

## تعيين البيسوبرولول فوماترات (BPF) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)

كليم فياض<sup>1</sup> ، د. بشير الياس<sup>2</sup> ، د. محمد جمال الخطيب<sup>3</sup>

1 طالب دكتوراه في قسم الكيمياء، جامعة البعث.

2 أستاذ مساعد في قسم الكيمياء، جامعة البعث.

3 أستاذ دكتور في قسم الكيمياء، جامعة دمشق.

### المخلص:

لتعيين البيسوبرولول فوماترات حُضر مسرى جديد من معجونة الكربون المعدلة بمعقد المادة الدوائية BPF مع نترا فينيل بورات الصوديوم (NaTPB) كمادة فعالة كهركيميائياً. أبدى المسرى المحضرنو التركيب (47.5%) فحم غرافيتي و(47.5%) مادة ملدنة DOP و(5%) مادة فعالة كهركيميائياً أفضل أداء تحليلي. واستجابة نيرنستية ضمن المجال الخطي ( $1.11 \times 10^{-6}$ ) M ( $2.08 \times 10^{-3}$ ) من تراكيز البيسوبرولول فوماترات، وبميل قدره 29.073mV/decade، وحد كشف  $9.58 \times 10^{-7}$  M، وزمن استجابة بحدود 20Sec، وعمر للمسرى حوالي 84 يوماً، ومجال من الـ pH (3.74-8.51)، وتبين بحساب معاملات الانتقائية أن المسرى المقترح يتمتع بانتقائية عالية للبيسوبرولول فوماترات بوجود العديد من المعادن القلوية والقلوية الترابية وبعض شوراد المعادن الثقيلة الأخرى وبعض السواغات المحتمل تواجدها في العينات الدوائية. استُخدم المسرى المقترح بنجاح لتحديد البيسوبرولول فوماترات في عينات تجريبية وأخرى واقعية.

تاريخ الإيداع: 2022/05/12

تاريخ الموافقة: 2022/07/05



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

**الكلمات المفتاحية:** البيسوبرولول فوماترات، نترا فينيل بورات الصوديوم، الطريقة الكمونية، مسرى معجونة الكربون.

## Potentiometric determination of Bisoprolol fumarat (BPF) by Carbon Paste Electrode (CPE)

Kaleem Fayad<sup>1</sup> ، Dr. Basheer Elias<sup>2</sup>

Prof. Mouhammad Jamal Al-kateeb<sup>3</sup>

1. Doctorate Student in Chemistry Department of Al-Baath University.

2. Dr. Chemistry Department of Al-Baath University.

3. Prof. Chemistry Department of Damascus University.

### Abstract:

A new Carbon Paste Electrode (CPE) for Bisoprolol fumarat (BPF) modified with complex of Bisoprolol fumarat (BPF) with Sodium tetraphenylborate (NaTPB) as electroactive material was prepared. The best performances were obtained by carbon paste electrode with the composition graphite powder (47.5%), DOP as plasticizer (47.5%) and BPF-NaTPB as electro active material (5%). This electrode exhibited a linear potential response to Bisoprololl fumarat in the concentration range ( $1.11 \times 10^{-6}$ - $2.08 \times 10^{-3}$ )M with Nernstian slope of 29.073mV/decade and detection limit of  $9.58 \times 10^{-7}$ M. It is suitable for Bisoprolol fumarat determination within pH (3.74-8.51), and performs well about 84 days. This electrode is selective for Bisoprolol fumarat over a large number of metal ions and Excipient that expected exist in medical sample. Described carbon paste electrode can be used in analytical measurement by direct potentiometry for determination of Bisoprolol fumarat in experimental and drug samples.

Received :2022/05/12

Accepted:2022/07/05



Copyright: Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

**Keywords:** Bisoprolol Fumarat, Sodium Tetraphenylborate, Potentiometric, Carbon Paste Electrode.

## 1. المقدمة:

تعتبر مساري معجونة الكربون (CPEs) إحدى أكثر أنواع المساري العاملة شيوعاً والتي تنتمي إلى المعاجين مع السوائل العازلة أو الملدنات (زيت البارافين-زيت السيليكون-برومو نفتالين). فقد أصبحت معجونة الكربون على مدى العقود الخمسة الماضية من أكثر المواد المستخدمة في التحضيرات المخبرية للعديد من الالكترونيات والمجسات [1,2].

تنتمي مساري معجونة الكربون إلى المجسات الكهركيميائية أو البيوكهركيميائية، حيث قدم العالم Adams أول بحث حول نوع جديد من المساري هو مسرى معجونة الكربون CPE، الذي كان بديلاً عن مسرى الزئبق القطار (DME)، حيث حضر أول مسرى بمزج (1gr من الغرافيت مع 7mL من بروموفورم [3]). كما صنع نوع آخر من مساري معجونة الكربون بمزج الغرافيت مع كهليلت قوي (حمض معدني عالي التركيز أو هيدروكسيد) بدلاً من الملدنات الشائعة، والذي اعتبر كمادة فعالة كهركيميائياً، وسميت هذه المساري بمساري معجونة الكربون الفعالة كهركيميائياً (CPEEs) [4].

حتى الثمانينيات قسمت معاجين الكربون إلى فئتين رئيسيتين وهما مساري معجونة الكربون غير المعدلة، ومساري معجونة الكربون المعدلة كيميائياً (CMCPEs) [5].

قدم العالم Kuwana عدة أبحاث عدل فيها أول مسرى معجونة كربون، وطورها بإدخال سطح نشط كهركيميائياً مباشرة في تركيبة معجونة الكربون من خلال حل المعجونة بمحلات عضوية [6].

بعد ذلك اقترح الباحثان Cheek و Nelson مسرى معجونة الكربون المصنع من غرافيت كيميائي محضر مسبقاً (يحضر بتثبيت مجموعات وظيفية على دقائق الغرافيت)، واستخدم هذا المسرى في الطريقة الفولط أمبيرومترية من خلال التراكم الفعال للأيونات المحددة على (Sub-nanomolar level) [7].

ثم وصّف كل من Baldwin و Ravichandran طريقة بسيطة للتعديل الصلب لمعجونة الكربون بإضافة كواشف إلى تركيب المعجونة، ودرسوا صفات وخصائص هذه المساري الكربونية المحضرة، والتي سميت Bulk-modification [8].

تتمتع بودة الكربون الغرافيتي بميزات وخصائص هامة، حيث يظهرها التركيب البلوري للكربون الغرافيتي الذي يشمل حلقات سداسية متوضعة بشكل مستويات متوازية ورقيقة. ترتبط كل ذرة كربون بروابط مشتركة مع ثلاث ذرات أخرى (الزوايا بين الروابط  $120^\circ$ ) [9,10]. كل ذرة كربون في كل حلقة لها أربعة إلكترونات تكافؤية ثلاثة منها تدخل في تشكيل الروابط المشتركة، ويبقى إلكترون وحيد، في مدار ذري عمودي على مستوى الحلقة السداسية لبلورة الغرافيت، يتأثر ويتحرك هذا الإلكترون بسهولة عند التعرض لمجال كهربائي، وهذا ما يمنح الغرافيت ناقلية كهربائية عالية [11]. بالإضافة إلى أن هذه المساري يمكن تعديل سطحها بإضافة مركبات صلبة وتسمى عندها مساري عجائن الكربون المعدلة MCPE.

استُخدمت مساري عجائن الكربون لتحديد العديد من الشوارد المعدنية ومختلف المركبات الدوائية ومنها خافضات الضغط (بروبرانولول وسوتالول وكارفيديلول وبيتاكسولول، الخ).

وفقاً للتقارير الصادرة عن منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2017: تأتي الأمراض القلبية الوعائية في صدارة أسباب الوفيات في جميع أنحاء العالم، ذلك أنّ عدد الوفيات الناجمة عن هذه الأمراض يفوق عدد الوفيات الناجمة عن أيّ من أسباب الوفيات الأخرى. حيث قضى نحو 17.5 مليون نسمة نحبهم جزاء الأمراض القلبية الوعائية في عام 2012، ممّا يمثّل 31% من مجموع الوفيات التي وقعت في العالم في العام نفسه. ومن أصل مجموع تلك الوفيات حدثت 7.4 مليون حالة وفاة بسبب الأمراض القلبية التاجية.

نظراً لما سبق تم اقتراح تعيين بعض خافضات الضغط مثل البيسوبرولول فومارات باستخدام مساري عجائن الكربون.

أجريت العديد من الدراسات لتعيين البيسوبرولول فومارات في الأقراص الدوائية وعينات الدم والبولة بمختلف الطرائق التحليلية نستعرض بعض منها فيما يلي:

طُورت طريقة بسيطة باستخدام المعايرة الحمضية-الأساسية لتعيين البيسوبرولول فوماترات في الأفراس الدوائية بتفاعل محلول كحولي (ايتانولي) من البيسوبرولول فوماترات مع محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم بنسبة مولية (BPF:NaOH,1:2) وبوجود مشعر من الفينول فتالين، فكانت الطريقة قابلة للتطبيق على المجال (10-50)mg. لم تتداخل السواغات المضافة على الطريقة المقترحة وكانت الاسترجاعية % (97.4-100.8) ومعامل الانحراف المعياري  $RSD\% < 2$ . تمت مقارنة نتائج الطريقة المطورة بنتائج الطريقة المرجعية وتم حساب اختباري T و F [12].

أُجريت مقارنة في السلوك الفولط متري للبيسوبرولول فوماترات (BF) عند حافة أو قاعدة أقطاب الغرافيت الحرارية (EPPG/BPPGE) باستخدام الكربون الزجاجي المعدل بأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدران. تمت دراسة الخواص الكهركيميائية باستخدام مقياس الجهد الدوري والموجة المربعة الفولط مترية (SWV)، وتم إجراء القياس الكمي للبيسوبرولول فوماترات عند (pH=7.2) في كلا قطبي الغرافيت الحراري. لوحظت ذروة محددة جيداً لأكسدة بيسوبرولول فوماترات عند 792mV و 954mV في EPPGE و BPPGE على التوالي، وكان حد الكشف  $2.8 \times 10^{-7} M$  و  $7.3 \times 10^{-7} M$  لـ EPPGE و BPPGE على التوالي. أُجريت مقارنة بين معاملات القياس الكمي الشائعة للبيسوبرولول في قطب الكربون الزجاجي المعدل بأنابيب النانو الكربونية و BPPGE و EPPGE العاريان، ووُجد أن الكربون الزجاجي المعدل بأنابيب الكربون يُظهر حساسية وحدود كشف قريبة من تلك التي في قطب الغرافيت الحراري الأساسي العاري. طُبقت الطريقة المطورة لتعيين البيسوبرولول فوماترات في المستحضرات الصيدلانية والعينات الحقيقية [13].

دُرس السلوك الكهربي للبيسوبرولول بالطريقة الفولط مترية باستخدام مساري الكربون الزجاجية (GCEs) المعدلة بواسطة بولي أريلين فتاليد. تم تعيين وقت التراكم على المسرى ودرجة حموضة الكهليليت الداعم وتركيزه الأمثل وتأثيرهم على تيار الأكسدة الكهربية للبيسوبرولول. اعتمدت الإشارة التحليلية ضمن المجال الخطي  $(10^{-6}-10^{-5}) M$  مع حد الكشف  $(3.4-9.8) \times 10^{-8} M$  [14].

دُرس السلوك الكهربي للبيسوبرولول فوماترات (BF) بالطريقة الفولط مترية التفاضلية على مسرى كربون زجاجي معدل (GCE) بجزيئات كربون نانوية أحادية الجدران (SWNTs). أظهر المسرى المحضر نشاطاً تحفيزياً كهربائياً ممتازاً تجاه أكسدة BF مما أدى إلى تحسن ملحوظ في الحساسية مقارنة بالكترود الكربون الزجاجي العاري. أظهر GCE المعدل لـ SWNTs ذروة أنودية حادة عند 950mV ~ لأكسدة BF. في ظل الظروف المثلى تم الحصول على منحنى المعايرة الخطية على مجال من التراكيز (0.01-0.1) mM في محلول وافي فوسفاتي 0.5M (pH=7.2) بمعامل ارتباط 0.9789 وحد كشف  $8.27 \times 10^{-7} M$  [15].

حُضر بوليمر مطبوع جزيئياً (MIP) واستُخدم لتحضير مسرى معجونة الكربون (CPE) من أجل التعيين الكمي للبيسوبرولول فوماترات (BF) في المستحضرات الصيدلانية النقية والسوائل البيولوجية. صُنِعَ MIP الانتقائي لـ BF من حمض الميتاكريليك كمنومر وظيفي، وإيتيلين غليكول ثنائي ميتاكريلات باعتباره الرابط المتقاطع في محلول ثنائي ميتيل سلفوكسيد، و 2,2-azobisisobutyronitrile (AIBN) كبادئ، وتم تصنيع البوليمر غير المطبوع (NIP) بنفس الإجراء. أُبدت النتائج أن المستشعر المعدل بواسطة MIP حساس أكبر لـ BF من المستشعر المعتمد على NIP حيث أظهر CPE المعتمد على MIP استجابة نيرنستية  $29.50 \pm 0.55 mV/decade$  على مجال من التركيز  $(1.0 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-2}) mol/L$  ضمن مجال الـ (pH=3.50-7.15). أبدى المسرى المقترح انتقائية عالية بوجود العديد من المركبات المتداخلة المحتملة [16].

استُخدم بيثا حلقي ديكستريين (BCD) كمادة فعالة كهربائياً لتحضير مساري معجونة الكربون (CPEs) الانتقائية للبيسوبرولول فوماترات BF حُضر المسرى الأول من معجونة الكربون المكونة من BCD والغرافيت والملدن (O-NPOE) بالنسب الوزنية (1.4:69.6:29.0). مُزجت نسب مختلفة من الغرافين والغرافيت مع BCD مع O-NPOE أو TCP كمادة ملدنة للمسربين الثاني والثالث على التوالي. أظهرت تلك المساري الكهربية المطورة استجابة نيرنستية ثنائية التكافؤ بلغت  $28 \pm 0.85 mV/decade$  و  $29.2 \pm 0.34 mV/decade$  و  $29.4 \pm 0.33 mV/decade$  للمساري الثلاثة على التوالي، ضمن المجال الخطي  $(1.0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}) mol/L$  و  $(1.0 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-2}) mol/L$  و  $(1.0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-2}) mol/L$  على التوالي، وتبين أن المسرى الأول يعمل ضمن المجال

(pH=3.05-7.17) والمسريين الثاني والثالث يعملان ضمن المجال (pH=3.50-7.15). أبدت الطريقة المقترحة انتقائية جيدة وطُبقت بنجاح لتعيين BF في العينات الصيدلانية النقية والسوائل البيولوجية [17].  
يعتبر البيسوبرولول أحد خافضات مستقبلات  $\beta$  ويستخدم كدواء خافض لضغط الدم. أشارت الدراسات المرجعية الى أنه يمكن تعيين البيسوبرولول في عينات مختلفة منها (أقراص دوائية-طبخات دوائية-سوائل بيولوجية) بأكثر من 50 طريقة تحليلية تشمل HPLC و HPTLC و UV-Spectroscopy و UPLC والرحلان الكهربائي والطرائق الكهربائية [18].  
استخدمت طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC كطريقة مقارنة مرجعية من دستور الأدوية الأمريكي USP-34، فحقن 20 $\mu$ L من محلول العينة والشاهد على عمود كروماتوغرافي C<sub>8</sub> بوجود كاشف طيفي مثبت عند  $\lambda=227\text{nm}$  باستخدام طور متحرك من: 20mL تري إيتيل أمين مع 100mL ماء مقطر و 680mL ميثانول وتم ضبط pH=4 $\pm$ 0.1 المحلول باستخدام حمض الفوسفور [19].

## 2. هدف البحث:

يستمد البحث أهميته من نقطتين مهمتين الأولى من استخدام طرائق كهركيميائية بسيطة ومتاحة في أي مخبر تحليلي في تحديد البيسوبرولول في عينات قياسية وعينات دوائية. حيث لا تحتاج هذه الطريقة الى أجهزة معقدة بالإضافة الى انخفاض كلفة التحليل كونها لا تحتاج الى مواد غالية الثمن، والثانية تطوير طريقة تحليلية كمونية مباشرة من أجل تحديد البيسوبرولول فومارات في عينات معيارية أولاً ومن ثم اجراء بعض التطبيقات العملية لتحديد البيسوبرولول فومارات في العينات الدوائية باستخدام المسرى المحضر.

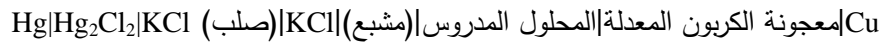
## 3. مواد وطرائق العمل:

### 1.3. تحضير معقدات الزوج الأيوني:

مُزج محلولاً كل من المادة الدوائية والكاشف بنسبة التفاعل المناسبة لتحضير معقدات الزوج الأيوني، تُثَلت الرواسب الناتجة وغُسلت بالماء ثنائي التقطير وجُففت في درجة حرارة المخبر. حُفظت ضمن عبوات عاتمة محكمة الإغلاق.  
حُدثت بنية المعقدات المشكلة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR)، كما حُدثت نقاوة المعقدات باستخدام الكشف الكروماتوغرافي على صفائح TLC.

### 2.3. تحضير مساري معجونة الكربون المعدلة كيميائياً (الالكترودات):

حُضرت ضمن أطباق PETRY معاجين الكربون المعدلة كيميائياً والحساسة كهربائياً في درجة حرارة المخبر بإضافة الكمية المناسبة والموزونة بدقة من الفحم الغرافيتي عالي النقاوة والملدن المستخدم إلى الكمية اللازمة من معقد الزوج الشاردي وبحيث تتحقق النسبة المطلوبة لتشكيل العجينة (مع ثبات نسبة الملدن الى الفحم الغرافيتي G/P). خلطت المواد بشكل جيد للحصول على عجينة متجانسة عند درجة حرارة المخبر وضغطت بواسطة مكبس ضمن الجسم الرئيس لمسرى المحضر وتم صقل سطحها، ثم غُرز سلك من النحاس في العجينة لتأمين الوصل الكهربائي، ثبت المسرى المحضر إلى جانب مسرى الكالوميل المقارن ضمن خلية كهركيميائية ووصلا إلى مقياس الكمون. وبالتالي يكون المخطط الترسيمي للخلية الكهركيميائية على الشكل الآتي:



الكمون الكهربائي المقاس باستخدام نصف الخلية يتعلق فقط بفعالية الشوارد في المحلول:

$$E=E^{\circ}+(RT/Z_{\text{AF}})\ln a_{\text{A}}$$

أوجد هذه العلاقة العالم NERNST وهي تدعى باسمه:

$$E=E^{\circ}+(2.303 RT/Z_{\text{AF}})\log a_{\text{A}}$$

يحدث التجاوب وفقاً لعلاقة NERNST عندما يتجاوب المسرى الانتقائي للشوارد وفقاً للتوازن الترموديناميكي عبر مجال معطى من الفعاليات (أو التراكيز) ويكون الخط البياني المرسوم لفرق كُمون خلية المسرى الانتقائي للشوارد بدلالة لوغاريتم الفعالية الشاردية للجسيمات المدروسة (aA) مستقيماً بميل مقدار  $2.303RT/ZAF$  وقيمته تساوي  $(59.16/Z_A)mV/\Delta pC$  بوحدة mV لكل مرتبة تغير في  $p_A$  (mV/ $\Delta pC$ , mV/decade) عند 298.15K.

في حال كانت المادة الدوائية تشكل معقد زوج شاردى في موقع واحد يكون الميل  $59.16mV/decade$ ، أما إذا كانت المادة الدوائية تشكل معقد زوج شاردى بموضعين يكون الميل مساوياً  $59.16/2=29.58mV/decade$  كما في حالة المركب المدروس ببسوبرولول فومارات.

### 3.3. دراسة التركيب الأمثل لمعجونة الكربون المعدلة كيميائياً:

دُرس بيانياً تغيرات ميل المنحنيات العيارية S مع تغير النسبة المئوية الوزنية لمعقد الزوج الأيوني في المعجونة بثبات نسبة G/P، كما دُرس تغير نسبة الغرافيت والملدن ونوع الملدن على أداء المسرى، وقد تم اعتماد الحالة الأفضل في إجراء الدراسات اللاحقة. تم التوصل إلى الميل الأمثل لكل مسرى نتيجة لتكرار تشكيل المنحنى العياري لمعاجين كربونية مختلفة التركيب.

### 4.3. مواد العمل:

جميع الكواشف والمواد المستخدمة كانت من الدرجة التحليلية وعالية النقاوة.

- فحم غرافيتي (Particle size 95% 325mesh) عالي النقاوة من شركة QUALIKEMS.
- ببسوبرولول فومارات BPF، ذو الصيغة  $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$  نقاوته % 100.0 من شركة Aurobindo Pharma Limited.
- نترا فينيل بورات الصوديوم NaTPB، نقاوته % 99.5 من شركة MERCK.
- ثنائي أوكثيل فتالات DOP، نقاوته % 99.5 من شركة BDH.
- ثنائي بوتيل فتالات DBP، نقاوته % 99.0 من شركة BDH.
- ثلاثي بوتيل فوسفات TBP، نقاوته % 99.5 من شركة FLUKA.
- زيت البارافين Paraffin Oil، نقاوته % 99.5 من شركة BDH.

### 4. القسم العملي:

#### 1.4. تحضير معقد الزوج الأيوني ببسوبرولول- نترا فينيل بورات الصوديوم (BPF-NaTPB):

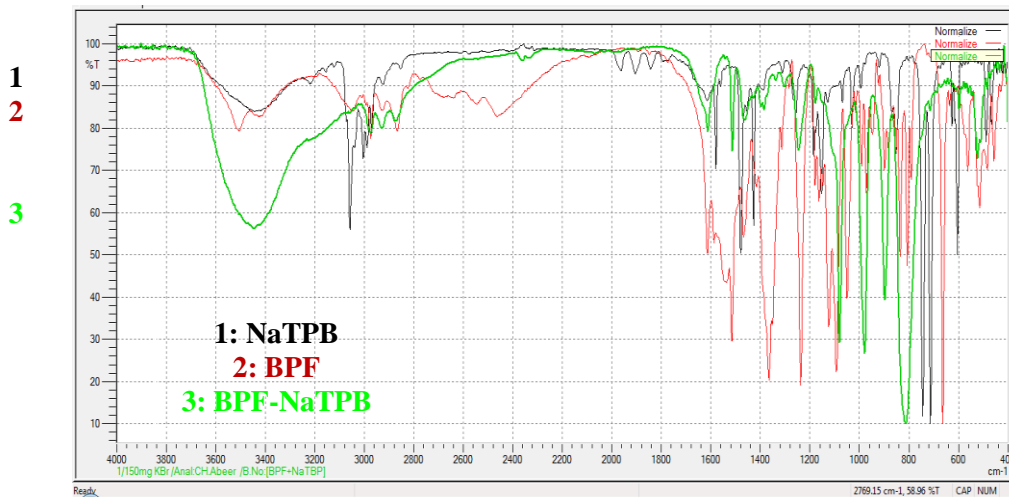
مُزج محلولان مائيان متساويا التركيز ( $1 \times 10^{-2}M$ ) لكل من المادة الدوائية BPF وكاشف نترا فينيل بورات الصوديوم NaTPB بنسبة الارتباط (1:2)، فُصل الراسب الناتج بالترقيد (ذي اللون الأبيض) وغُسل بالماء ثنائي التقطير على ورقة ترشيح وجُفف في درجة حرارة المخبر، ثم حُفظ ضمن عبوة عاتمة محكمة الإغلاق.

أجري الكشف الكروماتوغرافي على طبقات رقيقة من السيليكاجل بتحميل محلول المركب المحضر على الطبقة الرقيقة باستخدام طور متحرك من ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، تركت الطبقة لتجف في الهواء حتى ظهور البقعة بشكل واضح، فُحصت تحت مصباح الأشعة فوق البنفسجية الذي أثبت وجود بقعة وحيدة تعود للمعقد الناتج وتؤكد نقاوته. كررت التجربة باستخدام عدة أطوار متحركة أخرى ولم نحصل على أي بقعة أخرى غير بقعة المعقد الناتج.

تم التأكد من الزمر الوظيفية الموجودة في المعقد المحضر بدراسة طيف الأشعة تحت الحمراء لكل من المادة الدوائية والكاشف والمعقد، حيث يُظهر طيف ال IR للمعقد الناتج عصابة امتصاص عند  $3446.79cm^{-1}$  تشير الى امتطاط N-H في  $NH_2^+$  وامتصاص حني جديد عائد لها عند  $1612.49cm^{-1}$  الجدول (1)، ويظهر الشكل (1) تراكب أطياف كل من BPF، NaTPB، BPF-NaTPB ويبين الانزياحات في بعض عصابات الامتصاص في طيف المعقد الناتج عنها في أطياف المادة الدوائية والكاشف.

الجدول (1): قيم عصابات الامتصاص

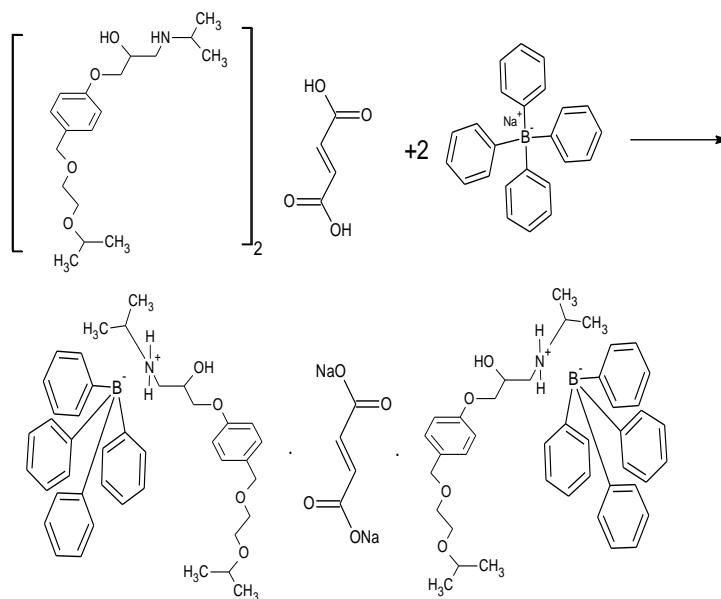
الزمرة الوظيفية	العدد الموجي $\text{cm}^{-1}$ (BPF)	العدد الموجي $\text{cm}^{-1}$ (BPF-NaTPB)
امتطاط N-H	3402.12	3446.79
N-H حني	1514.12	1512.19 1612.49



الشكل (1): أطياف ال IR لكل من: BPF , NaTPB , BPF-NaTPB

الآلية المقترحة لتشكيل المعقد:

تم برتنة ذرتي الازوت الثانويتين المتناظرتين -NH- الى  $\text{NH}_2^+$  ثم تمت عملية الارتباط الزوج الشاردي مع الكاشف كما هو مبين في الشكل (2).



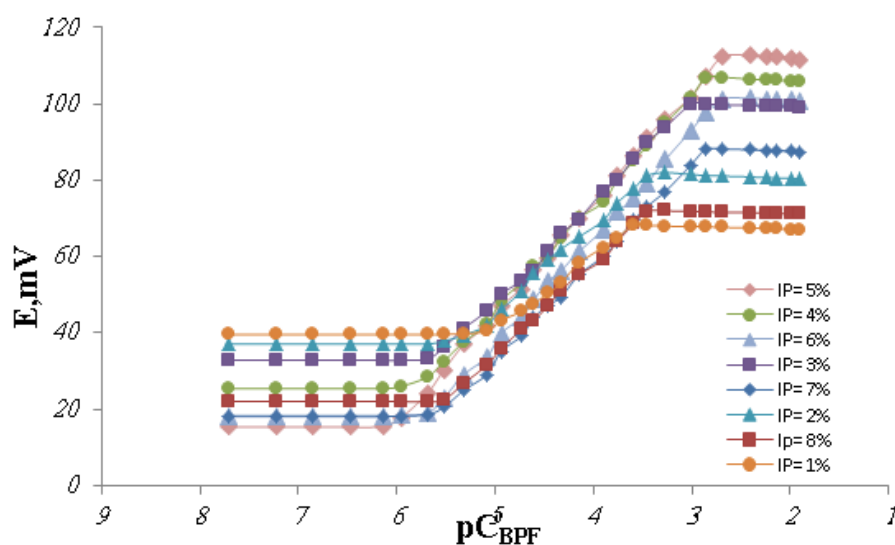
الشكل (2): الآلية المقترحة للمعقد المتشكل

#### 2.4. تعيين التركيب الأمثل لمعجونة الكربون الفعالة كهربائياً:

حُضرت مجموعة من المساري تحتوي نسباً مختلفة من المعقد وينسب متساوية من الغرافيت والملدنين المستخدم (DOP) (G/P=1)، ودرست تغيرات كمون الخلية بدلالة التركيز حتى الوصول إلى التركيب الأمثل ضمن المجال  $(2 \times 10^{-8} - 1.27 \times 10^{-2})M$ ، بحيث يزداد التركيز وصولاً إلى أعلى قيمة يتم فيه المحافظة على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهربائية للخلية وتركيز الـBPF، كما هو موضح في الجدول (2) والشكل (3).

الجدول (2): تأثير تركيب معجونة الكربون على خصائص المساري الانقائنية

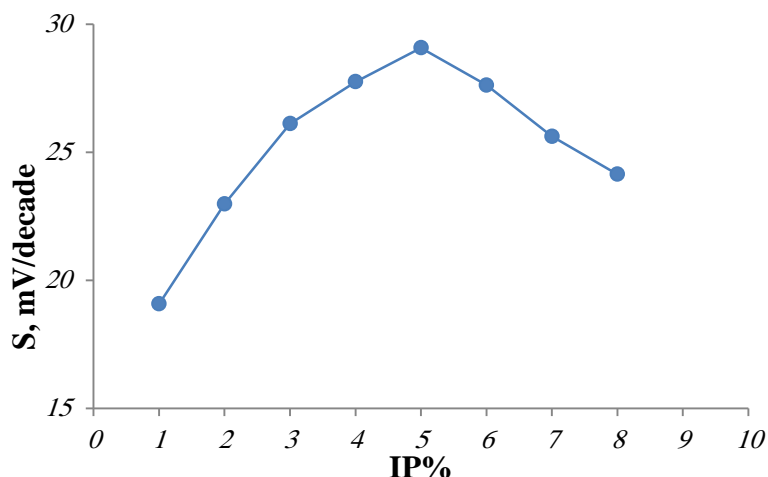
r	لقرن لتخطية		لتركيب % (W/W)			لملن لمستخدم
	لمجال لخطي $M_{خطي}$	لميل (S) $V/decade$	لزوج الأيوني (IP)	لملن (P)	لغرافيت (G)	
0.9928	$8.28 \times 10^{-6} - 2.56 \times 10^{-4}$	19.073	1	49.5	49.5	DOP
0.9945	$4.83 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	22.974	2	49	49	
0.9969	$3.01 \times 10^{-6} - 9.76 \times 10^{-4}$	26.114	3	48.5	48.5	
0.9983	$2.07 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	27.747	4	48	48	
0.9992	$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	29.073	5	47.5	47.5	
0.9991	$2.07 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	27.618	6	47	47	
0.9986	$3.01 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	25.620	7	46.5	46.5	
0.9985	$3.01 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	23.965	8	46	46	



الشكل (3): تأثير النسبة المئوية الوزنية للزوج الأيوني BPF-NaTPB على المنحني العياري للـBPF

أجريت الدراسة البيانية لتغيرات ميل المنحنيات العيارية S مع تغير النسبة المئوية الوزنية لمعدن الزوج الأيوني في المعجونة كما في الشكل (4).





الشكل (4): دراسة تغيرات الميل بدلالة النسبة المئوية الوزنية للمعقد BPF-NaTPB

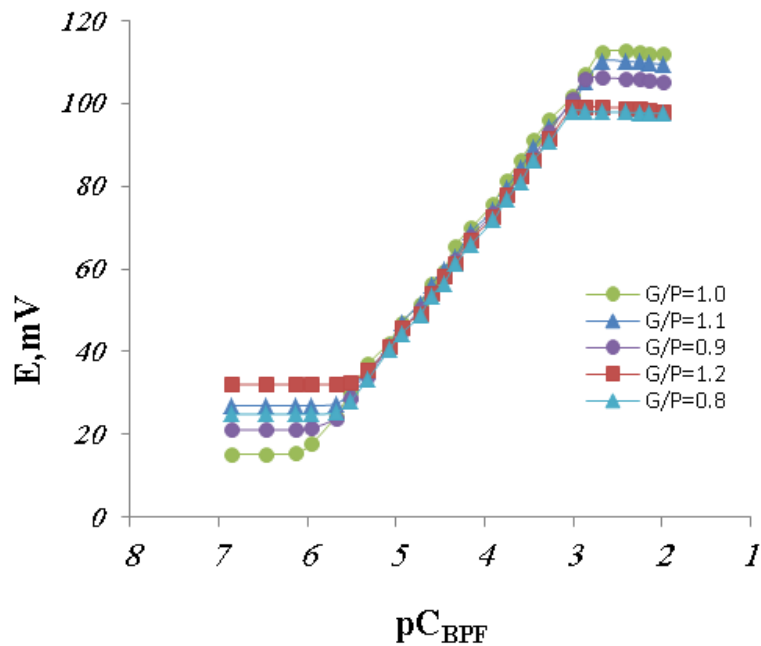
يبين الشكل (4) أن نسبة 5% من الزوج الأيوني BPF-NaTPB بالنسبة للمسرى المحضر باستخدام الملدن DBF الموضحة في الجدول (2) هي الأفضل نظراً لتقارب قيمة الميل من القيمة النظرية للميل في معادلة نيرنست، كما أنها أعطت مجالاً خطياً واسعاً.

3.4. دراسة تأثير نسبة الغرافيت إلى الملدن G/P على أداء المسرى:

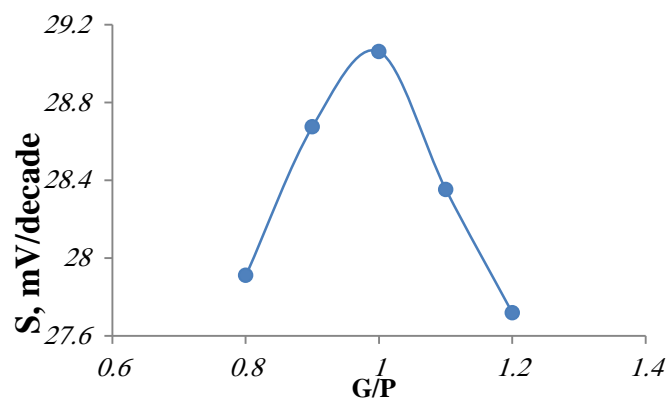
حُضرت عدة مساري تحوي نسباً مختلفة من الغرافيت والملدن بثبات النسبة المئوية الوزنية للزوج الأيوني، وبعد إجراء الرسم البياني للمنحنى العياري الموافق للتابع  $E=f(pC_{BPF})$  للمساري المحضرة، لوحظ أن النسبة  $G/P=1$  هي الأفضل، وهذا ما يوضحه الجدول (3)، لذلك تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة كونها منحت المساري المحضرة أفضل الخصائص التحليلية من حيث المجال الخطي الواسع وزمن الاستجابة، كما هو موضح في الشكلين (5) و (6).

الجدول (3): تأثير نسبة G/P على خصائص المسرى الانتقائية

زمن الاستجابة (sec)	المجال الخطي، M	الميل mV/decade	G/P	G(%)	P (%)	IP(%)	الملدن المستخدم
25	$3.01 \times 10^{-6} - 9.76 \times 10^{-4}$	27.910	0.8	42.23	52.77	5	DOP
20	$2.07 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	28.674	0.9	45.00	50.00	5	
20	$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	29.073	1.0	47.5	47.5	5	
25	$2.07 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.352	1.1	49.77	45.23	5	
30	$3.01 \times 10^{-6} - 9.76 \times 10^{-3}$	27.718	1.2	51.82	43.18	5	



الشكل (5): تأثير النسبة G/P على خصائص المساري الانتقائية



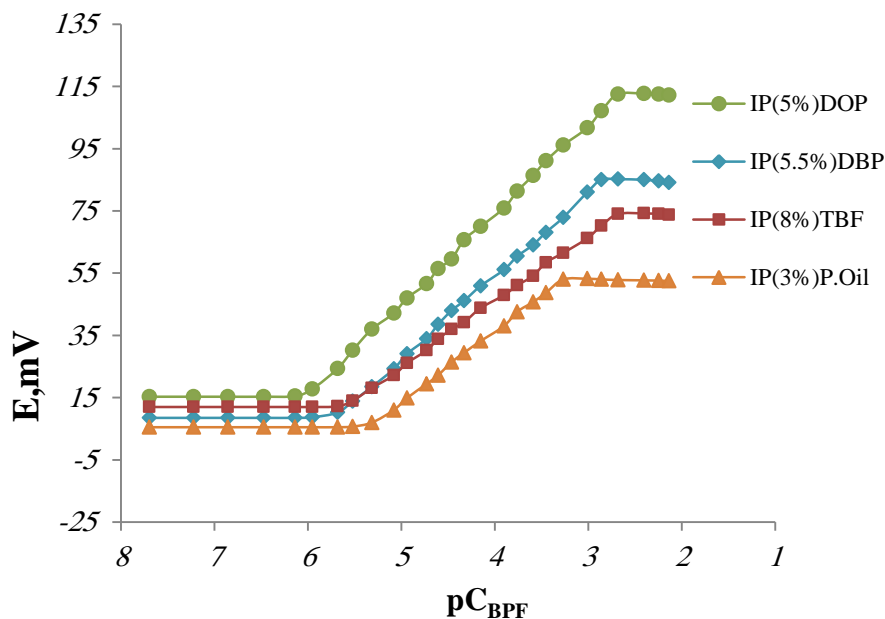
الشكل (6): دراسة تغيرات الميل بدلالة نسبة الفحم الغرافيتي الى الملدن

#### 4.4. دراسة تأثير نوع الملدن:

استخدمت أربعة ملدنات مختلفة في خصائصها الفيزيائية وهي TBP، P.Oil، DBP، DOP. حيث تم تحضير عدة مسارٍ تحوي على نسب مختلفة لكل من المعقد المحضر والغرافيت والملدن بثبات النسبة بين الأخيرين ( $G/P=1$ )، ثم رُسمت المنحنيات العيارية عند تراكيز متزايدة من الـ BPF لكل مسرى محضر، واختيرت النسب المتلى للمعقد المحضر من أجل كل ملدن، كما هو مبين في الجدول (4).

الجدول (4): تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية

الخصائص التحليلية				التركيب (w/w)%			نوع الملدن
زمن الاستجابة sec	حد الكشف، M	المجال الخطي، M	الميل، mV/decade	المعقد IP	الملدن P	الغرافيت G	
20	$9.58 \times 10^{-7}$	$1.11 \times 10^{-6}$ - $2.08 \times 10^{-3}$	29.073	5.0	47.50	47.50	DOP
25	$1.94 \times 10^{-6}$	$2.07 \times 10^{-6}$ - $1.38 \times 10^{-3}$	26.572	5.5	45.25	45.25	DBP
30	$2.47 \times 10^{-6}$	$3.01 \times 10^{-6}$ - $2.08 \times 10^{-3}$	21.155	8.0	46.00	46.00	TBF
30	$4.39 \times 10^{-6}$	$4.83 \times 10^{-6}$ - $5.39 \times 10^{-4}$	22.781	0.3	48.50	48.50	P.Oil

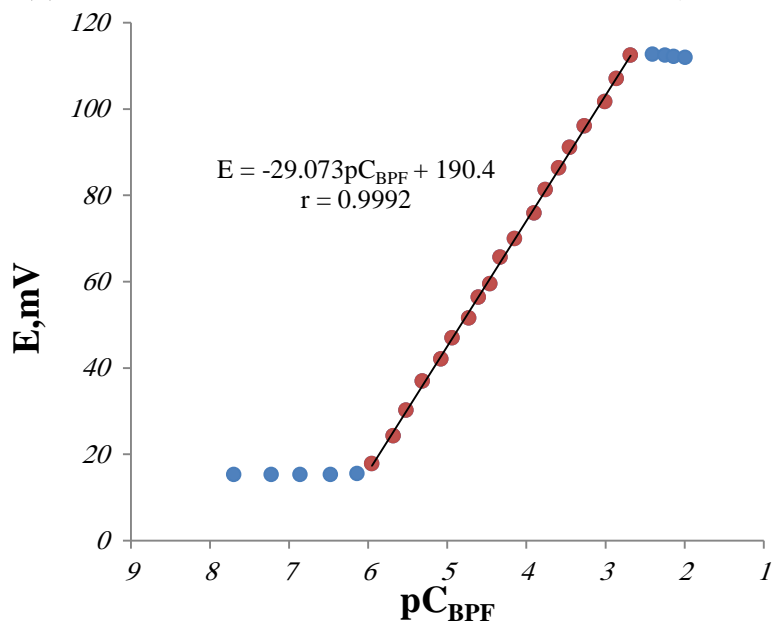


الشكل (7): دراسة تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية

نلاحظ من الجدول (4) أن المسرى المحضر باستخدام الملدن DOF أبدى تحسناً ملحوظاً في الخصائص التحليلية من خلال قيمة الميل القريبة من القيمة النظرية لمعادلة نيرنست وانخفاض قيمة حد الكشف الشكل (7).  
5. النتائج والمناقشة:

1.5. المنحني العياري للمسرى المحضر:

درست تغيرات كمون الخلية بدلالة التركيز ضمن مجال  $(2 \times 10^{-8} - 1.27 \times 10^{-2})M$ ، بحيث نقوم بزيادة التركيز وقياس الكمون وصولاً إلى أعلى قيمة يتم فيه المحافظة على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهروكيميائية للخلية وتركيز الـ BPF، ثم رُسم بيانياً التابع  $E=f(pC_{BPF})$  بطريقة أصغر المربعات، حيث وُجد أن قيمة الميل قريبة من القيمة النظرية للميل في علاقة نيرنست للمسرى المحضر باستخدام الملدن DOP، تم الحصول على العلاقة: الشكل (8)  $(E = -29.073pC_{BPF} + 190.4)$ .



الشكل (8): المنحني العياري لمسرى BPF الانتقائي

## 2.5. مجال الخطية:

حُدِّد المجال الخطي التحليلي من المنحنيات العيارية للمساري المنتقية لـ BPF المبينة في الشكل (8)، وُجِد أنه يمتد ما بين  $(1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3})M$  من تراكيز BPF بالنسبة للمسرى المحضر باستخدام الملدن DOP (BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE) وبمعامل ارتباط قدره 0.9992.

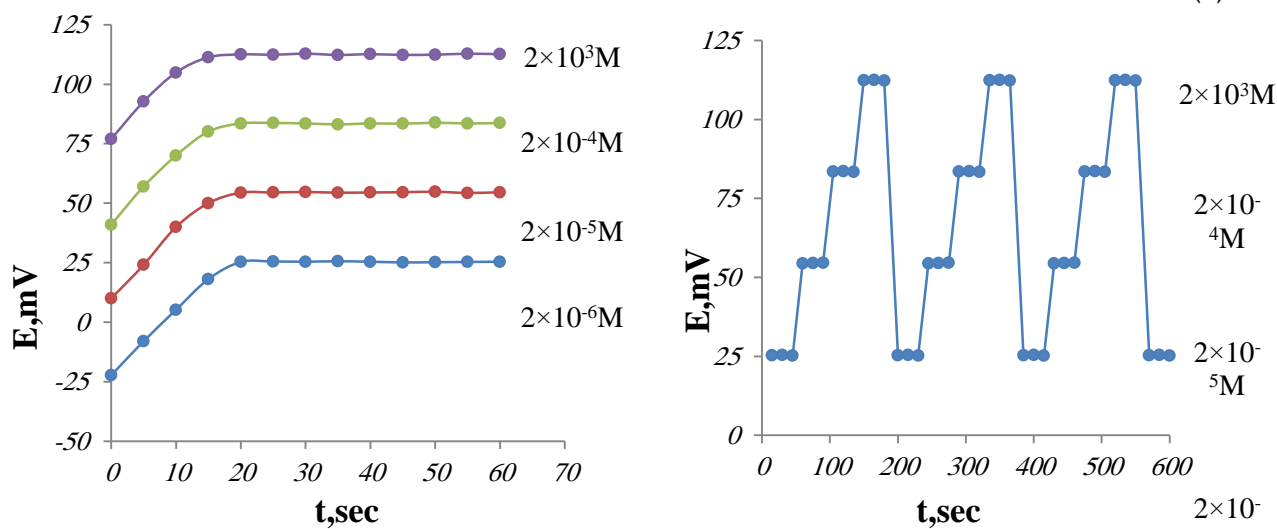
## 3.5. حد الكشف:

أعطى الجزء السفلي من المنحني العياري تابع خط مستقيم  $(E = -0.0985C_{BPF} + 16.018)$  الشكل (8)، وبالحل المشترك لمجموعة هذا التابع وتابع الجزء المستقيم التي تم ذكره في الشكل (7)  $(E = -29.073pC_{BPF} + 190.4)$ ، حصلنا على نقطة تقاطع عند كمون قيمته  $(15.43mV)$  وقيمة  $(pC_{BPF} = 6.02)$  والتي توافق التركيز  $(9.58 \times 10^{-7}M)$  من BPF والذي يمثل قيمة حد الكشف.

## 4.5. زمن الاستجابة:

حُدِّد الزمن اللازم لوصول الكمون المقاس لمسرى BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE إلى حالة الاستقرار باستخدام ميقائية رقمية، ولم يزد زمن الاستجابة عند تحديد محاليل تراكيزها ما بين  $(2 \times 10^{-6}; 2 \times 10^{-3})M$  من الـ BPF عن 20 ثانية.

دُرست سرعة استجابة المسرى عند نقله بين عدة محاليل مختلفة التركيز، وذلك بوضع المسرى المقترح BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE في محلول تركيزه  $2 \times 10^{-6}M$ ، ثم نُقِل بالتتابع لمحاليل مرتفعة التركيز  $(2 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-4} - 2 \times 10^{-3})M$  على التتابع ثم وضع في المحلول ذو التركيز  $2 \times 10^{-6}M$  وكرر العمل بنقل المسرى على نفس المحاليل بالتتابع السابق وقياس الكمون كل مرة كما هو مبين في الشكل (9).



الشكل (9): زمن استجابة المسرى المحضر المنتقي لـ BPF

## 5.5. عمر المسرى:

رُسمت بشكل دوري المنحنيات العيارية للمسرى المحضر المنتقي لمادة الـ BPF، ودُرست بيانياً تغيرات ميل الجزء المستقيم من المنحنيات العيارية للمسرى S مع تقدم زمن العمل t حتى حصول انخفاض واضح في قيمة الميل، مما يدل على بدء خمول المسرى نتيجة تلوث سطحه.

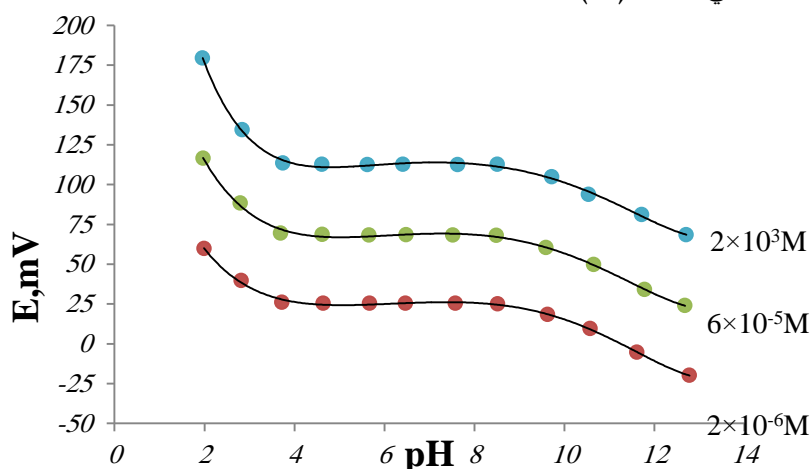
وُجِد أن عمر المسرى المحضر (BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE) يمتد حتى 12 اسبوعاً، وذلك باستخدام المساري مرتين الى ثلاث يوماً دون تغيرات تُذكر في قيمة الميل وهذا ما يبينه الجدول (5).

الجدول (5): تأثير زمن العمل على أداء المسرى المحضر

BPF-NaTPB <sub>5%</sub> SE		زمن العمل
المجال الخطي، M	الميل، mV/decade	
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	29.073	1 h
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	29.024	1 d
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	29.126	3 d
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.966	1 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.931	2 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.852	3 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.895	4 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.790	5 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.651	6 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.582	7 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.478	8 w
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	28.764	9 w
$2.07 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	28.506	10 w
$2.07 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	28.356	11 w
$2.07 \times 10^{-6} - 1.38 \times 10^{-3}$	27.918	12 w
$3.01 \times 10^{-6} - 9.74 \times 10^{-4}$	26.251	13 w
$4.83 \times 10^{-6} - 5.39 \times 10^{-4}$	25.355	14 w

7.4. تأثير pH الوسط على ثبات أداء المسرى:

درس تأثير pH الوسط ضمن المجال (1.96-12.71) على المسرى BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE بوجود مسرى pH زجاجي ضمن محاليل مختلفة التراكيز من الـ BPF كما في الشكل (10).



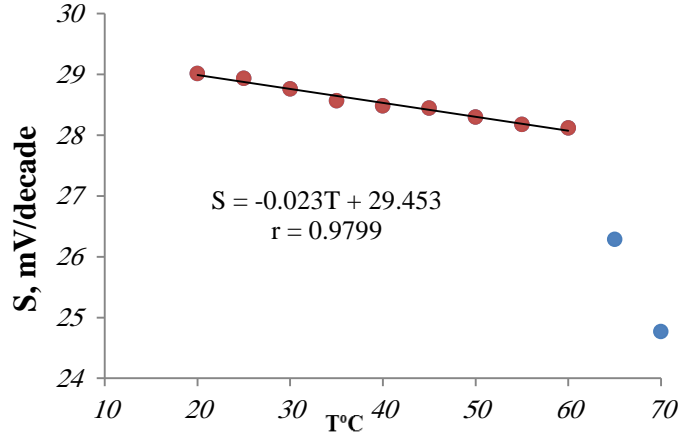
الشكل (10): دراسة تأثير قيم pH على قيم الكمون للمساري المحضرة

يُلاحظ من المنحنيات البيانية في الشكل (10) أن المسرى يعمل ضمن مجال من الـ (pH: 3.74-8.51) دون تغيير مقروء في قيمة الكمون، بينما لا يمكن العمل في الأوساط القلوية (pH > 8.51) حيث يلاحظ انخفاض في قيم الكمون وقد يعود السبب إلى عودة المادة الدوائية إلى شكلها الجزيئي الحر وليس الأيوني، ولا يمكن العمل في الأوساط الحمضية (pH < 3.74) لأن المسرى أصبح يتحسس لشوارد الهيدرونيوم.

8.4. تأثير درجة الحرارة:

للتأكد من الاستقرار الحراري للمساري المحضرة، درس تأثير درجة الحرارة على ميل المساري المقترحة بعد تثبيت الشروط الأخرى، حيث غُمس المسرى المحضر (DOP) BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE في المحلول العياري للمادة الدوائية BPF ضمن مجال القياس الكلي للمساري وذلك ضمن وعاء تحليل موصول بمنظم حراري، ثم أخذت قيمة الكمون مع ارتفاع درجة الحرارة ضمن المجال (20-70)°C.

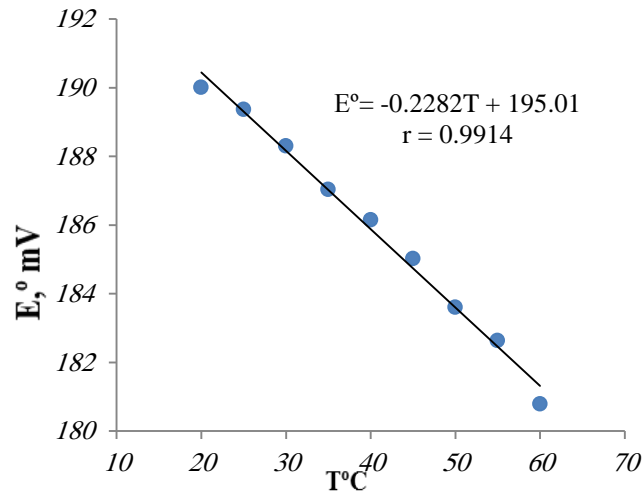
رُسمت المنحنيات العيارية  $E=f(pC_{BPF})$  عند درجات حرارة مختلفة، ولُوحظ أنها تحقق استجابة نيرنستية ضمن مجال من درجات الحرارة تقع ما بين  $(20-60)^\circ\text{C}$ ، حُدد عند كل درجة حرارة ميل الجزء المستقيم من المنحني العياري، حيث رُسمت بعدئذ بيانياً العلاقة بين تغير ميل الأجزاء المستقيمة من المنحنيات العيارية  $S$  مع تغير درجة الحرارة  $S=f(T)$ ، كما هو موضح في الشكل (11).



الشكل (11): تأثير تغيرات درجة الحرارة على ميل المنحني العياري للمساري المحضرة

أبدى الرسم البياني العلاقة  $(S=-0.0232T+29.453)$ ، حيث تدل قيم الميل على المعامل الحراري لتغير الميل  $dS/dT$  بوحدة  $\text{mV}/(\text{decade}\cdot^\circ\text{C})$ .

كما أخذت قيم الكمونات القياسية  $E^\circ$  عند كل درجة حرارة من أجل  $pC_{BPF}=0$ ، ثم رُسمت بيانياً العلاقة  $E^\circ=f(T)$  كما هو واضح في الشكل (12).



الشكل (12): تأثير تغيرات درجة الحرارة على الكمون القياسي للمساري المحضر

أبدى الرسم البياني العلاقة المستقيمة  $(E^\circ=-0.2282T+195.01)$  بمعامل ارتباط  $(0.9914)$ ، حيث يدل الميل في العلاقة المستقيمة على المعامل الحراري لتغير الكمون  $dE^\circ/dt$  بوحدة  $(\text{mV}/^\circ\text{C})$ ، ويدل انخفاض قيمته على ضعف تأثير المسرى المحضر بدرجة الحرارة ضمن مجال من درجات الحرارة تقع ما بين  $(20-60)^\circ\text{C}$  دون الاستمرار في إجراء القياسات عند درجات الحرارة الأعلى نظراً لسرعة تخرب المسرى نتيجة تخرب المعقد بسبب ارتفاع انحلاليته في المحلول المدروس.

9.4. انتقائية المسرى BPF-NaTPB:

طبقت طريقة الكمون الموافق لحساب ثابت الانتقائية  $K_{BPF}^{\text{pot,BPF-NaTPB}_{5\%SE}}$  على النحو الآتي: عند درجة الحرارة  $25^\circ\text{C}$  أُضيف إلى  $50\text{mL}$  من الماء المقطر  $5\text{mL}$  من محلول  $(10^{-3}\text{M})$  BPF فتم الحصول على محلول تركيزه  $(a_{BPF}=9.091\times 10^{-5}\text{M})$ ، وباستخدام خلية المسرى المحضر سُجلت قيمة الكمون  $(E=15.0\text{mV})$ ، ثم أُضيف إلى نفس المحلول  $0.3\text{mL}$  من محلول BPF

فارتفع التركيز حتى ( $a'=9.584 \times 10^{-5} M$ )، أي بمقدار ( $a'-a=4.931 \times 10^{-6}$ ) وسُجلت قيمة الكمون من جديد ( $E'=15.7mV$ )، فكان مقدار الزيادة في قيمة الكمون ( $\Delta E=E'-E=0.7mV$ ). كُرر العمل السابق باستبدال الإضافة الأخيرة من محلول الـ BPF بإضافة أحد محاليل المركبات أو الأيونات المتوقع ترافقها في عينات الـ BPF حتى ارتفاع قيمة الكمون بمقدار ( $0.7mV$ )، وعندها يحدد تركيز المادة المضافة  $a_B$ ، وبحسب ثابت الانتقائية  $K_{BPF}^{pot,BPF-NaTPB_{5\%}SE}$  لـ BPF تجاه مختلف هذه المركبات والأيونات وفقاً للعلاقة  $K_{AB}^{pot} = \frac{a'_A - a_A}{a_B}$ .

الجدول (6): أهم ثوابت الانتقائية الكيمونية لخلية المسرى المحضر

$K_{BPF}^{pot,BPF-NaTPB_{5\%}SE}$	المادة المعيقة	$K_{BPF}^{pot,BPF-NaTPB_{5\%}SE}$	المادة المعيقة
$1.36 \times 10^{-3}$	$Ca^{2+}$	$8.20 \times 10^{-3}$	$Na^+$
$9.04 \times 10^{-4}$	$Mg^{2+}$	$3.78 \times 10^{-3}$	$K^+$
$1.13 \times 10^{-3}$	$Mn^{2+}$	$2.82 \times 10^{-3}$	$Cu^{2+}$
$1.05 \times 10^{-3}$	$Zn^{2+}$	$1.94 \times 10^{-3}$	$Ba^{2+}$
$8.67 \times 10^{-4}$	$NH_4^+$	$1.56 \times 10^{-3}$	$Cr^{3+}$
$9.42 \times 10^{-4}$	$Pb^{2+}$	-	غلوكوز
-	سكروز	-	فركتوز
-	مالتوز	-	لاكتوز
-	اوكتيد التيتان	-	كربوكسي ميتيل السللوز
-	بولي سوريات 80	-	تالك
-	ميكروكريستالين السللوز	-	ستيرات المغنسيوم

تدل قيم ثوابت الانتقائية في الجدول (6) على أن المسرى المحضر يتحسس بشكل منخفض لبعض الأيونات الشائعة في حال وجودها في المحلول، في الشروط المثلى للمسرى ولا يبدي استجابة تجاه المركبات العضوية الشائعة وبعض السكريات المستخدمة في تركيب السواغات، وبناءً على ذلك تم اقتراح المسرى المحضر كمسرى انتقائي لمادة الـ BPF.

#### 10.4. الخصائص التحليلية للمسرى المحضر:

حُدثت المعطيات لكل خط بياني عياري مثل ميله ومعامل ارتباطه في الجدول (7).

الجدول (7): الخصائص التحليلية للمسرى المحضر الانتقائي لـ BPF

BPF-NaTPB <sub>5%</sub> SE	المسرى المحضر
DOP	الملدن
5	نسبة IP (%)
1:1	G:P
$1.11 \times 10^{-6} - 2.08 \times 10^{-3}$	المجال التحليلي الخطي، M
29.073	الميل، (mV/decade)
0.9992	معامل الارتباط R
$9.58 \times 10^{-7}$	حد الكشف، M
$1.11 \times 10^{-6}$	حد الكشف الكمي، M
$\leq 20$	زمن الاستجابة، sec
84	عمر المسرى، day
3.74-8.51	مجال الـ pH
$25 \pm 0.1$	درجة الحرارة، °C

#### 11.4. دراسة دقة وصحة الطريقة المقترحة باستخدام المسرى المحضر:

لتحديد دقة وصحة الطريقة المقترحة من أجل تعيين المادة المدروسة BPF، حُضرت مجموعة من المحاليل العيارية تقع تراكيزها ضمن المجال الخطي المعتمد، ثم طُبقت علاقة الجزء المستقيم من المنحني العياري  $C_{BPF}=10^{(E-190.4)/29.073}$  لمسرى BPF-NaTPB<sub>5%</sub>SE لتحديد تركيز المحاليل. أُخذ متوسط التركيز وكرر العمل خمس مرات، وأُجريت المعالجة الإحصائية للنتائج كما في الجدول (8).

الجدول (8): دراسة دقة الطريقة المقترحة وصحتها

R%	RSD%	SD*, M	C, M	
			التركيز المحدد	التركيز المأخوذ
100.33	2.28	$4.85 \times 10^{-8}$	$2.007 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$
100.66	2.02	$4.06 \times 10^{-7}$	$2.013 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
100.50	1.18	$2.36 \times 10^{-6}$	$2.010 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$
100.99	0.71	$1.43 \times 10^{-5}$	$2.020 \times 10^{-3}$	$2 \times 10^{-3}$

\*متوسط خمس تجارب

تدل نتائج تحديد الـ BPF ضمن المحلول النقي باستخدام المسرى المحضر أن الطريقة المقترحة مقبولة تحليلياً لعدم تجاوز الانحراف المعياري النسبي المئوي RSD% القيمة 2.57% من أجل التركيز  $2 \times 10^{-6}M$ ، ولعدم تجاوز الاسترجاعية R% القيمة 100.99%، مما يؤكد دقة وصحة هذه الطريقة.

#### 11.4. التطبيق العملي:

وُزن بدقة عشر مضغوطات من المستحضر الدوائي المدروس، ثم حُسب الوزن المتوسط للمضغوظة الواحدة. طُحنت المضغوظات الموزونة بشكل ناعم، وأخذ من المسحوق كمية موزونة بدقة تكافئ ما يحتويه القرص من BPF وأضيف إليها 20mL من الميثانول، ومزجت وحركت بشكل جيد على خلاط مغناطيسي لمدة 10 دقائق. رُشح المحلول فوق دورق حجمي سعة 25mL وغُسل الراسب بالقليل من الميثانول فوق الرشاحة، ثم بخر الميثانول حتى الجفاف التام. أُدببت الخلاصات الجافة بالماء ثنائي التقطير في دورق حجمي سعة 100mL.

طُبقت الطريقة الكمونية المقترحة من أجل تحديد الـ BPF في مستحضراته الصيدلانية وهي من إنتاج شركة ميديكو للصناعات الدوائية، باستخدام المسرى المحضر وذلك لمعرفة مدى صلاحيتها من أجل الرقابة الدوائية. أُجريت المعالجة الإحصائية للنتائج، كما تمت المقارنة الإحصائية بين النتائج التي تم الحصول عليها ونتائج الطريقة المرجعية، وذلك بحساب الاختبارين t-test و-F test، وتدل القيم على عدم وجود فرق بين نتائج الطريقتين، وهذا ما يوضحه الجدول (9).

الجدول (9): تحديد الـ BPF في الأقراص الدوائية بالطريقتين المقترحة والمرجعية

الطريقة المرجعية [19]	الطريقة المقترحة	المستحضر الصيدلاني	
$99.46 \pm 0.030$	$101.03 \pm 0.026$	R% ± SD <sup>a</sup>	بيزوكاند <sup>c</sup> 2.5mg
1.03	1.21	± t-test <sup>b</sup>	
2.58		F-test <sup>b</sup>	
$98.91 \pm 0.096$	$100.56 \pm 0.153$	R% ± SD	بيزوكاند <sup>c</sup> 10mg
2.56	0.82	± t-test	
2.54		F-test	

a متوسط خمس تجارب.

b من أجل أربع درجات حرية وحد ثقة 95% قيمة t المجدولة هي 2.776 وقيمة F المجدولة هي 6.26.

c أقراص دوائية عيار (10; 2.5)mg من شركة ميديكو للصناعات الدوائية.



4. المراجع:

1. Kalcher, K., Schachl, K., Švancara, I., Vytrás, K., Alemu, H. (1997). Recent Progress in the Development of Electrochemical Carbon Paste Sensors, Scientific papers of the University of Pardubice, Series A, 3, 57.
2. Vytrás, K., Kalcher, K., Švancara, I., Schachl, K., Khaled, E., Ježková, J., Konvalina, J., Metelka, R. (2001). Carbon Paste Electrodes in Electroanalytical Chemistry, Electrochemical Society Proceedings, 18, 277.
3. Adams, R.N. (1958). Electrochemistry at Solid Electrodes, Analytical Chemistry, 30, 1576.
4. Vancara, L. S., Vytras, K., Kalcher, K., Walcarius, A, Wang J. (2009). Carbon Paste Electrodes in Facts, Numbers, and Notes: A Review on the Occasion of the 50-Years Jubilee of Carbon Paste in Electrochemistry and Electroanalysis, Electroanalysis, 21(1), 7–28.
5. Adams, R. N. (1969). Electrochemistry at Solid Electrodes, Marcel Dekker, New York, 26–30.
6. Schultz, F. A., Kuwana, T. (1965). Chemical and Biological Sensors and Analytical Methods II, Electroanalytical Chemistry. 10, 95.
7. Cheek, G. T., Nelson, R. F. (1978). Studies on the Polythiophene (PT)/GC Electrode for the Determination of Some Metals by Differential Pulse Anodic Stripping Voltammetry (DPASV), Analytical Letters A, 11, 393.
8. Ravichandran, K., Baldwin R. P. (1981). Carbon Paste Electrodes In Electroanalytical Chemistry, Journal of Electroanalytical Chemistry, 126, 293.
9. Delhaes, P., (2000). Polymorphism of carbon. In Delhaes, Pierre (ed.). Graphite and precursors. Gordon & Breach. pp. 1-24
10. Pierson, H.O. (2012). Handbook of carbon, graphite, diamond, and fullerenes: properties, processing, and applications. Noyes Publications. pp. 40-41.
11. Chung, D. D. L. (2002). Review Graphite. Journal of Materials Science. 37(8), 1475-1489.
12. Mohammed, F. S., Abd-Alkareem, S. A., Abd-Alrhman, A. M., Osman, H. M., Abdelwahid, M. A. S., Gaily M. M. (2016). Development of Acid–Base Titrimetric Method for Determination of Bisoprolol Fumarate in Raw Material and Tablet Dosage Form, International Journal of Multidisciplinary and Current Research, 4, 3124–2321.
13. Goyal, R. N., Chatterjee, S., Singh, S. P., Rana, A. R. S., Chasta, H. (2012). The Electrocatalytic Activity of Bare Pyrolytic Graphite and Single Wall Carbon Nanotube Modified Glassy Carbon Sensors Is Same for the Quantification of Bisoprolol Fumarate, American Journal of Analytical Chemistry, 3(02), 106-113.
14. Zil'berg, R. A., Yarkaeva, Y. A., Sidel'nikov, A. V., Maistrenko, V. N., Kraikin, V. A., Gileva, N. G. (2016). Voltammetric determination of bisoprolol on a glassy carbon electrode modified by poly(arylene phthalide), Journal of Analytical Chemistry, 71, 926-931.
15. Goyal, R.N., Tyagi, A., Bachheti, N. and Bishnoi, S. (2008). Voltammetric determination of bisoprolol fumarate in pharmaceutical formulations and urine using single-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode, ElectrochimicaActa, 53(6), 2802–2808.
16. Mourad, R, Mohamed M. E., Frag, E. Y. Z., El-Boraey, H. A., EL-Sanafery, S. S. (2021). A Novel Molecularly Imprinted Potentiometric Sensor for the Fast Determination of Bisoprolol Fumarate in Biological Samples, Electroanalysis, 33(1), 66–74.
17. Frag, E. Y., Mohamed, M. W., El-Boraey, H. A., EL-Sanafery, S. S. (2019). Carbon Potentiometric Sensors Modified with Beta-cyclodextrin as a Carrier for the Determination of Bisoprolol Fumarate, International Journal of Electrochemical Science, 14, 6603-6616.
18. Dhandar, A. G., Chaudhari, S. R., Ganorkar, S. B., Patil, A. S., Surana, S.J., Shirkhedkar, A. A. (2017). An Insight on Analytical Profile on Bisoprolol Fumarate – A Selective Beta-1 Adrenoreceptor Blocker, Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management, 5(2), 185-216.
19. USP34, N. (2011). United States Pharmacopieal Convention. Rockville, Md, 2059.