموذج S201 B LL5)، وله مأخذ آخر وصلنا إليه الخلية المدروسة، وغمسناها ضمن وعاء القياس مع خلية قياس pH/°C والذي يتم مجانسة محتواه بعد كل إضافة بواسطة خلاط كهربائي مغناطيسي مع سخان (Labinco نموذج L32)، مشكلين بذلك منظومة قياس الكُمون.

3-6- ضبط المنحني المعياري:

لرسم المنحني المعياري للموافق للتابع $E_{Bf-PM} = f(pC_{Bf})$

أضفنا إلى 10mL من الماء المقطر حجوماً محدّدة وعلى دفعات صغيرة بشكل غير خطي من محلول ML_{Bf} ، بحيث يتزايد التركيز طردياً وصولاً إلى أعلى تركيز يتم المحافظة فيه على طردية تزايد الكُمون بتزايد التركيز، وبعد كل إضافة جانسنا المحلول حرارياً ومادياً ثم قسنا كُمون الخلية E_{Bf-PM} .



الشكل (1) المنحنيات المعيارية للمساري

Bf-PM SE الحاوية على نسب

مختلفة من الزوج الشاردي.

Bf-PM %، كما هو موضح في الشكل 1. توصلنا إلى أن نسبة 10% من الزوج الشاردي Bf-PM في الغشاء هي الحالة الأفضل التي يجب اعتمادها في إجراء الدراسات اللاحقة، نظراً لاقتراب ميل المسرى $Bf-PM_{10}SE$ من قيمة الميل الأمثل الموافق لعلاقة NERNST.

4-2- تفعيل مسرى Bf-PM

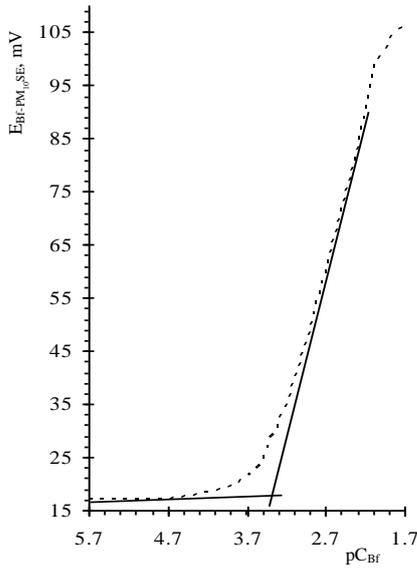
4- النتائج والمناقشة:

4-1- التركيب الأمثل لغشاء Bf-PM الفعال كهربائياً:

درسنا تغيرات كُمون الخلية بدلالة تركيز Bf-HCl، ثم رسمنا بيانياً التابع $E_{Bf-PM SE} = f(pC_{Bf})$ للمساري ذات أغشية تحوي نسباً مئويةً وزنيّةً مختلفةً من الزوج الشاردي

حدّدنا المحلول الأفضل لتفعيل مسرى Bf-PM₁₀SE عند درجة الحرارة $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (منظم حراري مائي دوراني من شركة MLW الألمانية نموذج U10، موصول مع قميص معدني من الفولاذ غير القابل للصدأ، ومنظم تبريد $\pm 50^\circ\text{C}$ ذي مجس من شركة Julabo الألمانية نموذج FT401) عبر متابعة تغيرات القياس المتكرر لكُمون محلول من Bf-HCl تركيزه 3mM مع الزمن t، وذلك عند نفع هذا المسرى في الماء، أو في أي من محلولي الأم لكل من Bf-HCl أو PMA (ML_{PM}) تركيزهما 20mM، أو في وسط مشبع (1%) بمعلق Bf-PM. تبين أن محلول النقع الأفضل للمسرى Bf-PM₁₀SE هو محلول ML_{Bf}، الذي يسمح بالتوصل إلى بدء عتبة ثبات الكُمون بعد 20 دقيقة من بدء النقع، بينما أخذت باقي أوساط النقع أزمنة أكبر.

3-4- المنحني المعياري وتوصيف أداء مسرى Bf-PM₁₀SE:



الشكل (2) المنحني المعياري للمسرى Bf-PM₁₀SE

أضفنا إلى 10mL من الماء حجوماً متزايدة من محلول ML_{Bf} تبدأ بمقدار 5μL لكل إضافة للحصول على الجزء السفلي الأفقي من المنحني (pCBf 5.7-4.3) يليها 50μL لكل إضافة للحصول على الجزء الأوسط المستدير (pCBf 4.30-2.74) يليها 0.1mL لكل إضافة لرسم الجزء الخطي (pCBf 2.74-2.18) وأخيراً 0.5mL للجزء العلوي غير الخطي من المستقيم (pCBf 2.18-1.70)، وقسنا كُمون الخلية Bf-PM₁₀SE بعد كل إضافة عند درجة الحرارة $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ، ثم رسمنا بيانياً التابع $E_{Bf-PM_{10}SE} = f(pCBf)$ للمسرى المدروس المفعّل مسبقاً خلال المدة الفعالة من عمره، والمعروض في الشكل 2، حيث توصلنا حاسوبياً إلى تابع الخط المستقيم $E_{Bf-PM_{10}SE} = -59.38pCBf + 219.28$ الممثل لعلاقة الجزء المستقيم من هذا المنحني، أي أن ميل المنحني المعياري للمسرى Bf-PM₁₀SE يأخذ القيمة $-59.38\text{mV}/\Delta pCBf$ والمسرى يتجاوب بجوار علاقة NERNST.

حدّدنا المجال المستقيم المفيد تحليلياً من المنحني المعياري

للمسرى Bf-PM₁₀SE المبين في الشكل 2، ووجدنا أنه يمتد ما بين 1.82-6.67mM من تراكيز Bf-HCl والتي توافق قيمةً pCBf ما بين 2.18-2.74، باعتماد القيمة 0.9988 لمعامل مربع ارتباط عزم جداء PEARSON (r^2). حدّدنا مجال القياس الكلي بإدخال الجزء غير المستقيم الأدنى من الجزء المستقيم في الخط المعياري بعين الاعتبار ضمن مجال القياس، حيث اتسع في حده الأدنى إلى قيمة pCBf مقدارها 4.30 الموافقة للتركيز 0.050mM، كما هو موضح في الشكل 2.

أعطى الجزء السفلي شبه الأفقي من المنحني المعياري $E_{Bf-PM_{10}SE} = f(pCBf)$ تابع خط مستقيم هو $(E_{Bf-PM_{10}SE} = -0.48pCBf + 19.47)$ ، وبالحل المشترك لمجموعة هذا التابع وتابع الجزء المستقيم المفيد تحليلياً الذي سبق ذكره، حصلنا على نقطة تقاطع عند قيمة pCBf مقدارها 3.39 والتي توافق التركيز 0.41mM من Bf-HCl الذي يمثل الحد الأدنى للكشف. امتد مجال الكشف الأعلى صعوداً في المنحني المعياري لمسرى Bf-PM₁₀SE بالرغم من تأثير طردية التحديد بشكل ملحوظ بعد التركيز 6.67mM من Bf-HCl، وصولاً إلى قياس الكُمون الموافق للمحلول ML_{Bf} بدون تمديد

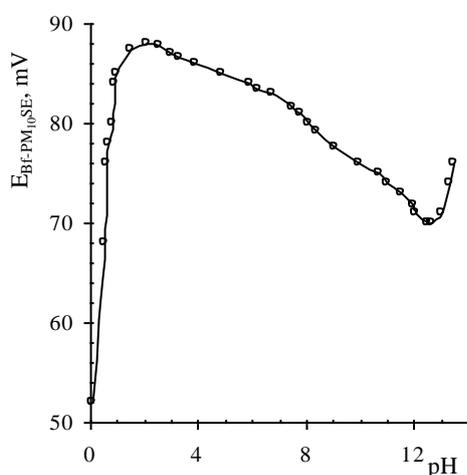
($pC_{Bf}=1.70$)، وهكذا فإن مجال عمل مسرى $Bf-PM_{10}SE$ يمتد ما بين $0.41-20.00mM$. إن قيمة الكُمون المقيس عند حد الكشف الأدنى هي $18mV$ بينما قيمته عند الحد الأعلى هي $106mV$ ، وبالتالي فإن السعة الكُمونية للمسرى هي $88mV$ والتي تقع ما بين الكُمونين المقابلين للحددين الأدنى والأعلى.

رصدنا الزمن اللازم لوصول الكُمون المقاس إلى حالة الاستقرار باستخدام مقياسية دقيقة، ولم يزد زمن التجاوب عند تحديد محلول تركيزه $1mM$ من $Bf-HCl$ زمناً مقداره 20 ثانية.

رسمنا الخطوط المعيارية للمسرى مع تقدم زمن العمل واستمرار النقع في محلول ML_{Bf} حتى حصول انخفاض شديد في قيمة ميل المنحني المعياري مما يدل على خمول المسرى. وجدنا أن عمر هذا المسرى يمتد إلى زمن يزيد قليلاً عن 720 ساعة (30 يوماً) عملاً مستمراً. يلخص الجدول 1 معطيات المنحني المعياري وتوصيف أداء مسرى $Bf-PM_{10}SE$.

4-4-4- تحديد الشروط المثلى لأداء المسرى $Bf-PM_{10}SE$

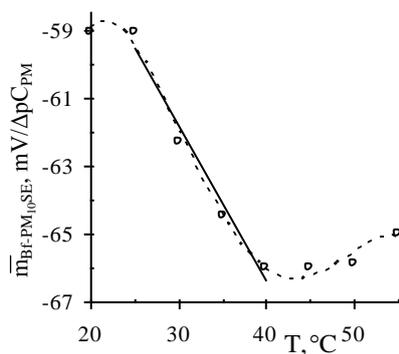
4-4-4-1- تأثير pH الوسط



الشكل (3) تأثير قيمة pH الوسط في كمون المسرى $Bf-PM_{10}SE$

غمرنا الخلية $Bf-PM_{10}SE$ بوجود مسرى pH زجاجي ضمن محلول من $Bf-HCl$ تركيزه $1mM$ ، ثم غيرنا قيمة pH وسط هذا المحلول بإضافة حجم ضئيل من محلول HCl و/أو $NaOH$ ، وأخذنا قيمتي الكُمون و pH المحلول بعد كل إضافة عند درجة الحرارة $25 \pm 0.1^\circ C$. درسنا التغيرات بيانياً لكل تركيز مدرّوس، كما هو موضح في الشكل 3. نستنتج من الخط البياني أن المسرى يعمل ضمن مجال قيم pH ما بين 2-7، بينما لا يُمكن العمل في الأوساط الأكثر قلوية حيث نلاحظ حصول انخفاض في قيم الكُمون المقيسة، وقد لاحظنا تغير في لون المحلول عندها إلى اللون الوردي، مما قد يدل على تغير في تركيب المحلول الدوائي.

4-4-4-2- تأثير درجة الحرارة



الشكل (4) تأثير درجة الحرارة في ميل المنحني المعياري للمسرى $Bf-PM_{10}SE$

غمسنا الخلية $Bf-PM_{10}SE$ بوجود مجس مقياس الحرارة المدمج ضمن المسرى الزجاجي ضمن محلول من $Bf-HCl$ تركيزه $1mM$ موجود في وعاء تحليل وضع ضمن القميص المعدني الموصول بالمنظم الحراري، ثم قرأنا قيمة الكُمون ودرجة الحرارة مع ارتفاع درجة الحرارة من المجال $20-55^\circ C$. رسمنا بيانياً التابع $m_{Bf-PM_{10}SE} = f(T)$ الذي عرضناه في الشكل 4، والذي أبدى العلاقة المستقيمة $E = -0.39T + 49.45$ ضمن مجال درجات الحرارة ما بين $25-40^\circ C$.

الجدول (1): معطيات المنحني المعياري وتوصيف أداء مسرى $Bf-PM_{10}SE$ والشروط المثلى لعمله

المعطيات	القيم
----------	-------

تشكيل مسرى غشاء بلاستيكي منتهي للبايفلين اعتماداً على الزوج

الشاردي فوسفو موليدن باميفلين لتحديد ضمن المستحضرات الدوائية

معروف، أبودان، نجاري

20	mM	محلولة النقع
20	min t	زمن النقع
-59.38	mV/ΔpC M	ميل الجزء المستقيم
1.82-6.67	mM C	المجال المستقيم
2.81-2.74	pC	
0.05-6.67	mM C	مجال القياس الكلي
4.30-2.74	pC	
0.41	mM C	الحد الأدنى للكشف
3.39	pC	
0.41-20.00	mM C	مجال العمل
3.39-1.70	pC	
18-106	mV E	
88	mV E	السعة الكُمونية
20	Sec t	زمن التجاوب
720	h t	عمر المسرى
2-7		مجال pH العمل
25	°C T	درجة حرارة العمل المثلى

4-5- معاملات انتقائية المسرى $Bf-PM_{10}SE$:

طبّقنا طريقة المحلول المستقل بتساوي الفعالية [18] لحساب ثابت الانتقائية $K_{Bf,B}^{pot,Bf-PM_{10}SE}$ ، وهكذا قسنا الكمون

عند درجة الحرارة $25 \pm 0.1^\circ C$ لمحلول الدواء ولمحاليل الشوارد المختلفة لها التركيز نفسه، وحسبنا ثابت الانتقائية

ووفق العلاقة: $K_{Bf,B}^{pot,Bf-PM_{10}SE}$

$$\log K_{Bf,B}^{pot} = [(Z_B - Z_{Bf}) \cdot Z_B^{-1} \cdot \log a_{Bf}] + [(E_B - E_{Bf}) Z_{Bf} FR^{-1} T^{-1} \ln 0.1]$$

درسنا تأثير الشرجبات والشرسبات العضوية وغير العضوية الشائعة (الهاليدات والجذور الحمضية وشرسبات

بعض الحموض العضوية وشرجبات العناصر القلوية وشرجبات العناصر القلوية الترابية و NH_4^+)، وقد وجدنا أن

تأثيرها منخفض.

5- التطبيق التحليلي:

أجرينا التحديد الكُموني المباشر وفق طريقة الخط المعياري باستخدام المسرى $Bf-PM_{10}SE$ الذي اقترناه.

كررنا كافة القياسات 7 مرات ($n=7$) والتي اعتمدها في المعالجة الإحصائية للنتائج.

أضفنا عند درجة الحرارة $25 \pm 0.1^\circ C$ حجماً مقداره 1mL من محلول العينات (أو من محلول ML_{Bf} المعياري)

إلى 10mL من الماء المقطر وقسنا الكُمون ثم أضفنا 2mL من هذه المحاليل وقسنا الكُمون ثانية، كررنا إضافة

2mL ثالثة وقسنا الكُمون من جديد. طبّقنا علاقة الجزء الخطي من المنحني المعياري (الشكل 2)

لتحديد تركيز المحاليل ومن ثم تحديد عيار $Bf-HCl$ في التحاميل المدروسة، $C_{Bf} = -10^{(E_{Bf-PM_{10}SE} - 219.28) / (-59.38)}$

وأخذنا وسطي التركيز. وضعنا في الجدول 2 نتائج التحديد بهذه الطريقة، وأجرينا المعالجة الإحصائية للنتائج الحاصلة

لهذا التحديد. تدل النتائج أن طريقة الخط المعياري مقبولة تحليلياً، لعدم تجاوز الانحراف المعياري النسبي المئوي

المقدار 99.98% و 102.12% مما يدل على صحة الطريقة، وعدم تجاوز المردود النسبي القيمة 99.90% و

101.02% مما يدل على تكرارية الطريقة المقترحة، وذلك من أجل تحديد المحلول النقي والمستحضر الدوائي على

الترتيب.

الجدول (2): نتائج تحديد Bf-HCl بواسطة الخلية Bf-PM₁₀SE وفق طريقة الخط المعياري ضمن المحلول النقي والتحاميل المد

المردود	RSD	SD	العيار		unit	المستحضر
			المحدّد	المدرّوس		
	%		mg/unit			
±99.90	99.98	0.22	8.44	8.44	mL	ML _{Bf}
±101.0	102.12	1.13	756.00	750.00	Sup	Suppositories

6- الاستنتاجات:

يفيد مسرى غشاء PVC المنتقى لشرجيات Bf (Bf-PM₁₀SE) المقترح الذي قمنا بتوصيفه في إجراء العمليات التحليلية بالقياس المباشر على المحاليل النقية والمستحضر الدوائي (تحاميل باميفلين 750 بالغين، إيبلا).

7- المراجع:

- 1- VIDAL, A. *Vidal 2004 Le Dictionnaire des Medicaments*, 80th ed., Livres, France, 2004, 1450.
- 2- BUDAVARI, S. *The Merck index*, 12th ed., Chapman Hall, 2000.
- 3- CHRISTIAENS, C. *Preparation of Bamifylline*, Bilge, 1961, 888.
- 4- GEORGES, A.; DUSART, P.; GERIN, Y.; DENEFF, J. *Toxicological Study on Bamifylline*. *Arzneimittelforschung*, West Germany, Vol. 18, No. 4, 1968, 460-466.
- 5- GEORGES, A.; PAGE, J.; DUVERNAY, G. *Pharmacology of AC3810*, Thérapie, France, Vol. 17, 1962, 211.
- 6- DODION, L.; DUSART, P.; TEMMERMAN, P. *Study of the Metabolism of Bamifylline in Man*. *Arzneimittelforschung*, West Germany, Vol. 19, No. 5, 1969, 785-789.
- 7- FOURTILLAN, J. B.; BRISSON, A. M.; LEFEBVRE, M. A. *Technique for the Assay of Bamifylline and Some of its Metabolites in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography*. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, Paris, Vol. 41, No. 1, 1983, 37-43.
- 8- NICOT, G.; LACHATRE, G.; GONNET, C. ; ROCCA, J. L.; VALETTE, J. P.; MERLE, L.; NOUAILLE, Y. *High-performance liquid chromatographic method for the determination of bamifylline and its three metabolites in human plasma*. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, Vol. 277, 1983, 239-249.
- 9- GERLO, E.; MAES, V., *HPLC Method for Assay of Bamifylline in Plasma from Neonates*. *Clinical Chemistry*, U.S.A., Vol. 34, No. 8, 1988, 1657.
- 10- BELLIARDO, F.; LUCARELLI, C., *Micro-Scale Liquid Chromatographic Method for the Determination of Bamifylline and its Major Metabolite in Human Plasma*. *Journal of Chromatography A*, U.S.A., Vol. 535, No. 1-2, 1990, 305-309.
- 11- CARLUCCI, G.; COLANZI, A.; MAZZEO, P., *Determination of Bamifylline Hydrochloride Impurities in Bulk Material and Pharmaceutical Forms using Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection*. *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, U.S.A., Vol. 8, No. 8-12, 1990, 1067-1069.
- 12- TURCANT, A.; PERMEL-CABIC, A.; CAILLEUX, A.; ALLAIN, P. *Toxicological Screening of Drugs by Microbore High-Performance Liquid Chromatography with Photodiode-*

- Array Detection and Ultraviolet Spectral Library Searches*. Clinical Chemistry, U.S.A., Vol. 37, No. 7, 1991, 1210-1215.
- 13- PAPADOYANNIS, I. N.; SAMANIDOU, V. F.; PANOPOULOU, G. D. *The Use of Bamifylline as Internal Standard in the Reversed Phase HPLC Analysis of Mefenamic Acid in Pharmaceuticals and Small Volumes of Biological Fluids*. Journal of Liquid Chromatography, Vol. 15, No. 17, 1992, 3065-3085.
 - 14- PAPADOYANNIS, I.; SAMANIDOU, V.; ZOTOU, A. *Simultaneous Determination of Bamifylline and its Major Metabolite AC-119 by HPLC*. Journal of Liquid Chromatography, U.S.A., Vol. 16, No. 17, 1993, 3847-3861.
 - 15- PAPADOYANNIS, I.; SAMANIDOU, V.; ZOTOU, A.; TSIONI, G. *Comparative Study of Solid-Phase Extraction Cartridges in the Simultaneous RP-HPLC Analysis of Bamifylline and its Major Metabolite AC-119 in Biological Fluids*. Journal of Liquid Chromatography, U.S.A., Vol. 16, No. 17, 1993, 3827-3845.
 - 16- THEODORIDIS, G.; PAPADOYANNIS, I.; VASILIKIOTIS, G.; TSOUKALI-PAPADOPOULOU, H. *Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography-Photodiode-Array Analysis of Alkaloid Drugs of Forensic Interest*. Journal of Chromatography B: Biomedical Science Applications, Vol. 668, No. 2, 1995, 253-263.
 - 17- ROMANO, G.; CARUSO, G.; MUSUMARRA, G.; PAVONE, D.; CRUCIANI, G. *Qualitative Organic Analysis. Part 3. Identification of Drugs and their metabolites by PCA of Standardized TLC Data*. Journal of Planar Chromatography - Modern TLC: JPC, Germany, Vol. 7, No. 3, 1994, 233-241.
 - 18- UMEZAWA Y.; BÜHLMANN P.; UMEZAWA K.; TOHDA K.; AMEMIYA, S. *Potentiometric Selectivity Coefficients of Ion-Selective Electrodes. Part I.: Inorganic Cations (Technical Report)*. Pure and Applied Chemistry, U.S.A. Vol.72, No. 10, 2000 ,1851-2082.