

## تعیین السوتالول هیدروكلوراید (SOT)

### بالطریقة الكمونیة باستخدام مسرى معجونة

### الكربون (CPE)

<sup>1</sup> كلیم فیاض <sup>2</sup> د. بشیر الیاس <sup>3</sup> د. محمد جمال الخطیب

#### ملخص:

لتعیین السوتالول هیدروكلوراید حُضر مسرى جدید من معجونة الكربون المعدلة بمعقد المادة الدوائیة SOT مع حمض فوسفو التتغستن PTA كمادة فعالة كهركیمیائياً. أبدى المسرى المحضر ذو التركیب (48%) فحم غرافیتی و(48%) مادة ملدنة من ثنائی أوكتیل فتالات و(4%) مادة فعالة كهركیمیائياً أفضل أداء تحلیلی. واستجابة نیرنستیة ضمن المجال الخطی  $M(1.38 \times 10^{-3} - 1.38 \times 10^{-7})$  من تراكیز السوتالول هیدروكلوراید، وبمیل 30.332mV/decade، وكد كشف  $1.33 \times 10^{-7}M$ ، وزمن استجابة بحدود 15Sec، وعمر للمسرى حوالی 56 يوماً، ومجال من الـ(4.31- pH) (8.42)، وتبین بحساب معاملات الانتقائیة أن المسرى المقترح یتمتع بانتقائیة عالیة للسوتالول هیدروكلوراید بوجود العید من آیونات المعادن القلویة والقلویة الترابیة وبعض آیونات المعادن الثقیلة الأخرى وبعض السواغات المحتمل وجودها فی العینات الدوائیة. استُخدم المسرى المقترح بنجاح لتحدید السوتالول هیدروكلوراید فی عینات تجریبیة وأخرى واقعیة.

**الكلمات المفتاحیة:** السوتالول هیدروكلوراید، حمض فوسفو التتغستن، الطریقة

الكمونیة، مسرى معجونة الكربون.

1- طالب دكتوراه فی قسم الكیمیاء -كلية العلوم -جامعة البعث.

2- أستاذ مساعد فی قسم الكیمیاء -كلية العلوم -جامعة البعث.

3- أستاذ فی قسم الكیمیاء -كلية العلوم -جامعة دمشق.

# Potentiometric determination of Sotalol hydrochloride (SOT) by Carbon Paste Electrode (CPE)

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

<sup>3</sup>Dr.Mouhammad Jamal Al-khateeb

## Abstract:

A new Carbon Paste Electrode (CPE) for Sotalol hydrochloride (SOT) modified with complex of Sotalol hydrochloride (SOT) with Phosphotungestic Acid (PTA) as electroactive material was prepared. The best performances were obtained by carbon paste electrode with the composition graphite powder (48%), plasticizer (48%) and SOT-PTA as electro active material (4%). This electrode exhibited a linear potential response to Sotalol hydrochloride in the concentration range ( $1.38 \times 10^{-7}$ - $1.38 \times 10^{-3}$ )M with Nernstian slope of 30.332mV/decade, detection limit of  $1.33 \times 10^{-7}$ M and response time 15sec. It is suitable for Sotalol hydrochloride determination within pH (4.31-8.42), and performs well about 56 days. This electrode is selective for Sotalol hydrochloride 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 Sotalol hydrochloride in experimental and drug samples.

**Keywords:** Sotalol hydrochloride, Phosphotungestic Acid, Potentiometric, Carbon Paste Electrode.

- 1- Doctorate at department of chemistry, faculty of science, Albaath University.
- 2- Department of chemistry, faculty of science, Albaath University.
- 3- Department of chemistry, faculty of science, Damascus University.

## 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 المساري 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 كهربية 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 حلّ 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].

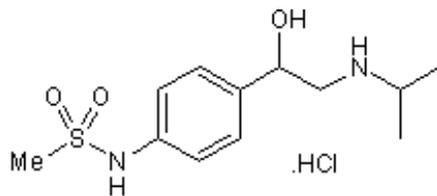
ثم وصّف كل من Baldwin و Ravichandran طريقة بسيطة للتعديل الصلب لمعجونة الكربون بإضافة كواشف إلى تركيب المعجونة، ودرسوا صفات وخصائص هذه المساري الكربونية المحضرة، والتي سميت Bulk- modification [8].

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

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 17.7 مليون نسمة نجبهم 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 [15].

نظراً لما سبق اقترحنا تعيين بعض خافضات الضغط مثل السوتالول هيدروكلورايد باستخدام مساري عجائن الكربون.

**السوتالول هيدروكلورايد:** عبارة عن مسحوق بلوري أبيض اللون، ذواب بشكل جيد في الماء يرمز له بالرمز SOT، كتلته الجزيئية (308.83gr/mol) يملك الصيغة الجزيئية  $C_{12}H_{21}ClN_2O_3S$  والصيغة المفصلة:



N-[4-[1-Hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]phenyl]methanesulfonamide hydrochloride

أُجريت العديد من الدراسات لتعيين السوتالول هيدروكلورايد في الأقراص الدوائية وعينات الدم والبولة بمختلف الطرائق التحليلية نستعرض بعضها فيما يلي:

طُورت طريقة حساسة للتعيين الكمي للسوتالول هيدروكلورايد في المساحيق والأقراص الدوائية بتقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء على عمود  $C_{18}$ ، باستخدام طور متحرك مؤلف من فوسفات أحادية الصوديوم (80mM) والأسيتونتريل، % (90:10 V/V)، بمعدل ضخ 0.8mL/min. ضُبط الكاشف الطيفي عند 227nm، فكان مجال الخطية  $(5-100)\mu\text{g/mL}$ ، وحد الكشف  $(1.8\mu\text{g/mL})$  وحد الكشف الكمي  $(1.8\mu\text{g/mL})$ . تمّ حلّ العينات في حمض و 30% ماء أوكسجيني فكانت الاسترجاعات % (98.92-99.65) [9].

طُورت طريقة طيفية لتعيين السوتالول هيدروكلورايد في المجال المرئي بناءً على امتصاص المعقد الملون الناتج من تفاعل السوتالول هيدروكلورايد مع أرجواني بروم كريزول في وسط من الأسيتون عند طول موجة 399nm. تم تحديد الظروف المثلى للتعيين الكمي للسوتالول هيدروكلورايد في عينات الأدوية الصيدلانية، وتحديد نسبة الارتباط للمعقد الناتج بين السوتالول هيدروكلورايد وأرجواني البروم كريزول، وتم التحقق من صحة الطريقة وكانت صالحة لتعيين السوتالول هيدروكلورايد في العينات الدوائية [10].

استُخدمت طريقة طيفية فلورية لتعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) في الأقراص الدوائية والبلازما البشرية. فُيست فلورة الـ SOT في الماء عند طول موجة

اصدار 310nm وطول موجة اثاره 235nm. كان حد الكشف 0.37ng/mL وحد الكشف الكمي 1.08ng/mL. تمتعت الطريقة بحساسية عالية تسمح بتحديد آثار من الـ SOT في البلاسما البشرية، وتمت مقارنة النتائج التي تم الحصول عليها مع نتائج الطريقة الصيدلانية المرجعية، وأثبت التحليل الإحصائي وجود توافق جيد بين نتائج كلتا الطريقتين [11].

دُرس السلوك الكهركيميائي للسوتالول هيدروكلورايد على مسرى كربوني زجاجي معدل بجزيئات اوكسيد الجرافين النانوية في وافي فوسفاتي (pH=7.4)، وخلال عملية الأكسدة ظهرت قمة واحدة فقط، تحديد بعض المعاملات الحركية كمعامل الانتشار ومعامل انتقال الشحنة، وكان حد الكشف (7.57µM)، ومجال الخطية (0.1-2.24)mM. طُبقت الطريقة بنجاح لتعيين السوتالول هيدروكلورايد في الاقراص الدوائية وعينات الدم والبول [12].

طُبقت الطريقة الكمونية لتعيين السوتالول (SOT) والكارفيديلول (Crave) والبيبتاكسولول (Beta)، باستخدام المسرى الغشائي المعتمد على تعقيد الأيون الدوائي بحمض فوسفو تتغستن (TP) ورينكات الأمونيوم (Rein) في متعدد كلوريد الفينيل PVC بوجود ملدن من ثنائي اوكثيل الفتالات (DOP). أبدت الأربعة مساري المحضرة استجابة كمونية نرنستية بميول مقدارها: 50.08mv/decade للمعد (Beta-TP)، 33.7mv/decade للمعد (Sota-TP)، 32.35mv/decade للمعد (Carve-TP)، 33mv/decade للمعد (Cave-Rein). بمجالات خطية  $(10^{-7}-10^{-2})M$  لحاصرات بيتا. دُرس تداخل 11 مادة عضوية ولا عضوية على الطريقة المطبقة، بزمن استجابة يتراوح بين (30-40)sec على مجال واسع من الـ (pH=4.5-8.5)، طُبقت الطريقة المقترحة بنجاح باسترجاعية %100.78، وبانحراف معياري عن القيمة الوسطية بمقدار  $\pm 1.2$ ، وأعطت نتائج مقنعة مقارنة بالطرائق المرجعية [13].

استُخدمت طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC كطريقة مقارنة مرجعية من دستور الأدوية الأمريكي USP-34، فحقن 25µL من محلول العينة والشاهد على عمود كروماتوغرافي (L<sub>1</sub>(3.9mm×30cm) بوجود كاشف طيفي مثبت عند  $\lambda=238\text{nm}$  باستخدام طور متحرك من وافي فوسفاتي وأسيتونتريل (9:1) بمعدل ضخ 1.5mL/min [14].

## 2. هدف وأهمية البحث:

يستمد البحث أهميته من سهولة استخدام الطرائق الكهركيميائية في أي مخبر تحليلي في تحديد السوتالول هيدروكلورايد في عينات تجريبية وعينات دوائية. فهذه الطريقة لا تحتاج الى أجهزة معقدة بالإضافة الى انخفاض كلفتها كونها لا تحتاج الى مواد عالية الثمن. يهدف هذا البحث الى تطوير طريقة تحليلية كمونية مباشرة من أجل تحديد السوتالول هيدروكلورايد في عينات تجريبية أولاً ومن ثم اجراء بعض التطبيقات العملية لتحديد السوتالول هيدروكلورايد في العينات الدوائية باستخدام المسرى المحضر.

## 3. مواد وطرائق البحث:

- كانت جميع الكواشف والمواد المستخدمة من الدرجة التحليلية وعالية النقاوة.
- فحم غرافيتي (Particle size 95% 325mesh) عالي النقاوة من شركة .QUALIKEMS
  - سوتالول هيدروكلورايد SOT، نقاوته 99.0% من شركة NEULAND.
  - حمض فوسفو التنغستن PTA، نقاوته 99.0% 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. النتائج والمناقشة:

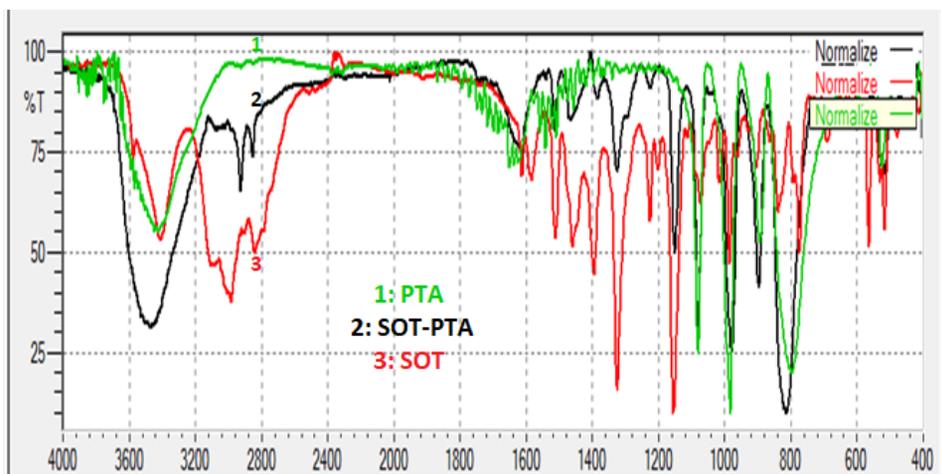
##### 1.4. تحضير معقد الزوج الأيوني (SOT-PTA):

مُزج محلولان مائيان متساويا التركيز ( $1 \times 10^{-2} M$ ) لكل من المادة الدوائية SOT وكاشف حمض فوسفو التتغستن PTA بنسبة الارتباط (3:2)، وبوجود وسط حمضي من حمض كلور الماء (0.01M)، ثم فُصل الراسب الناتج بالترقيد (ذي اللون الأصفر) وغُسل بالماء ثنائي التطير على ورقة ترشيح وجُفف في درجة حرارة المخبر، ثم حُفظ ضمن عبوة عاتمة محكمة الإغلاق. أُجري الكشف الكروماتوغرافي على طبقات رقيقة من السيليكاجل بتحميل محلول المركب المحضر على الطبقة الرقيقة باستخدام طور جرف 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.

تمّ 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  $3430 \text{ cm}^{-1}$  تشير الى امتطاط N-H في  $\text{NH}_2^+$  وامتصاص حني جديد عائد لها عند  $1614 \text{ cm}^{-1}$  الجدول (1)، ويظهر الشكل (1) تراكب أطياف كل من SOT،PTA،SOT-PTA ويبين الانزياحات في بعض عصابات الامتصاص في طيف المعقد الناتج عنها في أطياف المادة الدوائية والكاشف.

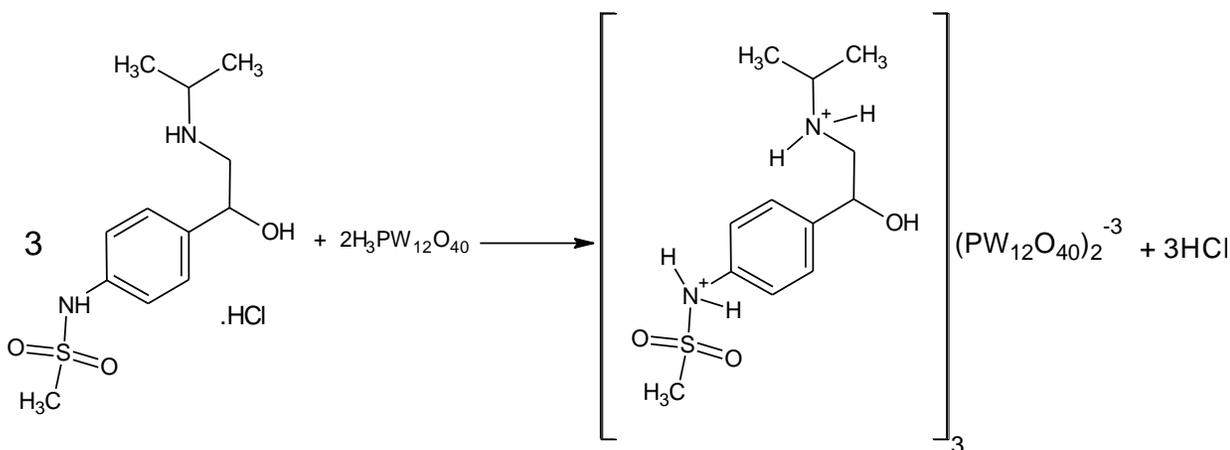
الجدول (1): قيم عصابات الامتصاص

الزمرة الوظيفية	العدد الموجي $\text{cm}^{-1}$ (SOT)	العدد الموجي $\text{cm}^{-1}$ (SOT-PTA)
N-H امتطاط	3408	3430
N-H حني	1512.19	1512.19 1614.42



الشكل (1): أطياف ال IR لكل من: SOT, PTA, SOT-PTA

الآلية المقترحة لتشكيل المعقد: تمت برتنة زمرتي الأمين الثانوي فتحولتا من  $-NH-$  إلى  $+NH_2$  وتم الارتباط مع  $(PW_{12}O_{40})^{-3}$  الناتج عن تأين الحمض فصلنا على معقد زوج أيوني بنسبة ارتباط 3:2 كما هو مبين في الآلية المقترحة:



#### 2.4. تحضير معاجين الكربون المعدلة ب SOT-PTA الحساسة كهربائياً:

حُضرت ضمن أطباق PETRY معاجين الكربون المعدلة كيميائياً والحساسة كهربائياً بإضافة الكمية المناسبة والموزونة بدقة من الفحم الغرافيتي عالي النقاوة والملدن المستخدم إلى الكمية اللازمة من معقد الزوج الشاردي، وبحيث تتحقق النسبة المطلوبة

تعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)

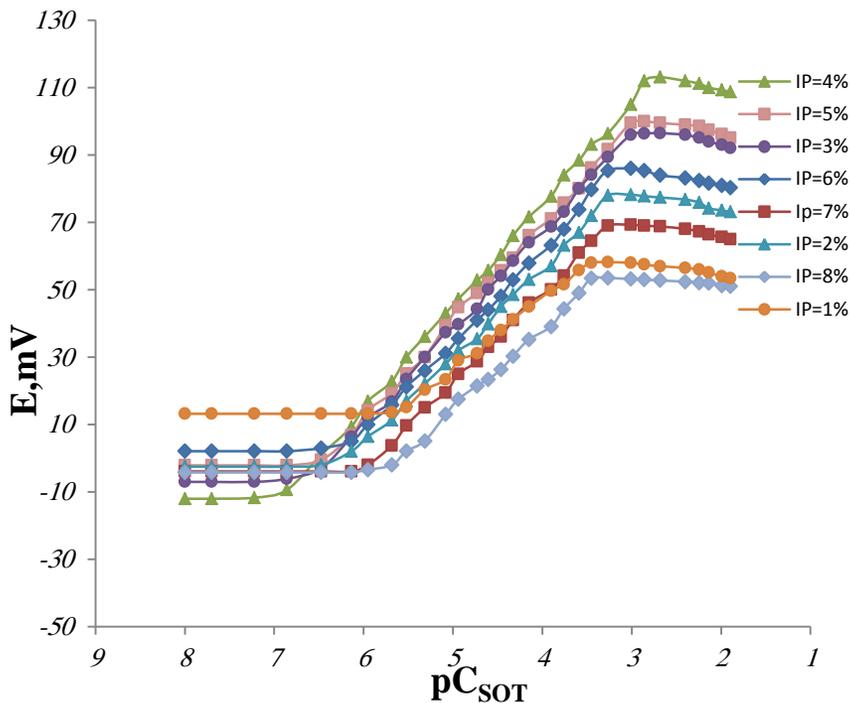
لتشكيل العجينة. خلطت العجينة بشكل جيد للحصول على عجينة متجانسة عند درجة حرارة، وضُغِطت بواسطة مكبس ضمن الجسم الرئيس لمسرى المحضر وتم صقل سطحها، ثم عُزِر سلك من النحاس في العجينة لتأمين الوصل الكهربائي، ثبت المسرى المحضر إلى جانب مسرى الكالوميل المقارن ضمن خلية كهركيميائية ووصلنا إلى مقياس الكمون.

### 3.4. التركيب الأمثل لمعجونة الكربون الفعالة كهربائياً:

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

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

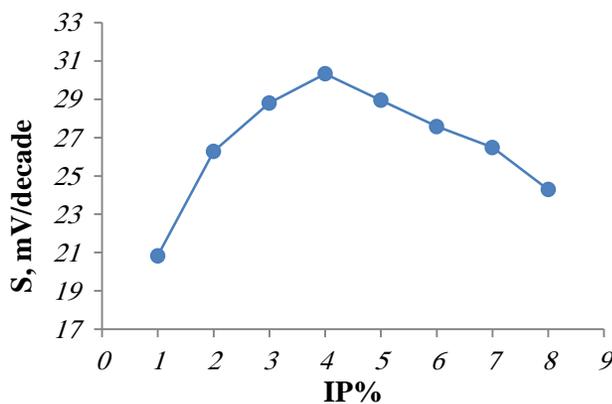
القرائن التحليلية			التركيب % (W/W)			الملدن المستخدم
r	المجال الخطي M	الميل (S) mV/decade	الزوج الأيوني (IP)	الملدن (P)	الغرافيت (G)	
0.9967	$3.01 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	20.836	1	49.5	49.5	DOP
0.9976	$7.25 \times 10^{-7} - 5.39 \times 10^{-4}$	26.282	2	49.0	49.0	
0.9987	$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	28.808	3	48.5	48.5	
<b>0.9991</b>	<b><math>1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}</math></b>	<b>30.332</b>	<b>4</b>	<b>48.0</b>	<b>48.0</b>	
0.9984	$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	28.952	5	47.5	47.5	
0.9966	$7.25 \times 10^{-7} - 5.39 \times 10^{-4}$	27.582	6	47.0	47.0	
0.9982	$1.11 \times 10^{-6} - 5.39 \times 10^{-4}$	26.491	7	46.5	46.5	
0.9965	$2.07 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	24.294	8	46.0	46.0	



الشكل (2): تأثير النسبة المئوية الوزنية للزوج الأيوني SOT-PTA على المنحني العياري للـ SOT

أجريت الدراسة البيانية لتغيرات ميل المنحنيات العيارية S مع تغير النسبة المئوية

الوزنية لمعد الزوج الأيوني في المعجونة كما في الشكل (3).



الشكل (3): دراسة تغيرات الميل بدلالة النسبة المئوية الوزنية للمعد SOT-PTA

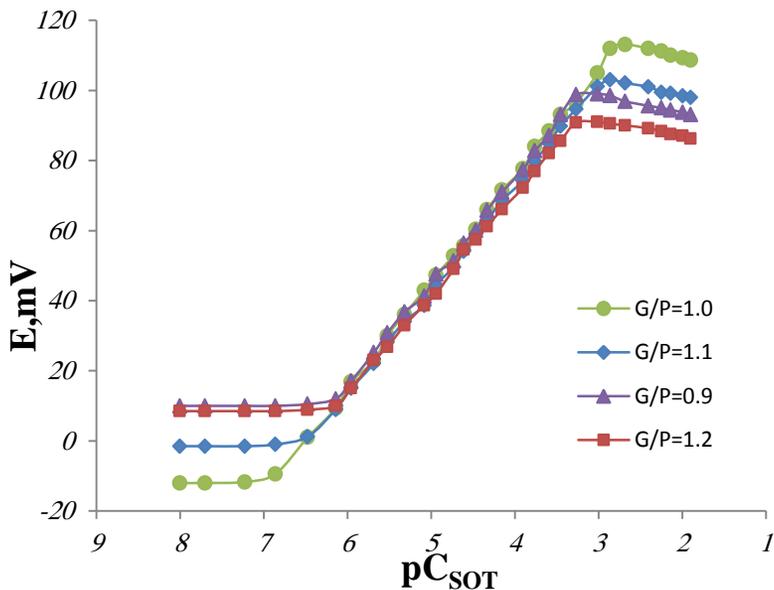
وُجد أن نسبة 4% من الزوج الأيوني SOT-PTA الموضحة في الجدول (1) هي الأفضل نظراً لتقارب قيمة الميل من القيمة النظرية للميل في معادلة نرنست، كما أنها أعطت مجالاً خطياً واسعاً من التراكيز.

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

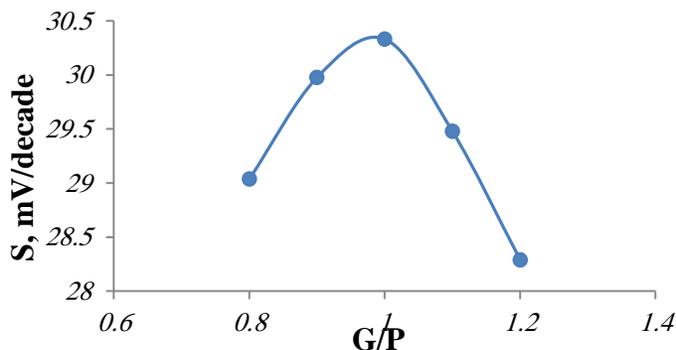
تعتمد حساسية وانتقائية مساري معجونة الكربون على النسبة ما بين الغرافيت والملدن، لذلك حُضرت مساري ذات معاجين تحوي نسباً مختلفة من الغرافيت والملدن بثبات نسبة الزوج الأيوني (4%)، وبعد إجراء الرسم البياني للمنحني العياري الموافق للتابع  $E=f(pC_{SOT})$  للمسرى المحضر، لوحظ أن النسبة  $G/P=1$  هي الأفضل، وهذا ما يوضحه الجدول (3) والشكلين (4) و (5)، حيث أعطت المسرى أفضل الخصائص التحليلية من حيث المجال الخطي الواسع وزمن الاستجابة الأسرع، لذلك تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة كونها منحت المعجونة خصائص فيزيائية وضمنت لها قابلية حركية عالية.

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

زمن الاستجابة (sec)	المجال الخطي، M	الميل mV/decade	G/P	IP(%)	P(%)	G(%)
20	$1.11 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	29.037	0.8	4	53.33	42.67
20	$7.25 \times 10^{-7} - 5.39 \times 10^{-4}$	29.977	0.9	4	50.52	45.48
<b>15</b>	<b><math>1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}</math></b>	<b>30.332</b>	<b>1.0</b>	4	<b>48.00</b>	<b>48.00</b>
20	$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	29.479	1.1	4	45.71	50.29
25	$7.25 \times 10^{-7} - 5.39 \times 10^{-4}$	28.290	1.2	4	43.63	52.37



الشكل (4): تأثير النسبة G/P على خصائص المسرى الانتقائية



الشكل (4): دراسة تغيرات الميل بدلالة نسبة الفحم الغرافيتي الى الملدن

#### 5.4. تأثير نوع الملدن:

يتعلق أداء وحساسية مساري معجونة الكربون بنوع الملدن المستخدم، حيث تؤثر الخصائص الفيزيائية للملدنات تأثيراً بارزاً في حركية الزوج الأيوني ضمن معجونة الكربون. فالملدنات تؤمن الاستقرار الميكانيكي لمعجونة الكربون المتمثل بتجنب تآكلها، والانحلالية المتجانسة والتوزيع الثابت للمادة النشطة (المعدلة للمسرى).

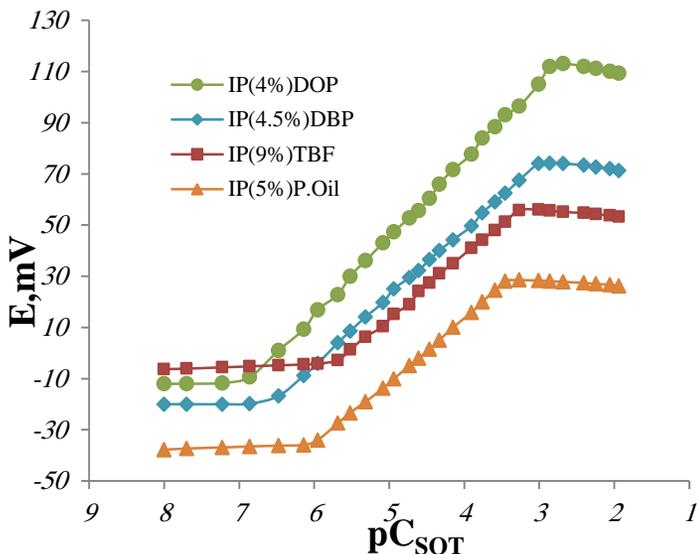
**تعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)**

فمن أجل ذلك تم استخدام أربعة ملدنات مختلفة في خصائصها الفيزيائية (ثابت العزل الكهربائي والكتل الجزيئية واللزوجة)، وهي ثنائي أكتيل فتالات (DOP)، وثنائي بوتيل فتالات (DBP)، وزيت البارافين (P.Oil)، وثنائي بوتيل فوسفات (TBF)، 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 SOT لكل مسرى محضر، ورُسمت العلاقة بين الميل والنسبة المئوية الوزنية لكل من الملدنات على حدة واختيرت النسب المثلى للمعقد المحضر من أجل كل ملدن، حيث باستخدام كل ملدن تكون نسبة الـ IP% المناسبة تتعلق بنوع الملدن المستخدم كما هو مبين في الجدول (4).

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

نوع الملدن	الخصائص التحليلية			التركيب % (w/w)		
	حد الكشف M	المجال الخطي، M	الميل mV/decade	المعقد IP	الملدن P	الغرافيت G
DOP	$1.33 \times 10^{-7}$	$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	30.332	4	48	48
DBP	$2.58 \times 10^{-7}$	$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	26.304	4.5	47.75	47.75
TBF	$1.87 \times 10^{-6}$	$2.07 \times 10^{-6} - 5.39 \times 10^{-4}$	24.456	9	45.5	45.5
P.Oil	$1.02 \times 10^{-6}$	$1.11 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	24.786	5	47.5	47.5

نلاحظ أن المسرى المحضر باستخدام الملدن DOP أعطى ميلاً يتوافق مع ميل علاقة NERNST مقداره ( $30.332 \text{ mV/decade}$ )، وضمن مجال واسع من التراكيز وزمن استجابة جيد بالمقارنة مع الملدنات الأخرى كما هو موضح في الشكل (6)، لذلك تم استخدام هذا المسرى في التطبيقات العملية لتحديد الـ SOT.

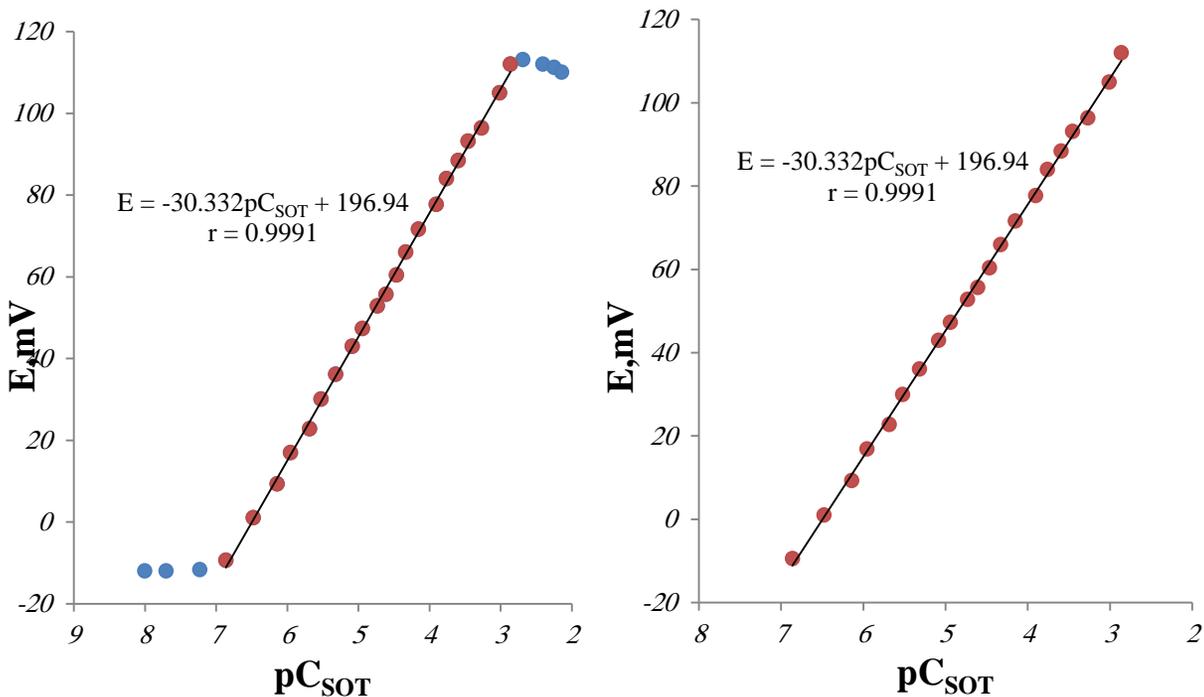


الشكل (6): تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية

#### 6.4. توصيف أداء المسرى:

##### 1.6.4. المنحني العياري للمسرى المحضر:

دُرست تغيرات كمون الخلية بدلالة التركيز في درجة حرارة المخبر ضمن المجال ( $10^{-8}$ - $10^{-2}$ M)، حيث تم قياس الكمون عند كل تركيز وصولاً إلى أعلى قيمة يتم فيه المحافظة على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهربائية للخلية وتركيز الـ SOT، ثم رُسم بيانياً التابع  $E=f(pC_{SOT})$  بطريقة أصغر المربعات وتم الحصول على العلاقة:  $(E=-30.332pC_{SOT}+196.94)$ .



الشكل (7): المنحني العياري لمسرى الـ SOT الانتقائي

يُلاحظ من الشكل (7) أن ميل المنحني العياري للمسرى المحضر (30.332mV/decade)، والمسرى يستجيب بجوار علاقة نرنست.

#### 2.6.4. المجال التحليلي للمسرى المحضر:

حُدِّد المجال الخطي التحليلي من المنحني العياري للمسرى المحضر المبين في الشكل (7)، ووُجِد أنه يمتد ما بين  $(1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3} \text{M})$  من تراكيز الـ SOT وبمعامل ارتباط قدره (0.9991).

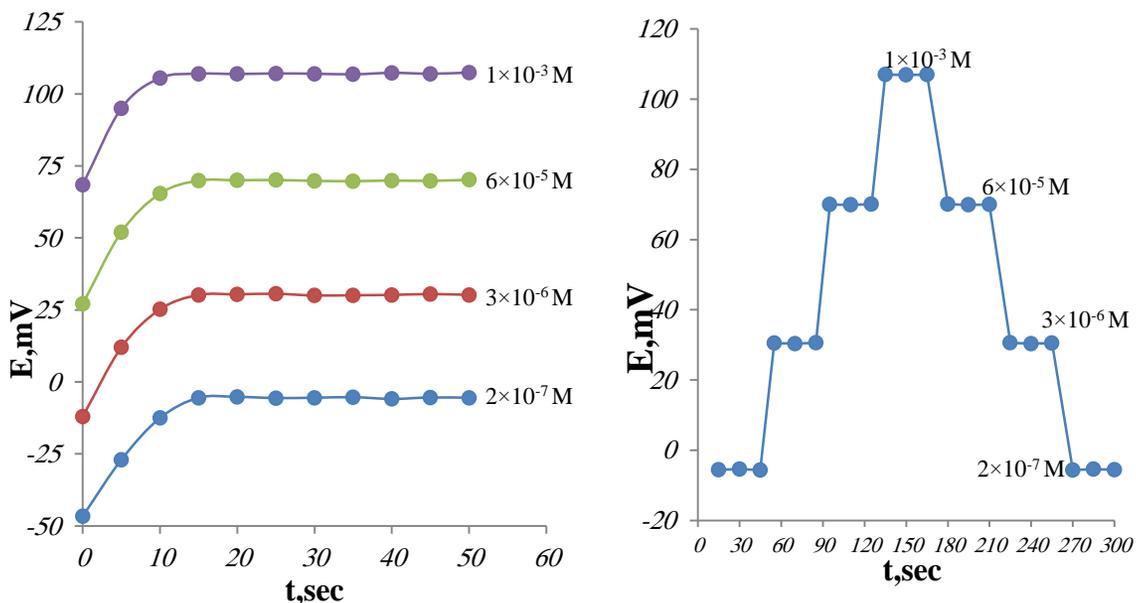
#### 3.6.4. حد الكشف:

أعطى الجزء السفلي من المنحني العياري تابع خط مستقيم  $(E = -0.409C_{\text{SOT}} - 8.7747)$  الشكل (7)، وبالحل المشترك لمجموعة هذا التابع وتابع الجزء المستقيم التي تم ذكره في الشكل (7)  $(E = -30.332pC_{\text{SOT}} + 196.94)$ ، حصلنا على نقطة تقاطع عند كمون قيمته  $(-11.59 \text{mV})$  وقيمة  $(pC_{\text{SOT}} = 6.87)$  والتي توافق التركيز  $(1.33 \times 10^{-7} \text{M})$  من SOT والذي يمثل قيمة حد الكشف.

#### 4.6.4. زمن الاستجابة:

حُدّد الزمن اللازم لوصول الكمون المقاس لمسرى SOT-PTA<sub>4%</sub>SE إلى حالة الاستقرار باستخدام ميقاوية رقمية، ولم يزد زمن الاستجابة عند تحديد محاليل تراكيزها ما بين  $(2 \times 10^{-7}; 1 \times 10^{-3})M$  من الـ SOT عن 15 ثانية.

درُست سرعة استجابة المسرى عند نقله بين عدة محاليل مختلفة التركيز، وذلك بوضع المسرى المقترح SOT-PTA<sub>4%</sub>SE في محلول تركيزه  $2 \times 10^{-7}M$ ، ثم نُقل بالتتابع لمحاليل مرتفعة التركيز  $(3 \times 10^{-6}-6 \times 10^{-5}-1 \times 10^{-3})M$  على التتابع وكرر العمل بنقل المسرى على نفس المحاليل بنقلها من التركيز الأعلى الى الأدنى (تتازلياً) وقياس الكمون كل مرة كما هو مبين في الشكل (8).



الشكل (8): دراسة زمن استجابة المسرى المحضر المنقي لـ SOT

#### 5.6.4. عمر المسرى:

رُسمت بشكل دوري المنحنيات العيارية للمسرى المحضر المنقي لمادة الـ SOT، ودرُست بيانياً تغيرات ميل الجزء المستقيم من المنحنيات العيارية للمسرى S مع تقدم

تعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)

زمن العمل t حتى حصول انخفاض واضح في قيمة الميل، مما يدل على بدء خمول المسرى نتيجة تلوث سطحه. فُوجد أن عمر المسرى المحضر SOT-PTA<sub>4%</sub>SE يمتد حتى 8 اسابيع، وذلك باستخدام المسرى من مرتين الى ثلاث يومياً دون تغيرات تُذكر في قيمة الميل وهذا ما يبينه الجدول (5).

يجدر الإشارة هنا إلى أنه باستخدام وزنة مساوية (Igr) من التركيبة المثلى لمعجونة الكربون تمكننا من استخدام المسرى لعدة أشهر، من خلال إعادة تفعيله عن طريق تجهيزه من جديد باستخراج كمية من المعجونة وقطعها وصقل السطح من جديد حتى ظهور سطح لَمَاع. وهنا تبرز أهمية مساري معجونة الكربون المعدلة من خلال سرعة استجابتها وطول عمرها وامكانية تجديد سطحها.

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

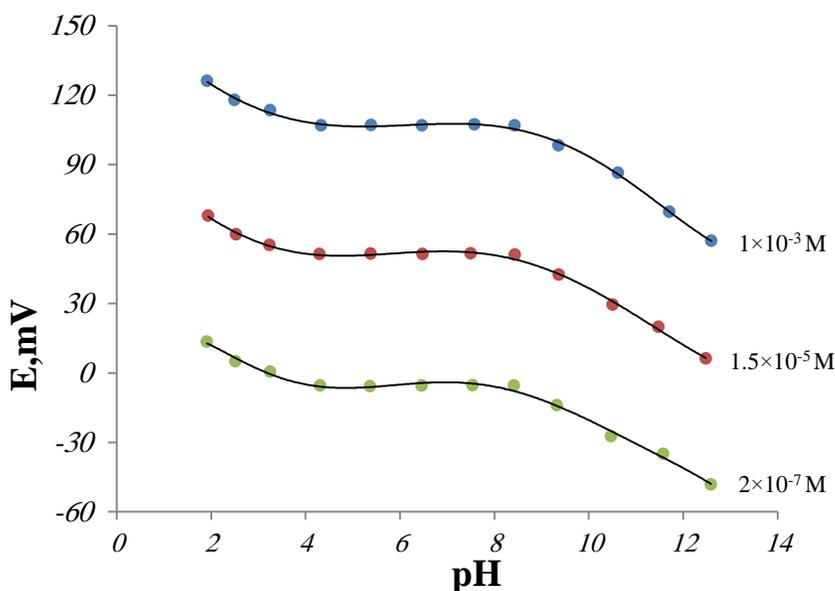
المجال الخطي، M	الميل، mV/decade	زمن العمل
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	30.332	1 h
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	30.398	1 d
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	29.978	2 d
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	30.288	1 w
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	30.176	2 w
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	29.909	3 w
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	29.619	4 w
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	29.507	5 w
$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	29.332	6 w
$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	29.163	7 w
$3.35 \times 10^{-7} - 9.76 \times 10^{-4}$	28.930	8 w
$1.11 \times 10^{-6} - 3.52 \times 10^{-4}$	27.688	9 w
$2.07 \times 10^{-6} - 2.56 \times 10^{-4}$	25.846	10 w

#### 7.4. تأثير pH الوسط على ثبات أداء المسرى:

دُرس تأثير قيمة pH الوسط على محلول من المادة الدوائية  $2 \times 10^{-7} M$  باستخدام وافي برايتون ضمن المجال (2-12) وبوجود مسرى pH زجاجي، وأخذت قيم الكمون لكل pH من المحلول.

كُرر العمل على محاليل أخرى من الـ SOT تراكيزها  $(1.5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}) M$ ،

ثم رُسمت تغيرات الكمون بدلالة الـ pH لكل تركيز كما هو موضح في الشكل (9).

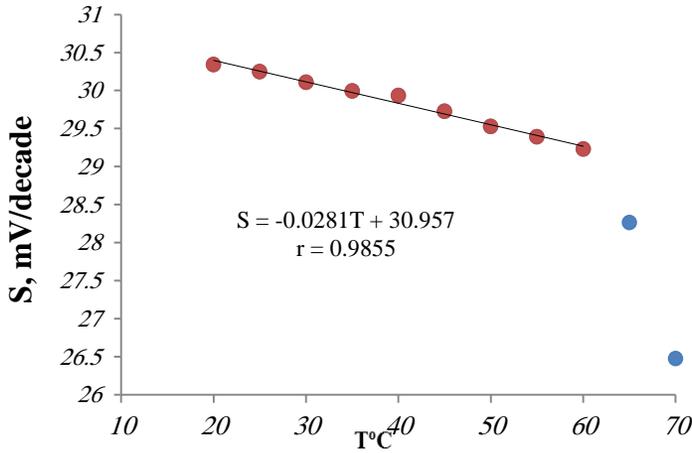


الشكل (9): تأثير الـ pH على قيم كمون المسرى المحضر

يُلاحظ من المنحني البياني أن المسرى يعمل ضمن مجال من الـ (pH: 4.3-8.4) دون تغير ملحوظ في قيمة الكمون، يفسر الازدياد في قيم الكمون عند قيم (pH < 4.3) إلى الاستجابة الكمونية المتزامنة للمسرى المحضر تجاه أيونات الهيدرونيوم والـ SOT، بينما لا يمكن العمل في الأوساط القلوية  $pH > 8.42$  حيث نلاحظ انخفاض في قيم الكمون المقيسة، وقد يعود السبب إلى تشكيل المادة الدوائية بشكلها الأساسي الحر وليس الأيوني.

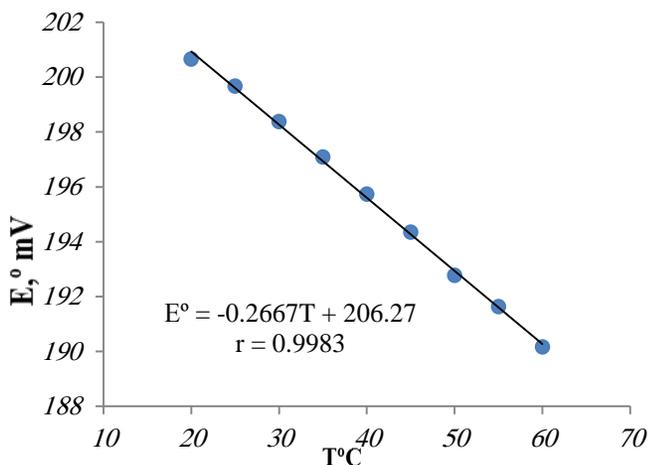
#### 8.4. تأثير درجة الحرارة:

عُمس المسرى SOT-PTA<sub>4</sub>%SE في المحلول العياري للمادة الدوائية SOT يقع تركيزها ضمن مجال القياس الكلي للمسرى، وذلك ضمن وعاء تحليل موصول بمنظم حراري، ثم أُخذت قيمة الكمون مع ارتفاع درجة الحرارة ضمن المجال (20-70)°C. ورُسمت المنحنيات العيارية ( $E=f(pC_{SOT})$ ) عند درجات حرارة مختلفة، ولُوحظ أنها تحقق استجابة نرنستية ضمن مجال من درجات الحرارة تقع ما بين (20-60)°C، ثم رُسمت بيانياً العلاقة  $S=f(T)$  الموضحة في الشكل (10).



الشكل (10): تأثير درجة الحرارة على ميل الخط العياري للمسرى المحضر

أبدى الرسم البياني العلاقة المستقيمة ( $S=-0.0281T+30.957$ ) بمعامل ارتباط (0.9855)، حيث يدل الميل في العلاقة المستقيمة على المعامل الحراري لتغير الميل  $dS/dT$  بوحدة  $mV/(decade.^{\circ}C)$ ، كما أُخذت قيم الكمونات القياسية  $E^{\circ}$  عند كل درجة حرارة من أجل  $pC_{SOT}=0$ ، ثم رُسمت بيانياً العلاقة  $E^{\circ}=f(T)$  الموضحة في الشكل (11).



الشكل (11): تأثير درجة الحرارة على الكمون القياسي للمسرى المحضر

أبدى الرسم البياني العلاقة المستقيمة ( $E^{\circ} = -0.2667T + 206.27$ ) بمعامل ارتباط (0.9983)، حيث يدل ميل العلاقة المستقيمة على قيمة المعامل الحراري لتغير الكمون (معامل التساوق الحراري)  $dE^{\circ}/dt$  بوحدة  $(mV/^{\circ}C)$ ، ويدل انخفاض قيمته على ضعف تأثير المسرى بدرجة الحرارة ضمن مجال من درجات الحرارة تقع ما بين  $20-60^{\circ}C$ ، دون الاستمرار في إجراء القياسات عند درجات الحرارة الأعلى، نظراً لسرعة تخرب المسرى الذي قد يعود إلى تخرب المعقد وكذلك إلى ارتفاع انحلاليته في المحلول المدروس.

#### 9.4. انتقائية المسرى SOT-PTA:

طبقت طريقة الكمون الموافق لحساب ثابت الانتقائية  $K_{SOT}^{pot, SOT-PTA 4\% SE}$  على النحو الآتي: عند درجة الحرارة  $25^{\circ}C$  أُضيف إلى 50mL من الماء المقطر 5mL من محلول ( $10^{-3}M$ ) SOT فتم الحصول على محلول تركيزه ( $a_{SOT} = 9.091 \times 10^{-5}M$ )، وباستخدام خلية المسرى المحضر سُجلت قيمة الكمون ( $E = 74.3mV$ )، ثم أُضيف إلى نفس المحلول مرة أخرى 0.3mL من محلول SOT فارتفع التركيز حتى ( $a' = 9.584 \times 10^{-5}M$ )، أي بمقدار ( $a' - a = 4.931 \times 10^{-6}$ ) وسُجلت قيمة الكمون من

تعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)

جديد ( $E'=75\text{mV}$ )، فكان مقدار الزيادة في قيمة الكمون ( $\Delta E=E'-E=0.7\text{mV}$ ).  
 كُرر العمل السابق باستبدال الإضافة الأخيرة من محلول الـ SOT بإضافة أحد محاليل  
 المركبات أو الأيونات المتوقع ترافقها في عينات الـ SOT حتى ارتفاع قيمة الكمون  
 بمقدار ( $0.7\text{mV}$ )، وعندها يحدد تركيز المادة المضافة  $a_B$ ، وبحسب ثابت الانتقائية  
 $K_{\text{SOT}}^{\text{pot,SOT-PTA4\%SE}}$  تجاه مختلف هذه المركبات والأيونات وفقاً للعلاقة

$$K_{\text{AB}}^{\text{pot}} = \frac{a^{\text{A}} - a_{\text{A}}}{a_{\text{B}}}$$

دُرس تأثير بعض الأيونات والمركبات المعيقة التي توجد مع الـ SOT في  
 مستحضراته الصيدلانية، ويبين الجدول (6) قيم ثوابت الانتقائية الكمونية للأيونات  
 والمركبات المعيقة المدروسة.

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

$K_{\text{SOT}}^{\text{pot,SOT-PMA4\%SE}}$	المادة المعيقة	$K_{\text{SOT}}^{\text{pot,SOT-PMA4\%SE}}$	المادة المعيقة
$1.17 \times 10^{-3}$	$\text{Ca}^{2+}$	$9.67 \times 10^{-4}$	$\text{Na}^+$
$3.39 \times 10^{-3}$	$\text{Mg}^{2+}$	$1.20 \times 10^{-3}$	$\text{K}^+$
$1.52 \times 10^{-3}$	$\text{Mn}^{2+}$	$1.67 \times 10^{-3}$	$\text{Cu}^{2+}$
$2.03 \times 10^{-3}$	$\text{Pb}^{2+}$	$1.79 \times 10^{-3}$	$\text{Ba}^{2+}$
$1.26 \times 10^{-3}$	$\text{Zn}^{2+}$	$8.91 \times 10^{-4}$	$\text{Cr}^{3+}$
$1.41 \times 10^{-3}$	$\text{NH}_4^+$	-	غلوكوز
-	سكروز	-	فركتوز
-	مالتوز	-	لاكتوز
-	اوكسيد التيتان	-	كربوكسي ميثيل السللوز
-	بولي سوريات 80	-	تالك
-	نشاء	-	ميكروكريستالين السللوز

تدل قیام ثوابت الانتقائیة علی أن المسری المحضر یتحسس بشكل منخفض لبعض الأیونات الشائعة فی حال وجودها فی المحلول، والسبب فی ذلك یرعود إلى اختلاف حجم وحركیة ونفوذیة الأیونات المدروسة مقارنة بأیون المادة الدوائیة المدروسة، كما أنه لا یرتجیب تجاه المركبات العضویة الشائعة والمستخدمة فی تركيب السواغات، وبالتالي یمكن اعتبار المسری المقترح انتقائی لمادة الـ SOT.

#### 10.4. الخصائص التحلیلیة للمسری المحضر:

حُددت معطیات الخط البیانی العیاری مثل میل الخط ومعامل الارتباط فی الجدول (7).

الجدول (7): الخصائص التحلیلیة للمسری المحضر والمنتقی لـ SOT

SOT-PTA <sub>4%</sub> SE	المسری المحضر
DOP	الملدن
4	نسبة IP (%)
1:1	G/P
$1.38 \times 10^{-7} - 1.38 \times 10^{-3}$	المجال التحلیلی الخطی، M
30.332	المیل، S(mV/decade)
0.9991	معامل الارتباط r
$1.33 \times 10^{-7}$	حد الكشف، M
$1.38 \times 10^{-7}$	حد الكشف الكمی، M
≤15	زمن الاستجابة، sec
56	عمر المسری، day
4.3-8.4	مجال الـ pH
25±0.2	درجة الحرارة، °C

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

لتحديد دقة وصحة الطريقة المقترحة من أجل تعيين المادة المدروسة SOT، حُضرت مجموعة من المحاليل العيارية تقع تراكيزها ضمن المجال الخطي المعتمد، ثم طُبقت طريقتي المنحني العياري  $C_{SOT}=10^{(E-196.94)/30.332}$ ، وطريقة الاضافات المعيارية لحساب تركيز كل من المحاليل  $C_X$ . أُخذ متوسط التراكيز وكرر العمل خمس مرات، وأجريت المعالجة الاحصائية للنتائج كما في الجدول (8).

الجدول (8): دراسة دقة الطريقة المقترحة وصحتها

طريقة الاضافة المعيارية				الطريقة المباشرة				التركيز المأخوذ M
R%	RSD%	SD*, M	التركيز المحدد M	R%	RSD%	SD*, M	التركيز المحدد M	
100.80	2.80	$1.41 \times 10^{-8}$	$5.040 \times 10^{-7}$	100.86	2.58	$1.30 \times 10^{-8}$	$5.043 \times 10^{-7}$	$5 \times 10^{-7}$
101.26	2.23	$1.13 \times 10^{-7}$	$5.063 \times 10^{-6}$	99.92	1.98	$9.88 \times 10^{-8}$	$4.996 \times 10^{-6}$	$5 \times 10^{-6}$
100.90	2.16	$1.09 \times 10^{-6}$	$5.045 \times 10^{-5}$	100.38	1.45	$7.30 \times 10^{-7}$	$5.019 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$
100.80	1.53	$1.54 \times 10^{-6}$	$1.008 \times 10^{-4}$	101.10	1.13	$1.14 \times 10^{-6}$	$1.011 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4}$
99.98	1.27	$6.35 \times 10^{-6}$	$4.999 \times 10^{-4}$	100.36	0.87	$4.35 \times 10^{-6}$	$5.018 \times 10^{-4}$	$5 \times 10^{-4}$
99.86	1.03	$1.03 \times 10^{-5}$	$9.986 \times 10^{-4}$	100.90	0.42	$4.21 \times 10^{-6}$	$1.009 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-3}$

\*متوسط خمس تجارب

تدل نتائج تحديد الـ SOT ضمن المحلول النقي باستخدام المسرى المحضر أن الطريقة المقترحة مقبولة تحليلياً لعدم تجاوز الانحراف المعياري النسبي المئوي RSD% القيمة 2.80% من أجل التركيز  $5 \times 10^{-7} M$ ، ولعدم تجاوز الاسترجاعية R% القيمة 101.26%، مما يؤكد دقة وصحة هذه الطريقة.

#### 12.4. التطبيق العملي:

وُزن بدقة عشر مضغوطات من المستحضر الدوائي المدروس، ثم حُسب الوزن المتوسط للمضغوة الواحدة. طُحنت المضغوطات الموزونة بشكل ناعم، وأخذ من المسحوق كمية موزونة بدقة تكافئ ما يحتويه القرص من SOT 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 بُخر الميثانول حتى الجفاف التام. أُذيبت الخلاصات الجافة بالماء ثنائي التقطير في دورق حجمي سعة 100mL.

طُبقت الطريقة الكمونية المقترحة من أجل تحديد الـ SOT في مستحضراته الصيدلانية باستخدام المسرى المحضر وذلك لمعرفة مدى صلاحيتها من أجل الرقابة الدوائية بطريقة المنحني العياري  $C_{SOT}=10^{(E-196.94)/30.332}$ ، وطريقة الاضافات المعيارية.

أُجريت المعالجة الإحصائية للنتائج، كما تمت المقارنة الإحصائية بين النتائج التي تم الحصول عليها بالطريقتين ونتائج الطريقة المرجعية [14]، وذلك بحساب الاختبارين t-test و F-test، وتدل القيم على عدم وجود فرق يذكر بين نتائج الطرائق المستخدمة، وهذا ما يوضحه الجدول (9).

تعيين السوتالول هيدروكلورايد (SOT) بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون (CPE)

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

الطريقة المرجعية [14]	الطريقة المقترحة		المعايير	المستحضر الصيدلاني
	الإضافة المعيارية	الطريقة المباشرة		
100.68±0.94	100.90±1.46	100.96±1.17	R%±SD <sup>a</sup>	سوتال <sup>c</sup> 80mg
1.01	1.10	1.17	t-test <sup>b</sup>	
	2.43	1.55	F-test <sup>b</sup>	
100.81±0.98	101.38±1.94	100.81±1.11	R%±SD	سوتال اميسا <sup>d</sup> 80mg
1.41	1.27	1.30	t-test	
	3.90	1.29	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 (80)mg من شركة ميدوتيك.

d أقراص دوائية (80)mg من شركة اميسا.

5. المراجع:

- [1] Kalcher K., Schachl K., Švancara I., Vytřas 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] Vytřas 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] Abdelmonem A. A., Gamal R. H., Hashem H. A., Eman B. A., 2016-A fast stability-indicating HPLC method for determination of sotalol hydrochloride in bulk powder and in dosage form, **Main Group Chemistry**, 15(3), 209-219.
- [10] Zhuk Y. M., Vasyuk S. O., 2016-Spectrophotometric determination of sotalol in tablets, **Farmatsevychnyi zhurna**, 1, 49-55.
- [11] Ibrahim F. A., El-Brashy A. M., El-Awady M. I., Abdallah N. A., 2019-Development of a validated spectrofluorimetric method for assay of sotalol hydrochloride in tablets and human plasma: application for stability-indicating studies, **Open Chemistry**, 17(1), 64-67.
- [12] Hossein H., Nasrin Z. S., Naghmeh S., Khashayar K., 2013-Electrooxidation Behavior and Amperometric Determination of Sotalol on a Graphene Oxide Nanosheets-modified Glassy Carbon Electrode, **Current Pharmaceutical Analysis**, 9(3), 291-298(8).
- [13] Wassil A. A., Farag A. B., Moukdad F. A., 2007-Polymer Membrane Electrodes for Sensitive Potentiometric Determination of  $\beta$ -blockers, **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 33(1), 57-62.
- [14]. **USP34**, N. (2011). United States Pharmacopial Convention. Rockville, Md, 4265.
- [15]. WHO. [https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))