

بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي¹¹قسم الكيمياء ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة ديالى ، ديالى ، العراقالمخلص

يتضمن البحث تقدير عقار الميفرين هيدروكلوريد (Mebeverine Hydrochloride, ME) باستخدام الطريقة الجهدية بيناء أقطاب غشائية أنتقائية سائلة لعقار ME مع المادة الفعالة حامض الفوسفوموليبيدك (Phospho) Molybdic acid, PMA و (sodium tetraphenyl borate, NaTPB) باستخدام مادة ملدنة عضوية ثلاثي بيوتل فوسفات (tri-*n*-butyl phosphate, TBP) مع متعدد كلوريد الفينيل (Polyvinyl chloride, PVC) كركيزة لهذه الاقطاب. بينت النتائج إن الميل النيرنستي لقطب ME مع المواد الفعالة PMA, NaTPB هو 29.7 - 30.5 mv/decade وبمدى pH يتراوح بين 4.5-6.5 وكان مدى التراكيز يتراوح بين 10^{-5} - 10^{-1} مولاري، ووحدة الكشف 6.1845×10^{-7} مولاري و 3.6001×10^{-7} مولاري وزمن الاستجابة بين 65 - 20 ثانية و 14-78 ثانية وعمر الاقطاب 34 و 30 يوما للقطبين على التوالي. وتضمنت الدراسة قياس أنتقائية هذه الاقطاب بوجود متداخلات حيث كانت قيم K^{Pot} لجميع الايونات هي أقل من 1. استخدمت الاقطاب المصنعة في تقدير مادة الميفرين هيدروكلوريد في المستحضر الصيدلاني حبوب السامبتالين بأعتماد الطريقة المباشرة وطريقة الإضافات القياسية.

كلمات الدالة: الميفرين هيدروكلوريد ; أقطاب غشائية أنتقائية سائلة ; ثلاثي بيوتل فوسفات; حبوب السامبتالين; متعدد كلوريد الفينيل .

Construction of Membrane Selective Electrodes for determination of Mebeverine Hydrochloride Drug

Muthana Saeed Ali¹

¹Chemistry Department ,College of Education Pure Sciences,University of Diyala, Diyala ,Iraq.

Received 4 September 2013 ; Accepted 23 December 2013

Abstract

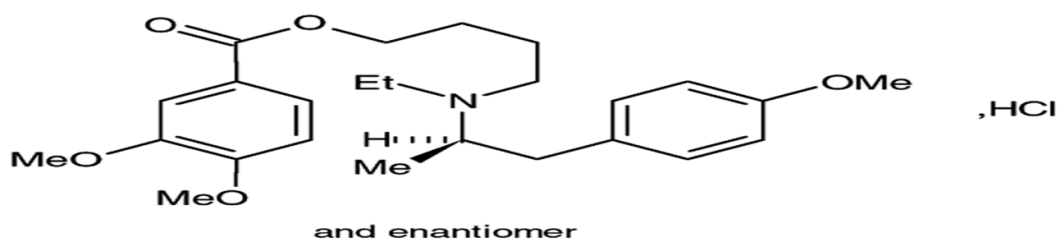
This research includes the determination of Mebeverine Hydrochloride (ME) drug by using potentiometric method. by construction of liquid membrane selective electrodes of Mebeverine Hydrochloride using Sodium tetraphenyl borate (NaTPB) and Phospho Molybdic acid (PMA) as active substance and TBP as aplasticizer and poly vinyl chloride (PVC) as matrix for all electrodes .The results showed that the slope of Mebeverine Hydrochloride electrodes that constructed from NaTPB and PMA were 29.7 mv/decade and 30.5 mv/decade at pH range between 4.5-6.5 respectively ,The linear range was from $(10^{-5} - 10^{-1})M$, detection limit $3.6001 \times 10^{-7}M$ and $6.1845 \times 10^{-7} M$, the response time was (14-78) Sec. and (20-65) Sec. and life time 30 and 34 days for Mebeverine Hydrochloride electrodes respectively. The research also includes measurement of the selectivity of electrodes in presence of interference, K_{pot} values were less than 1 for all ions. The Mebeverine Hydrochloride electrodes were applied for the determination of active ingredient in Mebeverine Hydrochloride pharmaceutical preparation (Samaptaline Tablets) using direct and standard addition methods

Keywords : Mebeverine Hydrochloride ; liquid membrane selective electrodes ; Samaptaline Tablets ; tri-n-butyl phosphate ; poly vinyl chloride .

المقدمة

يعرف القطب الانتقائي بصورة عامة على إنه ناقل أو متحسس كيميائي قادر على تحويل فعالية أيون معين ذات في المحلول الى جهد كهربائي يمكن قياسه بجهاز Voltmeter أو pH meter (1) وتفضل طريقة الاقطاب الانتقائية للأيونات على الكثير من الطرق الطيفية في عمليات التحليل لكونها سريعة وذات مدى خطي واسع ولا تتأثر بلون النموذج كما انها بسيطة وغير مكلفة وسهلة الاعداد والتشغيل (2).

ان الصيغة التركيبية لعقار الميفرين هيدروكلوريد (3) هي



والصيغة الجزيئية⁽⁴⁾ هي $C_{25}H_{35}NO_5, HCl$ ووزنه الجزيئي 466 غرام/مول، والاسم العلمي للدواء⁽⁵⁾ هو ويكون على شكل مسحوق بلوري ابيض ، ذائب جداً في الماء وحر الذوبان في الايثانول (96%) وشحيح الذوبان في الايثر. يستعمل العقار لعلاج الالم والامساك الناتج من متلازمة القولون المتهيج⁽⁶⁾، ولأهمية هذا العقار من الناحية الطبية فقد تم تقديره بالعديد من الطرق التحليلية المختلفة مثل: تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء HPLC⁽⁷⁻⁸⁾ و تقنية كروماتوغرافيا السائل ذات الطور العكوس RP-HPLC⁽⁹⁾ والطريقة الطيفية⁽¹⁰⁻¹¹⁾ و تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالي الاداء⁽¹²⁾ وتقنية ال-NMR⁽¹³⁾ و تقنية كروماتوغرافيا السائل⁽¹⁴⁾ والطريقة التوصيلية⁽¹⁵⁾ وقد تم في هذه الدراسة تصنيع أقطاب غشائية أنتقائية لتقدير عقار الميفرين هيدروكلوريد بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية .

الجزء العملي

أولاً: الأجهزة المستخدمة

- 1- جهاز قياس الدالة الحامضية Jenway 3310 pH Meter
- 2- قطب الكالوميل Swiss source
- 3- قطب مرجع داخلي (فضة / كلوريد الفضة) (Silver-Silver Chloride Electrode) as Internal Reference Electrode (Orion 90-02).

المحاليل المستخدمة

ان جميع المواد الكيماوية المستخدمة كانت بدرجة عالية من النقاوة ومجهزة من قبل شركة MUMBI, BDH, Fluka

- 1- محلول المادة الدوائية لعقار الميفرين هيدروكلوريد (MEH) 0.1 مولاري .

حضر محلول المادة القياسية لعقار MEH بتركيز 10^{-1} مولاري من إذابة 4.66 غرام في قنينة حجمية سعة 100 مل واكمل بالماء المقطر اللاأيوني إلى العلامة وحضرت المحاليل الأخرى (10^{-2} – 10^{-5}) مولاري عن طريق التخفيف المتعاقب بالماء المقطر اللاأيوني

- 2- محلول حامض الفوسفومولبيديك (PMA) 0.1 مولاري .

حُضر بإذابة 22.5700 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللاأيوني إلى العلامة .

3- محلول رباعي فنييل بورات الصوديوم (NaTPB) 0.1 مولاري

حضر بإذابة 3.4223 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللأبوني إلى علامة.

4- حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

5- هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

ثالثا: التحضيرات

1- تحضير معقدي المادة الدوائية ME مع محلولي PMA أو NaTPB .

حُضر كل معقد بإضافة 20 مل من محلول المادة الدوائية MEH مع 10 مل من محلول PMA أو NaTPB وبنفس التركيز 10^{-1} مولاري مع التحريك المستمر فتكون راسب اخضر للـ ME-PMA و راسب أبيض للـ ME-NaTPB على التوالي ثم رُشح الراسب وغسل عدة مرات بالماء المقطر اللأبوني وترك فترة يومين في درجة حرارة المختبر لحين الجفاف .

2- تحضير الاغشية السائلة لقطبي العقار ME

حضر الغشاء الانتقائي حسب طريقة كريج⁽¹⁶⁾ .

رابعا: تركيب الاقطاب الانتقائية الايونية Construction of selective membrane Electrode

- قطع جزء من أنبوب الـ PVC طوله 5 سم وقطره الخارجي 1.5 سم وغمرت إحدى نهايتيه في مذيب الـ THF ومسك بوضع عمودي وحرك بحركة دائرية على قطعة زجاجية تحتوي على قطرات من نفس المذيب لأجل تسويته .
- قطع جزء دائري من الغشاء وبقطر اكبر من القطر الخارجي لأنبوب الـ PVC ولصق بنهايته بقليل من الـ THF وبناية تامة .
- تم إيصال النهاية الأخرى لأنبوب الـ PVC إلى أنبوب يحتوي على قطب فضة - كلوريد الفضة Ag / AgCl ، وربط بجهاز فرق الجهد وبسلك معزول .
- مُلئ أنبوب الـ PVC بحدود ثلثيه بمحلول ملئ داخلي للمحلول القياسي للعقار ME وغمر ولفترة من الزمن في محلول المادة الدوائية (ثلاث ساعات تقريبا) وبنفس تركيز محلول الملء الداخلي ولحين تشبعه وإتمام عملية التبادل الأيوني بصورة منتظمة .

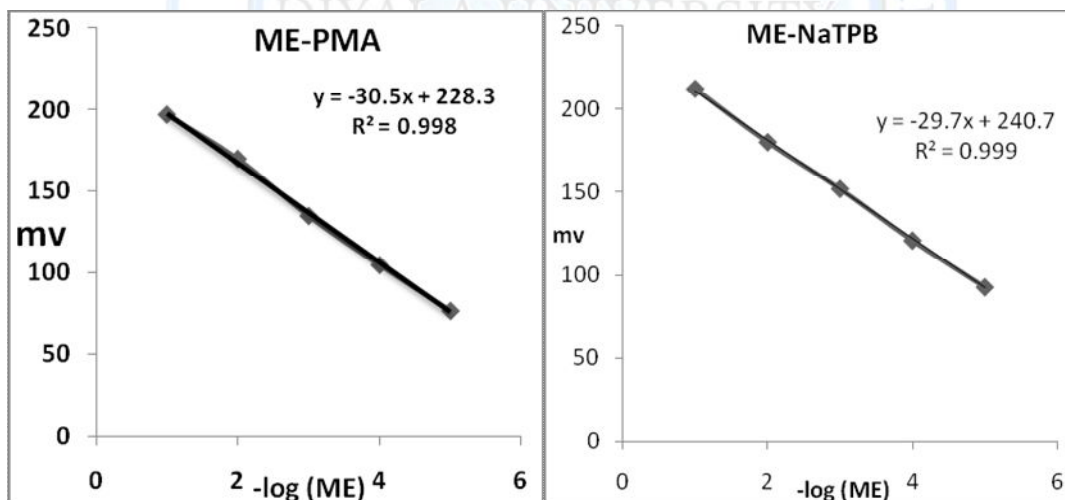
النتائج والمناقشة

تمت دراسة خصائص ومواصفات هذه الأقطاب الغشائية الانتقائية المصنعة للمادة الدوائية وحسب الجدول الآتي:

الظروف المدروسة	النتائج الفضلى للمعقد ME-NaTPB-TBP	النتائج الفضلى للمعقد ME-PMA-TBP
التركيز الأمثل لمحلول الملى الداخلي	10^{-3}	10^{-3}
الدالة الحامضية	6.5-4.5	6.5-4.5
درجة الحرارة	30-25°م	30-25°م

منحني المعايرة Calibration Curve

بعد تحديد الظروف الفضلى من التركيز الأمثل لمحلول الملى الداخلي والدالة الحامضية ودرجة الحرارة بعد أن تم تغيير درجة الحرارة في تجارب عدة ثم رسم منحني المعايرة ويتبين من الشكلين 1 و 2 مدى خطية منحني المعايرة والجدول رقم 2 تبين قيم الانحراف القياسي وحدود الثقة .



شكل (1) منحني المعايرة لقطب ME-NaTPB-TBP شكل (2) منحني المعايرة لقطب ME-PMA-TBP

بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي¹

الاستردادي	حدود الثقة عند 95%	استجابة القطب من معادلة الخط	الانحراف القياسي النسبي	استجابة القطب* (ملي فولت)	تركيز العقار	نوع القطب
99.5955	197 ±	197.8000	0.7178	197	10 ⁻¹	ME-PMA-TBP
101.613	170 ±	167.3000	0.7440	170	10 ⁻²	
98.6842	135 ±	136.8000	1.4054	135	10 ⁻³	
98.7770	105 ±	106.3000	2.4093	105	10 ⁻⁴	
101.583	77 ± 0.0000	75.8000	0.0000	77	10 ⁻⁵	
100.473	212 ±	211.0000	1.4916	212	10 ⁻¹	ME-NaTPB-TBP
99.2829	180 ±	181.3000	0.6085	180	10 ⁻²	
100.263	152 ±	151.6000	0.5884	152	10 ⁻³	
99.2616	121 ±	121.9000	1.6528	121	10 ⁻⁴	
100.867	93 ± 0.6325	92.2000	0.6800	93	10 ⁻⁵	

الجدول (2) المعالجة الإحصائية لنتائج منحنى المعايرة للقطب المصنع

*معدل ست قراءات

بعد رسم منحنى المعايرة لقطبي ME-PMA-TBP و ME-NaTPB-TBP تمت دراسة الدقة و التوافق وذلك عن طريق قياس الجهود لتركيز مختلفة من العقار المراد تحليله تقع ضمن المدى الخطي لمنحنى المعايرة ولست قراءات متتالية وعند الظروف المثلى التي تم اختيارها والنتائج مبينة في الجدول (3).

الجدول (3) دقة وتوافق النتائج للقطب المصنع

الاستردادية	حدود الثقة عند 95%	الانحراف القياسي النسبي	الجهد النظري من معادلة الخط	استجابة القطب* (ملي فولت)	تركيز العقار (مولا م)	نوع القطب
98.8059	135.1666 ± 0.9833	0.7273	136.8000	135.1666	10 ⁻³	ME-PMA-TBP
99.2703	105.5244 ± 1.3320	1.2619	106.3000	105.5244	10 ⁻⁴	
100.6796	152.6304 ± 1.5877	1.0400	151.6000	152.6304	10 ⁻³	ME-NaTPB-TBP
100.0724	121.9883 ± 1.9545	1.6018	121.9000	121.9883	10 ⁻⁴	

*معدل ست قراءات

بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميفرين هيدروكلوريد

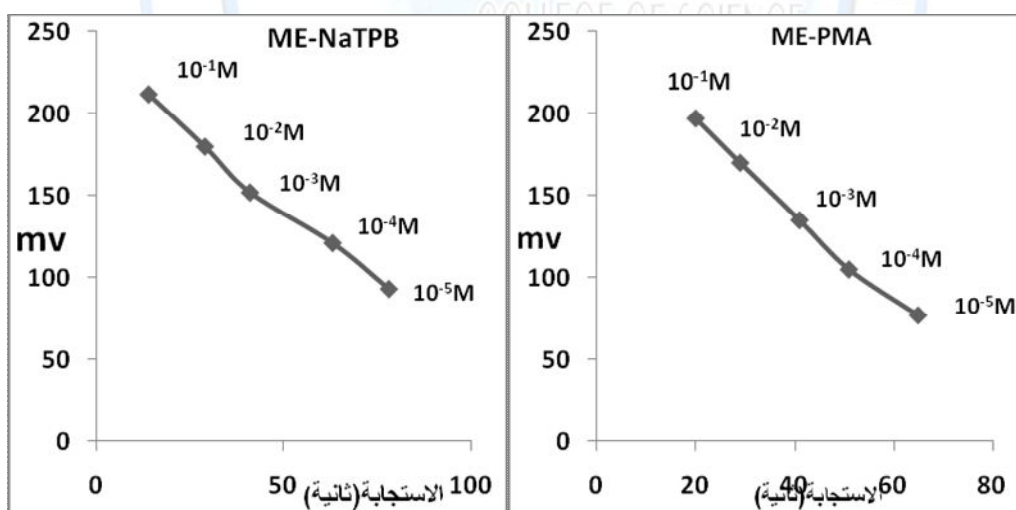
مثنى سعيد علي¹

يوضح الجدول (3) أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي لقطب ME-PMA-TBP التي هي 1.2619% ، أما أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي لقطب ME-NaTPB-TBP هي 1.6018% للتركيز المختارة من منحنى المعايرة وهذه النتائج تدل على ان الاقطاب المحضرة يمكن أستعمالها لتقدير العقار بدقة وتوافق عاليين . لقد تم حساب حد الكشف للقطبين ME-PMA-TBP و ME-NaTPB-TBP وذلك بقياس جهد أدنى تركيز مأخوذ من منحنى المعايرة ولتسعة قراءات متتالية والنتائج مبينة في الجدول (4)

الجدول (4) نتائج حد الكشف للقطب المصنع

نوع القطب	أقل تركيز مولاري يتحسس به القطب	معدل قياس الجهد لستة مرات متتالية (ملي فولت)	الانحراف القياسي (s.d)	حد الكشف (مولاري)
ME-PMA-TBP	10^{-5}	77.4870	1.5974	6.1045×10^{-7}
ME-NaTPB-TBP	10^{-5}	93.5132	1.1222	3.6001×10^{-7}

وتمت دراسة مدة أستجابة الاقطاب وذلك بغمر القطب في محلول العقار المطلوب تحليله وبتراكيز من 10^{-1} - 10^{-5} مولاري وقيس فرق الجهد لكل محلول وحدد زمن الاستجابة والنتائج مبينة في الشكلين (3) و(4) وبتبين ان زمن الاستجابة تراوح بين 20-65 ثانية لقطب ME-PMA-TBP وبين 14-78 ثانية للقطب ME-NaTPB-TBP



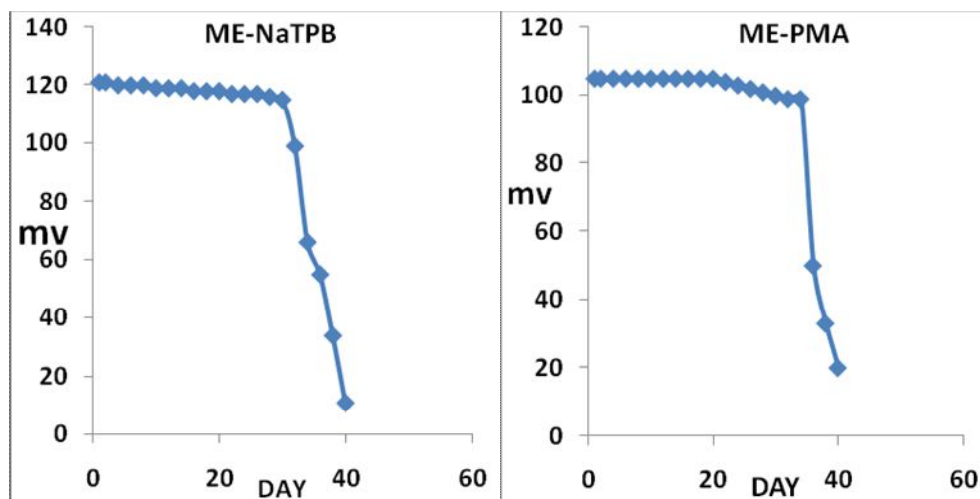
الشكل (3) زمن أستجابة قطب ME-PMA-TBP الشكل (4) زمن أستجابة القطب ME-NaTPB-TBP

كما 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 ME-PMA-TBP بحدود اربعة وثلاثون يوماً و ثلاثون يوماً للقطب ME-NaTPB-

بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي¹

TBP وبعدها أظهر القطبان انحرافاً سالباً وقد يعود السبب في انتهاء عمر القطب عموماً إلى تسرب محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) من الطبقة البوليمرية والنتائج مبينة في الشكلين (5) و(6).



الشكل (5) العمر الزمني للقطب ME-PMA-TBP الشكل (6) العمر الزمني للقطب ME-NaTPB-TBP

وقد أظهر القطبان انتقائية عالية اتجاه العقار دون ان يتأثر جهدهما بالأيونات المتداخلة المختارة من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي أقل من واحد والمبينة في الجدول رقم (5)

الجدول (5) قيم معامل الانتقائية

K _{i,j} ^{pot} قيم معامل الانتقائية						الأيون المتداخل 10 ⁻¹ مولاري
ME-NaTPB-TBP			ME-PMA-TBP			
10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	
0.0455	0.0222	0.0049	0.0101	0.0118	0.0045	Na ⁺¹
0.0090	0.0080	0.0244	-0.0056	-0.0011	0.0111	K ⁺¹
0.0811	0.0071	0.0088	0.0049	0.0052	0.3448	Mn ⁺²
0.0025	0.0199	0.0040	0.0065	-0.0170	0.0081	Zn ⁺²
0.0021	0.0061	0.0070	-0.0025	-0.0077	0.0080	Ce ⁺³
0.0922	0.0359	0.0072	0.0019	0.0014	0.0089	Cl ⁻¹
0.3085	0.0091	0.0058	-0.0092	0.0121	0.0108	SO ₄ ⁻²

بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي¹

0.0180	0.0982	0.1870	0.0037	0.0058	0.0368	Co ⁺²
0.0260	0.2721	0.5041	0.0833	0.0910	0.5028	Ba ⁺²
0.082	0.1409	0.0815	0.1001	0.0259	0.0711	Pb ⁺²
0.1666	0.5522	0.1209	0.0548	0.3044	0.3001	Starch
0.1488	0.0019	0.0085	-0.0483	0.0098	0.0129	Glucose

تطبيقات على عقار ME في المستحضرات الصيدلانية:

أ- الطريقة المباشرة

تم تقدير العقار في المستحضر الصيدلاني حبوب السامابتالين Samaptaline Tablets باستخدام قطبي الـ ME-PMA-TBP و TBP و ME-NaTPB-TBP والنتائج مبينة في الجدول رقم (6) .

الجدول (6) التطبيق بالطريقة المباشرة

الاستردادية المنوية Recovery	الخطأ النسبي RE %	الانحراف القياسي RSD%	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	استجابة القطب (ملي فولت)	التركيز المولاري	نوع القطب
99.5934	-0.4065	0.1998	205.0000	204.1666	10 ⁻¹	ME-PMA-TBP
100.3411	0.3411	0.4739	175.9000	176.5000	10 ⁻²	
101.3850	1.3850	0.2741	146.8000	148.8333	10 ⁻³	
100.9794	0.9794	0.2529	214.4000	216.5000	10 ⁻¹	ME-NaTPB-TBP
98.9920	-1.0079	0.2815	185.2000	183.3333	10 ⁻²	
99.7862	-0.2137	0.3316	156.0000	155.6666	10 ⁻³	

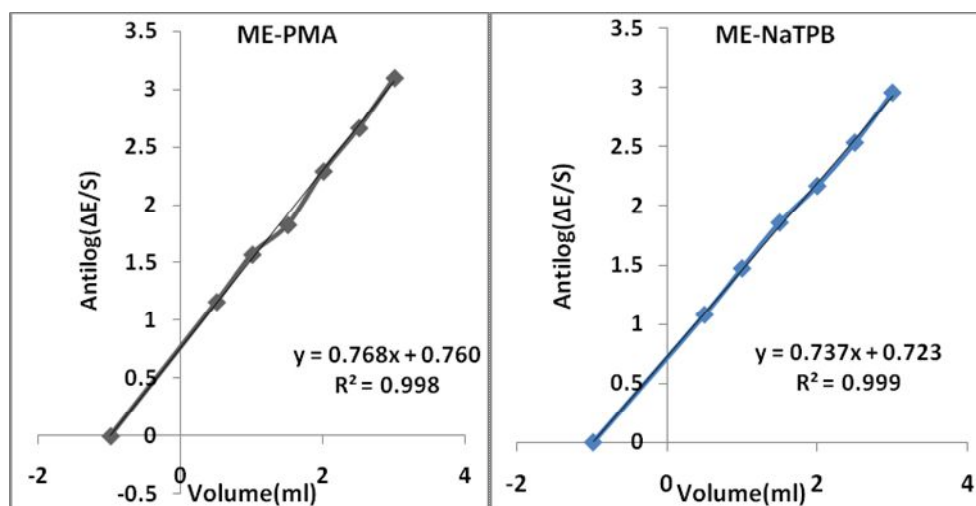
*معدل تسعة قراءات

أن قيم الاستردادية الجيدة باستخدام القطب ME-PMA-TBP هي بحدود 99.5934 - 101.3850 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 0.1998 - 0.4739 % تؤكد أن التقدير باستخدام هذا القطب هو ذا دقة وتوافق عاليين . وكذلك أن قيم الاستردادية الجيدة باستخدام القطب ME-NaTPB-TBP هي بحدود 98.9920 - 100.9794 % وقيم الانحراف القياسي النسبي بين 0.2529 - 0.3316 % وتؤكد أن التقدير باستخدام هذا القطب هو ذا دقة وتوافق عاليين .

Standard Additions Method

ب- طريقة الإضافات القياسية

إن منحني المعايرة لطريقة الإضافات القياسية للـME على المستحضر الصيدلاني (حبوب السامابتالين) للقطبين ME-PMA و ME-NaTPB-TBP موضحة في الشكلين (7) و (8)



الشكل (7) الشكل (8)

منحني الإضافات القياسية لتقدير عقار ME في حبوب السامابتالين باستخدام القطبين ME-PMA-TBP و ME-NaTPB-TBP

بالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما $y = 0$ فإن $x = -0.9895$ لقطب ME-PMA-TBP و $x = -0.9810$ لقطب ME-NaTPB-TBP، وهي تمثل حجم المحلول القياسي Vs بتركيز 1×10^{-3} مولاري، وباستخدام العلاقة:

$$C V = -V_s X$$

إذ إن .:

C = تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب)

V = حجم محلول مستحضر حبوب السامابتالين = 10 مل

= تركيز المحلول القياسي للمادة الدوائية النقية المضافة = 1×10^{-3} مولاري

V_s = حجم المحلول القياسي للعقار .

الجدول (7) التطبيقات باستخدام طريقة الإضافات القياسية

نوع القطب	التركيز (المدرس) (مولاري)	التركيز (الملاحظ) (مولاري)	الاستردادية %	الخطأ النسبي %
ME-PMA-TBP	0.0001	0.000098958	98.9583	1.0529
ME-NaTPB-TBP	0.0001	0.00009810	98.1004	1.9367

يوضح الجدول رقم (7) قيم الاستردادية لتركيز هيدروكلوريد الميفرين باستخدام القطبين بعد التطبيق على المستحضر الصيدلاني حبوب السامبتالين .

ومن خلال هذه النتائج الجيدة لقيم الاستردادية والخطأ النسبي نستدل على إن الأقطاب المصنعة والمستخدمه في تقدير هيدروكلوريد الميفرين في المستحضر الصيدلاني حبوب السامبتالين هي أقطاب تعطي نتائج بدقة جيدة .

الاستنتاجات

تم صناعة قطب غشائي انتقائي مؤلف من مادة فعالة كهربائياً ناتجة من تفاعل ME مع PMA أو NaTPB بوجود TBP كمادة ملدنة و PVC كمادة سائنة وقد حقق القطب ME-PMA-TBP مدى أستجابة خطية 10^{-1} - 10^{-5} مولاري وبأحدار مساو إلى 30.5 mv/decade وبمعامل ارتباط **0.9980** وحد كشف 6.1845×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25 م° ودالة حامضية من 4.5-6.5 وقد بلغ عمر القطب 34 يوماً بينما حقق القطب ME-NaTPB-TBP مدى أستجابة خطية 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وبأحدار مساو إلى 29.7 mv/decade وبمعامل ارتباط 0.9990 وحد كشف 3.5001×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25 م° ودالة حامضية من 4.5-6.5 وقد بلغ عمر القطب 30 يوماً وقد اثبت أن هذه الطريقة الجديدة هي ذات دقة عالية وتم تطبيقها على المستحضر الدوائي حبوب السامبتالين بنجاح .

المصادر

1. J. Koryta, J. Ann. Rev. Mater. Sci., 16, pp. 13-27 (1986).
2. " How Ion – Selective Electrodes Work", Retrieved on Jan, 19, 2005, from <http://www.nico2000.net>.
3. U.S. pharmacopeia on CD-ROM", 30th Ed. NF 25, by system simulation ltd. The stationary office, America, 1965, (2007).

4. " Clarke's Analysis of Drugs and Poisons" ,3rd., .London.pharmaceutical press.Electronic version., (2003).
5. British pharmacopeia in CD-ROM", 5th Ed., by system simulation ltd., The stationary office, London, 539, (2005).
6. S.C. Sweetman.,Martindale: The complete drug reference (36th ed.). London: Pharmaceutical Press. (2009).
7. M. S. Elmasry , I.S. Blagbrough , M. G. Rowan , H. M. Saleh , A. A. Kheir and P. J. Rogers ., J. Pharm.Biomed.Anal. , Vol.54 , pp. 646 – 652 , (2011) .
8. O. Al-Deeb, B. M. Al-Hadiya and N.H.Foda ., ., J.Chromatogr., Vol.44 , pp.427-430 , (1997) .
9. J. A. De Schutter, F. De Croo, G. Van der Weken, W. Van den Bossche and P. De Moerloose ., J.Chromatogr., Vol.20 , pp.185 – 192 , (1985) .
10. K.Sreedhar,C.S.P.Sastry,M.N.Reddy and D.G.Sankar.,J.Microchim.Acta, Vol.126 , pp.131-135 , (1997) .
11. A. M. El-Didamony,J. Spectrochimica Acta ., Vol.69 , pp.770-775 , (2008) .
12. I. A. Naguib and M. Abdelkawy. Medic.Chem., Vol.45 , pp.3719-3725 , (2010) .
13. I. S. Blagbrough, M. S. Elmasry, T. J. Woodman, H.M. Saleh and A. A. Kheir.,J.Tetrahedron.Vol.65 , pp.4930-4936 , (2009) .
14. V.Srinivasan, H. Sivaramakrishnan, B. Karthikeyan, T.S. Balaji and S. Vijayabaskar., J.Liquid Chromatogr.Related Tech.,Vol.34, pp.1631-1644 , (2011) .
15. M. S. Elazazy, M. S. Elmasry and W. S. Hassan .,J.Electrochem.Sci.,Vol.7,pp.9781-9794,(2012) .
16. A. Caraggs; G.T. Moody and J.D.R. Thomas , **J. chem. Edu.**, Vol.51,No.8,pp. 541 ,(1979).