

الكيمياء التحليلية الصيدلانية (1)
(التحليل الحجمي)
الجزء النظري





منشورات جامعة دمشق

كلية الصيدلة

الكيمياء التحليلية الصيدلانية (١)

(التحليل الحجمي)

الجزء النظري

الدكتور

جمعه الزهوري

أستاذ في قسم الكيمياء التحليلية والغذائية

جامعة دمشق



المحتوى

15	<h3 style="text-align: center;">الفصل الأول</h3> <p style="text-align: center;">طرائق اقتطاع عينات التحليل من مختلف الأشكال الصيدلانية</p>
15	1-1 المضغوطات .
16	2-1 المحافظ .
17	3-1 المراهم والكريمات .
17	4-1 المحاليل والحقن .
18	5-1 الشرابات ، الكسيرات ، المعلقات والأمزجة .
19	6-1 التحاميل والبيوض .
19	7-1 المواد الأولية .
23	<h3 style="text-align: center;">الفصل الثاني</h3> <p style="text-align: center;">معايير المواد الفعالة بالأشكال الصيدلانية بالطرائق الحجمية</p>
23	1-2 مدخل للمعايرات الحجمية .
26	2-2 طرائق التعبير عن التركيز .
28	3-2 الأدوات المستخدمة بالمعاييرات الحجمية .
29	1-3-2 السستالة .
32	2-3-2 المقصات .
33	3-3-2 البالون المعاير .
33	4-2 طرائق تحضير المحاليل .
34	5-2 منحنيات المعايرة .
36	6-2 نظريات الحمض والقاعدة .
37	7-2 أنماط إجراء المعايرات .
39	8-2 المشعرات .

43	9-2 الوقاءات .
49	الفصل الثالث
	معايير الأدوية بمقاييس الحمض والقاعدة
49	1-3 معايرة الأدوية بمقاييس الحمض والقاعدة في الوسط المائي .
50	1-1-3 المحاليل القياسية .
53	1-1-1-3 ضبط تركيز محلول حمض كلور الماء 0,1 نظامي .
54	2-1-1-3 ضبط تركيز محلول هيدروكسيد الصوديوم 0,1 نظامي .
59	2-1-3 تحديد نقطة التكافؤ .
61	3-1-3 طرائق الحساب .
62	3-1-3 طريقة حساب الميليمكافء .
66	4-1-3 تطبيقات المعايرة المباشرة .
66	1-4-1-3 فحمات الصوديوم الحامضة ك محلول تلقين و محلول حقني .
67	2-4-1-3 محافظ الميفيناميك .
68	3-4-1-3 غسول حمض الصفصفاف .
69	5-1-3 تطبيقات المعايرة بالرجوع .
69	1-5-1-3 مضغوطات الأسبريرين .
71	6-1-3 تطبيقات المعايرة بالإزاحة .
71	1-6-1-3 شراب كلور الأمونيوم .
72	2-3 معايرة الأدوية بمقاييس الحمض والقاعدة بالأوساط اللامائية
72	1-2-3 مدخل للمعايرات اللامائية .
74	2-2-3 معايرة الأدوية القاعدية بالأوساط اللامائية .
84	1-2-2-3 ضبط تركيز محلول حمض فوق الكلور الخلوي 0,05 نظامي.
86	2-2-3 تطبيقات على معايرات الأدوية القاعدية .

86	1-2-2-2-3 معايرة الأدرينالين .
88	2-2-2-2-3 معايرة تحاميل الميترونيدازول .
89	3-2-2-3 تطبيقات على معايرة الأدوية القاعدية الملحية الحاوية على الكلور والبروم .
89	1-3-2-2-3 معايرة كلور هيدرات الإيفيدرين .
90	3-2-3 معايرة الأدوية الحمضية بالوسط اللامائي .
91	1-3-2-3 معايرة السلفاتيازول .
97	الفصل الرابع معايرة الأدوية حجمياً بالترسيب
97	1-4 مدخل للمعايرة الحجمية بالترسيب .
99	2-4 ضبط تركيز محلول نترات الفضة 0,1 ن .
100	3-4 ضبط تركيز محلول ثيوسيانات الأمونيوم 0,1 نظامي .
102	4-4 تطبيقات على المعايرة بالترسيب .
102	1-4-4 غسول عيني من كلور الصوديوم (استخدام طريقة مور) .
103	2-4-4 شراب الكلور الـ .
104	3-4-4 معايرة كلور الأمونيوم بشراب كلور الأمونيوم بطريقة فولهارد .
106	4-4-4 معايرة الكلورامفونكول .
107	5-4-4 معايرة كلور الأمونيوم بشراب كلور الأمونيوم بطريقة فاجان .
109	6-4-4 معايرة أكسيد الزئبق .
113	الفصل الخامس معايرة الأدوية بمقاييس المعقدات
113	1-5 مدخل لمقاييس المعقدات .
121	2-5 أنماط المعايرة بالمعقدات .

121	1-2-5	المعايير المباشرة .
121	2-2-5	المعايير بالرجوع .
121	3-2-5	المعايير بالإزاحة .
122	3-5	ضبط محلول ال EDTA-2Na 0,05 مول .
123	4-5	تطبيقات على مقياس المعقادات .
126	1-4-5	مضغوطات لاكتات الكالسيوم .
126	2-4-5	مضغوطات هيدروكسيد الألمنيوم .
الفصل السادس		
131	معايير الأدوية بمقاييس الأكسدة والإرجاع (الاختزال)	
131	1-6	مدخل لمعاييرات الأكسدة والإرجاع .
133	2-6	المشعرات اللونية .
136	3-6	التطبيقات العملية .
136	1-3-6	مقاييس فوق المنغفات (البرمنغفات) :
136	1-1-3-6	1 مدخل لمقاييس فوق المنغفات .
138	2-1-3-6	2 ضبط تركيز محلول فوق منغفات البوتاسيوم 0.1 نظامي .
139	3-1-3-6	3 معايرة كبريتات الحديد .
140	4-1-3-6	4 معايرة الماء الأكسجيني .
142	5-1-3-6	5 معايرة لاكتات الكالسيوم .
143	2-3-6	مقاييس السيرريوم :
143	1-2-3-6	1 مدخل لمقاييس السيرريوم .
146	2-2-3-6	2 معايرة مضغوطات فيتامين (C) .
147	3-3-6	3 مقاييس الكرومات :
147	1-3-3-6	1 مدخل لمقاييس الكرومات .

148	تحضير محلول ثانى كرومات 0,1 نظامي .	2-3-3-6
148	معاييرة كبريتات الحديدى .	3-3-3-6
149	معاييرة الغليسيرين .	4-3-3-6
150	مقياس اليود :	4-3-6
150	مدخل لمقياس اليود .	1-4-3-6
154	تحضير وضبط تركيز محلول اليود 0,1 نظامي .	2-4-3-6
156	ضبط تركيز محلول تحت كبريتات الصوديوم 0,1 ن .	3-4-3-6
156	أنماط المعايرات الحجمية باليود .	4-4-3-6
156	المعايير المباشرة .	1-4-4-3-6
157	معاييرة الأستيل سيستيئين .	1-1-4-4-3-6
158	المعايير بالرجوع .	2-4-4-3-6
158	معاييرة الفينازون .	1-2-4-4-3-6
159	المعايير غير المباشرة .	3-4-4-3-6
160	معاييرة الغلوكوز .	1-3-4-4-3-6
162	مقياس اليودات :	5-3-6
162	مدخل لمقياس اليودات .	1-5-3-6
164	معاييرة يودور البوتاسيوم .	2-5-3-6
165	معاييرة صبغة اليود .	3-5-3-6
167	مقياس البروم والبرومات :	6-3-6
167	مدخل لمقياس البروم والبرومات .	1-6-3-6
170	معاييرة الفينول .	2-6-3-6
171	معاييرة الأسبيرين .	3-6-3-6
172	معاييرة مضغوطات الأيزونيازيد .	4-6-3-6

177	الفصل السابع	
المعايير الدوائية الحجمية بنتريت الصوديوم (مقياس الديازة)		
177	1-7	مدخل الى مقياس الديازة .
179	2-7	تحضير محلول نتريت الصوديوم 0,1 نظامي .
180	3-7	معاييرة محافظ الكلور امفنکول .
181	4-7	معاييرة مضغوطةات الباراسيتامول .
185	الفصل الثامن	
المعايير الحجمية الزئبقية للأدوية		
185	1-8	مدخل للمعايير الزئبقية .
185	2-8	تحضير محلول نترات الزئبق الثانية 0,02 مول وضبط تركيزه .
187	3-8	معاييرة محافظ البنسيلامين .

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مقدمة الكتاب :

لقد بات تأمين المستحضر الصيدلاني الناجع ، المسعى الأول بالنسبة لكافة العاملين والمهتمين بالصناعة الدوائية ، ولعل المحطة الأولى في تهيئة المستحضر الصيدلاني إنما تتجلى من خلال وجود المادة الفعالة فيه بالتركيز المحدد ، ذلك أن فعالية المستحضر الصيدلاني هي مرآة صادقة لاحتواه على المادة الفعالة بالتركيز المناسب من جهة ، ومن ثم المحافظة عليها من خلال توافر عوامل الثبات وشروط الحفظ، الأمر الذي يجعل معايرة المادة الفعالة بالدواء ضرورة تتحقق غالباً من خلال طرائق الكيمياء التحليلية ، ومن ثم فإننا وجهنا اهتمامنا في هذا الكتاب إلى المعايرات الكيميائية للأدوية على أنها المشعر الأهم في تقييم المستحضر الصيدلاني ، ولما كانت الطرائق الكيميائية الحجمية تعد أكثر الطرائق شيوعاً في هذا المجال كونها طرائق سهلة وقابلة للتطبيق بالنسبة لأغلب الزمر الدوائية، وكونها أكثر الطرائق اعتماداً في دساتير الأدوية، فقد ارتأينا التركيز على هذه الطرائق في محاولة لربط المبادئ النظرية بتطبيقات عملية دستورية بالإضافة إلى توضيح طرائق الحسابات المختلفة في هذه المعايرات على أنها لاتقل أهمية عن إجراء المعايرات نفسها .

وَاللَّهُ مِنْ وَرَاءِ الْقَصْدِ

المؤلف

أ.د. جمعه محمد بهاء الدين الزهوري

دمشق في 12 رمضان 1432
الموافق ل 11 آب 2011



الفصل الأول

**طرائق اقتطاع العينات للتحليل من
مختلف الأشكال الصيدلانية**

**Chapter 1
Sampling methods for
different dosage forms**



الفصل الأول

طرائق اقتطاع العينات للتحليل من مختلف الأشكال الصيدلانية

Sampling methods for different dosage forms

1-1 المضغوطات Tablets

بشكل عام تحتوي المضغوطات على المواد الفعالة Active ingredient والسواغات Exipients ، والرقابة الكيميائية تُعني بتحديد المحتوى من المواد الفعالة بكل مضغوطة ومن ثم فإن وزن المضغوطة يعبر عن محتوى المواد الفعالة بالمضغوطة المدون على الصاقنة مع ما تحتويه من السواغات، وتتصح أغلب دساتير الأدوية أن يؤخذ 20 مضغوطة على الأقل لإجراء التحليل حيث توزن وتمهك ثم يؤخذ الوزن الوسطي .

ويتم التحليل عادة لكل طبقة (أو تحضير) Batch لوحدها حيث يتم اختيار 20 عبوة من هذه الطبقة من أماكن مختلفة ، وأما منظمة الصحة العالمية فتوصي بأن يكون عدد العبوات المختارة محسوباً وفقاً للقانون التالي $n = \sqrt{0.4n}$ حيث n هي عدد العبوات الخاصة بالطبقة الواحدة، وهذا المبدأ شامل، ينطبق على الأشكال الصيدلانية كافة، وبعد اختيار هذه العبوات يتم تفريغها كاملة، ثم تمزج بلطف وبعدها يتم اختيار 20 مضغوطة منها لإجراء التحليل عليها .

مثال :

لدينا شكل صيدلاني صلب من المضغوطات، كتب على عبوته الخارجية أن كل مضغوطة تحتوي على 250 ملغ من المادة الفعالة .

احسب الكمية الواجب أخذها من مسحوق 20 مضغوطة والتي تحتوي على ما يكفيه 200 ملغ من المادة الفعالة، علمًا أن وزن 20 مضغوطة هو 6.2 غرام .

الحل :

نحسب بداية الوزن الوسطي للمضغوطة فيكون $6.2 \div 20 = 0.31$ غرام ،
هذا يعني أن كل 310 مغ من المسحوق تحتوي على 250 مغ من المادة الفعالة ومن
ثم فإن كمية المسحوق التي يفترض أن تحتوي على 200 مغ تكون :
 $(310 \times 200) \div 250 = 248$ مغ .

أي يجب أن نوزن 248 مغ من المسحوق لكي تكون قد حصلنا على 200 مغ
من المادة الفعالة ودائماً عندما نقوم بإجراء الحسابات فإن الرقم الذي يدخل في
 العمليات الحسابية هو مقدار المادة الفعالة بصرف النظر عن وزن المسحوق المأخوذ
للتحليل .

2-1 المحافظ Capsules

كل ما يخص المضغوطات فهو يخص أيضاً المحافظ باستثناء المحتوى
الوسطي لل kapsule فيتم الحصول عليه كما يلي :

بعد اختيار 20 محفظة وفقاً للمبدأ المذكور أعلاه، يتم وزن هذه المحافظ ثم
يُفرغ محتواها في بيشر Beaker جاف، وتزال بقايا المسحوق من المحافظ الفارغة
إما باستخدام الهواء أو بغسلها بمحلول متطاير Volatile solvent مثل الأيتر أو
الأسيتون وهنا لابد من التجفيف وبعدها توزن المحافظ العشرون مجتمعة، ثم يُطرح
وزنها من وزن المحافظ وهي ممتلئة ونقسم الناتج على عشرين فينتج معنا الوزن
الوسطي للمحفظة الواحدة .

مثال :

بفرض أن وزن عشرين محفظة وهي ممتلئة كان 2.5 غرام وأن وزنها وهي فارغة
كان 0.2 غرام ، احسب الوزن الوسطي لمحتوى المحفظة الواحدة .

الحل :

$$2.3 = 0.2 - 2.5 \text{ غرام}$$

$$0.115 = 20 \div 2.3 \text{ غرام}$$

3-1 الكريمات والمراءهم Cream and Ointments

بالنسبة للكريمات والمراءهم فلا يوجد وزن وسطي ، ولكن شرط أساسى لإمكانية أخذ العينة هو معرفتنا للنسبة المئوية ل التركيب هذا المرهه أو الكريم ، حيث نمزج محتوى 20 عبوة بشكل جيد ومتجانس ، ثم بناء على النسبة المئوية المحددة لمحتوى المادة الفعالة نأخذ العينة المطلوبة .

مثال :

بفرض أنه لدينا مرهم كتب عليه أن النسبة المئوية للمادة الفعالة فيه هي 10% و / و ونريد أخذ كمية من المراءهم تكافىء 0.25 غرام من المادة الفعالة .

$$\text{الحل : } 2.5 = 10 \div 100 \times 0.25 \text{ غرام}$$

4-1 المحاليل والحقن Solutions and injections

بحالة تحليل المواد الفعالة بالمحاليل والحقن فإن التعامل مع العينة التي تؤخذ للتحليل يكون حجميا وليس وزانيا ، وهنا لابد لنا لاقطاع العينة المطلوبة من التركيز على المواد الفعالة المدونة على اللصاقة ، وبعد مزج العينات كافة مرجاً جيداً يتم أخذ العينة باستخدام ممص معاير Volumetric pipettes or Transfer pipette وهو المص المخصص لإعطاء حجم ثابت ، ويوجد بأحجام مختلفة ، ولايجوز أخذ الحجم بالممص المدرج Measuring pipette or Graduated pipettes (انظر الشكل 3) .

وهنا لابد لنا من معرفة تركيز المادة الفعالة الموجودة على اللصاقة الخارجية لتحديد العينة المطلوبة .

مثال :

بفرض أن محلول كتب عليه أنه يحتوي على 10 ملغم/مل من المادة الفعالة، وطلب منا أخذ 50 مغ من المادة الفعالة وتمديدها لـ 500 مل بالماء المقطر .

الحل :

باعتبار أن كل 1 مل تحتوي 10 ملغم وبما أنشأ نريد 50 مغ ، فهذا يعني أنه يجب أن نأخذ 5 مل من محلول ونضعه ببالون معاير سعة 500 مل ، ثم نمدده بالماء المقطر لغاية خط العيار . وهذا يجب الانتباه إلى أنه أثناء إجراء الحسابات يجب الانتباه إلى أن النسبة تكتب $50 \text{ مغ} \div 500 \text{ مل}$ بصرف النظر عن الحجم الذي نأخذه ، وهذه الطريقة من الحسابات غالباً ما ننجا لها عندما نضطر لحساب التركيز النظري للمادة الفعالة بال محلول الناتج ، وهي تكثر عند إجراء المعايرات بالأشعة فوق البنفسجية UV-ASSAY .

5-1 الشرابات ، ألكسيرات ، المعلقات والأمزجة

Syrups ,Elixirs, Suspension and Mixtures

هنا العينة المأخوذة للتحليل قد تكون حجمية أو حتى وزنية بحال كان الشكل الصيدلاني على شكل مسحوق قابل للحل ، ولكن يفضل دائماً التعامل معها بعد الحل ، وأخذ العينة على شكل محلول تماماً كما هو الحال بالفقرة 4-1 .

مثال :

لدينا ألكسير كتب عليه أنه يحتوي 125 مغ/5مل(وزن/حجم) من المادة الفعالة والمطلوب الحصول على 75 مغ من المادة الفعالة لإجراء التحليل عليها .

الحل :

إن حجم العينة الواجب اقتطاعها والتي تحتوي على 75 مغ من المادة الفعالة هو $(5 \times 75) \div 125 = 3 \text{ مل}$.

6-1 التحاميل والبيوض Suppositories and Ovules

تكون العينة هنا وزنية حيث توزن 20 تحميلاً (أو بويضة) وتتصهر مجتمعة بشكل جيد مع تحقيق التجانس ثم تبرد فتعود للتماسك ، حيث يؤخذ منها وزنه تكافئ المقدار المراد استخدامه.

مثال :

تحاميل فلاجيل، كتب على عبوتها أن كل تحميلاً تحتوي على 1 غرام من الميترونيدازول. ما هو الوزن الواجب أخذه للتحليل الذي يكافئ 700 مغ من الميترونيدازول ؟ علماً أن الوزن الوسطي للتحميلاً هو 3.4 غرام .

الحل :

كل 3.4 غرام تحتوي على 1 غرام ميترونيدازول من ثم فإن $0.7 \text{ غرام ميترونيدازول} \div (3.4 \times 0.7) = 2.38 \text{ غرام}$ أي يجب أن نأخذ 2.38 غرام لتكافئ 700 مغ ميترونيدازول .

7-1 المواد الأولية Bulk Material

عند تحليل المواد الدوائية الأولية يجب أن نأخذ بعين الاعتبار أمراً مهماً، وهو أن تمثل العينة المأخوذة للتحليل طبيعة المادة وجوهرها على أنها كليّة متكاملة وهذا لا يمكن أن يتحقق إلا إذا أخذنا عدة عينات من أماكن مختلفة ومن عبوات مختلفة ثم نمزجهم جميعاً مع بعض بشكل متجانس وبعد ذلك تؤخذ العينة المطلوبة للتحليل .



الفصل الثاني

**معايير المواد الفعالة بالأسكارال
الصيدلانية بالطراائق الحجمية**

Chapter 2
**Quantitative Volumetric methods
for the determination of active
ingredients in dosage forms.**



الفصل الثاني

معاييرة المواد الفعالة بالأشكال الصيدلانية بالطريق الحجمية

Quantitative Volumetric methods for the determination of active ingredients in dosage forms.

2-1 مدخل إلى المعايرات الحجمية

المقصود بطرق التحليل الحجمي Volumetric analysis أو ما يطلق عليه اسم المعايرات الحجمية Titrimetric analysis هو مجل الطرائق التحليلية التي يتم من خلالها تحديد تركيز المواد الدوائية باستخدام قياس حجم محلول معروف التركيز تماماً (محلول معاير أو قياسي Standard solution) مقارنة مع المادة الدوائية الأخرى التي تتفاعل معه ، وهذا لابد لنا من معرفة مفهوم محلول ، المحل ، خواص محلول وأنواع المحل . كما أنه لابد من التعمق بدراسة الماء وخواصه كأفضل مذيب مستخدم في المجال الصيدلاني كونه يملك أكبر ثابتة عزل كهربائي من بين محللات ، ولابد من فهم الروابط الهيدروجينية وآلية الانحلال .

ويقسم التحليل الحجمي حسب طبيعة وخواص المواد المراد معايرتها وخواصها لعدة أقسام كما يلي :

- 1- معايرات الحمض والقاعدة Acid-base titration
- 2- المعايرات الحجمية بالترسيب Precipitation titration
- 3- المعايرات بالمعقدات Complexometric titration
- 4- معايرات الأكسدة والإرجاع (الاختزال) Redox –titration

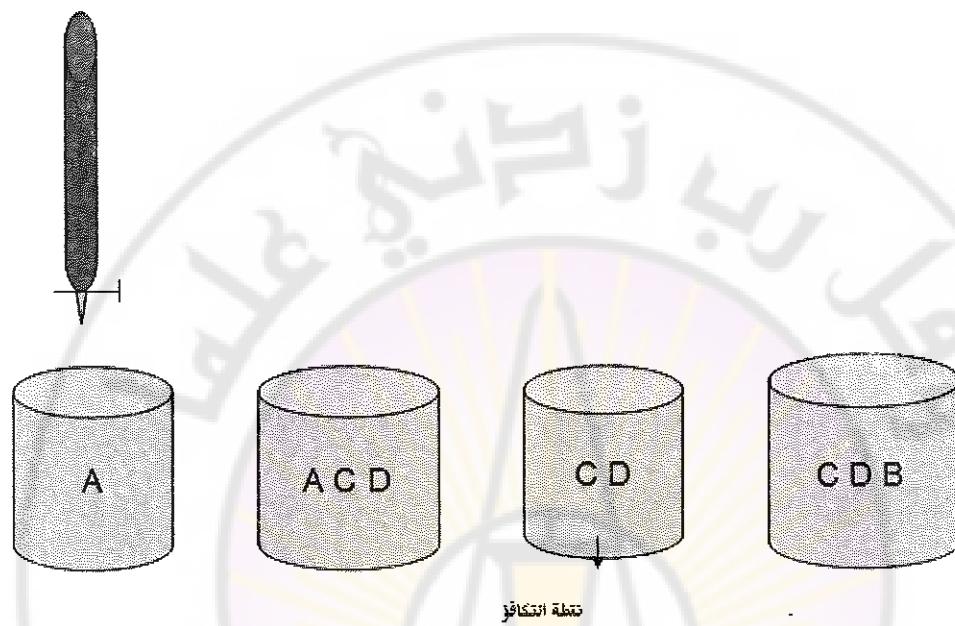
Potassium Permanganate	1-4	مقياس فوق المنفات titration
Ammonium Ceric Sulphate titration	2-4	مقياس السيريوم
Potassium dichromate titration	3-4	مقياس الكرومات
Iodine-Sodium thiosulphate titration	4-4	مقياس اليود وتحت الكبريتات
Potassium Iodate titration	5-4	مقياس اليودات
Brome and Potassiumbromate titration	6-4	مقياس البروم والبرومات
		Sodium nitrate titration

5- مقياس الديازة

6- المعايرات الحجمية الزئبقية

وهنا لابد لنا من أن نؤكد أن هذه الطرائق التي يبعدها بعضهم تقليدية تُعد من وجهة نظرنا إلى الآن من أهم الطرائق التحليلية في مجال مراقبة الدواء ' ودليلنا على ذلك هو الكم الهائل من المواد الدوائية التي تعانى دستورياً بهذه الطرائق (راجع الجداول 2 ، 7-4 ، 7-9 ، 15) ومن جهة أخرى فإنه من المعروف لدى الإختصاصيين كافة في التحاليل الكيميائية أنه لكي يتم التعرف على مصداقية طريقة تحليلية آلية (مهما كانت) فلا بد من مقارنتها مع إحدى هذه الطرائق الحجمية ، أي إن الطرائق الحجمية تُعد حتى الآن هي الطرائق المرجعية المعتمدة لضبط طرائق التحليل الآلي ، كما أنها بالمواد الدوائية الأولية وبالأشكال الصيدلانية نتعامل مع تراكيز كبيرة جدًا من الناحية التحليلية ، وهي من رتبة الميلigram والغرام ومن ثم فإن تخفيض هذه التراكيز إلى تراكيز قليلة جدًا من رتبة microgram عند التعامل مع التحاليل الآلية فإن هذا بالتأكيد قد يوقعنا بالخطأ في كثير من الأحيان .

وبغية التعامل مع المعايرات الحجمية بشكل جيد لابد للقائم عليها من أن يكون قد درس الكيمياء التحليلية ومبادئها الأساسية بشكل جيد ونخص بالذكر إنقاذه لمبدأ المعايرات الحجمية ونقطة التكافؤ (Equivalent point) (الشكل 1)



الشكل(1) : مبدأ المعايرة الحجمية حيث A هي المادة المجهولة التركيز و B محلول القياس

وطرائق التعبير عن التركيز ومبادئه تخفيف (تمديد) المحاليل إضافة لطرائق الحساب بالتحليل الحجمي Volumetric calculation methods والمحاليل القياسية Standard solution وطرائق ضبط تركيز المحاليل وحساب عامل التصحيح لها Standardization factor وكذلك المشعرات اللونية (الأدلة) ومبدأ عمل كل منها وأهم ما في الأمر هو فهم وانقاذ منحنيات المعايرة Titration curve وطرائق رسمها لكل معايرة . وأخيراً إدراك معنى الوقاءات (الدارءات) Buffers .

بكل الأحوال فإننا سنؤكّد على بعض المبادئ المهمة بالمجال الصيدلاني لأن غابتنا من هذا الكتاب هو مجال تحليلي صيدلاني ، وليس الغاية هي بحث تحليلي نظري تجريدي ، ولكن هذا لا يمنع من أن نؤكّد بعض التوصيات التي لابد للمحلول بشكل عام وللعاملين في مجال تحليل الدواء بشكل خاص من الأخذ بها وفهمها بشكل جيد قبل تطبيق الطرائق الحجمية ، وهذه الأمور هي :

2-2 طرائق التعبير عن التركيز Concentration methods

لابد للمحلول أن يكون ملماً إلماً تماماً بكل طرائق التعبير عن التركيز المستخدمة بالكيمياء التحليلية، وأن يكون على دراية كبيرة في كيفية الإنقال من طريقة لأخرى، ولهذا فإننا سنعمل على التذكير ببعض التعريفات لبعض المصطلحات التي تساعده في هذا المجال :

أ- الوزن الجزيئي أو المول Molecular weight(M.W or Mole) وهو مجموع الأوزان الذرية للعناصر الداخلة في تركيب الجزيء فنقول إن 1 مول من كلور الصوديوم هو 58.5 غرام لأن الذرات الداخلة في كلور الصوديوم هي الكلور الذي وزنه 35.5 والصوديوم الذي وزنه 23 وبهذا يكون $35.5 + 23 = 58.5$ غرام .

ب- الوزن المكافئ أو المكافىء الغرامي Equivalent weight (Eq.wt) من الناحية العملية فإن الوزن المكافئ للحموض هو وزن الحمض مقسوماً على عدد ذرات الهيدروجين المتبادلة بالتفاعل أما الوزن المكافئ للأسنس (القواعد) فهو وزن الأساس مقسوماً على عدد مجموعات الهيدروكسيل المتفاعلة ، وأما بالنسبة للمواد المؤكسدة أو المرجعة (المختزلة) فإن وزنها المكافئ هو وزن المادة مقسوماً على عدد الإلكترونات المتبادلة ما بين المادة المرجعة والمؤكسدة .

هذا يعني أن الوزن المكافئ للمادة الواحدة ليس ثابتًا دائمًا وإنما يتبع طبيعة التفاعل الذي تسلكه هذه المادة .

بعد هذه التعاريف نستطيع الآن أن نعدد طرائق التعبير عن التركيز الأكثر شيوعا واستخداما في مجال الرقابة الدوائية الكيميائية وهي :

1- الطريقة المولية الحجمية (Molarity) M

وهي طريقة شائعة الاستخدام وخاصة بمقاييس المعقّدات ، وهي عدد المولات من المادة الموجودة في 1 لتر من محلول ، فعندما نقول إن لدينا محلول تركيزه 1 مول فهذا يعني أن كل 1 لتر من محلول يحتوي على مول واحد من المادة .

2- طريقة المكافئات الغرامية أو النظامية (العيارية) N

وهي الطريقة الأكثر استخداما في طرائق التحليل الحجمي كافة باستثناء محليلات مقاييس المعقّدات، والنظامية بالتعريف هي عدد الأوزان المكافئة من المادة في لتر من محلول ، فعندما نقول إنه لدينا محلول تركيزه (1 نظامي) فهذا يعني أن كل 1 لتر من هذا محلول يحتوي على مكافئ غرامي واحد من المادة .

3- النسبة المئوية % Percentage

وهي الطريقة المعتمدة لتصدير نتيجة تركيز المادة الدوائية في شكلها الصيدلاني ، حيث جرت العادة أن تعتمد لها دساتير الأدوية وهذا يجب أن نميز ما بين النسبة المئوية الحجمية والتي يرمز لها بالرمز W/V % أي (وزن / حجم) وتستخدم بحالة الأشكال الصيدلانية السائلة والمحلولات وبهذه النسبة بشكل عام عدد غرامات المادة الدوائية الموجودة في 100 مل من محلول وما بين النسبة المئوية الوزنية والتي يرمز لها بالرمز W/W % أي (وزن / وزن) وتستخدم بشكل أساسي للتعبير عن تركيز المادة الدوائية في الأشكال الصلبة Solid forms وهي عدد غرامات المادة الدوائية الموجودة في 100 غرام .

4- الطريقة الغرامية Gram method

وهي كمية المادة الدوائية المنحلة وزنا بالغرام في واحد ليتر من المحلول، وتستخدم هذه الطريقة بشكل خاص للتعبير عن تركيز الأدوية التي تصنع على شكل محليل تلقين Infusion solution ، وهنا لا بد للمحلول من أن يكون على معرفة تامة بالغرام وأجزائه ومضاعفاته والتي سوف نذكرها كما يلي :

1 Kg (Kilogram)	=	10^3 mg (milligram)
1 mg	=	10^3 g (Microgram)
1 g	=	10^3 ng (Nanogram)
1 ng	=	10^3 Pg (Picogram)
1 Pg	=	10^3 fg (femtogram)

إلا أنه بالتحليل الحجمي فالشائع استخدامه هو المليغرا姆 وأحياناً الغرام .

3-2 الأدوات المستخدمة في المعايرات الحجمية

Volumetric analytical tools

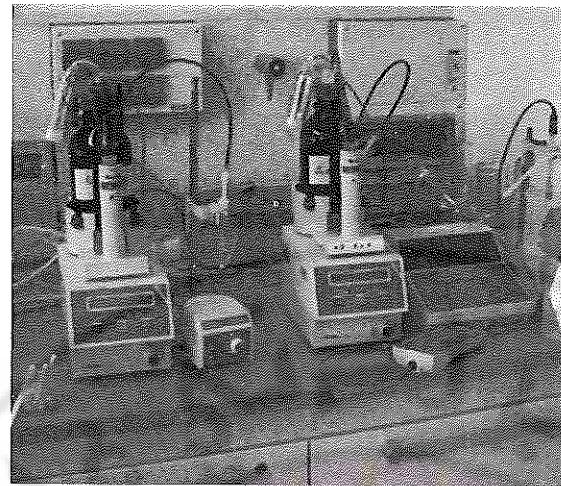
لما كانت مبادئ المعايرات الحجمية كافة تعتمد على قياس الحجوم المصروفة بالدرجة الأولى من محلول القياسي فهذا يعني أن طريقة قياس الحجوم في هذه المعايرات يجب أن تكون دقيقة جداً ، لأن أي خطأ في قياس الحجوم سينعكس سلباً على النتيجة النهائية .

من هذا المنطلق لابد لنا من التذكير بأن استخدام أدوات زجاجية مناسبة ودقيقة الحجم يعد أمراً مهماً، ويفضل دائماً استخدام أدوات زجاجية لاتتأثر بالحرارة، وتكون معايرة بشكل جيد، وبكل الأحوال فإن الأدوات الزجاجية التي تستخدم في المعايرات الحجمية هي السفاللة Burette، المقص Pipette، البالون المعاير Beaker ووعاء المخروطي Volumetric flask Conical flask، و السحاحة Wash Bottle، والأسطوانة المدرجة أو الميجرة Measuring Cylinder ، وهذا ينطبق تماماً، وهنا لابد من التتوبيه إلى أهمية أن تكون كافة هذه الأدوات نظيفة تماماً،

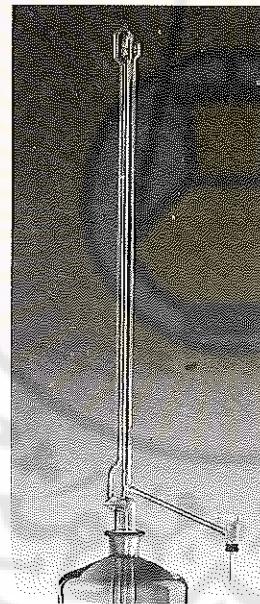
وخلية من الدهون ، وجافة ، ويفضل أن تجف هذه الأدوات بدرجات حرارة معتدلة ، وأن نتجنب الدرجات العالية في تجفيفها خوفاً من أي تغير يطرأ على حجمها الأساسي ، كما أن غسل هذه الأدوات يفضل أن يكون باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم في الماء الأكسجيني ، وما يهمنا من هذه الأدوات بشكل أساسي هو الستابلة والممسح والبالون المعاير ، لأن حجمها هو الذي يدخل في عملية الحسابات مباشرة ، ولهذا فإننا سوف نذكر هذه الأدوات تباعاً .

1-3-2 الستابلة Burette

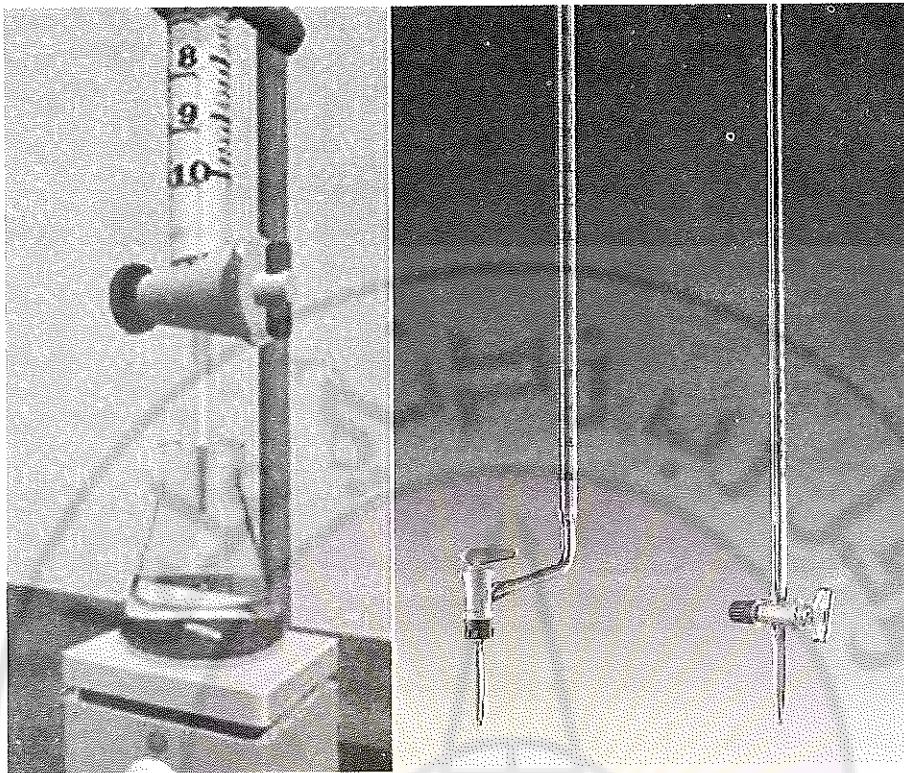
الستالة هي الأداة الرئيسية في المعايرة الحجمية لذلك يجب أن نستخدم ستالة من نوعية جيدة ، ومن المعروف أن المعايرات الدوائية الحجمية التي تتم بالوسط المائي Titration in aqueous media يجوز أن نستخدم فيها أي نوع من أنواع الستابلات سواء كانت آلية (الشكل 2)، نصف آلية (الشكل 1) أو عادية (الشكل 2-2)، أما المعايرات الدوائية الحجمية التي تتم بالوسط اللامائي Titration in non-aqueous media فلما يجوز هنا أن نستخدم الستابلة العادية مطلقاً وإنما نستخدم الستابلة نصف الآلية أو الآلية ، ويفضل دائماً استخدام الستابلات المزودة بخط أزرق لكي تتوضح ظاهرة التضيق بالوسط الذي يساعد على القراءة الصحيحة عندما تكون العين على مستوى نقطة وصول محلول حيث تتم القراءة كما هو موضح بالشكل (3) وأما إذا لم تكن هذه العصابات فتتم القراءة من أسفل التقرر ، وهذه الظاهرة تعرف باسم Meniscus الشكل (3) كما يجب الانتباه جيداً لعدم وجود فقاعات الهواء بالستالة (الشكل 1-3) .



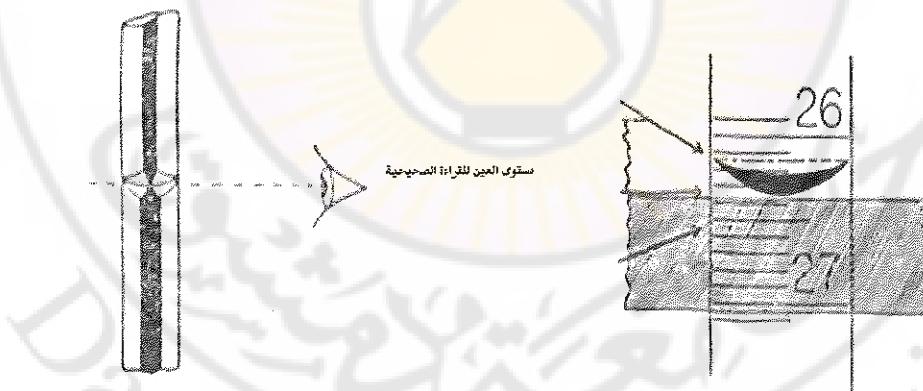
الشكل (2) الستالات الآلية



الشكل (1-2) : الستالة نصف الآلية



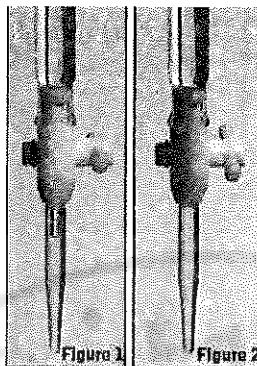
الشكل (2-2) السلالات العادية



القراءة الصحيحة بحالة وجود عصايات
شيل باع

ظاهرة المينسكوس بالسلالات غير الحاجبة على
عصايات شيل باع والقراءة تكون من أسفل التقرير

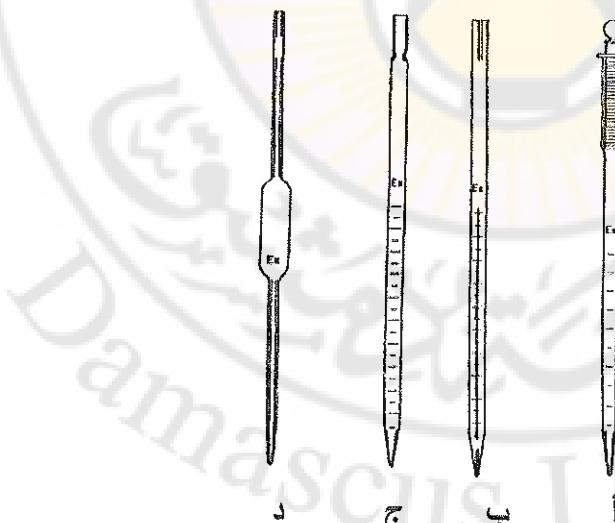
الشكل (3) القراءة الصحيحة (ظاهرة الـ Meniscus)



الشكل (1-3) : وجود الفقاعات الهوائية يسبب أخطاء بالنتائج

2-3-2 المقصات Pipettes

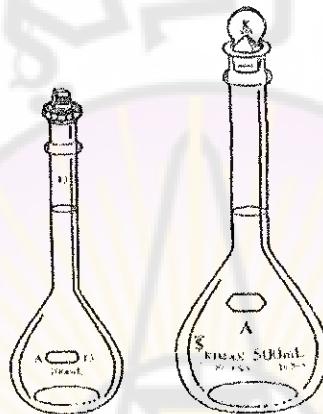
وهي نوعان الأول ويسمى بالمقصات المعايرة Volumetric Pipettes وهي مخصصة لأعطاء حجم ثابت دائماً ، وتوجد بأحجام مختلفة تلائم كل شروط العمل ، والنوع الثاني وهو الذي يسمى بالمقصات المدرج Graduated Pipettes وهو يستخدم لأخذ الحجم الذي نريده حسب الطلب (الشكل 4) ، علماً أنه بالمعاييرات الجمية الكمية لا يجوز أخذ العينة المراد تحليلاً إلا بالمقص المعاير حصرًا ، لأنه يعطي دقة كبيرة بقياس الحجم يفتقد لها النوع الثاني المدرج .



الشكل (4) المقصات المدرج (أ ، ب ، ج) والمقصات المعايرة (د) .

3-3-3 البالون المعاير Volumetric flask

وهو أهم أداة تستخدَم لتخفيض (تمديد) المحاليل، وتوجَد بأحجام مُختلفة، ويجب الانتباه أثناء عملية التخفيض إلى أن يكون أسفل السائل ملمساً للعلامة الموجودة على البالون والانتباه لدرجة الحرارة المدونة على البالون والتي يجب أخذها بعين الاعتبار عند العمل بهذه الأداة (الشكل 5)



الشكل (5) البالون المعاير

4-2 طرائق تحضير المحاليل المستخدمة وضبط تراكيزها :

لا بد للمحلل أن يكون على اطلاع كافٍ من المعرفة بالكيمياء التحليلية تُمكّنه من تحضير المحاليل المطلوبة منه في دساتير الأدوية والتي يرد ذكرها في كل طريقة تحليل لمادة دوائية، وأهم ما في الأمر هو إمكانية تحضير المحاليل القياسية (العيارية) Standard Solution التي تكون معلومة التركيز بدقة كبيرة، والمعدة للاستخدام بالمعايير، وهذه المحاليل غالباً ما تكون محاليل غير معايرة (محضرة بشكل تقريري) وهذه لا بد من إجراء عملية ضبط وتصحيح لتركيزها، وذلك بحساب ما يسمى بعامل التصحيح Standardization factors والذي يرمز له بالرمز F، وذلك من خلال مقارنة محلول غير المعاير مع محلول معاير موثوق ، ثم حساب

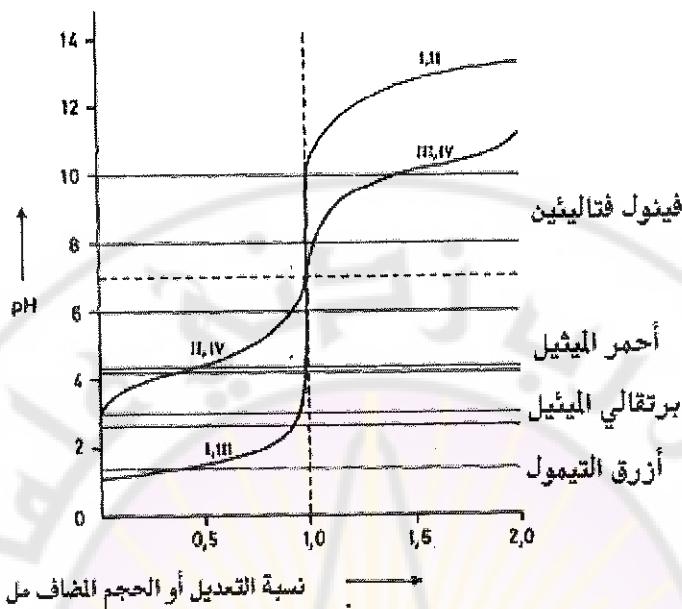
التركيز النظامي الفعلي (العملي) وبعدها نحسب عامل التصحيف من خلال تقسيم قيمة التركيز العملي على قيمة التركيز النظري . ونظراً لأهمية هذا الموضوع فسوف نعرض له بشيء من التفصيل في الفصل الثالث ونوثقه ببعض الأمثلة العملية .

Titration Curve 5-2 منحنيات المعايرة

من الضروري جدًا أن يكون الصيدلي المخبري القائم على مراقبة الأشكال الصيدلانية على إحاطة تامة بأنواع منحنيات المعايرة وطرائق رسمها وأن يكون قد فهمها بشكل جيد أثناء دراسته للكيمياء التحليلية ، لأن فهمه لهذه المنحنيات يمكّنه من تبديل المشعر (الدليل) حال عدم توفره وذلك بأسلوب علمي ومن دون أن يقع في الخطأ، وبكل الأحوال فإننا سنذكر هنا فقط بالمنحنيات الخاصة بالحمض والأساس (القاعدة) ، والتي يُخصّصها الشكل (5) . والتي بالتأكيد لن نستطيع رسمها دون معرفة عميقـة بالعـلاقـات الـرـياـضـيـة الـخـاصـة بـحـساب درـجـة pH مـخـتـفـ المـحالـيل رـياـضـيـاً والتي ندرجها بالجدول التالي :

pH	نوع محلول
$pH = -\log C$	حمض قوي
$pH = 14 + \log C$	أساس قوي
$pH = 1/2 pK_a - 1/2 \log C$	حمض ضعيف
$pH = 7 + 1/2 pK_a + 1/2 \log C$	أساس ضعيف
ملح ناتج عن تفاعل :	
$pH = 7$	حمض قوي + أساس قوي
$pH = 1/2 pK_a - 1/2 \log C$	حمض قوي + أساس ضعيف
$pH = 7 + 1/2 pK_a + 1/2 \log C$	حمض ضعيف + أساس قوي
$pH = 1/2 pK_a + 1/2 pK_b$	حمض ضعيف + أساس ضعيف
$pH = 1/2 pK_a + 1/2 pK_b$	محلول مذبذب
$pH = pK_a + \text{non-prot/protonated species}$	حمض(أساس) ضعيف + ملحه

نقطة التكافؤ



الشكل (6) : منحنيات المعايرة للحموضة القوية والضعيفة مع الأسس القوية والضعيفة

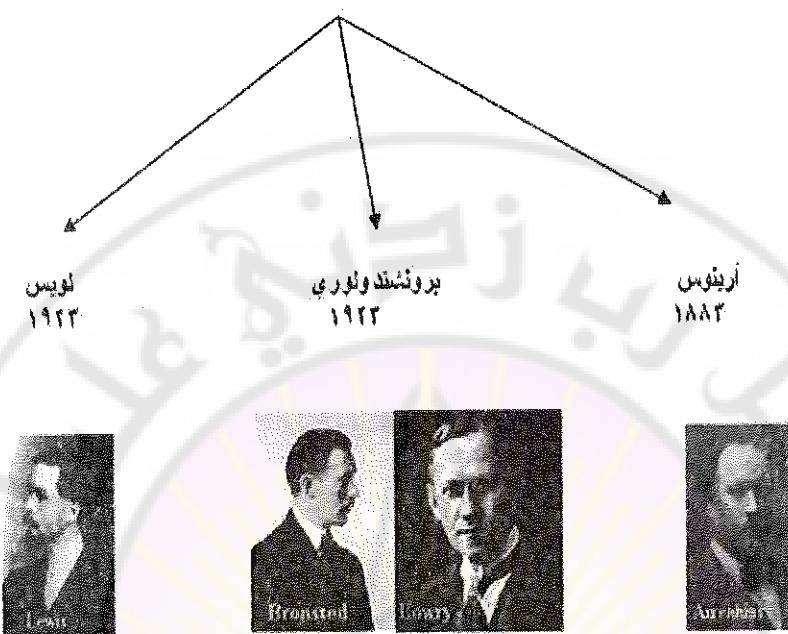
إن المواد الدوائية، مهما اختلف نوعها والتي تُعَلِّم بمقياس الحمض والأسas، يجب أن تكون مشمولة بإحدى هذه الحالات الأربع التي وردت بالشكل المشار إليه، حيث نلاحظ أن المنحني رقم (1) يشير لمعايير حمض قوي مع أساس قوي، وهنا نجد أن قيمة البهاء أو درجة الحموضة (pH) تتغير عند الوصول لنقطة التكافؤ من 4 - 10، وهو مجال واسع يمكننا من أن نستخدم أي مشعر يغير لونه ضمن هذا المجال بينما نجد أن المنحني الثاني يمثل معايرة حمض ضعيف مع أساس قوي وهنا تتغير درجات الحموضة (pH) عند الوصول لنقطة التكافؤ من (8 - 10) الأمر الذي يُحتم علينا استخدام مشعر يغير لونه ضمن هذا المجال، والمنحني الثالث يمثل حالة أساس ضعيف مع حمض قوي حيث تتغير درجات الحموضة ما بين 4 - 6 درجات، وهنا يجب أن نستخدم مشعر يغير لونه ضمن هذا المجال .

وأخيرًا الحالة الرابعة وهي حالة معايرة حمض ضعيف مع أساس ضعيف وهذه الحالة لا يمكن إجراؤها بالوسط المائي، وذلك لارتفاع حدوث أي تغير مفاجئ في درجات الحموضة أو ما يسمى بعدم حدوث قفزة للمعايرة .

2-6 نظريات الحمض والأساس Acid-base Theories

إن معرفتنا لنظريات الحمض والأساس تُفيدنا كثيراً في تحديد خواص المادة الدوائية فيما إذا كانت حمضية أم أساسية، كما إنها تُفيدنا في عمليات استخلاص المواد الدوائية الفعالة من أوساطها وخاصة أن أغلب المواد الدوائية التي تكون على شكل قلويات عندما تدخل في شكل صيدلاني سائل تكون على شكل ملح لهذا القلوي الذي يغدو منحلاً بالماء، وهنا تُفيدنا كثيراً نظرية برونشت - لوري أثناء عملية استخلاص هذا القلوي و هنا لابد من التأكيد على علاقة هندرسون هاسل بالش المهمة جداً في هذا المجال. ولا بد لنا من الإشارة إلى أن نظرية أرينوس Arrhenius Bronsted-Lowry theory 1884 ونظرية برونشت - لوري 1923 Lewis theory (الشكل 6) هي من أهم النظريات التي يجب فهمها قبل العمل بالتحليل الصيدلاني نظراً لأهميتها في المجالات الدوائية الصيدلانية والطبية .

نظريات الحمض والأسas



الحمض : يستقبل زوج بكترونـي
الأساس : ينطلق عن زوج بكترونـي

الحمض : يهدى H^+ بالماء
الأساس : يستقبل H^+ بالماء

الشكل (7) نظريات الحمض والأسas (القاعدة)

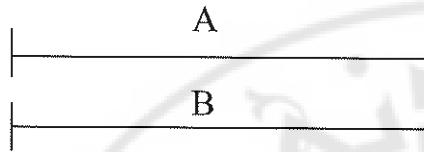
7- أنماط إجراء المعايرات Titrations Types

يجب على المحلل أن يكون على اطلاع تام بأنماط إجراء المعايرات الحجمية الثلاث، وهي الطريقة المباشرة Direct titration وطريقة المعايرة بالرجوع Substitutions وطريقة المعايرة بالإزاحة (الإحلال) Back titration .

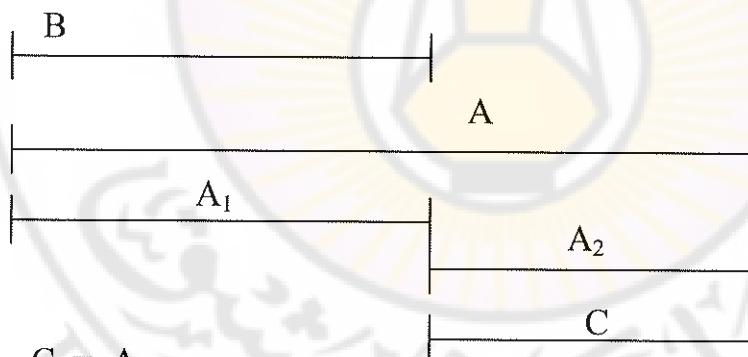
فنشتطيع أن نحكم على المعايرة أنها مباشرة إذا تفاعل محلول القياس مباشرة مع المادة الدوائية و عند الوصول لنقطة التكافؤ يكون ما صرف من محلول القياس من السائلة يكفيه كمية المادة الدوائية بدورق المعايرة .

فإذا افترضنا أن كمية محلول القياس = A ، وأن المادة الدوائية = B فإنه عند نقطة التكافؤ يكون

ويُمثل ذلك كما يلي : $A=B$



أما حالة المعايرة بالرجوع فهنا يضاف محلول القياس A بكمية كبيرة ومعلومة تماماً إلى محلول المادة الدوائية B ، حيث يتفاعل قسم من A مع ما يكافئه من B ، وليكن A_1 والقسم الفائض وليكن A_2 يعاير بمحلول جديد وليكن C ، حيث يُطرح ما صُرف من السائلة من حجم A المضاف فينتج لدينا الحجم A_1 الذي تفاعل مع B . ويمكننا تمثيل ذلك كما يلي :



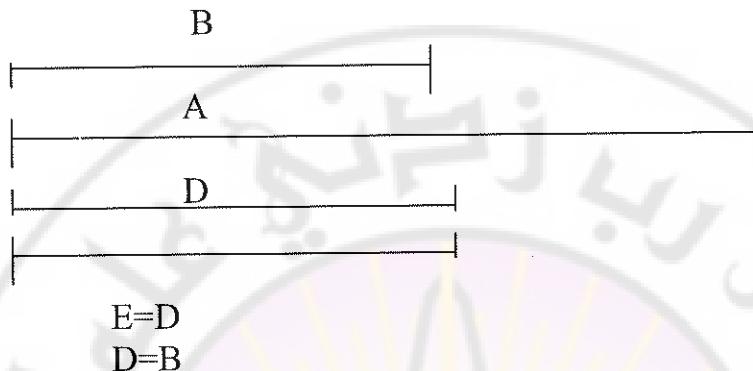
$$C = A_2$$

$$A - A_2 = A_1$$

$$A_1 = B$$

أما حالة المعايرة بالأوزانة هنا تضاف كمية فائضة وغير معلومة من محلول القياس A للمادة الدوائية B حيث يحدث تفاعل بينهما ويزحان مادة جديدة D

تكافئ B والتي يمكن معاييرتها بسهولة بمحلول قياس جديد E حيث يمكننا تمثيل ذلك كما يلي :



وسوف ننوه لنوع المعايير الدوائية التي سوف تنتطرق لها عملياً فيما بعد .

المشارات - 8-2 Indicator

لابد من استخدام وسيلة لتحديد نقطة التكافؤ حيث إنه لا يمكننا تحديد ذلك بالعين المجردة ، وهنا يوجد طرائق كهروكيميائية وطرائق لونية بصرية ، ونحن هنا بصدّ الحديث عن النوع الثاني من هذه المشعّرات اللونية والتي هي عبارة عن حموض عضوية ضعيفة أو أنسس عضوية ضعيفة شديدة التلون حيث أن العامل الأساسي في تغيير اللون يعتمد على نظرية برونشتاد فعندما تكون المادة مبرأة تأخذ لون معين ، وعندما تقُد البروتون تأخذ لوناً مغايراً كما يلى :



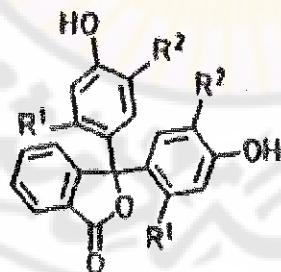
وإذا أردنا حساب درجة ال pH لهذا محلول فيجب أن نستخدم علاقة هندرسون هاسل بالش :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \frac{\text{A}^-}{\text{HA}}$$

والواقع إن عين الإنسان لا تستطيع أن تميز اللون إلا إذا كانت نسبة الطرف الأول بالنسبة للثاني هو 1 إلى 10، وبالتعويض ثم حساب Δ pH نجد أنها تساوي 2، أي أن عين الإنسان لا تميز لون المشعر حتى تتغير درجة حموضة الوسط درجتين على الأقل، ولهذا نجد أن المشعرات تحتاج لدرجتين تقريباً لتغيير اللون، حيث أن آلية تغيير اللون تعتمد على مدى توفر البروتون بكثرة أو نقصانه أو على مدى توفر الهيدروكسيد أو نقصانه .

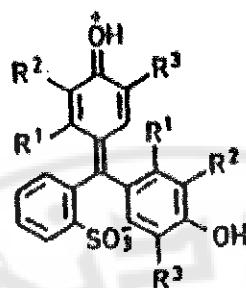
2-8-2 : تصنيف المشعرات :

2-8-1 : حسب البنية الكيميائية حيث تصنف لثلاث زمر على الشكل التالي :
 1-1-8-2 : زمرة الفتاليين ومثالها الفينول فتاليين والتمويل فتاليين وتملك البنية العامة التالية :

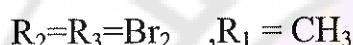


وعندما تكون "R₁ = R₂ = H" تكون أمام الفينول فتاليين والذي هو أشهر مشعرات هذه الزمرة .

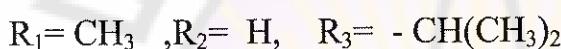
8-2-1-1-2- زمرة السلفوفتاليين وتملك البنية التالية :



وأشهر أفرادها أخضر البروم فينول حيث :

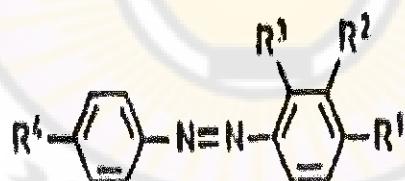


وكذلك أحمر الفينول : حيث :

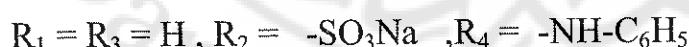


كما تضم هذه الزمرة أرجواني البروم كريزول ، ازرق البروم فينول ، أزرق البروم تيمول ، أحمر الكريزول ، أزرق التيمول .

8-2-1-1-3- زمرة ملونات الأزو وتملك البنية التالية ،



وأشهر أفرادها برتقالي الميثيل حيث :

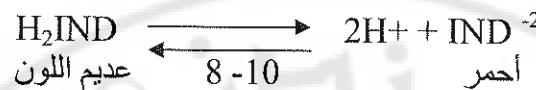


وأحمر الميثيل حيث :

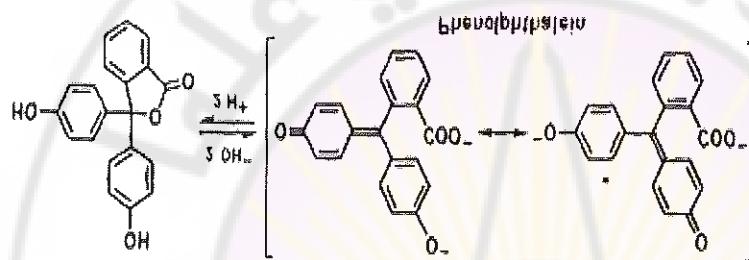


1-8-2- حسب اللون

1-2-1-8-2 : مشعرات اللون الواحد : وتأخذ اللون دائمًا بالوسط القلوي في حين تكون عديمة اللون بالوسط الحمضي ومثال عليها الفينول فتاليين :

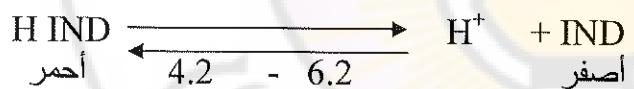


والمعادلة المفصلة التي تبين ذلك هي :

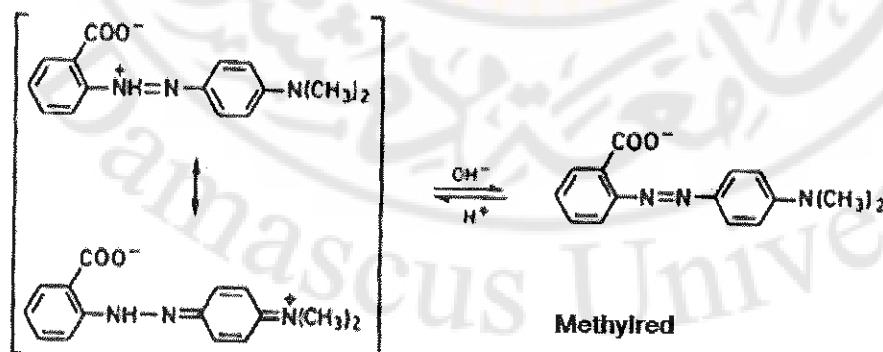


2-2-1-8-2 : مشعرات اللونين

تأخذ لون بالوسط الحمضي ولون بالوسط القلوي ومثالها أحمر الميثيل :

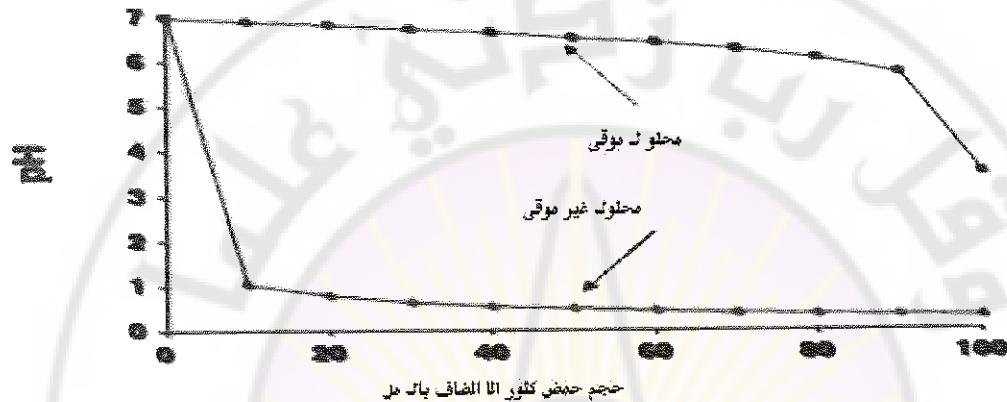


والمعادلة المفصلة هي على الشكل التالي :



2-9 : المحاليل الدارئة (الوقاءات)

وهي محاليل تعمل على مقاومة تغيرات درجة الحموضة نتيجة لإضافة كميات قليلة من الحمض أو الأساس ، حيث أن المحلول الموقى يبدي مقاومة شديدة في تغير درجة ال pH على عكس المحلول غير الموقى (الشكل 8)



الشكل 8 : مقاومة المحلول الموقى لحمض كلول الماء

ويتألف المحلول الموقى من حمض ضعيف مع أساسه القرین أو أساس قرین مع حمضه القرین وتحسب درجة ال pH له بعلاقة هندرسون هاسل بالشكل كما يلي :

بالالة البقاء هو حمض مع قرینه يكون :

$$pH = pK_a + \log \frac{A^-}{HA}$$

وبالالة البقاء هو أساس مع قرینه يكون :

$$pH = pK_a + \log \frac{B}{BH^+}$$

ويتمتع الوقاء عادة بأعلى سعة وقائية (مقاومة) عندما يكون تركيز أطرافه متساوياً .

وتعتمد آلية عمل الوقاء على إبطال مفعول أيونات الهيدروجين(الهيدرениوم) أو الهيدروكسيل بحال التعرض لها من قبل مكونات الوقاء، ويستفاد عادة من علاقة هندرسون هاسل بالش في المجال التحليلي والصيدلاني من الأمور التالية :

1- تحضير الوقاءات : حيث يمكننا تحضير الوقاء الذي نريد من خلال حساب كمية كل طرف من أطرافه عند درجة الحموضة المطلوبة .

مثال : ما هي النسبة المئوية الواجبأخذها من محلول حمض الخل وخلات الصوديوم ذي التركيز نفسه للحصول على وقاء يحافظ على $\text{pH} = 5$ علماً ان ال لحمض الخل = pKa ؟

: الحل

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{Cs}}{\text{Ca}}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{A}^-}{\text{HA}}$$

$$5 = 4.76 + \log \frac{\text{A}^-}{\text{HA}}$$

$$\text{Log } \frac{\text{A}^-}{\text{HA}} = 0.24 \longrightarrow \frac{\text{A}^-}{\text{HA}} = 1.73$$

$$\text{A}^- = 1.73 \text{ HA}$$

$$\text{A}^- + \text{HA} = 100$$

$$1.73\text{HA} + \text{HA} = 100 \longrightarrow 2.73 \text{ HA} = 100$$

$$\text{HA} = 100 / 2.73 = 36.63 \% \text{ for } \text{CH}_3\text{COOH}$$

$$100 - 36.63 = 63.37 \% \text{ for } \text{CH}_3\text{COONa}$$

2- معرفة نسبة الشكل المتأين للشكل غير المتأين عند تصنيع بعض الأشكال الصيدلانية وخاصة القطورات العينية حيث يجب أن نعرف نسبة الشكل المبرتن الذي تحصل عليه عندما ينطر قطر السائل بالعين حيث ال $\text{pH} = 7.4$ وكذلك عند تصنيع الأدوية العصبية السائلة (كالشربات) .

مثال :

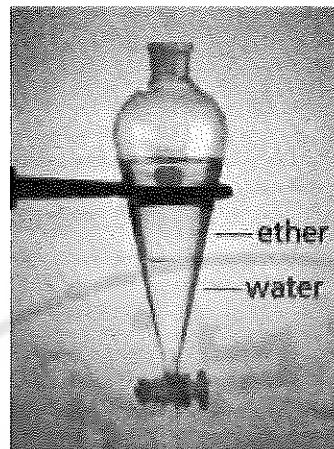
دواء على شكل ملح له صفات حمضية حيث ال $\text{pKa} = 2$ ، تم تصنيعه على شكل محلول سائل وكانت درجة pH السائل النهائي = 3 ، ماهي نسبة الشكل المتأين للشكل غير المتأين ؟

$$3 = 2 + \log \frac{\text{A}^-}{\text{HA}}$$

$$\frac{\text{A}^-}{\text{HA}} = 10$$

3- في استخلاص المواد الدوائية المصنعة على شكل أملاح وهنا فإن القاعدة العامة في الاستخلاص هي :

- عند درجة ال pH الحامضة يأخذ الدواء شكله الحمضي .
- عند درجة ال pH القلوية يأخذ الدواء شكله الأساسي .



الشكل 9 : أداة الفصل المستخدمة لفصل الشكل المبرتن أو غير المبرتن من المادة الدوائية .

حيث أن الشكل المبرتن يميل للانحلال بالوسط العضوي، أما الشكل غير المبرتن فيميل للانحلال بالوسط المائي ، فإذا ما استخدمنا أداة فصل (حبة إيهانة) كما بالشكل 9، فإننا نستطيع أن نستخلص الأجزاء من المادة الدوائية المتأينة أو غير المتأينة، وذلك من خلال التحكم بدرجة pH وسط الاستخلاص، والحصول على استخلاص أعظمي يجب أن نغير درجة الـ pH بمقدار درجتين على الأقل عن الـ pK_a .

الفصل الثالث

**معايرة الأدوية بمقاييس الحمض
والأساس (القاعدية)**

**Chapter 3
Acid-base titration of drugs**



الفصل الثالث

معاييرة الأدوية بمقاييس الحمض والأساس (القاعدة)

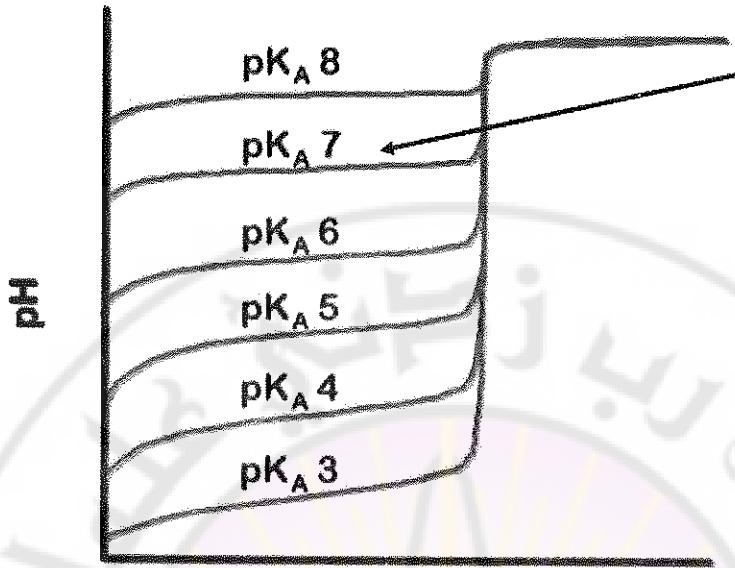
Acid-base titration of drugs

يسمى هذا النمط من المعايرات بمعاييرات التعديل Neutralization titration وهي المعايرات التي تتم على الأدوية التي لها خواص حمضية أو أساسية ، حيث تتم معايرتها إما بحمض أو بأساس حسب طبيعتها ، ولما كان الحمض حسب نظرية برونشتاد هو الذي يتخلى عن بروتون والأساس(القاعدة) هي التي تستقبل بروتون Protons لذلك يمكن أن نطلق على هذه التفاعلات أيضاً تفاعلات تبادل البروتونات . Exchange reaction

1-3 : معايرة الأدوية بمقاييس الحمض والقاعدة بالوسط المائي

Acid-base titration of drugs in aqueous medium

يوضح الشكل (7) منحنيات المعايرة لمحموض مختلف بدرجة قوتها من $pK_a=2$ ولغاية $pK_a=12$ تتم معايرتها بأساس قوي تركيزه 0.1 ن حيث يظهر الشكل (10) بشكل واضح وجلّي أن كافة المواد الدوائية التي لها صفات حمضية يمكن معايرتها بالوسط المائي طالما أن درجة ال pK_a أصغر أو تساوي 8، وكذلك كافة المواد الدوائية التي لها صفات أساسية والتي لها درجة ال pK_b أكبر من 8، أي أنه سواء كانت المادة الدوائية تملك صفات حمضية أو أساسية فيجب أن تكون ثابتة التفكك لها 10^{-7} كحد أدنى لكي تتم معايرتها بالوسط المائي .



الشكل (10) منحنى معايرة حمض بدرجات قوة مختلفة مع أساس قوي

وبشكل عام فان محلول القياس الذي نستخدمه في هذه المعايرات هو إما حمض كلور الماء أو حمض الكبريت وذلك بحال كون المادة تمتلك خواص أساسية، أو ماءات (هيدروكسيد) الصوديوم أو البوتاسيوم بحال كون المادة لها صفات حمضية. وهذا محلول يجب أن يكون موثوق التركيز تماماً ولهذا فإن طريقة تحضيره يجب أن تتم بدقة كبيرة، ثم يجب إخضاعه بعد ذلك لعملية تصحيح ولهذا فإننا سوف نلقي الضوء على محلول العياري وطريقة Standardization تحضيره .

3-1-1 المحاليل القياسية (العيارية) Standard Solution

المحلول القياسي هو محلول معلوم التركيز تماماً ويحضر عادة بإحدى طريقتين :
الطريقة الأولى: وتنطبق بحال توفر مادة نقية جداً (مادة عيارية) معتمدة في دساتير الأدوية كمادة نقية (انظر الجدول 1) ففي مثل هذه الحالة يكفي أن نعالج المادة كما

هو وارد في دستور الأدوية ثم نأخذ وزنا معينا منها ونحضر محلول بالتركيز المطلوب فنحصل على محلول عياري موثوق 100 % .

الطريقة الثانية : وهي الشائعة لأنها تطبق بحال عدم توفر مادة نقية حيث إن هذه المواد النقية محدودة جداً ، أما باقي المواد فلا تكون نقية جداً ، ومن ثم فإن محليلها لاتعد محليل عيارية ، ولابد من ضبطها ، ونذكر من هذه المواد غير النقية حمض كلور الماء، حمض الكبريت وهيدروكسيد الصوديوم .

فهذه كلها مواد غير نقية ومن ثم فإن محليلها لاتكون ذات تراكيز دقيقة، وإنما تراكيزها بال محليل تكون تراكيز تقريبية ، ثم نجري عليها عملية التصحيح من خلال مقارنتها مع محلول لمادة نقية و يلخص لنا الجدول (1) قائمة بالم مواد النقية والمحليل التي تضبط بها .

الجدول (١) المواد العيارية ومجال استخدامها حسب دساتير الأدوية:

المحاليل التي تضبط بها	عدد التكافؤ للمول الواحد	الوزن الجزيئي غ.مول-1	الصيغة الكيميائية	المادة العيارية	
				الاسم بالإنجليزي	الاسم بالعربي
HCl, H ₂ SO ₄ ,HNO ₃	2	106.0	Na ₂ CO ₃	Sodium Carbonate anhydrous	فحمات الصوديوم اللامائة
HCl,H ₂ SO ₄ ,HClO ₄	1	100.1	KHCO ₃	Potassium hydrogen carbonate	فحمات البوتاسيوم الحامضة
HClO ₄	1	204.2	KHph	Potassium hydrogen phthalate	فتالات البوتاسيوم الحامضة
Ce(SO ₄) ₂ ,I ₂	8	395.6	AS ₂ O ₃	Arsenic trioxide	أكسيد الزرنيخ
KMnO ₄	2	134.0	Na ₂ C ₂ O ₄	Sodium oxalate	حامضات الصوديوم
AgNO ₃	1	58,4	NaCl	Sodium Chloride	كلور الصوديوم
Na ₂ S ₂ O ₃	6	214,0	KIO ₃	Potassium Iodate	يودات البوتاسيوم
EDTA-2Na	-	65,4	Zn	Zinc (Granulated)	الزنك (حثيرات)
NaNO ₂	1	173.2	H ₂ N-C ₆ H ₄ .SO ₃ H	Sulphanilic acid	حمض السلفانيل
ميتانولات الصوديوم، ميتانولات البوتاسيوم، رباعي بوتيل أمونيوم هيدروكسيد	1	122.1	C ₆ H ₅ -CO ₂ H	Benzoic acid	حمض البنزوي

1-1-1-3 ضبط تركيز محلول حمض كلور الماء 0,1 نظامي وحساب عامل التصحيح
 Standardization of 0.1 N HCl solution and calculation of
 : standardization factor (F)

يُضبط محلول حمض كلور الماء 0.1 نظامي باستخدام محلول 0.1 نظامي من محلول فحمسات الصوديوم وفقاً للمعادلة التالية :



طريقة العمل :

ضع 25 مل من محلول فحمسات الصوديوم 0.1 نظامي في دورق زجاجي مخروطي Conical flask مستخدماً ممضاً معايراً، ثم أضف 25 مل من الماء المقطر، وقطرتان من مشعر برتقالي الميتييل Methyl orange ، ثم ستل (نقط) من السائلة محلول حمض كلور الماء المراد ضبط تركيزه حتى انقلاب اللون ، أعد العملية ثلاثة مرات ثم خذ الوسطي .

الحسابات :

نحسب بداية نظامية حمض كلور الماء من العلاقة :

$$N_1 V_1 = N_2 V_2$$

حيث N_1 نظامية حمض كلور الماء ، وهي مجهولة .

V_1 الحجم الذي صرف من السائلة من حمض كلور الماء .

N_2 نظامية محلول فحمسات الصوديوم المضافة للدورق وتساوي 0.1 ن .

V_2 حجم محلول فحمسات الصوديوم المضافة للدورق وتساوي 25 مل .

بعد ذلك نحسب عامل التصحيح من العلاقة :

التركيز الفعلي (العملي) مقدراً بالنظامية

$$= \text{عامل التصحيح (F)}$$

التركيز النظري مقدراً بالنظامية

وفي مثالنا يكون :

$$F = \frac{N_1}{0.1}$$

حيث يدون الرقم الناتج على محلول HCl ويصحح حجمه عند كل استخدام .

1-1-2 ضبط تركيز محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 ن وحساب عامل التصحيح Standardization of 0.1 NaOH Solution and calculate of standardization factor (F)

تعد محلاليل ماءات (هيدروكسيد) الصوديوم بشكل عام محلاليل غير عيارية لأن مادة ماءات (هيدروكسيد) الصوديوم ليست مدرجة ضمن المواد النقية المعتمدة دستوريا (انظر الجدول 1) ولهذا لابد من إجراء تصحيح لهذه المحلاليل أو حساب عامل التصحيح لها ، ويتم ذلك عادة باستخدام محلول حمض كلور الماء بعد أن يكون قد تم ضبط تركيزه بمحلول فحمات الصوديوم وفق المعادلة :



طريقة العمل :

تماً للستالة بمحلول حمض كلور الماء 0.1 نظامي الذي ضبط سابقا ثم يؤخذ 25 مل من محلول ماءات الصوديوم باستخدام ممص معاير وتوضع في وعاء زجاجي مخروطي Conical flask ثم يضاف لها 25 مل من الماء المقطر وقطرتان من مشعر أحمر الميثيل ويسْتل من محلول حمض كلور الماء حتى الوصول لنقطة نهاية المعايرة حيث تعاد العملية ثلاث مرات ويؤخذ وسطي المصرف ثم تجرى الحسابات كما يلي :

بداية نحسب نظامية محلول ماءات الصوديوم كما يلي :

$$N_1 \times (V_1 \times F) = N_2 \times V_2$$

حيث :

N_1 نظرية حمض كلور الماء وهي في مثالنا 0.1 .

V_1 الحجم المتصروف من حمض كلور الماء للوصول لنقطة نهاية المعايرة .

F عامل تصحيح حمض كلور الماء .

N_2 نظرية محلول ماءات الصوديوم

V_1 حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للدورة وهو 25 مل .

بعد حساب N_2 يتم حساب عامل التصحيح (بالطريقة السابقة نفسها) كما يلي :

$$F = \frac{N_2}{0.1}$$

وبهذين المحلولين اللذين تم ضبط تركيزهما يتم معايرة عشرات بل مئات المواد الدوائية التي لها صفات حمضية أو أساسية (قاعدية) .

والواقع أن دساتير الأدوية اعتمدت هذا المقياس كطريقة تحليلية دستورية لمعايرة كم كبير من المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية بالوسط المائي ، ولقد قمنا بإحصاء هذه المواد والأشكال الصيدلانية المدرجة بالدستور البريطاني والألماني وأوردناها بالجدول (2) آخذين بعين الاعتبار أن كافة المواد والأشكال الصيدلانية التي تُعاير بهذا المقياس والتي لا تُحدد نهاية معايرتها لونيا (باستخدام مشعر لوني) لم تدرج بالجدول .

**الجدول(2) : المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس الحمض
والأساس دستورياً بالوسط المائي .**

اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس المستخدم وتركيزه	المشعر المستخدم	الملييمكافىء (غ)
--	-------------------------------	-----------------	------------------

أولاً- المواد الدوائية

Acetic acid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.06005
Aminobenzoic acid	0.1 NaOH	Phenolphthalein	0.1371
Ethylenediamine	0.1 M HCl	Bromcresolgreen	0.003005
Amonia solution (strong)	1 M HCl	Methyl red	0.01703
Ammoniumbicarbonate	1 M HCl	Methyl red	0.07906
Ammonium Chlorid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.05349
Aspirin	0.5 M NaOH	Phenolphthalein	0.04504
Benzoic acid	0.1 M NaOH	Phenol red	0.01221
Benzyl alcohol	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.1081
Boric acid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.06183
Busulphan	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.01232
Chlorombucil	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.03042
Chlormethiazole	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02563
Chloropamid	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02767
Cinnamic acid	0.1 M NaOH	Phenol red	0.01482
Citric acid	1M NaOH	Phenolphthalein	0.06403
Cycloserine	0.1 NaOH	Theolphthalein	0.01021
Dexamphetamine Sulphate	0.1 M HCl	Methyl red	0.01842
Diflunisol	0.1 M NaOH	Phenol red	0.02502
Ephedrin	0.1 M NaOH	Methyl red	0.01652
Ethisteron	0.1 M NaOH	Bromcresolgreen	0.03125

Ethylenediamine	0.1 HCl	Bromcresolgreen	0.03005
Formaldehyde Solution	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.03003
Frusemide	0.1 M NaOH	Bromthymolblue	0.03307
Fusidic acid	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.0516
Glibenclamide	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.04940
Glutaraldehyde Solution (strong)	0.1 M NaOH	Bromthymolblue	0.05005
Glutethimide	0.2 M HCl	Phenolphthalein	0.04345
Glycerol	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.00921
Ibuprofen	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02063
Indomethacin	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.0357
Ketoprofen	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02543
Lactic acid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.0901
Lithium carbonate	1 M HCl	Methyl orange	0.03695
Malic acid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.05804
Mefenamic acid	0.1 M NaOH	Phenol red	0.02413
Meglumine	0.05 M H_2SO_4	Methyl red	0.01952
Salsalate	0.1M NaOH	Bromthymolblue	0.02582
Sodium bicarbonate	0.1 M HCl	Methyl orange	0.0840
Sorbic acid	1 M NaOH	Phenolphthalein	0.1121
Sulphin pyrazone	0.1M NaOH	Bromthymolblue	0.04043
Tartaric acid	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.07505
Theoloromine	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.01802
Theophylline	0.1 M NaOH	Bromthymolblue	0.01802
Tolazamide	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.03114
Tolbutamide	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02703

ثانياً - الأشكال الصيدلانية

Alkaline gentian mixture	0.5 M HCl	Methyl red	0.04200
Aminophylline injection	0.05 H_2SO_4	Bromcresolgreen	0.003003

Aspirin Tablets	0.5 M NaOH	Phenol red	0.04504
Compound sodiumbicarbonate tablets	0.5 M HCl	methylred	0.04200
Clofibrate Capsules	0.2 M HCl	Phenolphthalein	0.04854
Dexamphetamine Tablets	0.05M HCl	Methylred	0.009212
Diethylcarbamazine Tablets	0.05 M H_2SO_4	Bromcresolgreen	0.03914
Dimenhydrinate Tablets	0.01 M HCl	Methylred	0.004700
Dimenhydrinate injection	0.1 M HCl	Methylred	0.04700
Diphenhydramine Capsules	0.1 M HCl	Methylred	0.02918
Diphenhydramine Elixir	0.05 M H_2SO_4	Methylred	0.02918
Etamiphylline injection	0.05MH ₂ SO ₄	Bromcresolgreen	0.05116
Etamiphyline Suppositories	0.05 M H_2SO_4	Bromcresolgreen	0.05116
Ethandamineoleate injection	0.05 M H_2SO_4	Methylorange	0.006108
Glycerol suppositors	0.1M NaOH	Bromcresolpurple	0.009210
Magnesiumhydroxide Cream	0.5 M H ₂ SO ₄	Methylorange	0.02916
Medazepam Capsules	0.1 M NaOH	Phenolred	0.02413
Nicotinic acid Tab.	0.1 NaOH	Phenol red	0.01231
Paediatric chalk mixture	0.5 M NaOH	Methylred	0.02502
Paediatric Ipeceanna emetic	0.01M H_2SO_4	Methylred	0.004806
Phosphates Enema	0.5 M HCl	Bromcresolgreen	0.1790
Salicylic acid lotion	0.1 M NaOH	Phenolred	0.1381
Salicylic acid ointment	0.1 M NaOH	Phenolred	0.181

Salsalate Capsules	0.1 M NaOH	Bromthymolblue	0.02582
Sodiumbicarbonate Ear drops	0.1 M HCl	Methylorange	0.008401
Sodiumbicarbonate injection	0.5 M HCl	Methylorange	0.04200
Sodiumcitrate Tablets	0.5 M HCl	Methylorange	0.04902
Sodium lactate injection	0.05 M H_2SO_4	Methylorange	0.01121
Sodium Valproate oral solution	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.01662
Soda Oral Suspension	0.1 M HCl	Methyl orange	0.008401
Tolazamid Tablets	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02704
Tolbutamid Tablets	0.1 M NaOH	Phenolphthalein	0.02704

3-1-3 تحديد نقطة التكافؤ: Determination of equivalent Point

تحدد نقطة التكافؤ بهذه المعايرات عادة باستخدام مشعر لوني (دليل) مناسب يتم اختياره وفقاً لمنحي المعايرة ، حيث يكون تغير اللون للمشعر ضمن مجال قفزة المعايرة ، ويوضح الجدول (3) المشعرات اللونية المعتمدة دستورياً في مجال درجات ال pH والتغير اللوني لها ، حيث يتغير لون هذه المشعرات بناء على كسبها للبروتون أو خسارتها له حسب نظرية برونشتاد - لوري .

كما يمكن أن تحدد نقطة التكافؤ بهذا المقياس آلياً وبشكل خاص باستخدام مقياس الكمون Potentiometrically و لسنا بصدد الحديث عنها في مجال التحليل الحجمي لأن مقياس الكمون يدرج عادة ضمن التحليل الآلي .

الجدول (3) : المشعرات اللونية المعتمدة دستورياً بمقاييس الحمض والأساس
باليوسط المائي

تحول اللون	مجال درجة ال pH	اسم المشعر بالأنكليزية	اسم المشعر بالعربية
أصفر - أزرق بنفسي	4.4-2.8	Bromphenolblue	أزرق البروم فينول
أحمر - أصفر	4.4-3	Methylorange	برتقالي الميثيل
أصفر - أزرق	5.2-3.6	Bromcresolgreen	أخضر البروموكريزول
أحمر - أصفر	6-4.4	Methylred	أحمر الميثيل
أصفر - بنفسي	6.8-5.2	Bromcresolpurple	أرجواني البروموكريزول
أصفر - أزرق	7.4-5.8	Bromthymolblue	أزرق البروم تيمول
أصفر - بنفسي محمر	8.4-6.8	Phenolred	أحمر الفينول
أصفر - أرجواني	8.6-7	Cresolred	أحمر الكريزول
أخضر زيتوني - أزرق	9.6-8	Thymolblue	أزرق التيمول
- عديم اللون - أحمر	10-8.2	Phenolphthalein	الفينول فتاليفين
- عديم اللون - أزرق	10.5-9.3	Thymolphthalein	التيمول فتاليفين

4-1-3 طرائق الحساب : Calculation methods

أياً كان الشكل الصيدلاني الذي نريد معايرة المادة الفعالة فيه باستخدام مقاييس الحمض والقاعدة فإنه يطلب منا دائمًا تصدير النتيجة كنسبة مئوية ، وهذه النسبة قد تكون وزنية بحالة التعامل مع أشكال صيدلانية صلبة، أو قد تكون حجمية بحالة التعامل مع أشكال صيدلانية سائلة، وفي الحالة الأولى تحسب النسبة المئوية بناء على تطبيق العلاقة التالية :

$$C \% = \frac{V_{st} \times F \times M_{eq} \times 100}{W_t}$$

أما بالحالة الثانية فتحسب النسبة المئوية كما يلي :

$$C \% = \frac{V_{st} \times F \times M_{eq} \times 100}{V_t}$$

حيث :

$C\%$: النسبة المئوية للمادة المراد معايرتها سواء كانت نسبة حجمية أو وزنية .

V_{st} : حجم محلول العياري (القياسي) الذي صرف من الستالة للوصول لنقطة التكافؤ (نقطة نهاية المعايرة)

F : عامل التصحيح الخاص بالمحلول العياري المستخدم .

M_{eq} : الميليمكافىء وهو عدد غرامات المادة التي تكافئ ١ مل من محلول العياري المستخدم ; V_t : حجم العينة المأخوذة للمعايرة .

W_t : وزن العينة المأخوذة للتحليل (يقدر بالمادة الفعالة حسرا)

إن كافة المعطيات المذكورة أعلاه الداخلة بالعلاقة سهل الحصول عليها، حيث إن قيمة V_s تؤخذ من الستالة ، وقيمة F تكون محسوبة أصلاً للمحلول العياري الذي

يستخدم ، أما قيمة V_t و W_t فهي تختلف من طريقة لأخرى . وبكل الأحوال فان دساتير الأدوية تحدد قيمة كل من هذه القيم أثناء ذكر طريقة التحليل سواء أكانت قيمة وزنية أم قيمة حجمية .

أما قيمة Meq ، وبالرغم من أن الطرائق الدستورية تعطينا هذه القيمة ، فيجب على المحلل أن يعرف طريقة حسابها و سوف نوضحها من خلال بعض الأمثلة لاحقا .

1-4-1-3 طريقة حساب قيمة الميليمكافىء : Meq

إن تعريف الميليمكافىء كافٍ لكي تضع طريقة مناسبة لحساب قيمته، وهو لا يحتاج إلا إلى محاكمة عقلية بسيطة .

مثال (1) :

بفرض أن وزن إحدى المواد الفعالة هو 233 غرام (الوزن الجزيئي = 1 مول) وتمت معايرتها بمحلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي وبفرض أن التفاعل يتم بنسبة 1 مول من المادة الدوائية إلى 1 مول من هيدروكسيد الصوديوم، المطلوب حساب قيمة الـ Meq :

طريقة الحل :

$$\begin{aligned}
 1 \text{ مول من هيدروكسيد الصوديوم} &= \text{كل } 1 \text{ مول من المادة الدوائية} \\
 1000 \text{ مل ماءات الصوديوم } 1 \text{ مول} &= 232 \text{ غرام} \\
 1 \text{ مل ماءات الصوديوم } 1 \text{ مول} &= 0.232 \text{ غرام} \\
 1 \text{ مل هيدروكسيد الصوديوم } 0.1 \text{ نظامي} &= 0.0232 \text{ غرام} \\
 \text{أي أن قيمة } Meq &= 0.0232 \text{ غرم}
 \end{aligned}$$

مثال (2) :

بفرض أننا عايرنا 0.2 غرام من المادة السابقة باستخدام محلول هيدروكسيد (ماءات) الصوديوم 0.1 نظامي، وأننا صرفنا للوصول لنقطة التكافؤ . 8.9

احسب النسبة المئوية للمادة الفعالة إذا كان عامل التصحيف لهيدروكسيد الصوديوم هو 0.995 .

طريقة الحل :

نطبق علاقة النسبة المئوية الوزنية

$$C \% \text{ (w/w)} = \frac{V_{st} \times F \times Meq \times 100}{W_t}$$

المعطيات التي بين أيدينا هي :

$$Meq = 0.0232 \text{ gram}$$

$$F = 0.995$$

$$V_s = 8.9 \text{ ml}$$

$$W_t = 0.2 \text{ gram}$$

نعرض كل ثابتة بقيمتها فنجد :

$$C\% = \frac{8.9 \times 0.995 \times 0.0232 \times 100}{0.2}$$
$$= 102.72 \% \text{ w/w}$$

مثال (3) :

بفرض أن المادة السابقة صُنعت على شكل صيدلاني سائل وقمنا بمعايرتها بأخذ 10 مل منها وبالمعطيات السابقة نفسها (مثال 1 و 2) والمطلوب حساب النسبة المئوية لهذه المادة بهذا الشكل الصيدلاني السائل.

طريقة الحل :

نطبق علاقة النسبة المئوية الحجمية مباشرة فنجد :

$$C \% (w/v) = \frac{8.9 \times 0.995 \times 0.02332 \times 100}{10} = 2.054 \%$$

وعندما تكون عينة التحليل مضغوطات فإننا نستخدم بالحسابات، إحدى العلاقات التاليتين :

أ- العلاقة الأولى : وهي تعطي مباشرة محتوى المضغوطة الواحدة من المادة الفعالة وتكون كما يلي :

$$\text{Content gram/tab} = \frac{V_s \times F \times \text{Meq} \times W_1}{W_2}$$

حيث W_1 = الوزن الوسطي للمضغوطة الواحدة .

W_2 = الوزن من مسحوق المضغوطة (البودرة) المأخوذ للتحليل .

العلاقة الثانية: وهي تعطي النسبة المئوية لمحتوى المادة الفعالة بالمضغوطات .

$$C\%(\text{content}) = \frac{V_s \times F \times \text{Meq} \times W_1 \times 100}{W_2 \times I}$$

حيث I = مقدار ما تحتويه المضغوطة الواحدة من المادة الفعالة المدونة على العبوة Integredint Substance .

مثال (4) :

بفرض أن عينة التحليل بالمثال الأول كانت مضغوطة وأن الوزن الوسطي للمضغوطة الواحدة هو 0.31 غرام وقد دون على لصافة العبوة أن كل مضغوطه تحتوي 0.25 غرام مادة فعالة وأن الوزن المأخوذ من البويرة هو 0.248 (أي 0.2 غرام مادة فعالة) وأن المعايرة تمت بالشروط الواردة نفسها بالمثال الأول، حيث المصارف لنقطة التكافؤ هو 8.9 مل وأن عامل التصحيح هو 0.995 ونريد حساب :

أ- محتوى المضغوطة الواحدة .

ب- النسبة المئوية لمحتوى المضغوطة الواحدة من المادة الفعالة .

طريقة الحل

$$0.31 \times 0.0234 \times 0.995 \times 8.9$$

$$\text{أ- محتوى المضغوطة الواحدة من المادة الفعالة} = \frac{0.31 \times 0.0234 \times 0.995 \times 8.9}{0.248}$$

$$= 0.2568 \text{ غرام .}$$

$$\text{ب- النسبة المئوية لمحتوى المضغوطة الواحدة من المادة الفعالة} =$$

$$100 \times 0.31 \times 0.0232 \times 0.995 \times 8.9$$

$$\frac{100 \times 0.31 \times 0.0232 \times 0.995 \times 8.9}{248 \times 0.25}$$

$$\% 102.75 =$$

5-1-3 تطبيقات المعايرة المباشرة

Direct titration application

1-5-1-3 فحص الصوديوم الحامضة ك محلول تلقين و محلول حقلي

Sodium bicarbonate intravenous infusion and injection

المبدأ : نعایر فحص الصوديوم الحامضة في محلاليها الحقنية والتلقينية، وفقاً لدستور الأدوية البريطاني معايرة مباشرة باستخدام حمض كلور الماء وبوجود مشعر برتقالي الميثيل حسب المعادلة التالية :



حيث أن النسبة المسموحة لفحص الصوديوم الحامضة (NaHCO_3) هي % 106-94

طريقة العمل: يؤخذ حجماً من محلول يحتوي على 1 غرام من فحص الصوديوم الحامضة ثم يوضع في وعاء مخروطي زجاجي ، ويضاف له ثلاثة قطرات من محلول برتقالي الميثيل ، ثم يُعایر بمحلول حمض كلور الماء 0.05 نظامي حتى انقلاب اللون للأحمر ، فيكون كل 1 مل من حمض كلور الماء 0.05 نظامي يكافئ 0.0420 غرام من NaHCO_3

المعطيات : إن دستور الأدوية أعطانا مسبقاً قيمة الميليمكافىء وهو 0.0420 ولكن إذا كانت طريقة التحاليل غير دستورية وأردنا معرفة الميليمكافىء فيمكن حسابها بسهولة كما يلي :

1 Mole $\text{NaHCO}_3 \equiv$	1 Mole HCl
84 gram \equiv	1000 ml HCl 1 N
0.084 gram \equiv	1 ml HCl 1 N
0.042 gram \equiv	1 ml HCl 0.5 N

فإذا افترضنا أن ما صرف من محلول HCl للوصول لنقطة التكافؤ هو 23.3 مل وأن عامل التصحيف لحمض كلور الماء هو 1.02 تكون النسبة المئوية للمادة الفعالة بالمستحضر الصيدلاني هي :

$$C\% = \frac{V_s \times F \times Meq \times 100}{W_t}$$

$$C\% = \frac{23.3 \times 1.02 \times 0.042 \times 100}{1}$$

$$C\% = 99.817$$

٢-٥-١-٣ محافظ حمض الميفيناميك Mefenamic capsules

المبدأ :

تعارير محافظ حمض الميفيناميك وفقاً لدستور الأدوية البريطاني بمقاييس الحمض والأساس بالوسط المائي معاليرة مباشرة بمحلول هيدروكسيد الصوديوم ومشعر أحمر الفينول وفق

المعادلة :



الوزن الجزيئي لحمض الميفيناميك هو 241.3 غرام
الصيغة المجملة هي C₁₅H₁₅NO₂
النسبة المسموح بها حسب الدستور البريطاني هي 107.5-92.5%

طريقة العمل :

تؤخذ وزنة تكافئ 0.5 غرام من المادة الفعالة وذلك من مسحوق محتوى 20 كبسولة وتوضع في وعاء مخروطي زجاجي ثم يضاف لها 100 مل من محلول الإيتانول المطلق ثم نُسخن بحذر ونُعدّل الوسط بإستخدام أحمر الفينول ونُعاير بإستخدام محلول ماءات الصوديوم ومشرع أحمر الفينول حيث يكون كل 1 مل من محلول ماءات الصوديوم 0.1 نظامي تكافئ 0.02413 غرام من حمض الميفيناميك .

طريقة الحساب :

بفرض أن عامل التصحيح لماءات الصوديوم هو 0.995 وأن الحجم المقصوف للوصول لنهاية المعايرة هو 20.4 مل فإن النسبة المئوية لمحتوى المادة الفعالة يكون :

$$\% \text{ } 97.95 = \frac{100 \times 0.2413 \times 0.995 \times 20.4}{0.5}$$

(% 2.1- 1.9) 3-5-1-3 Assay of Salicylic acid Lotion

المبدأ : يُعاير حمض الصفصف دستوريًا، معايرة مباشرة بمحلول ماءات الصوديوم بوسط مائي وبوجود مشعر أحمر الفينول وفق المعادلة التالية :



حيث يتم التفاعل بنسبة 1 مول من ماءات الصوديوم إلى 1 مول من حمض الصفصاف .

طريقة العمل :

يؤخذ 10 مل من الغسول (Lotion) ويضاف لها 10 مل من الماء المقطر الحالي من غاز ثاني أكسيد الفحم ، ثم نُعَالِج بمحلوٍ ماءات الصوديوم ذي التركيز 0.1 نظامي مستخدمين أحمر الفينول كمشعر .

كل 1 مل من محلول ماءات الصوديوم 0.1 مول تكافئ 0.01381 غرام من حمض الصفصاف .

المطلوب حساب النسبة المئوية لحمض الصفصاف وذلك بفرض أن حجم محلول ماءات الصوديوم الذي استهلك للوصول لنقطة التكافؤ هو 14.2 مل وأن عامل التصحیح هو 0.995 .

طريقة الحساب :

نطبق علاقة النسبة المئوية (w/v) كما يلي :

$$C \% = \frac{V_s \times F \times Meq \times 100}{V_t}$$

$$C \% = \frac{14.2 \times 0.995 \times 0.0138 \times 100}{10} = 1.92 \text{ (w/v)}$$

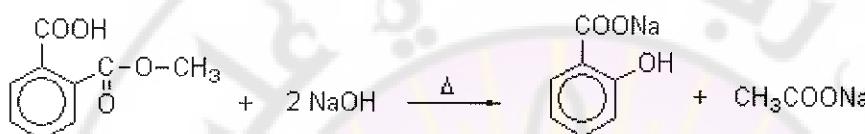
6-1-3 تطبيقات المعايرة بالرجوع Back Titration application

1-6-1-3 مضغوطات الأسبريرين Assay of Aspirin Tablets

المبدأ : إن الشرط الأساسي لإجراء هذه المعايرة هو اجتياز العينة لفحوص الحدية الخاصة بالأسبريرين Limit test وذلك لتحديد نسبة تواجد حمض الصفصاف بالعينة

(راجع دستور الأدوية البريطاني) وبعد ذلك نطبق المعايرة الكمية للأسيبرين وهي معايرة بالرجوع، تتم باستخدام محلول عياري من ماءات الصوديوم 0.5 نظامي حيث يخضع الأسيبرين لعملية الهدرجة Hydrolysis بوجود ماءات الصوديوم معطياً صفات الصوديوم Sodium Salicylate وخلات الصوديوم Sodium Salicylate مع ضرورة الإنبعاث لإجراء معايرة شاهدة .

أما التفاعل فيسير على النحو التالي :



وبناء على هذا التفاعل فإن الملليمكافىء يحسب كما يلى :

1 mole Aspirin	\equiv	2 mole NaOH 1 N
180 gram	\equiv	2000 ml NaOH 1N
90 gram	\equiv	1000 ml NaOH 1N
0.090 gram	\equiv	1 ml NaOH 1N
0.045 gram	\equiv	1 ml NaOH 0.5 N

طريقة العمل :

بعد وزن 20 مضغوطة وسحقها نأخذ ما يكفى 0.5 غرام من الأسيبرين ونضعها في وعاء زجاجي مخروطي ، ونضيف لها 30 مل من محلول ماءات الصوديوم 0.5 مول ونغلي محلول ببطء لمدة 10 دقائق ثم نغير الفائض من ماءات الصوديوم باستخدام محلول حمض كلور الماء 0.5 مول ومشعر أحمر الفينول .

كل 1 مل من ماءات الصوديوم يكفى 0.045 غرام من الأسيبرين .

طريقة الحساب :

بفرض أن ما صُرف من حمض كلور الماء هو 19 مل وأن عامل التصحيح هو 1 وأن ما صُرف للمعايرة الشاهدة 0.2 مل فإن النسبة المئوية لمحتوى الأسبيرين بالشكل الصيدلاني هي :

$$C \% = \frac{[30 - (19-0.2)] \times 1 \times 0.045 \times 100}{0.5}$$

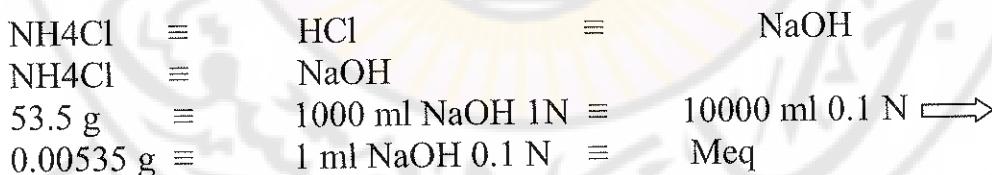
7-1-3 تطبيقات المعايرة بالإزاحة (الإحلال)

Substitution titration application

1-7-1-3 معايرة شراب كلور الأمونيوم

Assay of Ammonium Chloride Oral solution (9.5-10.6%)

المبدأ : يُزيح الفورم الدهيد عند تفاعله مع كلور الأمونيوم كمية مكافئة من حمض كلور الماء التي يمكن معايرتها بمحلول ماءات الصوديوم وفق التفاعل التالي :



طريقة العمل :

ضع 1 مل من شراب كلور الأمونيوم في وعاء زجاجي مخروطي ومده بالماء لغاية 25 مل ثم أضف 5 مل من الفورم الدهيد المعتدل وبعد 5 دقائق قم بالتنستيل من محلول ماءات الصوديوم 0.1 نظامي باستخدام مشعر الفينول فتاليين .

بفرض أن ما صرف من ماءات الصوديوم = 19 مل وأن عامل التصحیح لماءات الصوديوم = 1.02 فما هي النسبة المئوية لکلور الأمونیوم في الشراب ؟

طريقة الحساب :

$$C\% \text{ (w/v)} = \frac{19 \times 1.02 \times 0.00535 \times 100}{1}$$

2-3 معايرة الأدوية بمقاييس الحمض والأساس بالوسط اللامائي Acid-base titration of drug in non-aqueous medium

1-2-3 مدخل للمعايرات اللامائية :

هناك كثير من المواد الدوائية التي تمتاز بامتلاكها لصفات حمضية أو أساسية وبالرغم من ذلك لا يمكن معايرتها بالوسط المائي ، وذلك لأنه كما سبق وأشارنا أن أي معايرة مائية لأي مادة دوائية لا يمكن أن تتم إلا إذا كان ثابت نفكك (تشرد) المادة الدوائية على الأقل 10^8 أي أن درجة ال $pKa = 8$ ، أما إذا كانت درجة ال pKa أعلى من 8 فإن التفاعل لا يكتمل بالماء وهذا يغدو الماء عاجزاً عن إظهار القوة الحمضية أو الأساسية للمادة الدوائية ، ولهذا وانطلاقاً من نظرية برونشتاد فإننا إذا استبدلنا الماء بمُحل آخر يستطيع أن يقدم بروتونات أكثر أو يأخذ بروتونات أكثر من الماء فإن الصفات الحمضية أو القاعدية للمادة الدوائية سوف تظهر بشكل أكبر . إضافة لذلك هناك لكثير من المواد الدوائية لا تتحلل بالماء، وهذا أيضاً لا نستطيع معايرتها بالوسط المائي .

هذه الأسباب مجتمعة وجهت لإجراء معايرات الأدوية بالأوساط اللامائية، وهذا ما تطلب البحث عن محل (مذيب) solvent تكون له صفات حمضية عندما نعایر مادة دوائية لها صفات أساسية ، ومحل له صفات أساسية عندما تكون بتصدد معايرة مادة دوائية لها صفات حمضية، كما أن هذا المحل يجب أن يملك القدرة على

إذابة المواد الدوائية التي نريد معايرتها ويفضل أن يتمتع ثابتة عزل كهربائي كبيرة لمنع تشكل الأزواج الأيونية . ion paris

وقد تبين أن أفضل محلات المستخدمة لمعايير الأدوية الأساسية هو حمض الخل، على الرغم من أنه يملك قيمة ثابتة عزل كهربائي منخفضة، إلا أن ثابت تفككه الذاتي المنخفض وصفاته الحمضية الجيدة تعدان سينته الوحيدة وهي انخفاض ثابتة عزله الكهربائي . أما أفضل محلات المستخدمة لمعايير الأدوية الحمضية فهو شائي ميثيل الفورم أميد DMF، وهنا لابد من التذكير بأن محلات تلعب دوراً أساسياً في إظهار القوة الحمضية أو الأساسية للمادة الدوائية، ولهذا فإن هذه محلات تصنف في هذا المجال إلى أربعة أصناف

-1 محلات معتدلة Aprotic solvents

وهي محلات كيميائية خاملة inert وليس لها صفات الحمض أو الأساس، لذلك تسمى معتدلة، ومثال ذلك ذكر البنزن، الكلوروفورم، رابع كلور الفحم، البنتان ، ... الخ .

وهنا يجب أن ننوه إلى أن استخدام هذه المجموعة أو أحد أفرادها بالمعاييرات الدوائية اللامائمة لوحدها تعد نادرة جداً وإنما تستخدم بالمشاركة مع محل آخر من مجموعة ثانية .

-2 محلات أساسية Protophilic solvent

وهي محلات التي لها صفات أساسية ، أي أنها مستعدة لاستقبال بروتون أو أكثر من الأدوية ذات الصفات الحمضية التي تذاب فيها . ومثال هذه محلات ذكر شائي ميثيل الفورم أميد (DMF) ، Dimethylformamid، الأنيلين Aniline، البيريدين ومشتقاته وكذلك الكيتونات Ketones والأستيرات Esters .

3 - محلات حمضية Protogenic solvent

ومثالها الحموض القوية مثل حمض الكبريت Sulphuric acid

4 - محاليل مذبذبة Amphiprotic solvent

وهي تلك محلات التي تتمتع بصفات حمضية نارة وأساسية نارة أخرى، حيث تستطيع أن تستقبل بروتون وتلعب دور القاعدة وبظروف أخرى تستطيع أن تتخلّى عن بروتون وتلعب دور الحمض، وأبسط مثال على ذلك ذكر الماء H_2O فإذا ما تخلّى عن بروتون وتحول إلى OH^- فإنه يلعب دور الحمض، وأما إذا كسب بروتون وتحول إلى H_3O^+ فإنه يلعب دور القاعدة . وجرت العادة أن تُقسم محلات المذبذبة لثلاثة أقسام هي :

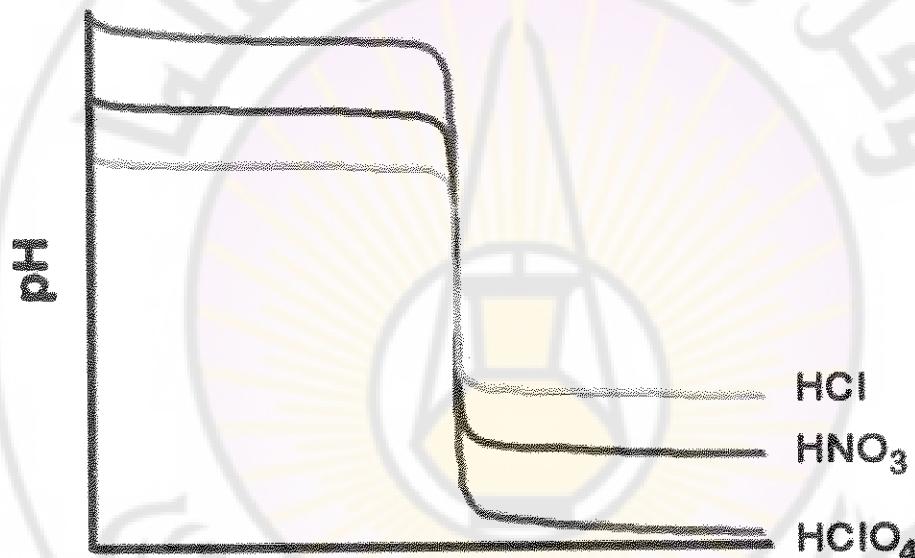
- 1 محلات مذبذبة حمضية Acidic amphiprotic حيث تتغلب الصفات الحمضية على الأساسية ، وأهم مثال عليها هو حمض الخل .
- 2 محلات مذبذبة أساسية Basic amphiprotic حيث تتغلب الصفة الأساسية على الحمضية ومثال ذلك النشادر والأثيلين ثائي الأمين .
- 3 محلات مذبذبة معتدلة Neutral amphiprotic ، حيث تميّز بصفات حمضية وأساسية متكافئة مثل الأغوال الأليفاتية (ميتانول، ايتانول،)

2-2-3 معايرة الأدوية الأساسية بالأوساط اللامائية

Assay of basic drugs in non-aqueous media

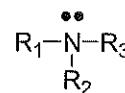
تتمتّع أغلب المواد الدوائية بصفات أساسية ضعيفة، بحيث يتعرّض لها بالوسط المائي لهذا السبب نجد أن دساتير الأدوية قد اعتمدت طريقة المعايرة اللامائية لأغلب هذه الأدوية، حيث يوضح الجدول (4) هذه الأدوية التي قمنا بإحصائها من دساتير الأدوية والتي تُعاير بهذه الطريقة وباستخدام مشعر لوني حصراً .

أما المبدأ العام لهذه المعايرات فإنه يعتمد على استخدام حمض فوق الكلور glacial acetic acid حيت يستخدم هذا الأخير ك محلول قياسي يحضر في حمض الخل الثلجي Perchloric acid حيث ينافس الماء الذي يملك صفة التساوي Levelling effect تجاه الحموض القوية ، أما حمض الخل فلا يملك هذه الصفة تجاه الحموض (الشكل 11) ولكن يملك هذه الصفة تجاه الأسس مما يساعد بإظهار الصفة الأساسية للمادة الدوائية بشكل أفضل من الوسط المائي الذي لا يملك هذه الصفة تجاه الأسس .



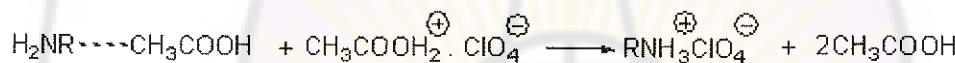
الشكل (11) : حمض الخل لا يملك صفة التساوي تجاه الحموض

وتتم المعايرة وفقا للمعادلات التالية (وذلك بفرض أن الصيغة العامة للمواد الدوائية الأساسية هي :

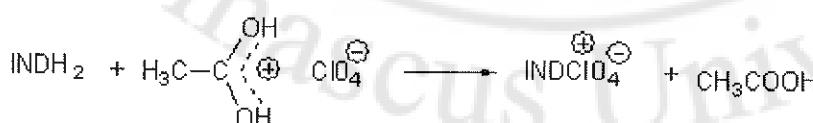


1. $\text{HClO}_4 + \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}^{\oplus} + \text{ClO}_4^-$
2. $\begin{array}{c} \text{..} \\ \text{R}_1-\text{N}-\text{R}_3 \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} + \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}^- + \begin{array}{c} \text{..} \\ \text{R}_1-\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$
3. $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}^{\oplus} + \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}^- \longrightarrow 2\text{CH}_3\text{COOH}$

ومن ثم فإن المعادلة الإجمالية تكون :



حيث يتفاعل حمض فوق الكلور مع حمض الخل أثناء تحضيره وفق التفاعل 1، ويشكل أيون الأسيتاسيديوم Acetacidium-ion. أما المادة الدوائية فبدورها تتفاعل مع حمض الخل الذي تحل فيه، وتعطي وفقاً للتفاعل 2 أيون الخلات acetate وعندما نبدأ بالمعاييرة أي عندما نفتح الستابلة يتفاعل أيون الأسيتاسيديوم مع أيون الخلات وفق التفاعل 3، حيث يستمر هذا التفاعل حتى تنتهي المادة الدوائية تماماً من الوسط والذي بدوره ينهي أيونات الخلات من الوسط، الأمر الذي يؤدي إلى أن أيون الأسيتاسيديوم سيتفاعل مع المشعر (الدليل) الذي يغير لونه مشيراً لنهاية المعايرة وفق التفاعل :



أما نقطة التكافؤ فتحدد غالباً بإستخدام مقياس الكمون والذي كما ذكرنا سابقاً لا يدرج مع التحليل الحجمي، وأما الطريقة الثانية لتحديد نقطة التكافؤ فهي استخدام المشعرات اللونية والتي يجب أن تُحضر حصرًا في وسط لامائي ونذكر من هذه المشعرات مايلي :

الأخضر اللامع Brilliant green ، البنفسجية المبلورة Crystal violet ، أخضر الملاشيت Malachetgreen ، أصفر الميتانيل Metanil yellow ، أزرق الأوراشيت 1-naphtholbenzein ، نافتول بنزن Oracet blue ، أزرق النيل Nile blue ، أحمر الكونيالدين Quinaldin red وغيرها .

الجدول (4) : المواد الدوائية ذات الصفات الأساسية وأشكالها الصيدلانية التي تعاير بمقاييس الحمض والأساس بالوسط اللامائي والتي تحدد نقطة نهاية المعايرة فيها لونياً .

الميليمكافىء (غ)	المشعر المستخدم	محلول القياس وتركيزه	اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني
أولاً : المواد الدوائية الأولية			
0.01832	Crystal Violet	0.1 M HClO ₄	Adrenaline
0.03008	Crystal Violet	0.1 M HClO ₄	Amethocain,HCl
0.01312	Crystal Violet	0.1 M HClO ₄	Aminocaproic acid
0.04716	Naphtholbenzein	0.1 M HClO ₄	Amitriptyline Embonate
0.02144	Naphtholbenzein	0.1 M HClO ₄	Amodiaquin,HCl
0.02663	Naphtholbenzein	0.1 M HClO ₄	Atenolol
0.02137	naphtholbenzein	0.1 M HClO ₄	Baclofen
0.03379	naphtholbenzein	0.1 M HClO ₄	Benzhexol,HCl
0.04035	Methylred	0.1 M HClO ₄	Benztropine Mesylate

Bisacodyl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03614
Bupivacaine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03249
Chlorhexamine acetate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01564
Chlorpromazine	0.1 M HClO ₄	Methylorange	0.03189
Clomipramine, HCl	0.1 M HClO ₄	Metainil yellow	0.03513
Cocaine	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03034
Codeine	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02994
Cyclopentate, HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03279
Cyproheptadine, HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03239
Cytarabine	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02432
Dequalinium Chlorid	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02638
Dextromethroph an , HBr	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03523
Dextromamide Tartrate	0.05 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02713
Dextropropoxy- Phene,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03279
Diamorphin,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.04059
Diazepam	0.1 M HClO ₄	Nile blue	0.02847
Dicyclomine, HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03460
Diethylamine Salicylate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02113
Diethyl carbam- Azine citrate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03914
Diethylpropion, HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02418
Dihydrocodeine tartarate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.04515

Dihdroergot-amine tartarate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03299
Diphenhydramine HCl	0.1 M HClO ₄	Crystalviolet	0.02918
Diphenoxylat, HCl	0.1 M HClO ₄	Crystalviolet	0.04591
Diphenyl-Pyraline,HCl	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.03179
Disopyramide	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01697
Dopamine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystalviolet	0.01896
Dothiepin,HCl	0.1 M HClO ₄	Methylorange	0.03319
Doxapram,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.04148
Doxepin,HCl	0.1 M HClO ₄	Methylorange	0.03158
Edrophonium Cl	0.1 M HClO ₄	Quinalin red	0.02017
Emetine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02763
Ethambutol,HCl	0.1 M HClO ₄	Naphtholbenzein	0.01386
Fentanyl citrate	0.02 M HClO ₄	Crystal violet	0.01057
Fluphenazine Decanoate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02959
Hydroxychloro-Quine ,Sulphate	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.0217
Hyoscine Butylbromid	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.049
Impiramin,HCl	0.1 M HClO ₄	Metanil yellow	0.03169
Inositol nicotinate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01351
Isoprenaline,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02477
Levamisole,HBr	0.1 M HClO ₄	Naphtholbenzein	0.02405
Levodopa	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01972
Lignocaine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02708
Meclozine,HCl	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.02319
Metaraminol Tartrate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03459
Methadone,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03454

Methoseipidine	0.1 M HClO ₄	Naphtholbenzein	0.06087
Methoxamine, HCl	0.1 M HClO ₄	Naphtholbenzein	0.02477
Methyldopa	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02112
Methysergide Maleate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.04695
Metronidazole	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01712
Morphine HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03218
Neostigmine Br	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03032
Nicotinamide	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01221
Noradrenaline Aidetartrate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03193
Nortriptyline, HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02998
Orciprenaline Sulphate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.05206
Orphenadine Citrate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.04615
Oxprenolol, HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03018
Pancuronium Bromide	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03663
Proxymetacaine HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01654
Pseudoephedrine HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02017
Pyridostigmine Bromide	0.1 M HClO ₄	Quinaldine red	0.02611
Pyridoxine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02056
Quinidine Bisulphate	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02113
Saccharin Sodium	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02052
Salbotamol	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.05763

Sulphate			
Sodium Benzoate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01441
Sodium Citrate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.008602
Sodium Valproate	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.01662
Suxamethonium Bromide	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.0225
Suxamethonium Chlorid	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01807
Terbutaline Sulphate	0.05 M HClO ₄	Crystal violet	0.02743
Thiabendazole	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	
Timelol Maleate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.04325
Tranexamic acid	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01572
Tropicamide	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02844
Papaverine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03759
Pentazocine	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02854
Pentazocine,HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03219
Perphenazine	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02020
Phenindamin Tartrate	0.05 M HClO ₄	Oracet blue	0.02057
Pheniramine Maleate	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01782
Phenoxybenza-Mine,HCl	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.03403
Phenylpropanol-Amine,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01877
Piperazine	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01161
Pilocaine,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02568
Procyclindine, HCl	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03239 0.03209
Promazine,HCl	0.1 M HClO ₄	Methyl orange	

Propantheline, Bromide	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.044
Propanolol,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02958
Propranolol,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02958
Prothionamid	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01803
Nevapamil,HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.04911
Xylometazoline, HCl	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02808

ثانياً : الأشكال الصيدلانية

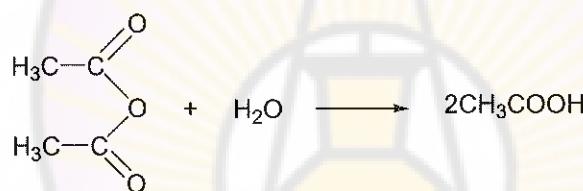
Amodiaquine Tablets	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01789
Bupivacaine Injection	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03249
Chlormethiazole Capsules	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.01617
Choline Salicylate Ear drops.	0.1 M HClO ₄	Methylorange	0.02413
Cytarabine Injection	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.02432
Demeclocycline Caps.	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03395
Dextromoramide Injection	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.00785
Dextromoramide Tablets	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.00785
Demeclocycline Capsules	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.03395
Dihydrocodeine Tablets	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.00903
Dothiepine Caps.	0.1 M HClO ₄	Methyl orange	0.03319
Ethambutol	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01386

Tablets			
Fluphenazine Decanoate Injection	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02959
Fluphenazine Enthate inj.	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02749
Inositol Nieotinat Tablets	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01351
Levodopa Caps.	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.01972
Levodopa Tab.	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.01972
Meclozine Tab.	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.02319
Metronidazole Supp.	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01712
Nortriptyline Caps.	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.005268
Pethidine inj.	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.00567
Phenindomine Tab.	0.1 M HClO ₄	Oracet blue	0.008229
Phenoxy benz-Amin Caps.	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03403
Pethidine Tab.	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.01419
Prenylamine Tab.	0.1 M HClO ₄	naphtholbenzein	0.03292
Propantheline Tab.	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.04489
Quinidine Sulphate Tab.	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.02610
Quinidine Bisulphate Tab.	0.1 M HClO ₄	Crystal violet	0.05486
Suxamethonium Bromide inj.	0.1M HClO ₄	Crystal violet	0.01452
Tranexamic acid Tablets	0. M HClO ₄	Crystal violet	0.1572

3-2-2-1 ضبط تركيز حمض فوق الخل 0.05 نظامي

Standardization of Acetous Perchloric acid 0.05 N

المحلول القياسي المستخدم في معايرة الأدوية ذات الصفات الأساسية بالوسط اللامائي هو محلول حمض فوق الكلور المحضر في حمض الخل الثلجي ، ويُشترط في هذا محلول ألا يحتوي على أكثر من 0.03 % من الماء، ولهذا فإن استخدام الستابلة الآلية أو نصف الآلية هو شرط أساسى عند إجراء هذه المعايرات حيث تزود هذه الستابلات بأنبوب يملاً بمادة ساحبة للرطوبة، مثل كلور الكلس أو السيليكا جل أو ما شابه، وزيادة في الحرص على عدم وجود أي آثار للماء بالوسط فقد جرت العادة أن يضاف بلاماء حمض الخل الذي يتحد مع الماء حال وجوده متحولاً إلى جزيئتين من حمض الخل كما يلي :



وبما أنَّ حمض فوق الكلور ليس مادة نقية (انظر الجدول 1) فلا بد من ضبط محاليله وحساب عامل التصحيح ، حيث يستخدم لهذا الغرض كما هو وارد بالجدول (1) ، محلول مادة فتالات البوتاسيوم الحامضة Potassium acid Phthalate العيارية، حيث يتم التفاعل وفق المعادلة :



طريقة العمل :

يُقْل 50 مل مقاسة بدقة فائقة من محلول فتالات البوتاسيوم الحامضة المحضر في حمض الخل ذي التركيز 0.05 نظامي إلى دورق زجاجي مخروطي ، ثم يُعَالِر بحمض فوق الكلور (الذي يحضر بحل 7.25 غرام من حمض فوق الكلور 70% مع 100 مل من حمض الخل و 15.5 غرام من بلاء حمض الخل المقطر حديثاً ويُكمل الحجم إلى 1000 مل بحمض الخل ، ثم يُترك لمدة 24 ساعة ، بعد إضافة ثلاثة قطرات من مشعر البنفسجية المبلورة ، حتى انقلاب اللون الأزرق للأزرق المحضر .

تجري المعايرة ثلاثة مرات ويؤخذ الوسطي ، ثم نحسب نظرية حمض فوق الكلور وعامل التصحيح فإذا افترضنا أن متوسط ثلاثة قراءات هو 50.5 مل فيكون :

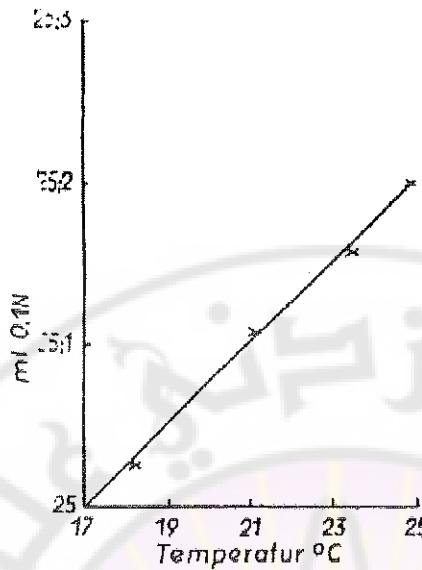
$$N_1 V_1 = N_2 V_2$$

$$0.05 \times 50 = N_2 \times 50.5 \quad \longrightarrow \quad N_2 = 0.049$$

ومن ثم فإن عامل التصحيح يحسب كما يلي :

$$F = \frac{0.49}{0.05} = 0.99$$

وما يجب الانتباه له كثيراً هو مراعاة درجة الحرارة أثناء تحضير محلول حمض فوق الكلور وضبطه حيث يجب أن يكون العمل به على المعايرات الدوائية بدرجة حرارة تحضيره نفسها حيث أن لتغير درجة الحرارة تأثير كبير على حمض فوق الكلور كما يوضحه لنا الشكل (12) .

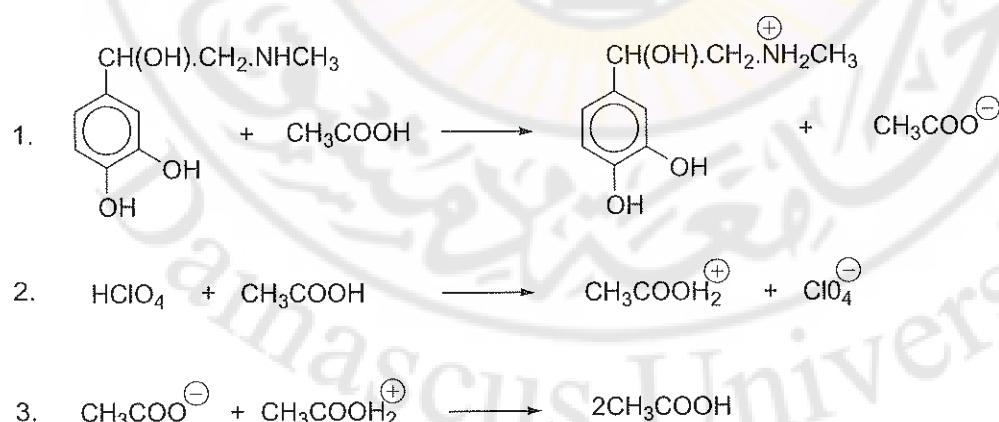


الشكل (12) تأثير درجة الحرارة على حجم حمض فوق الكلور الخلوي 0.1 ن.

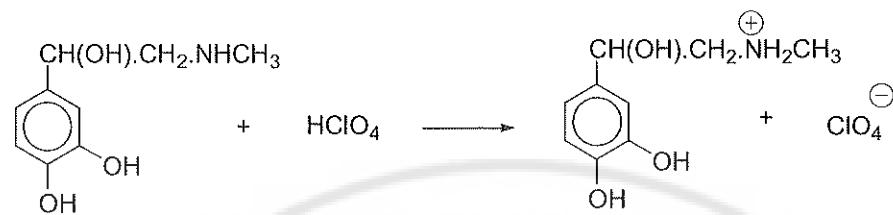
2-2-2-3 تطبيقات على معايرة الأدوية ذات الصفات الأساسية بالوسط اللامائي

1-2-2-3 معايرة الأدرينالين Assay of Adrenaline

يعاير الأدرينالين مباشرة بحمض فوق الكلور بوجود مشعر البنفسجية المبلورة وفق المعادلات التالية :



ويمكننا إجمال المراحل الثلاث بمعادلة واحدة كما يلي :



وبناءً على هذه المعادلة يمكن حساب الميلمكافيء بحال استخدام حمض فوق الكلور 0.1 نظامي كما يلي :

$$\begin{array}{lll}
 1 \text{ mole Adrenaline} & \equiv & 1 \text{ mole HClO}_4 \\
 183.2 \text{ gram} & \equiv & 1000 \text{ ml } 1 \text{ N HClO}_4 \\
 0.01832 \text{ gram} & \equiv & 1 \text{ ml } 0.1 \text{ N HClO}_4
 \end{array}$$

طريقة العمل :

يوزن 0.3 غرام من الأدرينالين وتحل في 50 مل من حمض الخل الناجي، ثم يضاف 2 قطرة من مشعر البنفسجية المبلورة، وتنتمي المعايرة بحمض فوق الكلور 0.1 نظامي حتى يتغير اللون من البنفسجي للأزرق .

طريقة الحساب :

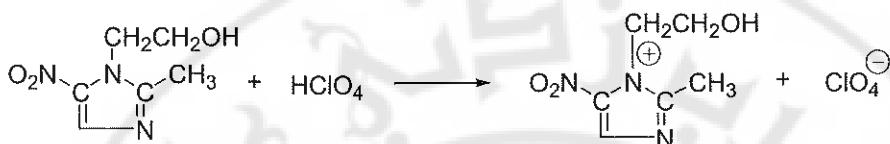
بفرض أن المتصروف هو 16.1 مل ، وأن عامل التصحيح لحمض فوق الكلور هو 0.98 تكون النسبة المئوية لنقاوة الأدرينالين هي :

$$\% 97.02 = \frac{100 \times 0.01832 \times 0.98 \times 16.1}{0.3}$$

2-2-2-3 معايرة تحاميل الميترونيدازول

Assay of Metronidazole Suppositories

المبدأ : معايرة بمقاييس الحمض والأساس بالوسط اللامائي باستخدام محلول حمض فوق الكلور كمحول قياسي ومشعر الأخضر اللامع وفق المعادلة التالية :



طريقة العمل :

تزن 20 تحميلاً بدقة كبيرة، ثم يُحدد الوزن الوسطي، وتوضع بواء مناسب، وتصرير مجتمعة وتبرد مع التحريك المستمر حتى الوصول لكتلة متجانسة، حيث يؤخذ منها ما يكفيه 0.5 غرام من الميترونيدازول، وتوضع في وعاء زجاجي مخروطي ويضاف لها 60 مل أسيتون ثم يُسخن على حمام مائي حتى الانحلال التام ثم يضاف 50 مل من بلاء حمض الخل و 0.1 من الأخضر اللامع Brilliant green المحضر حديثاً ثم نعایر بواسطة ستالة آلية باستخدام حمض فوق الكلور الذي 0.1 نظامي كمحول قياس حتى انقلاب اللون من الأخضر للأصفر فيكون كل 1 مل من محلول القياس يكافئ 0.01712 غرام.

طريقة الحساب :

بفرض أن الوزن الوسطي للتحميلاً = 3.4 غرام وأن المصاروف من محلول القياس للوصول لنقطة التكافؤ = 29.1 مل ، وأن عامل تصحيح حمض فوق الكلور = 1.01 تكون محتوى التحميلاً الواحدة من الميترونيدازول هو :

$$\frac{3.4 \times 0.01712 \times 1.01 \times 29.1}{1.006} = \frac{\text{غرام/تحميلاً}}{1.7}$$

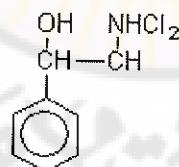
3-2-2-3 تطبيقات على معايرة الأدوية الأساسية الملحية الحاوية على روابط هالوجينية

لا شك أن هناك كمية كبيرة من المواد الدوائية الفعالة لاتتحل بالماء، الأمر الذي يجعل إدخالها بأشكالها الصيدلانية على شكل أملاح هالوجينية (غالباً) أمراً لابد منه، مثل ذلك كلورهيدرات الأيفيردين، هيدروكلوريد البروكائين وهكذا



معاييرة كلور هيدرات الأيفيدرين 1-3-2-2-3

Determination of Ephedrine hydrochloride



طريقة العمل :

يحل 0.17 غرام من الأيفيرين هيدروكلوريد في 10 مل من محلول خلات الزئفة الدافع، ثم يضاف 20 مل من الأسيتون، وثلاث قطرات من محلول أحمر

الميثيل بالاسيتون كمشعر ثم ننقط من حمض فوق الكلور 0.1 نظامي حتى يغدو اللون أحمر كاملاً .

تُعاد المعايرة ثلاثة مرات، ويؤخذ الوسطي وتحسب النتائج على أساس أن كل 1 مل من حمض فوق الكلور 0.1 نظامي يكافئ 0.02017 غرام من كلورهيدرات الأيفيرين .

3-2-3 معايرة الأدوية الحمضية بالوسط اللامائي

Assay of Acidic drugs in non-aqueous media

هذا النمط من المعايرات محدود لحد ما في المجال الصيدلاني، وذلك أن الأدوية ذات الصفات الحمضية تعد نادرة إنما موجودة ، وبكل الأحوال فإن مثل هذه الأدوية عندما تعاير بوسط لامائي فإننا نستخدم لها مادة محللة (مذيبة) لها صفات أساسية (قاعدية) أكثر من الماء مثل: بوتيل أمين، بيريدين، ثائي ميتيل فورم أميد، تولوين وغيرها، أما محلول القياس المستخدم بالمعايرة فهو إما رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم المحضر بوسط من الميثانول أو التولوين أو محلول ميثوكسيد الصوديوم. والمشعارات المستخدمة عديدة نذكر منها التيمول، أزرق البروم تيمول وغيرها .

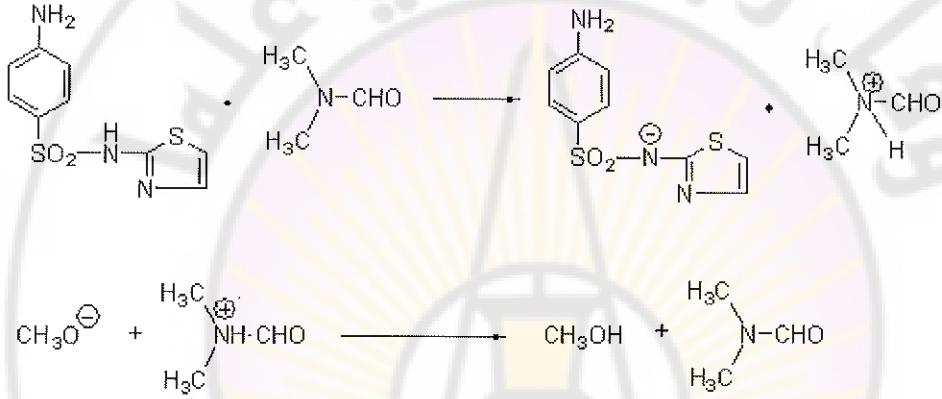
أما الأدوية التي تعاير بهذه الطريقة فقد أحصيناها بالجدول (5) الذي يُلخص لنا المواد والأشكال الصيدلانية التي تعاير بهذه الطريقة والتي تحدد نقطة نهاية المعايرة فيها كمونياً .

أما محلول ميثوكسيد الصوديوم NaOCH_3 0.1 فيتم تحضيره بحل 2.5 غرام من الصوديوم في 150 مل من الميثانول وإكمال الحجم بالبنزن لغاية 1000 مل ثم يضبط بمحلول حمض الجاوي (البنزوئيك) 0.1 Benzoic acid أيضاً محلول إيثوكسيد الصوديوم NaOC_2H_5 (Sodium ethoxid) أو محلول

رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم
Tetrabutylammoniumhydroxide (TBAH) (C_4H_9)NOH

1-3-2-3 معايرة السلفاتيازول Assay of Sulphathiazole

المبدأ: إن مجموعة $-SO_2-NH-$ تُضفي على السلفاتيازول خواص حمضية تَظْهَر بوضوح في الأوساط الأساسية أو المعتدلة لذلك نَحْلَة في شائي ميثيل فورم أميد ونُعَالِيْه بمحَلُول ميُثوكسيد الصوديوم بوجود كُشْعَر أَزْرَق التِيمُول وذلك وفق التفاعل التالي :



طريقة العمل :

يُحل 0.2 غرام من السلفاتيازول في 20 مل من محل ثانوي ميثيل الفورم أميد DMF ويُضاف لها 2 قطرة من أزرق التيمول المحضر في محلول DMF كمشعر، ثم نُعَالِيْه بمحَلُول ميُثوكسيد الصوديوم 0.1 ن حتى يتغير اللون من الأصفر للأزرق، فيكون كل 1 مل من محلول ميُثوكسيد الصوديوم $NaOCH_3$ يكافئ 0.025532 غرام من $C_9H_9N_3O_2S_2$.

طريقة الحساب :

بفرض أن عامل التصحيف لمحلول ميُثوكسيد الصوديوم هو 1.01 وأن المصاروف لنهاية المعايرة هو 7.8 مل فإن النسبة المئوية الوزنية لنقاوة المادة هي :

$$7.8 \times 1.01 \times 0.025532 \times 100$$

$$C\%(w/w) = \frac{7.8 \times 1.01 \times 0.025532 \times 100}{0.2}$$

الجدول (5) :

المواد الدوائية ذات الصفات الحمضية وأشكالها الصيدلانية التي تعاير بمقاييس
الحمض والأساس دستوريًا بالوسط اللامائي .

المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه (M)	المشعر المستخدم	الميئيمكافىء (غ)
أولاً - المواد الدوائية الأولية			
Alloprinol	0.1 Na-methoxid	Thymol blue	0.0136
Amylobarbiton Solution	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.0248
Barbiton	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.00921
Butabarbiton	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.01061
Carbenoxolone Sodium	0.1 TBAH	Thymolblue	0.03073
Cyclobarbitone Calcium	0.2 Et-NaOH	Megneson	0.02553
Cyclopenthiazide	0.1 TBAH	Thymolphthalein	0.1899
Dichlorphenamide	0.1 Na-methoxid	Megnesone	0.01526
Diloxanide furoate	0.1 TBAH	Megnesone	0.03252
Ethionamid	0.1 TBAH	Megnesone	0.02232
Ethosuximid	0.1 TBAH	Thymolphthalein	0.01412
Methyl phenobarbitone	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.02463
Pentobarbiton	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.01131
Phenobarbitone	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.01161
Phenytoin	0.1 Na-methoxid	Quinaldinred	0.0227

Quinalbarbitone Sodium	0.1 Et-NaOH	Thymolphthalein	0.02603
Trefinojin	0.1TBAH	Thymolphthalein	0.03004
ثانياً - الاشكال الصيدلاني			
Ethosuximide Capsules	0.1 TBAH	Megnesone	0.01412
Phenytoin Capsules	0.1 TBAH	Thymolblue	0.02743
Sulphafurazole Tablets	0.1 TBAH	Thymolblue	0.02673



الفصل الرابع

معاييرة الأدوية حجمياً بالترسيب

**Volumetric Precipitation
Titration of drugs**



الفصل الرابع

معاييرة الأدوية حجمياً بالترسيب

Volumetric Precipitation Titration of drugs

٤-١ مدخل للمعايرة الحجمية بالترسيب

تتضمن هذه المعايرات، معايرة مجمل الأدوية التي يدخل بتركيبتها الهالوجينات Halides مثل : الكلور، البروم، اليود أو أشباه الهالوجينات Psedu-Halieds مثل السيانيد والثيوسيانيد، والتي نعمد إلى ترسبيها على شكل هالوجين الفضة. أما الأدوية التي تحتوي على أيونات الكبريتات فتعتبر عادة بواسطة الباريوم حيث ترسبيها على شكل كبريتات الباريوم ويسخدم عادة محلول قياسيان في هذه المعايرات، محلول الأول هو محلول نترات الفضة 0.1 Silver nitrate و محلول ثيوثيانات الأمونيوم 0.1 Ammoniumthiocyanate .

وبشكل عام يوجد ثلاثة طرائق في هذا المقياس :

- طريقة مور : وتعتمد على مبدأ التنافس الأنيوني .
- طريقة فولهارد : وتعتمد مبدأ تشكيل معقد .
- طريقة فاجان : وتعتمد على مبدأ ادمصاص المشعر .

والواقع هناك عدد لا يأس به من المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بهذا المقياس حيث قمنا بإحصاء هذه الأدوية وأدرجناها بالجدول (٦) ، آخذين بعين الاعتبار أن تلك الأدوية التي تعاير بالمقياس نفسه ولا تحدد نقطة نهاية المعايرة فيها لونياً لم تدرج في هذا الجدول .

الجدول (6) المواد الدوائية وأشكالها الصيدلانية التي تغير حجمياً بالترسيب دستورياً

المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه	المشعر	الميليمكافئ (غ)
أولاً : المواد الدوائية			
Beclamide	0.1 M AgNO ₃	Ammonium III iron Sulphate	0.01977
Bronopol	0.1 M AgNO ₃		0.0200
Carbromol	0.1 M AgNO ₃		0.02371
Chlorbutol	0.1 M AgNO ₃		0.00592
Chlortrianisene	0.1 M AgNO ₃		0.03809
Dibromopropamidine	0.1 M AgNO ₃		0.03612
Dimehydinate	0.1 M AgNO ₃		0.04700
Estromustine sodium phosphosphate	0.1 M AgNO ₃		0.02822
Fenoterolhydrobromide	0.1 M AgNO ₃		0.03843
Lindane	0.1 M AgNO ₃		0.009694
Lomustine	0.1 M AgNO ₃		0.01168
Mitobronitol	0.1 M AgNO ₃		0.01540
Potassium bromide	0.1 M AgNO ₃		0.01190
Potassium Chloride	0.1 M AgNO ₃		0.00746
Sodium Chloride	0.1 M AgNO ₃		0.005844
Silver nitrate	0.1M Ammonium thiocyanate	Ammonium III iron Sulphate	0.01694
Thiomersal	0.1M Ammonium thiocyanate		0.02024
ثانياً : الأشكال الصيدلانية			
Sodium Chloride injection	0.1 M AgNO ₃	Potassium Chromate	0.005844
Compound sodium lactate injection	0.1 M AgNO ₃	Ammonium III Sulphate	0.003343
Effervescent Potassium Chloride Tablets	0.1 M AgNO ₃	Potassium Chromate	0.003545
Sodium Chloride Tablets	0.1 M AgNO ₃	Ammonium III Sulphate	0.005844

2-4 ضبط تركيز محلول نترات الفضة 0.1 ن باستخدام طريقة مور Standardization of 0.1 N Silver nitrate solution by Mohr smethod

يُستخدم محلول نترات الفضة لمعاييره بعض الأدوية الالوجينية في وسط معندي باستخدام محلول كرومات البوتاسيوم Potassium Chromate كمشعر وفق المعادلة :



حيث يتنافس الكلور والكرومات على الفضة فيتشكل بداية راسب كلور الفضة ثم تتفاعل أول قطرة من نترات الفضة زائدة مع الكرومات مشكلة راسبأً أحمر أجري يشير لنهاية المعايرة ، حيث إن كلور الفضة أقل احللاً من Ag_2CrO_4 لذلك يتربّس أولاً. وكما ذكرنا فإن الوسط يجب ألا يكون حمضيأً (أفضل درجة pH هي 8) وذلك لأن الوسط الحمضي من ناحية يحول الكرومات إلى ثانوي الكرومات الأكثر احللاً، ومن ناحية ثانية يمكن أن يرسب الفضة بالوسط على شكل هيدروكسيد، وجدير بالذكر أنه لايمكننا معايرة اليوديد بهذه الطريقة بسبب ادمساص راسب كرومات الفضة على راسب يوديد الفضة الأمر الذي يجعل صعوبة بتحديد نقطة نهاية المعايرة .

طريقة العمل :

يوضع 25 مل مقاسة تماماً من محلول كلور الصوديوم 0.1 نظامي في وعاء مخروطي زجاجي ثم يضاف لهذا محلول 1 مل من محلول كرومات البوتاسيوم ويُستقل من محلول نترات الفضة المطلوب معايرته من الستابلة مع التحريك المستمر حتى يتتشكل لون أحمر أجري Brick red color مصحوباً براسب ولا يزول هذا اللون مع الخض الشديد .

تُعاد هذه العملية ثلاثة مرات ويُؤخذ متوسط المصروف للحالات الثلاث ، فإذا افترضنا أن متوسط المصروف كان 25.2 مل يكون :

$$N_1 (\text{AgNO}_3) = \frac{N_2 V_2}{N_1} = \frac{0.1 \times 25}{25.2} = 0.099$$

ومن ثم يكون عامل التصحيف F هو :

$$F = \frac{0.099}{0.1} = 0.99$$

3-4 : ضبط محلول ثيوسيانات الأمونيوم 0.1 نظامي وتصحيف تركيزه

Standardization of 0.1 N Ammoniumthiocyanate

إن محلول ثيوسيانات الأمونيوم هو ليس محلولاً معاييرًا أولياً لذا يجب إجراء عملية ضبط لهذا المحلول وذلك باستخدام محلول نترات الفضة الذي تم ضبطه ليصبح 0.1 ن تمامًا وذلك باستخدام مشعر شب الحديد النشادري Ferric alum والذى يسمى أيضًا كبريتات الحديد النشادري Ferric ammonium Sulphate والذي يُستخرج من أيونات الحديد تعطي لوناً أحمر مع أي أثر من الثيوسيانات وفق المعادلة :



طريقة العمل :

يوضع 25 مل مقاسة تماماً من محلول معايير من نترات الفضة 0.1 نظامي في وعاء مخروطي زجاجي ، ثم يضاف لها 5 قطرات من حمض الأزوت المركز و 3 مل من محلول شب الحديد النشادري ، ثم يخفف بالماء المقطر إلى 100 مل ، ويُستدل من محلول ثيوسيانات الأمونيوم 0.1 مول حتى ظهور راسب بلون بني محمر لايزول بالغض .

تعداد التجربة ثلاثة مرات ، ويحسب عامل التصحيح .

بفرض أن متوسط المصاروف من محلول ثيوسلفات الأمونيوم هو 24.8 مل يكون :

$$N_1(NH_4SCN) = \frac{N_2 \times V_2}{V_1} = \frac{0.1 \times 25}{24.8} = 0.1008$$

$$F = \frac{0.1008}{0.1} = 1.008$$

يُستخدم محلول نترات الفضة 0.1 نظامي وكذلك محلول ثيوسيانات الأمونيوم 0.1 نظامي لمعايرة بعض المواد الدوائية بهذه الطريقة حيث يُستخدم لتحديد نقطة التكافؤ إما المشعرات اللونية أو الطريقة الكهروكيميائية (فرق الكمون) . وبشكل عام أكثر ما يستخدم من المعايرات هي التي تعتمد على نترات الفضة، وتسمى مثل هذه المعايرات Argentimetry ، ومنها طريقة مور Mohr's Method والتي تعتمد على ترسيب مكون آخر ملون عند الوصول لنقطة التكافؤ، حيث تُستخدم هنا كرومات البوتاسيوم التي تترسب عند الوصول لنقطة التكافؤ على شكل كرومات الفضة بلون أحمر آجري ، إذ إنه عندما تختفي أيونات الكلور من الوسط فاؤل قطرة من نترات الفضة تتفاعل مع الكرومات وفق التفاعل .



ولابد من إجراء هذه الطريقة بوسط معتدل لتفادي تحول الكرومات إلى ثانوي الكرومات الذي يتم بالوسط الحمضي كما يلي :



كما أن الوسط الأساسي الشديد لا يناسب هذه المعايرة ، لأن وجود أيونات الهيدروكسيل سوف يساعد على ترسيب الفضة على شكل أكسيد الفضة كما يلي :



لذا فإن الوسط المعتدل هو أقرب وسط لإجراء هذه المعايرة ، ويفضل العمل بدرجة $\text{pH} = 7 - 7.5$ عند معايرة هالوجينات الأمونيوم لأنه بحال العمل بوسط قاعدي فإن ذلك سوف يحرر الأمونيا، الأمر الذي سيؤدي لذوبان راسب الفضة مما يؤخر الوصول لنقطة التكافؤ، وكثيراً ما تحدد نقطة التكافؤ بهذه المعايرات أيضاً بالطريق الكهربائي كفرق الكمون .

4-4 تطبيقات على المعايرة بالترسيب

4-4-4 غسول عيني من كلور الصوديوم وطريقة مور

Assay of Chloride in Sodium Chloride Eye Lotion

المبدأ : المعايرة تتم وفقاً لطريقة مور طريقة العمل : يُنقل 25 مل من الغسول العيني لوعاء زجاجي مخروطي ، ثم يضاف لها 75 مل من وقاء الخلات Acetate buffer حيث درجة ال pH هي 5 ، ثم نُستَّل من محلول نترات الفضة 0.1 نظامي Silver nitrate VS ونحرك باستمرار حتى الوصول لنقطة التكافؤ (تحدد بفرق الكمون Potentiometrically) فيكون كل 1 مل من محلول نترات الفضة 0.1 نظامي يكافئ 0.005488 من كلور الصوديوم .

طريقة الحساب :

بفرض أن المتصروف من نترات الفضة لنقطة التكافؤ هو 38.4 مل وأن عامل التصحيح هو 1.03 فإن النسبة المئوية لكلور الصوديوم بال محلول هي :

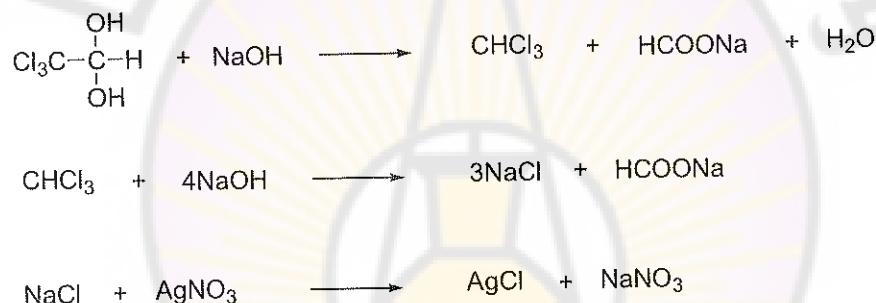
$$\frac{38.4 \times 0.005482 \times 1.03 \times 100}{25} = 86\% \text{ (w/v)}$$

4-4-2 شراب الكلورال

Assay of Chloral in Chloral oral syrup

المبدأ :

يتفاعل الكلورهيدرات مع هيدروكسيد (ماءات) الصوديوم محرراً كمية مكافئة من الكلوروформ الذي يعود ويتفاعل مع هيدروكسيد الصوديوم ويعطي كلور أيوني يتم ترسيبه ببنترات الفضة ومعايرته .



طريقة العمل :

ننقل 25 مل من شراب الكلورال إلى وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم نضيف 30 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي، مقاسة بدقة، ثم نمزج، ونترك محلول 10 دقائق وبعدها نعاير هيدروكسيد الصوديوم الفائضة بإستخدام حمض الكبريت 0.1 نظامي مستخدمين الفينول فتالينين كمؤشر. ثم نمدد محلول بالماء المقطر لحوالي 100 مل ونعاير محلول بنترات الفضة 0.1 نظامي بعد إضافة كرومات البوتاسيوم كمؤشر ، فيكون كل 1 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي يكافئ 0.1645 غرام من الكلورهيدرات .

طريقة الحساب :

هنا نجد أن المصرف الأول من حمض الكبريت هو V_1 يكافئ كمية NaOH الفائضة وأن المصرف الثاني من نترات الفضة هو V_2 يكافئ كمية NaOH التي تفاعلت مع الكلوروفورم وبما أن عامل التصحيف = [ف تكون النسبة المئوية للكلورال بالشراب هي :

$$C \% = \frac{30 - (V_1 - V_2) \times 1 \times 0.1645 \times 100}{25}$$

3-4-4 معايرة كلور الأمونيوم في شراب كلور الأمونيوم بطريقة فولهارد Assay of NH_4Cl oral solution by volhard s Methods

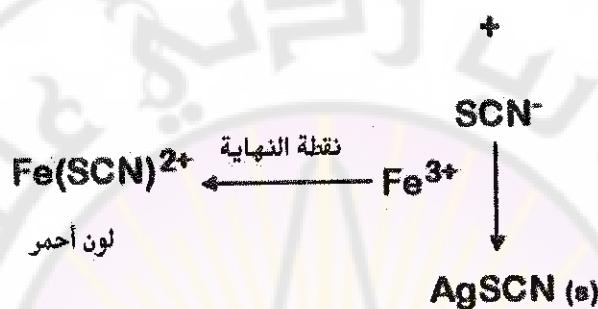
قبل أن نتحدث عن هذه المعايرة سوف نعطي فكرة عن طريقة فولهارد Volhard s Methods حيث أن محلول القياس المستخدم بهذه الطريقة هو محلول ثيوسيانات الأمونيوم، وأما الطريقة فتعتمد على مبدأ المعايرة بالرجوع حيث تضاف كمية زائدة وملوحة من نترات الفضة التي تتفاعل مع الهالوجين المطلوب معايرته (يتشكل راسب يزال بالترشيح غالباً)، والفائض من نترات الفضة يعادي بمحلول ثيوسيانات الأمونيوم حيث يستدل على نقطة التكافؤ باستخدام أيونات الحديد الثلاثي كـ⁺ لوني ، وبعد أن تتفاعل مع نترات الفضة كاملة وفق التفاعل :



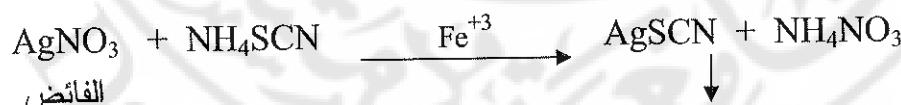
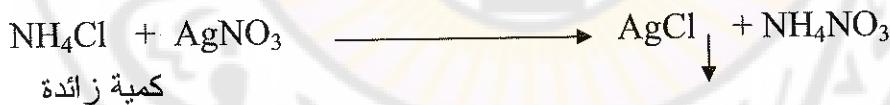
فإن أول نقطة زائدة بعد ذلك من محلول ثيوسيانات البوتاسيوم سوف تتفاعل مع أيونات الحديد الثلاثي مكونة مركباً معقداً بلون أحمر يشير لنقطة التكافؤ :



وأهم شيء في هذه المعايرة هو إجراؤها في وسط حمضي لأن الوسط الأساسي يعمل على ترسيب الحديد الثلاثي على شكل هيدروكسيد .
والمخطط التالي يوضح هذه المعايرة كاملة



نعود الأن لمعايرة كلور الأمونيوم :
المبدأ : طريقة معايرة بالرجوع Back Titration
تضاف كمية زائدة من نترات الفضة وتعارير الزيادة بثيوسيانات الأمونيوم وفق التفاعل التالي :



طريقة العمل :
ضع 10 مل من محلول في وعاء زجاجي مصنفر a glass stoppered conical flask ثم أضاف 15 مل من محلول حمض الأزوت الممدد وبعدها أضاف 25 مل

من محلول نترات الفضة 0.1 نظامي و خض بحذر لمدة دقيقة بعد إغلاق الوعاء بإحكام . رشح واغسل الراسب ب 20 مل من الماء المحمض قليلاً بحمض الأزوت ثم أضاف 3 مل من مشعر شب الحديد الشادري ، وستل من محلول ثيوسيانات الأمونيوم 0.1 نظامي من الحمض حتى ظهور لونبني أحمر باهت ، فيكون كل 1 مل من محلول نترات الفضة 0.1 نظامي يكافئ 0.00535 غرام من كلور الأمونيوم .

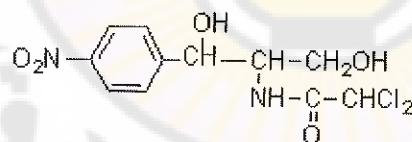
طريقة الحساب :

بفرض أن عامل التصحيح لمحلول نترات الفضة هو 0.99 ولثيوسيانات الأمونيوم تساوي 1 وأن المتصروف من محلول ثيوسيانات الأمونيوم هو 11 مل تكون النسبة المئوية لكلور الأمونيوم في الشراب هي :

$$\frac{[(25 \times 0.99) - (11 \times 1)] \times 0.00535 \times 100}{10} = 0.735\%$$

4-4-4 معايرة الكلورامفنكول وفقاً لطريقة فولهارد

المبدأ : تحرير الكلور الداخل في بنية الكلورامفنكول .



وذلك بتحريض المركب باستخدام فحمات الصوديوم والبوتاسيوم ثم معايرة الكلور الناتج .

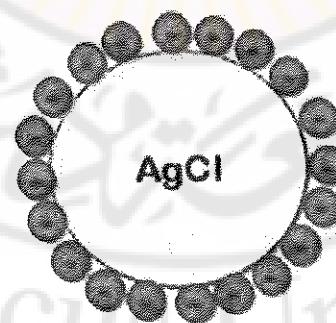
طريقة العمل :

يوضع 100 ملغ من الكلورامفنكول في جفنة بورسلان مع 700 ملغ من مزيج متساوٍ من فحمات البوتاسيوم والصوديوم الجافة، حيث تخلط معها، ثم تغطى بـ

700 ملغم أخرى من المزيج نفسه وتوضع الجفنة على النار حتى حدوث الانصهار ، وبعد التبريد يُحل المتصهور بحذر في 25 مل حمض آزوت ممدد ثم يغسل المحلول ثلاثة مرات بـ 10 مل ماء ويرشح في بالون معاير سعة 100 مل ثم يضاف 20 مل 0.1 نظامي من محلول نترات الفضة ويُكمَل لـ 100 مل بالماء ويرشح .
 يؤخذ 50 مل من الرشاحة ، ونعاير زيادة محلول نترات الفضة فيها وفقاً لطريقة فولهارد، وتحسب النتائج على أساس أن كل 0.1 مل من محلول نترات الفضة تكافئ 16.0157 ملغم من الكلورامفينوكول .

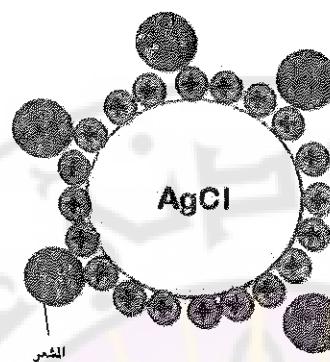
4-4-5 معايرة كلور الأمونيوم في شراب كلور الأمونيوم بطريقة فاجان Assay of NH_4Cl oral solution by Fajan s methods

بعد أن تعرفنا على طريقة فولهارد وطريقة مور في معايرات الترسيب بقى أن نتعرف على الطريقة الثالثة وهي طريقة فاجان، وهي طريقة معايرة مباشرة يستخدم فيها محلول نترات الفضة ولكنها تختلف عن طريقة مور في نوع المشعر المستخدم حيث يستخدم هنا مشعرات إدمساصية Adsorption indicator تكون عبارة عن حموض عضوية ضعيفة حيث يتم عند الوصول لنقطة التكافؤ ادمساص لآيون المشعر السالب على كاثيونات الفضة وعلى السطح الخارجي فقط وهذا يتم على مرحلتين، بالبداية يتشكل طبقة الادمساص الأولى حيث يكون الكلور فائضاً فيدمص على سطح الراسب (الشكل 12) مما يمنع شوارد المشعر السالبة من الإقتراب .



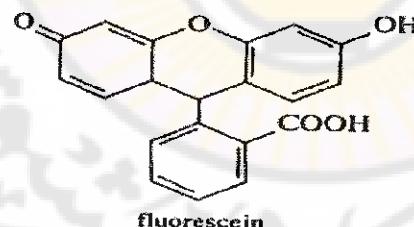
الشكل (13)

والمراحلة الثانية عند الوصول لنقطة التكافؤ وتجاوزها حيث تقلب الشحنة السطحية لمحببة مؤدية لامتصاص المشعر (الشكل 13)



الشكل (14)

حيث يرافق هذا الامتصاص تغير باللون ولابد من التدويره إلى ضرورة الابتعاد عن الحرارة عند إجراء هذه المعايرات لكي لا يتختز الراسب، ويفضل دائماً الراسب الغروي الذي يدمص المشعر بشكل ممتاز، الأمر الذي يعطي وضوحاً باللون أكثر وأفضل هذه المشعرات هو الفلوروسين
fluorescein



الذي يجب أن يكون بشكل أيوني fluorescein anion وفق المعادلات التالية:



والجدول التالي يوضح المشعرات المستخدمة بطريقة فاجان :

المشعر	المعايير	pH مجال الـ
Fluorescein	Cl- with Ag+	7-8
Dichlorofluorescein	Cl- with Ag+	4
Bromocresol green	SCN- with Ag+	4-5
Eosin	SCN-,I-,Br- with Ag+	2

بالعودة إلى مبدأ معايرة كلور الأمونيوم فهو معايرة مباشرة يشترط فيها أن يكون محلول الكلور معتملاً ويستخدم فيها مشعر ادمساصل هو الفلوروسين وفق التفاعل :



طريقة العمل :

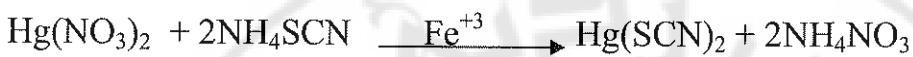
يوضع 10 مل من محلول كلور الأمونيوم في وعاء زجاجي مخروطي، وتمدد لـ 100 مل بالماء المقطر، ثم يضاف لها قطرات من المشعر المتألق (فلوروسين)، ثم يُستقل من محلول نترات الفضة مع التدوير، حتى ظهور لونبني مُحمر فيكون كل 1 مل من نترات الفضة 0.1 نظامي يكفي 0.00534 غرام من كلور الأمونيوم.

4-6-6 معايرة أكسيد الزئبق Assay of Mercury oxid

المبدأ :

من التطبيقات الأخرى للمعايرات بالترسيب ذكر معايرة أكسيد الزئبق التي تعتمد على المبدأ التالي :

يُعامل أكسيد الزئبق مع حمض الأزوت فتحصل على ملح مكافئ تماماً لـأكسيد الزئبق هو نترات الزئبق الذي يُعاير بمحلول قياسي من ثيوسيانات الأمونيوم باستخدام مشعر شب الحديد النشادي وفق المعادلات التالية :



طريقة العمل :

يحل 0.2 غرام من أكسيد الزئبق في 5 مل من حمض الأزوت (بمساعدة الحرارة) ثم نمدد لحوالي 100 مل بالماء المقطر ، ونعاير بمحلول ثيوسيانات الأمونيوم NH_4SCN 0.1 ن بعد إضافة 3 مل من محلول شب الحديد النشادي ونستمر بالمعايرة حتى ظهور لون أحمر واضح يثبت بعد الخض الشديد فيكون كل 1مل من ثيوسيانات الأمونيوم 0.1 نظامي يكافئ 0.01083 غرام من HgO وذلك لأن :



الفصل الخامس

معاييرة الأدوية بمقاييس المعقّدات

**Complexometric Titration of
drugs**



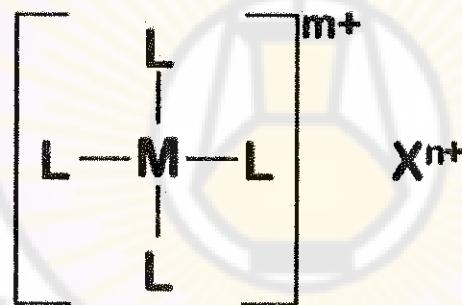
الفصل الخامس

معايير الأدوية بمقاييس المعقّدات

Complexometric Titration of drugs

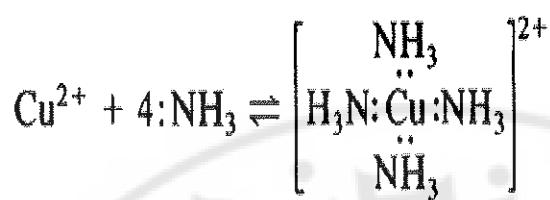
١-٥ : مدخل الى مقياس المعدات :

كثير من المعايرات التحليلية للمعادن تعتمد على تشكيل معدن ما بين هذا المعدن ومادة أخرى حيث يمكننا أن نستخدم هذا المعيار في المعيار ، فالشاردة المعدنية ثنائية أو ثلاثة التكافؤ تستطيع استقبال زوج إلكتروني من أي مادة تستطيع تقديم هذا الزوج ، والتي تسمى لواقي Ligand ومن ثم يكون الشكل العام للمعيار الناتج هو :

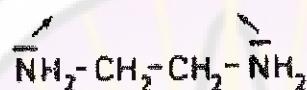


حيث L = اللواقيط ، M = المعدن ، X = الأيون المعاكس وبشكل عام فإن اللواقيط Ligand يمكن أن تكون أنيون أو كاثيون أو مادة معندة لها القدرة على تقديم زوج إلكتروني لتشكيل رابطة تساندية Covalent Coordination وكاملة على اللواقيط ذكر : الهالوجينات ، الكاربونيل ، النتروز ، الثيوكاربونيل ، الميركبات ، الحموض ، الهيدروكسيد ، الأمينات والأوكسيمات . وهذه الرابطة قد تكون :

-1 أحادية السن Monodentate مثل النشادر:

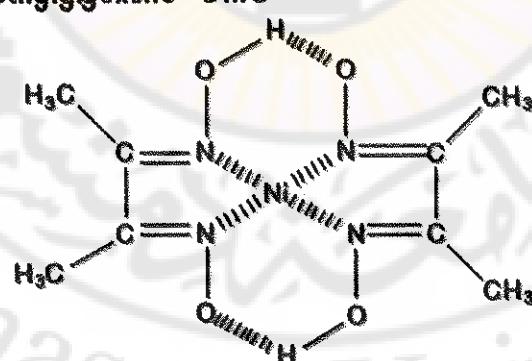


-2 ثنائية السن Bidentate مثل ألي ثيلين ثانوي الأمين

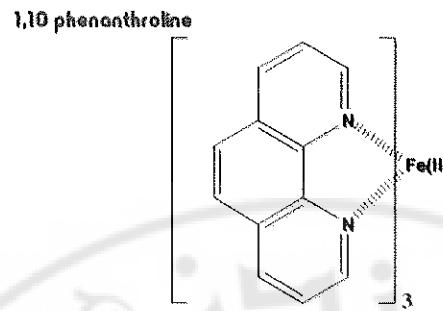


وذلك ثنائي ميثيل الغليكوسيم حيث يكون معقده مع النيكل على الشكل التالي :

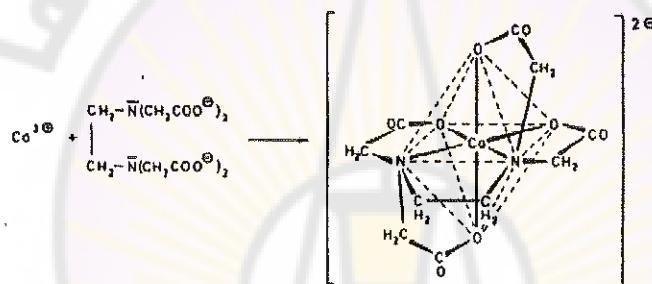
Dimethylglyoxime - DMG



وأيضاً 1-10- فينانترولين مع الحديد :



-3 متعدد الأسنان مثل ال EDTA مثل المعقّد مع الكالسيوم
كما يلي :

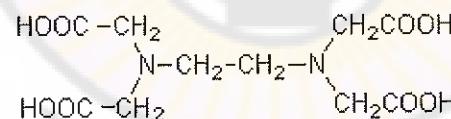


وفي الأحوال كلها وبشكل عام فإن هذه المعقّدات الناتجة يمكن أن تستخدم في إحدى ثلاثة أنواع من المعايرات التحليلية كما يلي :

- المعايرة الوزنية Gravimetry مثل معايرةnickel بتشكيل معقّد مع ثانوي . Ni/DMG
- المعايرة الطيفية الضوئية Spectrophotometry حيث يتم تشكيل معقّدات مع بعض المعادن للحصول على معقّدات ملونة يستفاد منها في المعايرات الضوئية، مثل تشكيل معقّد معدن/ثانوي ثيوكاربامات Dithiocarbamate.
- المعايرات الحجمية Titration وهي موضوعنا في هذا البحث حيث نستخدم فيها مركب ال EDTA .

تتضمن هذه المعايرات جميع الطرائق الحجمية التي تُستخدم فيها محلول الأيتيلين ثانوي الأمين رباعي حمض الخل Ethylenediaminetetraacetic acid ، حيث يُستخدم الملح ثانوي الصوديوم لهذا الحمض والذي يُرمز له بالرمز EDTA ، وذلك في معايرة مُحمل الأدوية التي تكون

عبارة عن معادن (فلزات) Metals أو تلك الأدوية التي تُشكل المعادن جزءاً أساسياً من بنيتها الكيميائية ، وذلك لأن مركب ال EDTA هو من المركبات التي يُطلق عليها اسم عامل استخلابي Chelating Agent يمتاز بميزات بقية العوامل الأخرى، بأنه قادر على تشكيل روابط تساندية Coordination bonds مع المعادن، لأن العوامل الاستخلابية تحتوي في بنيتها على مجموعات كيميائية قادرة على تشكيل هذه الروابط تسمى باللواقط Ligand، وذلك بناء على نظرية لويس التي تقول: إن الحمض هو القادر على اكتساب مزدوج إلكتروني وإن القاعدة هي القادر على إعطاء هذا المزدوج الإلكتروني، وبناءً عليه فإن أيونات المعادن الثانية والثلاثية الموجبة أي (الكاثيونات Cathions) هي حموض لويس، لأنها قادرة على استقبال زوج إلكتروني وأن مركب ال EDTA كغيره من المخلبيات هو قاعدة لويس لأنه يملك ذرات عدة يمكن لها أن تتخلى عن مزدوج إلكتروني مثل N و O.

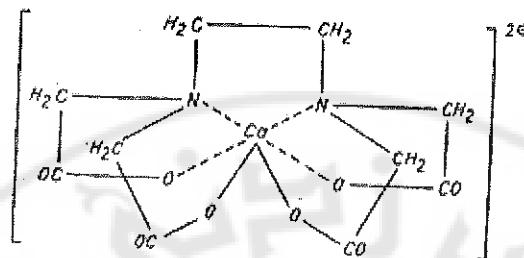


Ethylenediamintetraacetic acid

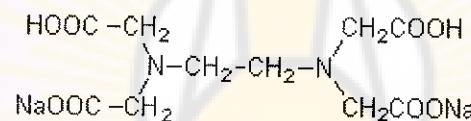
ويرمز عادة لهذا المركب في المعادلات الكيميائية بالرمز H_4Y ، ولكن جرت العادة في المجال الدوائي أن يستخدم الرمز EDTA .

والواقع إن مركب ال EDTA يكاد يكون أهم مركب يستخدم في الصيدلة لمعايرة الأدوية الحاوية على معادن(فلزات) لأنه قادر على تكوين 6 روابط تساندية (تسمى

مخالب) مع الكاثيونات الثنائية والثلاثية . فعلى سبيل المثال بحالة الكالسيوم نجد أن المعقد الذي يتشكل بين ال EDTA والكالسيوم يكون كما يلي :



وبشكل عام فإن هذه المعايرات طبقت لأول مرة عام 1945 من قبل شفارترن باخ Schwarzenbach حيث استخدمت عدة مركبات مخلبية لتحديد كمية المعادن ، أما في المجال الصيدلاني فإن المركب الوحيد الذي يستخدم في المعايرات الدوائية هو ال EDTA حيث يستخدم الملح ثانوي الصوديوم لهذا الحمض والذي يرمز له ب : $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$



وسنرمز له للتبسيط ب EDTA-2Na حيث يُشكّل هذا المركب مع المعادن بالوسط المائي معقد بنسبة 1 مول منه إلى 1 مول من المعادن بغض النظر عن تكافؤ المعادن فيما إذا كان ثنائياً أم ثلاثياً، لهذا فإن دساتير الأدوية تستخدم دائماً التركيز المولي في هذه المعايرات، وسنرمز للمعدن بشكل عام ب Me^{+n} ، ويجب أن ننتبه لتحضير محليل القياس بحيث يُعبر عنها بالتركيز المولي أيضاً .

مبدأ المعايرة :

إذا رمزنا للملح ثانوي الصوديوم ب EDTA-2Na وإلى الشاردة المعدنية الموجبة (الكاثيون) بالرمز Me^{+2} يكون مبدأ المعايرة وفق هذا التفاعل :



ويُعرف الملح ثائي الصوديوم لمركب الأيتيلين ثائي الأمين رباعي حمض الخل باسم الكومبلكسون (III) وله أسماء تجارية عديدة ، نذكر منها :

(Triplex ® , Plexochrom ® , Idranal ® ,Complexion ®)

أما نقطة النكافي فيتم تحديدها من خلال استخدام بعض المشعارات التي تتمتع بالخواص نفسها ، أي نستطيع أن نقوم ببناء معقدات مخلبية مع الكاثيونات ، حيث يأخذ هذا المشعر لوناً مغایرًا لللون الذي يأخذه فيما لو كان حراً ، كما يلي :



وذلك بفرض أن المشعر هو (INDH₂) .

وأهم ما يجب الانتباه إليه أثناء تطبيق هذه المعايرات هو الانتباه إلى أن قيمة قوة ثبات المركب (معقد-مشعر) أقل بكثير من قوة ثبات المركب (EDTA-Me)، وذلك لكي يتمكن مركب ال EDTA من إزاحة المعدن من المشعر .

ويُلخص الجدول (7) أهم المشعارات اللونية التي تُستخدم في مقياس المعقدات آخذين بعين الاعتبار أن مشعر الميروكسيد Murexid يُفيد في معايرة الكالسيوم بوجود المغنيزيوم حيث لا يعطي هذا المشعر لوناً مع هذا الأخير، ولكن يعطي لوناً أحمر وردياً مع الكالسيوم .

والواقع إن وجود أيونات الهيدروجين بكثرة بالوسط سوف يؤدي لإضعاف قوة ثبات المعقد ، لأن هذه الأيونات سوف تتنافس أيونات المعدن على الاتحاد مع ال EDTA ولهذا نجد أن الوسط الأساسي يعد وسلاً مناسباً جداً لهذه المعايرات ولهذا وجباً استخدام محلول دارئ Puffer Solution عند إجراء هذه المعايرات .

وفي الأحوال كلها نستطيع القول أن pH وسط المعايرة يتعلق بمدى ثبات المعقد المخلبي المعدني الناتج . فبالنسبة للكاثيونات التي لها درجة ثبات قليلة مثل المغزنيوم حيث درجة الثبات $Mg^{+2}, \log k = 8.7$ (فلابد من معايرتها إلا بالوسط القاعدي .

أما الكاثيونات التي لها درجة ثبات متوسطة مثل الزنك حيث درجة ثبات المعقد $Zn^{+2}, \log k = 16.5$ (فإن معايرتها تتم بوسط معتدل أو حمضي خفيف .

أما تلك التي لها درجة ثبات عالية مثل الحديد حيث درجة ثباتها $Fe^{+3}, \log k = 25.1$ (فإن معايرتها تتم بشكل ممتاز بوسط الحمضي القوي . ونورد هنا درجة ثبات $\log k$ (بعض الكاثيونات المتداولة صيدلانياً عند درجة 7 وعند درجة حرارة = 20 درجة مئوية .

$$K = \frac{\text{Me-EDTA}}{[\text{Me}^{+2}] [\text{EDTA}^{-2}]} \longrightarrow$$

Fe^{+3}	Hg^{+2}	Pb^{+2}	Zn^{+2}	Al^{+3}	Ca^{+2}	Mg^{+2}
Log k = 25.1	21.8	18.5	16.5	16.1	10.7	8.7

الجدول (7) أهم المشعرات المستخدمة في مقياس المعقدات

تغير اللون	pH قيمة الوسط	مجال الاستخدام	اسم المشر	
			بالإنكليزية	بالعربية
أحمر خمري - أزرق	>12	Ca	Calcon	الكلالكون
أحمر خمري - أزرق	10-12	Mg,Cd,pb,Zn Al,CO,Ni,Hg	Erochromblank-T or Mordantblank-II	أسود الأيروكروم T- أو أسود المورداند II
أزرق -رمادي	11.5-12.5	Ba,Ca,Hg,Mg Mn,Pb,Zn	Methylthymolblue	أزرق ميثيل التيمول
أحمر - بنفسجي - أصفر بنفسجي	12 - 12.5	Ca , Cu , Ni ,CO	Murexid	الموروكسيد
أحمر - أصفر ليموني	1-3 3-5 \approx 5 6	Bi , Se, pb, Cd, Hg, Co	Xylenol Orange	برتقالي الكريلينول
أزرق مخضر - أحمر - بنفسجي	\approx 4-7	Al , Zn, Ni, Pb , Bi	Dithizon	ديتیزون

وفي الأحوال كلها لابد للصيدلاني الذي يقوم بتطبيق هذه المعايرات من مراجعة طرائق اشتقاء منحنى المعايرة بال EDTA من كتب الكيمياء التحليلية المختلفة لكي يصبح أكثر فهماً لهذه المعايرات ، وحيث جرت العادة أن يرسم منحنى بين تركيز المعدن بعد كل إضافة من محلول ال EDTA وذلك بجعل محور

السينات لتبیان حجم محلول المضاف من ال EDTA مقدراً بالمیلیلیتر ومحور العینات للقيمة pM والتي تساوی إلى القيمة السالبة للوغاریتم تركیز المعدن.

$$pM = -\log [Me^{+2}]$$

2-5 أنماط المعايرات بالمعقدات (الكمبلاکسون)

1-2-5 المعايرة المباشرة Direct Titration

في المعايرة المباشرة يتم معايرة الكاثيونات المعدنية مباشرة بمحلول ال EDTA بعد تثیت درجة ال pH وسط المعايرة وإضافة المشعر المناسب وفق المخطط التالي :



2-2-5 المعايرة بالرجوع Back Titration

وتتم بإضافة كمية فائضة ومعلومة من محلول ال EDTA على محلول العينة المراد معايرتها ثم يُعاير الفائض من محلول ال EDTA باستخدام محلول معاير من الزنك أو المغنزیوم بوجود مشعر مناسب وفق المخطط التالي :



3-2-5 المعايرة بالإزاحة أو بالإحلال Substitution or displacement titration

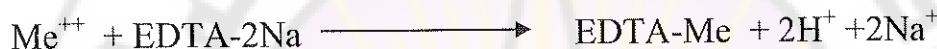
يتلخص مبدأ هذه الطريقة بأنه عندما نريد معايرة معدن ما في محلول ما فإننا نضيف محلول معقد المغنزیوم مع ال EDTA أو معقد الزنك مع ال EDTA حيث يُعاير هذا المغنزیوم مجددًا ، وتنتاز هذه الطريقة عن طريقة المعايرة بالرجوع بأننا نستخدم فيها محلول قیاس واحد وليس إثنين وفق المخطط التالي :



وهذا التفاعل ينراوح نحو اليمين دائمًا لكون أغلب المعادن تشكل مع ال EDTA مقدات أكثر ثباتاً من المغنزيوم ، ولهذا فإن أيونات المغنزيوم Mg^{++} التي تحررت يمكن معايرتها بسهولة باستخدام محلول EDTA ومشعر أسود الأieroکروم - T .

4-2-5 المعايرات الأساسية (القاعدية) Alkalimetric titration

تتم بإضافة كمية زائدة ومعلومة من محلول ال EDTA إلى محلول المعادن المراد معايرته حيث يتفاعل ملح ال EDTA مع المعادن محراراً أيونات الهيدروجين التي تكافىء أيونات المعادن الموجبة حيث تعاير بواسطة محلول عياري من محلول هيدروكسيد الصوديوم ، وفق المخطط التالي :



والواقع هناك أنماط أخرى من هذه المعايرات تقييد في معايرة قساوة المياه وكذلك في معايرة الأيونات المعدنية أحادية الشحنة بشكل غير مباشر ويمكن الرجوع إليها في كتب الكيمياء التحليلية المختلفة .

3-5 : ضبط تركيز محلول ال 0.05 EDTA مول / ل .

المبدأ : إن مادة ال EDTA ليست مادة عيارية ومن ثم فإن محلاليها ليست محلاليل قياسية ولا بد من ضبط تركيزها وحساب عامل تصحيحها ، حيث يستخدم لهذا الغرض محلول 0.05 مول من كلور الزنك وفق المخطط التالي :



طريقة العمل : يوضع 25 مل من محلول كلور الزنك ($ZnCl_2$) 0.05 مول في وعاء مخروطي ثم يضاف لها 5 مل من محلول وقاء مؤلف من مزيج من النشارد وكلور الأمونيوم المركز Strong ammonia ammonium Chloride حيث درجة ال pH = 10 ثم يضاف قطرتان من مشعر أسود الأieroکروم - T ويستدل

من محلول ال EDTA حتى يتغير اللون الوردي للون الأزرق . بعد ذلك تُعاد المعايرة ثلاثة مرات ويؤخذ وسطي القراءات ويحسب عامل التصحيح .

الحسابات :

بفرض أن المصروف كان 25.5 مل ، بهذه الحالة نحسب التركيز الفعلي لمحلول ال EDTA بالمولية فنجد :

$$25.5 \times M(EDTA) = 25 \times 0.05 \longrightarrow$$

$$M(EDTA) = 0.049$$

ومن ثم فإن عامل التصحيح يكون 0.98 .

4-5 : التطبيقات الصيدلانية لقياس المعقّدات :

لقد اعتمدت دساتير الأدوية المختلفة مقياس المعقّدات لمعاييره مجموعة كبيرة من المواد الدوائية والأسκال الصيدلانية التي يُشكّل الكاثيون المعدني أحد أهم ركائزها، وقد استخدمت دساتير الأدوية بشكل عام محلولاً قياسياً من ال EDTA بتركيز 0.1 مول، والجدول 8 يُلخص لنا مجمل المواد الدوائية الأولية والأسκال الصيدلانية التي تُعَاير بهذا المقياس والتي قمنا بإحصائها من الدستور البريطاني والدستور الألماني .

الجدول (8) المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس المقدادات

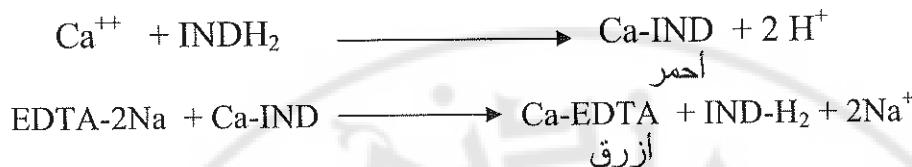
دستورياً :

اسم المادة أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه	المشعر المستخدم	الميليمكافىء (غ) Meq
أولاً - المواد الدوائية			
Alum	0.1 M EDTA	Dithizone	0.04744
Aluminium Glycinate	0.05 M EDTA	Dithizone	0.002549
Dried Aluminium hydroxide	0.1M EDTA	Dithizone	0.005098
Dried Aluminium Phosphate	0.5 M EDTA	Dithizone	0.006098
Aluminium Sulphate	0.1 M EDTA	Dithizone	0.01711
Bismuth sub carbonate	0.1 M EDTA	Xylenol Orange	0.0209
Calcium acetate	0.1 M EDTA	Methylthymolblue	0.01582
Calcium carbonat	0.1 M EDTA	Calcon	0.01001
Calcium Chloride	0.1 M EDTA	Calcon	0.01470
Calcium Gluconate	0.1 M EDTA	Calcon	0.04304
Calcium lactatepenthydrate	0.1 M EDTA	Calcon	0.02182
Disodium Eddetate	0.1 M Lead II nitrate	Xylenol Orange	0.03722
Magnesium Acetate	0.1 M EDTA	Mordant blank	0.02145
Hevey magnesium carbonate	0.1 M EDTA	Mordant blank	0.004030
Light magnesium carbonate	0.1 M EDTA	Mordant blank	0.004030
Magnesium Chloride	0.1 M EDTA	Mordant blank	0.02032
Heavy magnesium Oxide	0.1 M EDTA	Mordant blank	0.00403
Magnesium sterate	0.1M EDTA	Mordant blank	0.002431
Magnesium Sulphate	0.1M EDTA	Mordant blank	0.01204
Zinc Chloride	0.1 M EDTA	Xylenol Orange	0.0363
Zinc stearate	0.1 M EDTA	Xylenol Orange	0.00654

Zinc Siphate	0.1 M EDTA	Xylenol Orange	0.02875
ثانياً- الأشكال الصيدلانية			
Aluminium acetate,Ear drops	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.001349
Aluminium hydroxid ,Oral suspension	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.002549
Aluminium Phosphate,Oral Suspension	0.05M EDTA	Dithizone	0.06098
Aluminium hydroxid Tablets	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.002549
Aromatic Magnesium Carbonate,(Mixture,Ora l Suspension	0.05M EDTA	Mordant black II	0.001215
Calcium Gluconate injection	0.05M EDTA	Calcon	0.00400
Calcium Gluconate Tablet	0.05M EDTA	Calcon	0.0242
Calcium Lactate Tablets	0.05M EDTA	Calcon	0.01541
Compound Aluminium Paste	0.05M EDTA	Dithizone	0.004068
Compound Magnesium Trisilicate,Oral Powder	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.02242
Effervescent Calcium Gloconate,Tablete	0.05M EDTA	Calcon	0.02152
Hexachlorophane dusting powder	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.004068
Magnesium Sulphate(Mixture,Oral Suspensiom	0.05M EDTA	Erochromblack-T	0.001232
Sodium Calciumedetate , I.V inj.	0.05M EDTA	Xylenol Orange	0.01871
Zinc Sulphate, Eye drops	0.05M EDTA	Mordant black II	0.002875
Zinc Sulphate Lotion	0.05M EDTA	Mordant black II	0.01438

1-4-5 مضغوطات لاكتات الكالسيوم 500 ملг Calcium lactate Tablets 500 mg

مبدأ المعايرة : معايرة مباشرة بمقاييس المعقّدات
Complexometric Titration
باستخدام مشعر الكالكون وفق المخطط التالي :



طريقة العمل: توزن وتسحق 20 مضغوطة، ثم يؤخذ ما يكفيه 350 ملء من لبنات الكالسيوم وتوضع في دورق زجاجي مخروطي، ويضاف لها 150 مل من الماء المقطر و 2 مل من محلول حمض كلور الماء 3 نظامي، ثم تحضن لمدة 5 دقائق، وبعدها يضاف 15 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 1 نظامي و 300 ملء من مشعر الكالكون (1% مع كلور الصوديوم) ثم نعير بمحلول إيبيدات الصوديوم 0.05 مول حتى الوصول للون الأزرق، فيكون كل 1 مل من محلول ال EDTA يكافئ 0.01541 غرام من لاكتات الكالسيوم .

طريقة الحساب:

بفرض أن عامل التصحيح لمحلول الإيدات هو 0.98، وأن المتصروف لنهاية المعايرة هو 22.8 مل فيكون :

$$C \% = \frac{22.8 \times 0.98 \times 0.01541 \times 100}{0.35} = 98.38 \% \text{ w/v}$$

2-4-5 مضغوطات هيدروكسيد الألمنيوم Aluminium hydroxid Tablets

مبدأ المعايرة : معايرة بالرجوع بمقاييس المعقّدات تتم بإضافة كمية معلومة التركيز ومحددة الحجم وزائدة من محلول الإيدات، حيث يتفاعل قسم من هذا محلول مع

الألمنيوم والقسم الفائض تتم معايرته بمحلول الرصاص بوجود مشعر برتقالي الكزيلينول وفق المخطط التالي :



طريقة العمل :

تزن 20 مضغوطة بدقة ثم تُسحق سحقاً لطيفاً متقدسين الاحتاك الحراري وبعد ذلك يُنقل مايكافىء 0.4 غرام من المادة الفعالة إلى بالون معاير سعة 100 مل ويضاف لها 3 مل ماء و 3 مل حمض كلور الماء المركز ثم تحل المادة بالاستعانة بحمام مائي بعد ذلك تبرد للدرجة 20 مئوية وتمدد لـ 100 مل بالماء المقطر .

يؤخذ 20 مل من هذا محلول وتوضع في وعاء زجاجي مخروطي، ويضاف لها 40 مل من محلول الإيديدات 0.05 مول، و 80 مل ماء مقطر، وثلاث قطرات من مشعر أحمر الميثيل، ثم يضاف محلول ماءات الصوديوم 1 مول قطرة فقرة حتى يتم تعديل الوسط (ينقلب اللون من الأحمر للأصفر) ثم يُسخن على حمام مائي لمدة نصف ساعة، وبعد التبريد يضاف 3 غرام من مادة الهكسامين Hexamin و 0.5 مل من مشعر برتقالي الكزيلينول Xylenol Orange ثم يُستخلص من محلول نترات الرصاص 0.05 مول Lead II nitrate وذلك حتى تحول اللون من الأصفر للأحمر الأرجواني، فيكون كل 1 مل من محلول الإيديدات 0.05 مول يكافىء 0.002549 غرام من المادة الفعالة .

الحسابات :

بفرض أن المصروف هو 8 مل وأن عامل التصحيح هو الواحد، تكون النسبة المئوية لمحتوى المادة الفعالة بالمضغوطة :

$$C \% = \left[\frac{(40-8) \times 0.002549 \times 100}{0.4} \right] \times 5 = 101.96$$

الفصل السادس

**معاييرة الأدوية بمقاييس
الأكسدة والرجاع (الاختزال)**

Redox – drug – Titration



الفصل السادس

معايير الأدوية بمقاييس الأكسدة والإرجاع (الاختزال)

Redox-drug –Titration

1-6 مدخل لمعاييرات الأكسدة والإرجاع

إن مبدأ المعايرات التي تعتمد على معايرات الأكسدة والإرجاع يشابه مبدأ المعايرات الحجمية بالحمض والأساس (القاعدة)، إذ يشتمل على تحديد تركيز محلول مؤكسد (أو مرجع) مضافاً بمقادير مكافئة لمحلول مرجع (أو مؤكسد) معروف التركيز. ويتم حساب النتائج أيضاً استناداً للعلاقة المستخدمة بمقاييس الحمض والأساس :

$$C_1 V_1 = C_2 V_2$$

فيجب إذن تحديد نقطة التكافؤ بدقة، وهذا لا يتم إلاّ بحالة كون التفاعل تماماً، ومن ثم فإن ما نفهمه تحت عنوان معايرات الأكسدة والإرجاع إنها طرائق تحليلية للمعايرة الحجمية أساسها تفاعل أكسدة وإرجاع ، حيث يتم تحديد نقطة التكافؤ إما بالمشعرات اللونية (البصرية) أو من خلال قياس فرق الكمون بواسطة إلكترود ملائم باستخدام مقاييس الكمون ومن ثم إنشاء منحني معايرة كمونية .

وباعتبار أن التفاعل الذي نعتمد عليه في هذه المعايرة هو تفاعل أكسدة أو تفاعل إرجاع وبما أن الأكسدة هي خسارة للإلكترونات كما يوضح التفاعل التالي :

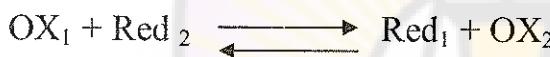


وبما أن الإرجاع هو ربح للإلكترونات كما يوضح التفاعل التالي :



فإنه في تفاعل الأكسدة والإرجاع يكون عدد الإلكترونات التي يخسرها الجسم الذي تأكسد مساوٍ لعدد الإلكترونات التي يكسبها الجسم الذي أرجع وهذا يعني أن تفاعلات الأكسدة والإرجاع يصاحبها تغير في رقم الأكسدة Oxidation number للعناصر المتفاعلة وأن عملية الأكسدة مترافقه مع عملية الإرجاع حيث أنه لا يوجد أكسدة دون إرجاع ولا إرجاع دون أكسدة .

وأما الوزن المكافئ للمادة الدوائية فيكون بهذه الحالة هو الوزن الجزيئي لهذه المادة مقسوماً على عدد الإلكترونات المتبادلة بين المادة المؤكسدة والمرجعة .
والواقع إن منحنيات المعايرة لهذا النمط من المعايرات تكون ذات مغزى فقط بالنسبة لتفاعلات الأكسدة والإختزال البسيطة التي تكون من النمط :



حيث تكون علاقة نرنست الشهيرة :

$$E = E^{\circ} + \frac{0.059}{n} \log \frac{C_{ox}}{C_{red}}$$

حيث :

$$\text{كمون (جهد) نصف التفاعل} = E$$

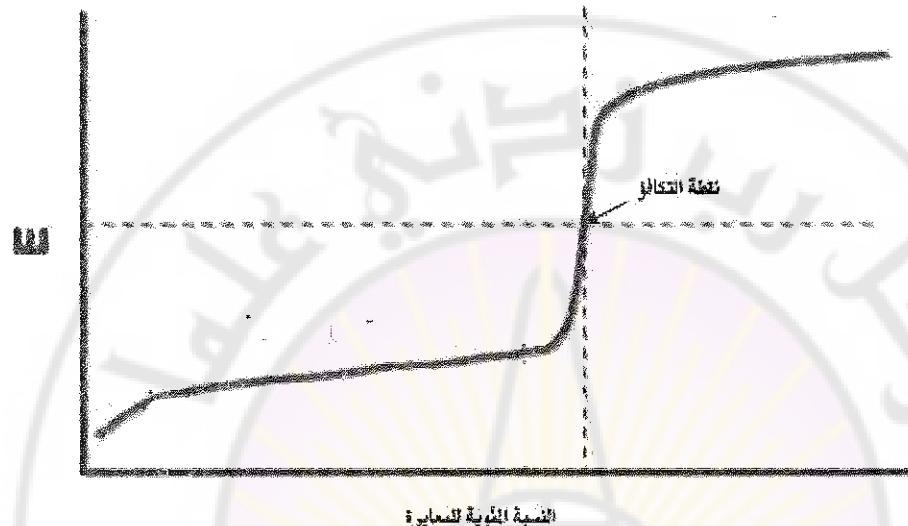
$$\text{الكمون النظامي لنصف التفاعل الحاصل عند القطب} = E^{\circ}$$

$$\text{عدد الإلكترونات المتبادلة} = n$$

$$\text{التركيز المولي للشكل المؤكسد} = C_{ox}$$

$$\text{التركيز المولي للشكل المرجع} = C_{red}$$

هي أساس حساب النقاط الالزام لرسم المنحني، حيث تُحمل نقاط فرق الكمون (فرق الجهد) على محور العينات، والتركيز (أو نسبة الأكسدة) على محور السينات (الشكل 14) .



الشكل (14) : مخطط معايرة الأكسدة والإرجاع

والواقع يُعبَّر على هذه المعايرات بطْوِهَا إذا ما قورنت مع غيرها من التفاعلات مثل الحمض والقاعدة أو المعقّدات، ولهذا غالباً ما يُلجأ لتسريع هذه التفاعلات إما من خلال استخدام الحرارة، أو من خلال استخدام عوامل منشطة للتفاعل Catalyst ، أو عدم اللجوء للمعايرات المباشرة .

6-2 المشعرات اللونية في مقياس الأكسدة والإرجاع Redox – Visual indicators

وهي عبارة عن مركبات عضوية ملونة أو غير ملونة، إنما يتغير لونها أو تفقد من خلال أكسدتها أو إرجاعها، وتقسم هذه المشعرات لثلاثة أنواع هي :

1- المشعرات الداخلية Internal indicator

حيث يكون الشكل المؤكسد من المزدوجة ملوناً والشكل المرجع غير ملون ،
معنی آخر إذا كان لون محلول القياسي مميزاً فيمكننا الاعتماد عليه بالكشف عن
نقطة نهاية المعايرة ، وخير مثال على ذلك محلول برمغنتات البوتاسيوم $KMnO_4$

حيث يكون هذا محلول بلون بنفسجي ويتحول بعد إرجاعه إلى عديم اللون .



2- المشعرات الخارجية External indicator

هي مركبات كيميائية عضوية يكون لون شكلها المؤكسد مغايراً للون شكلها
المرجع ومن ثم فعندما نضعها بوسط المعايرة فإن لونها يتغير حسب كمون وسط
التفاعل، ويتم اختيار هذه المشعرات عادة حيث يكون مجال تغير لونها مطابقاً لكمون
نقطة التكافؤ، وهي إما أن تكون مشعرات ذات لون واحد، أي أن شكلها المرجع
عديم اللون، وشكلها المؤكسد ملوناً، ومثال ذلك زرقة الميثيلين Methylen blue ،
ثنائي فينيل أمين Diphenylamin ... وغيرها، وهناك مشعرات يكون لها لون
بالة الأكسدة مختلف عن اللون الذي تأخذه بحالة الإرجاع ومثال ذلك الفيروئين
Ferroin وهو 1,10 – phenanthrdine iron (II)

3- مواد تلعب دور المشعر

وهي عبارة عن مواد لا تخضع لعملية الأكسدة ولا لعملية الإرجاع ولكنها
تمتاز بأنها تتفاعل مع أحد المواد الدالة بالتفاعل تفاعلاً فيزيائياً قابلاً للعكس،
معطيةً لوناً مميزاً، وخير مثال على ذلك النشاء Starch الذي يتفاعل مع اليود I_2
تفاعلاً فيزيائياً معطياً معقداً بلون أزرق، ولهذا جرت العادة أن يستخدم النشاء
كمشعر في المعايرات التي يتحرر فيها اليود. وهناك أيضاً شاردة الثيوسيانات
 SCN^- التي تشكل مع الحديد الثلاثي معقداً بلون أحمر، لذا تُستخدم كمشعر في
المعايرات الحديد، وأخيراً نذكر أن الكلوروفورم الذي يستخدم كمشعر بشكل خاص

في المعايرة بالليودات حيث يتميز الكلوروفورم بقدرته على إظهار اللون للبيود المؤكسد I^- بشكل جيد ، والجدول (9) يرينا قائمة بمشعرات الأكسدة والإرجاع اللونية .

الجدول (9) مشعرات الأكسدة والإرجاع Redox – indicators الدستورية

$E^\circ, (V)$	اللون		اسم المشعر (الدليل) بالإنكليزية	بالعربية
	الشكل المرجع	الشكل المؤكسد		
+ 0.53	عديم اللون	أزرق	Methylene blue	زرقة الميثيلين
- 0.32	عديم اللون	أحمر	Neutral red	الأحمر المعتدل
+ 0.18	عديم اللون	أزرق تحت $9 = pH$ وأحمر عند قيمة أعلى من 9	Thymolindophenol	تيمول أندوفينول
+ 0.23	عديم اللون	أزرق تحت $8.5 = pH$ وأحمر عند قيمة أعلى من 8.5	Dichlorphenolindophenol	ثنائي كلورفينول أندوفينول
+ 0.21	عديم اللون	أزرق تحت $8.5 pH$ وأحمر عند قيمة أعلى من 8.5	Cresolindophenol	كريزول أندوفينول
+ 0.83	عديم اللون	أزرق	Diphenylsulfonacid	ثنائي فينيل حمض السلفون (ملح الصودي)
1.08	أحمر غامق	أزرق	Ferroin	الفيروئين
1.25	أحمر	أزرق خفيف	Nitroferroin	نتروفيروئين

0.76	عدم اللون	بنفسجي	Diphenylamine	ثنائي فينيل أمين
0.36	عدم اللون	أزرق	Indigotetrasulfonate	رباعي سلفونات انديكو
0.84	عدم اللون	أحمر	Diphenyaminesulfonacid	ثنائي ميثيل أمين حمض السلفون
0.97		أحمر	2,2-bipyridine iron (II) Sulphate	ثنائي بيريدين كبريتات الحديدي
-0.29	عدم اللون	أحمر	Safranine-T	سافرانين T
+0.06	عدم اللون	بنفسجي	Thionine	ثيونين

3-6 التطبيقات العملية لقياس الأكسدة والإرجاع

1-3-6 مقياس البرمنغات Potassium Permanganate Titration

1-3-6-1 مدخل لمقياس البرمنغات :

يشمل هذا المقياس طرائق المعايرات الدوائية الحجمية التي يُستخدم فيها محلول برمنغات البوتاسيوم ك محلول قياس، حيث أن مادة برمنغات البوتاسيوم تعد من المواد المؤكسدة القوية، حيث تُرجع عملياً بالوسط الحمضي الشديد إلى مرحلة ملح المنغنيز الثنائي، ويكون عدد الإلكترونات المتبادلة هو 5 بينما تُرجع بالوسط الأساسية أو المعتمد إلى مرحلة أكسيد المنغنيز، حيث يكون عدد الإلكترونات المتبادلة هو 3 وهذا دليل على أن شرط إجراء المعايرة باستخدام هذا المقياس هو درجة pH الحمضية حيث إن هذه الأخيرة تلعب دوراً أساسياً بعدم إتمام التفاعل، والمعادلات التالية لنصف التفاعل توضح هذا الأمر :

أ- الوسط الحمضي :



بـ - وسط معتدل :



جـ - وسط أساسي :



إن الوسط الحمضي هو الشكل الغالب للاستخدام في المعايرات حيث يستخدم لزيادة حموضة الوسط حمض الكبريت أو حمض الفوسفور ، أما حمض كلور الماء فلا يمكننا استخدامه وذلك لأن مادة برمونغات البوتاسيوم تؤكسد أيونات الكلور إلى كلور غازي كما يلي :



إضافة لاستحالة استخدامه في معايرة الحديد ، لأن الحديد يساعد على عملية أكسدة الكلور الشاردي (الأيوني) إلى كلور غازي بواسطة البرمنغات .

وإن أهم ما يميز هذا المقياس هو أننا لانحتاج لاستخدام مشعر خارجي وذلك لأن محلول البرمنغات نفسه يلعب دور المشعر حيث إن هذا محلول يأخذ اللون البنفسجي عادة الذي سرعان ما يفقده عند إرجاعه ، وبناء على هذه الحقيقة نستطيع تحديد نقطة نهاية المعايرة . أما أهم سيئة لمحلول برمونغات البوتاسيوم فهو سرعة تخرّب مادة برمونغات البوتاسيوم الذي يتجلّى بتشكيل أكسيد المنغنيز MnO_2 ولهذا فهو يحتاج دائمًا لعملية ضبط ، ومهما يكن فإن مادة برمونغات البوتاسيوم ليست مادة عيارية أولية ، ولهذا فإن محلاليها يجب أن تُضبط ، حيث يستخدم لهذه الغاية محلول حمض الحماض Oxalic acid حيث يتم تسخين محلول برمونغات البوتاسيوم لعدة ساعات على حمام مائي عند تحضيرها ثم يترك لفترة لكي تتم أكسدة كافة الشوائب الموجودة بالمحلول ، وبعد ذلك يُرشح للتخلص من مادة ثاني أكسيد المنغنيز التي

تساهم في عدم ثبات المحلول ، وبعد ذلك يتم ضبط المحلول باستخدام حمض
الحماس وفق التفاعل التالي (عند درجة 80 مئوية) :



كما يمكننا ضبط المحلول بمواد أخرى مثل معدن الحديد النقي الذي يحل في
حمض ويرجع إلى الحديد الثنائي . كما يمكن استخدام مادة كبريتات الحديد الشادرية
 $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$. KIO_3

لهذا المقياس تطبيقات عديدة في المجال الصيدلاني ، وأما تطبيقاته في مجال
معاييرة الأدوية والأسκال الصيدلانية فهي محدودة نوعاً ما ، وقد قمنا بإحصاء هذه
الأدوية التي تُعاير بهذا المقياس في كل من الدستور البريطاني والدستور الألماني
وأدرجناها بالجدول رقم (10) .

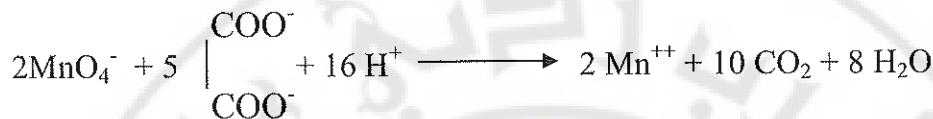
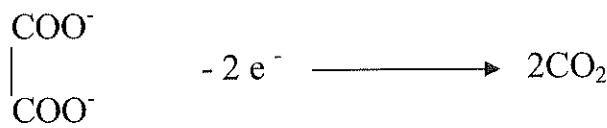
الجدول (10) الأدوية التي تُعاير بمقاييس البرمنغمان دستوريًا :

اسم المادة الدوائية	محلول القياس وتركيزه (N)	الملييمكافىء (غ) (Eq)
Hydrogen Peroxide Solution	0.02 KMNO4	0.0017 gram Or 0.56 ml (O_2)
Sodium Perborate	0.02 KMnO4	0.00769
Ferrous Sulphate	0.1 KMnO4	0.0278
Calcium Lactate Pentahydrate	0.1 KMnO4	0.01542
Aluminium Powder	0.02 KMnO4	0.0008994

3-1-2- ضبط تركيز محلول برمونغمان البوتاسيوم 0.1 ن

Standardization of 0.1 N KMnO_4 Solution

بعد أن يحضر محلول البرمنغمان فإن عملية ضبط تركيزه تتم باستخدام
محلول معاير أولي من حمض الحماس وفق المعادلات التالية :



طريقة العمل :

يُنقل 20 مل من محلول حمض الحمض 0.1 ن إلى وعاء زجاجي مخروطي، ثم يضاف 5 مل من حمض الكربونيك المركب، ونسخن حتى الدرجة 80 مئوية، وبعدها نُستَّل من محلول برمغنتات البوتاسيوم 0.1 ن حتى ظهور لون وردي خفيف يثبت لمدة 30 ثانية بعد المزج ، حيث نقرأ النتائج ثلاثة مرات، ونحسب عامل التصحيح للمحلول .

3-1-3-6 معاليرة كبريتات الحديد

تُوكسد برمغنتات البوتاسيوم الحديد الثنائي إلى حديد ثلاثي كما يلي :



طريقة العمل :

انقل 0.5 غرام من بودرة كبريتات الحديد (موزونة بدقة) إلى وعاء زجاجي مخروطي، ثم أضف 25 مل من حمض الكبريت الممدد وحرك المحلول حتى تتحل المادة، ثم سُتل من محلول برمنغنات البوتاسيوم 0.1 ن حتى يظهر لون أحمر وردي .

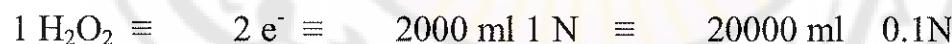
تُقرأ النتائج ثلاثة مرات، ثم يؤخذ وسطي القراءة، ونحسب النسبة المئوية على أساس أن كل 1 مل من محلول القياس يكافئ 0.0278 كبريتات الحديد .

$$C\% = \frac{Vs \times F \times 0.0278 \times 100}{0.5}$$

4-1-3-6 معايرة الماء الأكسجيني

Determination of hydrogen peroxide (H_2O_2)

المبدأ :



طريقة العمل :

ينقل 25 مل من محلول الماء الأكسجيني إلى وعاء زجاجي مخروطي ثم يمدد لـ 100 مل من الماء المقطر ويضاف له 20 مل من حمض الكبريت الممدد بنسبة 5/1 ثم يُستدل من محلول برمنغنات البوتاسيوم 0.1 ن بالبرودة حتى يظهر لون وردي .

نقرأ النتائج ثلاثة مرات وتحسب النسبة المئوية على أساس أن كل 1 مل من محلول القياس يكافئ 0.001702 غرام من الماء الأكسجيني .

طريقة الحساب :

1- حساب النسبة المئوية للماء الأكسجيني :

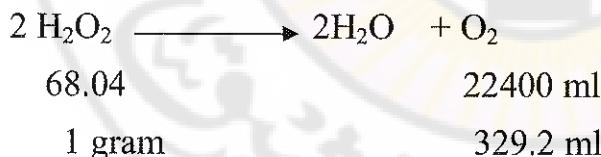
$$C \% = \frac{Vs \times F \times Meq \times 100}{Vt}$$

$$C \% = \frac{Vs \times F \times 0.001702 \times 100}{25}$$

2- تحديد القوة الحجمية للماء الأكسجيني

Determine of volume strength

إن القوة الحجمية للماء الأكسجيني هي عدد ميليلترات الأكسجين التي يمكن الحصول عليها بدرجة الحرارة والضغط العادي وذلك عندما يتفكك 1 مل من محلول ، وبما أن تفكك 1 مل من الماء الأكسجيني يتم كما يلي :



لذلك فإن القوة الحجمية للماء الأكسجيني تُحسب من العلاقة :

التركيز المئوي بالغرام X 329.3

القوة الحجمية (مل) =

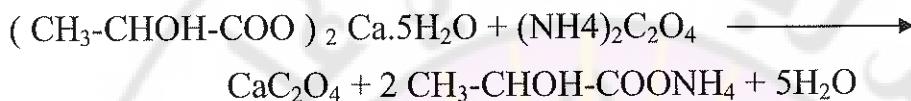
100

5-1-3-6 معايرة لاكتات الكالسيوم

Assay of Calcium Lactate

المبدأ :

يُحل الملح المطلوب معايرته في محل مناسب، بحيث نستطيع ترسيبه على شكل حماضات ضعيفة الانحلال، حيث يفصل الراسب عندها بالترشيح، ثم يُغسل الفائض من الحماضات الذائبة وبعدها تُحرق بحمض الكبريت فيتتحرر حمض الحماض الذي يعاير ببرمنغنات البوتاسيوم وفق المعادلات التالية :



طريقة العمل :

ضع 0.5 غرام من المادة موزونة بدقة في بيشر ثم أضف 100 مل من الماء، و3 مل من حمض كلور الماء المركز، ثم أضف بضع قطرات من أحمر الميثيل، واجعل محلول قلوييا خفيفا بإضافة محلول الأمونيوم الممدد.

سخن محلول حتى الغليان ببطء ومع التحريك المستمر ثم أضف 30 مل من محلول ساخن من حماضات الأمونيوم حتى يكتمل الترسيب .

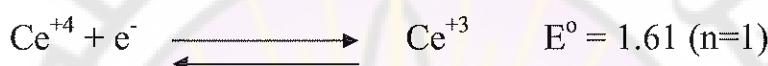
سخن على حمام مائي غالٍ لمدة ساعة حتى يتجمع الراسب، ثم رشح كمياً، وأغسل الراسب بكمية قليلة من الماء البارد، ثم اتفب ورقة الترشيح بإستخدام قضيب زجاجي وأغسل الراسب الكلي بقليل من الماء الساخن، ثم أضف للرشاحة كمية صغيرة من حمض الكبريت (8:1) ومدد لـ 100 مل بالماء ثم سخن للدرجة 70 مئوية وعاير بمحلول برمغنات البوتاسيوم 0.1 ن .

نحسب النسبة المئوية على أساس أن كل 1 مل من محلول برمغنانات البوتاسيوم يكافئ 0.01542 غرام من لبنة الكالسيوم .

2-3-6 المعايرات بأملاح السيريوم Titration

1-2-3-6 مدخل لمقياس السيريوم :

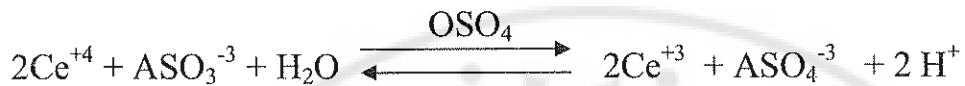
تعتمد المعايرات الدوائية التي تتطوّي تحت هذا المقياس على استخدام محليل أملاح السيريوم رباعية التكافؤ كمادة مؤكسدة حيث يتم إرجاع السيريوم الرباعي الملون إلى السيريوم الثلاثي عديم اللون وفق المعادلة :



ويعد السيريوم الرباعي من المؤكسدات القوية التي تعادل تقريباً قوة أكسدة البرمنغنانات بالوسط الحمضي حيث يمكن استخدامها بالمعاييرات التي تُستخدم فيها هذه الأخيرة. وليس هذا فقط وإنما تمتاز عن البرمنغنانات بميزات عديدة تجعلها أفضل بكثير من البرمنغنانات فمحليل السيريوم الثابتة لفترة طويلة من الزمن لا تخرب كما يمكن غلي هذا محلول بحال وجود كمية كافية من حمض الكبريت دون أن يتغير تركيب السيريوم، إضافة لإمكانية تحميض الوسط بحمض كلور الماء وعدم تشكيل نواتج وسيطية لدى إرجاع السيريوم، كما هو الحال في البرمنغنانات حيث يُرجع السيريوم مباشرة إلى سيريوم ثلاثي، حتى أنه يمكن الإستغناء عن استخدام المشعر الخارجي في معايرات السيريوم، إلا أن دسائير الأدوية تتصرّح باستخدام مشعر الفيروئين الذي يتغيّر لونه من الأحمر البرتقالي للأزرق الفاتح ، وهذا المشعر ثابت في درجات pH تتراوح ما بين 2.5 - 9 .

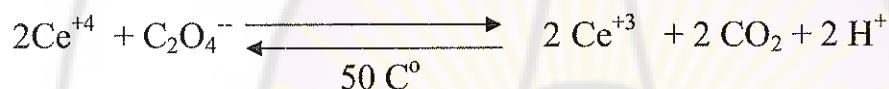
ويحضر محلول السيريوم إما من كبريتات السيريوم والأمونيوم $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{SO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ المعتمد من دسائير الأدوية، علمًا أنه يمكن استخدام محلول نترات السيريوم والأمونيوم أيضًا

$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ، وبكل الأحوال سواء استخدمنا الملح الأول أم الملح الثاني فإن المحلول الناتج لا يكون مطحولاً معايراً أولياً ولابد من إجراء عملية ضبط له حيث تنصح دساتير الأدوية باستخدام محلول أكسيد الزرنيخ الثلاثي وفق المعادلة :



حيث يستخدم في هذا التفاعل كما هو واضح من المعادلة مادة أكسيد الأوزميوم كعامل مسرع للتفاعل .

كما يمكننا استخدام حماسفات الصوديوم لضبط تركيز محليل السيرريوم كما يلي :



والواقع إن ميزات مقياس السيرريوم هذه جعلت تطبيقاته الصيدلانية في مجال معايرة الأدوية والأشكال الصيدلانية أوسع من مقياس فوق المنغنات حيث يلخص لنا الجدول (11) مجمل المواد والأشكال الصيدلانية التي أحصيناها من الدستور البريطاني والألماني والتي تعانى بهذا المقياس .

الجدول (11) المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس السيريوم دستوريًا .

اسم المادة أو الشكل الصيدلاني	تركيز محلول كبريتات السيريوم والأمونيوم	المشعر المستخدم	المليمكافي (غ) Meq
أولاً- المواد الدوائية			
Ferrous fumarate	0.1 M	Ferroin	0.01699
Ferrous Gluconate	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Succinate	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Sulphate	0.1 M	Ferroin	0.02780
Menadiol Sodium Phosphate	0.1 M	Ferroin	0.004221
Menadione (Vit.K ₃)	0.1 M	Ferroin	0.00861
Paracetamol	0.1 M	Ferroin	0.007560
Titanium dioxide	0.1 M	Ferroin	-
ثانياً- الأشكال الصيدلانية			
Ascorbic acid Tablets	0.1 M	Ferroin	0.008806
Ferrous Farmate Tablets	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Gluconate Tablets	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Succinate Tablets	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Sulphate Tablets	0.1 M	Ferroin	0.005585
Ferrous Succinate Capsules	0.1 M	Ferroin	0.00585
Iron dextrin injection	0.1 M	Ferroin	0.012698
Iron Sorbitol injection	0.1 M	Ferroin	0.005585

2-3-2- معايرة مضغوطات فيتامين (C)

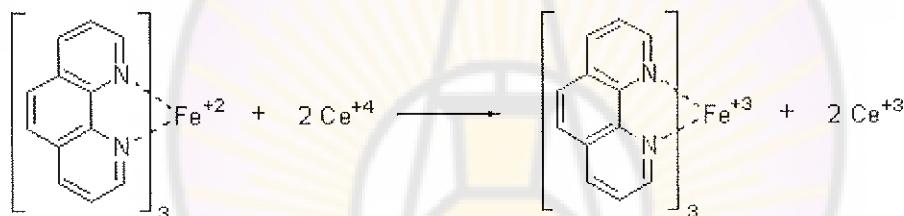
Assay of Ascorbic acid Tablets (vit.C)

المبدأ :

المعايرة مباشرة بمقاييس السيريوم وبوجود مشعر الفيروئين وفق المعادلات التالية :



فيتامين C



(Ferroin)
لون أحمر

(Ferroin)
لون أزرق

طريقة العمل :

نُوزن 20 مضغوطة وتسحق جيداً، ثم يؤخذ ما يكافئ 0.15 غرام من فيتامين C وتحل في مزيج مؤلف من 30 مل ماء و 20 مل حمض الكبريت 1 مول، ونُعایر بمحلول كبريتات الأمونيوم والسيريوم الرباعية 0.1 مول وباستخدام مشعر الفيروئين حتى تتحول اللون من الأحمر للأزرق .

تُعاد العملية ثلاثة مرات ويؤخذ الوسطي للمصروف ونحسب النسبة المئوية لفيتامين C في المضغوطة .
طريقة الحساب :



بفرض أن ما صُرف من محلول السيريوم هو 16.8 مل وأن عامل التصحيف هو 1.03 ، تكون النسبة المئوية لفيتامين C بالمضغوطة هي :

$$C\% = \frac{16.8 \times 0.008806 \times 1.03 \times 100}{0.15} = 92.98 \%$$

3-3-6 مقياس الكرومات

Potassium dichromate titration

1-3-3-6 مدخل لمقياس الكرومات

إن معايرات الأكسدة التي تعتمد على مقياس الكرومات ترتكز على استخدام محلول ثانوي كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_2O_7$ كمحلول قياس ، حيث إن مادة ثانوي كرومات البوتاسيوم لها كمون نظامي قدره ($E^\circ = + 1.36 \text{ V}$) ولهذا فإنها تعد مادة مؤكسدة قوية بالوسط الحمضي وفق نصف التفاعل التالي :



حيث تُرجع إلى ملح ثلاثي الكروم ، ومن ثم فإن الوزن المكافئ لثاني كرومات البوتاسيوم في هذا التفاعل هو $1/6$ من الوزن الجزيئي ، وتجري المعايرات التي تعتمد على هذا المقياس باستخدام مشعر مرجع ، مثل ثانوي فينيل الأمين Diphenylamine ، وذلك لأن انقلاب لون محلول الأصفر لثاني الكرومات للون

الأخضر التابع لملح الكروم الثلاثي لا يكون قابلاً للتمييز بشكل جيد الأمر الذي يجعل استخدام المشعر حاجة ملحة . ولهذا المقياس أيضاً تطبيقات في المجال الصيدلاني لمعايير بعض المواد والأشكال الصيدلانية ، مثل معايرة الحديد بوسط حمضي وفق الدستور الألماني ومعايرة الغليسيرين وفق الدستور البريطاني .

6-3-3-2 تحضير محلول ثانٍ كرومات البوتاسيوم 0.1 نظامي :

إن أهم ما يميز مقياس الكرومات هو أن مادة ثانٍ كرومات البوتاسيوم هي من المواد التي يمكن الحصول عليها بشكل نقى جداً، وذلك بعد بلورتها بالماء الساخن عدة مرات، ثم تجفيفها بالدرجة 130 مئوية، ومن ثم فهذه المادة هي مادة عيارية بحد ذاتها، ومحاليلها ثابتة، وتعد محاليل معايرة أولية ، وليس بحاجة لضبط تركيزها أو حساب عامل تصحيحها ، كما أن هذه المادة لا تؤكسد أيونات الكلور بحالة أردننا استخدام حمض كلور الماء لتحميس الوسط .

وبغية تحضير محلول 0.1 نظامي من هذه المادة يكفي أن نوزن بدقة 4.9032 غرام من المادة ثم نضعها في باللون معاير سعة 1 ليتر Volumetric flask ، ونكمم الحجم بالماء المقطر إلى 1 ليتر ، وبهذا نحصل على محلول ثانٍ كرومات البوتاسيوم تركيزه 0.1 نظامي ، ويكون ثابتاً لفترة طويلة .

6-3-3-3 معايرة كبريتات الحديد

Assay of ferrous Sulphate

المبدأ : تؤكسد الكرومات الحديد الثنائي إلى حديد ثلاثي وفق المعادلات التالية :



طريقة العمل :

يُحل 0.5 غرام من كبريتات الحديد في 50 مل من الماء و 25 مل من مزيج مؤلف من حمض الكبريت وحمض الفوسفور بنسبة (1:1) ثم يضاف 2 قطرة من محلول ثالثي فينيل أمين ثم يُستخلص محلول 0.1 نظامي من ثاني كرومات البوتاسيوم حتى يتغير اللون من الأزرق للأخضر ثم للأزرق البنفسجي الكثيف. يعاد المعايرة ثلاثة مرات ، ويؤخذ الوسطي للقراءات، ثم يحسب التركيز المئوي على أساس أن كل 1 مل من محلول ثاني كرومات البوتاسيوم يكافئ 0.0278 غرام من كبريتات الحديد .

طريقة الحساب :

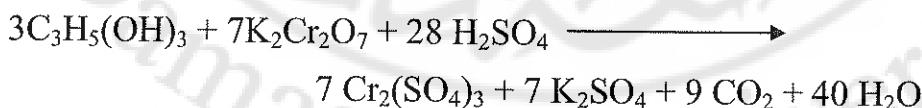
بفرض أن متوسط المصروف بالمعاييرات الثلاث هو 17.6 مل ، يكون التركيز المئوي لكبريتات الحديد هو :

$$C\% = \frac{17.6 \times 0.0278 \times 100}{0.5}$$

4-3-3-6 معايرة الغليسيرين Assay of Glycerol

المبدأ :

يتأكسد الغليسيرين بوجود فائض من الكرومات بوسط حمضي شديد إلى CO_2 و H_2O حيث يعاير الفائض من الكرومات بمقاييس اليود بعد إضافة يودور البوتاسيوم ومعاييرة اليود المتحرر بمحلول عياري من تحت كبريتيت الصوديوم .



طريقة العمل :

ينقل 10 مل غليسيرين إلى وعاء مخروطي مصنفر ويضاف لها 25 مل من محلول الكرومات 0.1 نظامي و 10 مل من حمض الكبريت الكثيف، حيث نحرك بقضيب زجاجي ثم يُعطى الوعاء بزجاجة ساعة Watch glass ونُسخن محلول للغليان فوق لهب خفيف لمدة 5 دقائق حيث نَغْسل بعدها القضيب وزجاجة الساعة بالماء المقطر ثم نُبرد محلول وننقله لبالون معاير سعة 250 مل ونمدد بالماء المقطر حتى خط العيار ثم نَمْزِج ونأخذ 25 مل لوعاء مخروطي ونمدد بالماء ونضيف 2 غرام من يودور البوتاسيوم ونعاير بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي بوجود مشعر النشاء حتى انقلاب اللون فيكون كل 1 مل من محلول الكرومات 0.1 نظامي يكافئ 0.00657 غرام غليسيرين .

4-3-6 : مقياس اليود Iodometry أو المعايرات باستخدام اليود وتحت كبريتيت الصوديوم Iodine-Sodiumthiosulphate titration

4-3-6-1 مدخل لمقياس اليود

تعتمد المعايرات في هذا المقياس على نصف التفاعل التالي الذي يوضح سهولة إرجاع اليود إلى اليودور :



حيث يكون الوزن المكافئ لليود في هذا التفاعل هو نصف وزنه الجزيئي ، الواقع إن اتجاه هذا التفاعل يميناً أو يساراً يعتمد على الكمون النظامي للمواد المتفاعلة، فإذا كان كمون أكسدة مادة ما أقل من محلول اليود ، فهذا يعني أن اليود بهذه الحالة سوف يرجع لليودور (I^-) ، أما إذا كان كمون أكسدة المادة المتفاعلة أعلى من محلول اليود فهذا يعني أن اليودور I^- سوف يتآكسد إلى اليود I_2 ، ومن هنا

نستطيع القول أنه سواء كانت المادة مؤكسدة أم مرجعة فيمكننا معايرتها بالبيود وفق المعادلات التالية :



والواقع إن تحول لون البيود I_2 الأحمر إلى لون اليودور I^- الأصفر غالباً لا يكون كافياً لتحديد نقطة نهاية المعايرة عيانياً إلا إذا كانت المحاليل التي نستخدمها غير ملونة وشفافة وهذا نادر الحدوث، لذلك بمثل هذه الحالات يمكن أن نستعين بال محلات العضوية وخاصة الكلوروفورم أو رباعي كلور الفحم حيث يتركز اليود هنا بطبقة هذا المحل وتسهل على المحل مشاهدته، أما الطريقة الدستورية السائدة في معظم دساتير الأدوية هي استخدام النشاء الذي يقوم بدور المشعر بتحديد نقطة نهاية المعايرة، حيث إن اليود بوجود النشاء يعطينا لوناً أزرق غامقاً وهذا يعود لحادثة فيزيائية هي امتصاص ذرات اليود على شبكة جزيئات النشاء، وهنا يتوجب علينا استخدام النشاء المنحل soluble Starch ، أي الذي يحتوي على كمية كبيرة من جزيئات الأ밀وز الخطية من النمط بيتا β -amylose الذي يقوم عملياً ببناء مركب حلقى مع ذرة اليود، وهذا النشاء يستخلص عادة من البطاطا أو الأرز. أما أنواع النشاء الأخرى الغنية بجزيئات الأ밀وز من النمط ألفا α -amylose فهي لا تتناسب أصلاً لأن تفاعلاها مع اليود غير عكسي، إضافة إلى أن جزيء الأ밀وبكتين Amylopectine المتشعب الموجود بالنشاء لا يقوم بأي دور في هذا الموضوع لأنه أصلاً غير منحل، ويحضر محلول النشاء المنحل بطرائق عديدة وأيًّا كانت الطريقة المتبعة، المهم أثناء تحضير هذا محلول أن تأخذ بعين الاعتبار أن محلول النشاء يُعد وسط ملائماً لنمو الجراثيم التي تعمل على تفكيكه خلال عدة أيام، لذلك يجب أن تتضمن طريقة التحضير الضمان بعدم وجود هذه الجراثيم وذلك إما بتعقيمه بالصاد

الموصد Autoclave أو إضافة مادة قاتلة للجراثيم مثل يودور الزئبق لمنع نمو الجراثيم بهذا المحلول، وفي هذا المجال نذكر طريقة دستور الأدوية الألماني لتحضير هذا المحلول والتي تتم كما يلي :

يُحل 1 غرام من النشاء المنحل مع 5 مل من HgI_2 بقليل من الماء البارد ، ثم يمدد بالماء ل 500 مل ويطبخ لمدة 5 دقائق ، ثم يُرشح بعد التبريد ، ويستخدم حيث يكون هذا المحلول ثابتاً لعدة أشهر .

والواقع إن هذا المقياس يكاد يكون أكثر مقاييس الأكسدة والإرجاع تطبيقاً بال المجال الصيدلاني وخاصة في مجال معايير الأدوية كمواد أولية أو في أشكالها الصيدلانية المختلفة حيث يُلخص لنا الجدول (12) مجلد المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تُعَاير بهذا المقياس والتي قمنا بإحصائها من الدستور الألماني والبريطاني .

الجدول (12) الأدوية والأشكال الصيدلانية التي تُعَاير بمقاييس اليود دستوريًا .

المادة أو الشكل الصيدلاني	محلول المقياس وتركيزه	المشعر	الميليمكافىء (غ)
أولاً - المواد الدوائية			
Acetylcysteine	0.05M Iodine	النشاء	0.01632
Ascorbic acid	0.05M Iodine	النشاء	0.00805
Hydrous benzyl peroxide	0.1M $Na_2S_2O_3$	النشاء	0.01211
Chloramine	0.1M $Na_2S_2O_3$	النشاء	0.01408
Chlorinated lime	0.1M $Na_2S_2O_3$	النشاء	0.003545
Dimercaprol	0.1M Iodine	النشاء	0.00621
Ecothiopate Iodide	0.02M Iodine	النشاء	0.01533
Glycerylmonosterate	0.1M $Na_2S_2O_3$	النشاء	0.0023
Hydroxy Urea	0.005M Iodine	النشاء	-
Iodine	0.1M $Na_2S_2O_3$	النشاء	0.01269
Mennitol	0.05M Iodine	النشاء	0.001822

Phenazon	0.05M Iodine	النساء	0.00941
Phenazol Sulphate	0.05M Iodine	النساء	0.005857
Phenindione	0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.01119
Phenoxy methylpenicillin Calcium	0.01M Iodine	النساء	-
Potassium Permanganate	0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.003160
Selenium Sulphide	0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.00394
Sodium meta bisulphate	0.05M Iodine	النساء	0.004753
Anhydrous sodium sulphite	0.05M Iodine	النساء	0.006302
Sodium thiosulphate	0.05M Iodine	النساء	0.0248
Sorbitol	0.05M Iodine	النساء	0.001822
Thyroxine Sodium	0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.003229

ثانياً - الأشكال الصيدلانية

Dichloralphenazon oral solution	0.05 M Iodine	النساء	0.02598
Dimercaprol injection	0.05 M Iodine	النساء	0.006211
Selenium Sulphide scalp application	0.05 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.001789
Hydroxy urea capsules	0.005 M Iodine	النساء	-
Benzylperoxide cream	0.01M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.001514
Aqueous Iodine Oral solution	0.1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	النساء	0.01269
Cephaloridine injection	0.01 M Iodine	النساء	-
Cephalothine injection	0.01 M Iodine	النساء	-
Mannitol intravenous infusion	0.05 M Iodine	النساء	0.001822
Fortified procaine	0.01 M Iodine	النساء	-

penicillin injection			
Propylidone Suspension	0.02 M Na ₂ S ₂ O ₃	النماء	-
Phenazine Tablets	0.05 M Iodine	النماء	0.00340
Lophemdylate injection	0.02 M Na ₂ S ₂ O ₃	النماء	1.388
Propyliodon Suspension	0.02 M Na ₂ S ₂ O ₃	النماء	0.7450
Povidone-Iodine Solution	0.02 M Na ₂ S ₂ O ₃	النماء	0.002538

6-4-3-2 : تحضير محلول اليود 0.1 نظامي وضبط تركيزه

لایعد اليود مادة عيارية أولية ، ولذلك لابد من ضبط تركيز محليله بإحدى الطرق الدستورية المعتمدة ، وبما أن اليود لاينحل بالماء إلا قليلاً جداً لذلك فإننا نعمل على رفع درجة اتحلاله بإضافة يودور البوتاسيوم حيث يتفاعل مع اليود ويشكل معقداً من نمط

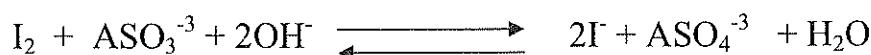
ويحضر محلول اليود 0.1 ن عملياً بحل 20-25 غرام من يودور البوتاسيوم



في 20 مل ماء باستخدام بالون معايير سعة 1000 مل ثم يضاف 12.7 - 12.8 غرام من اليود ، ويُخضب حتى تمام الاتحلال، ثم يكمل لـ 1 ليتر بالماء المقطر ثم يُعمد بعد ذلك لضبط تركيز المحلول وحساب عامل تصحيحه .

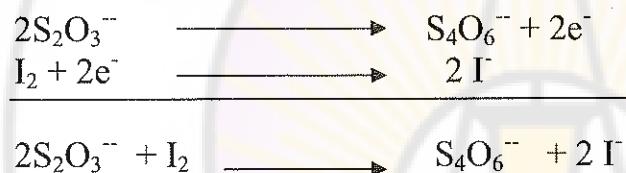
بالنسبة لضبط تركيز محلول اليود فإن دسائير الأدوية تتصح باستخدام محلول أكسيد الزرنيخ الثلاثي AS₂O₃ في محلول وقاء، حيث يُحل أكسيد الزرنيخ في محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي الذي يحول أكسيد الزرنيخ لشكله الأيوني ASO₃⁻³ وبعد التعديل بحمض كلور الماء الممدد تضاف كمية من بيكربونات

الصوديوم ثم تعاير الزرنيخات بمحلول اليود 0.1 نظامي حيث يؤكسد اليود ASO_3^- إلى ASO_4^{3-} وفق المعادلة التالية :



وهنا يكون كل 1 مل من محلول اليود 0.1 نظامي يكافىء 4.946 غرام من AS_2O_3 حيث يلاحظ من التفاعل أن تركيز الهيدروجين بالوسط يلعب دوراً كبيراً بتحديد اتجاه التفاعل الذي يتوجه لليمين بالوسط القاعدي والمعتدل ولليسار بالوسط الحمضي .

كما يمكننا ضبط محلول اليود أيضاً بمحلول معاير من تحت كبريتيت الصوديوم كما يلى :



ويتم ذلك عملياً بوضع 25 مل من اليود 0.1 نظامي بواء مخروطي مصنفر glass Stoppered conical flask ثم نُسْتل من محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي بوجود النشاء حتى ظهور لون أزرق ، فيكون كل 1 مل من محلول اليود 0.1 نظامي يكافىء 0.02482 من تحت كبريتيت الصوديوم.

تُعاد المعايرة ثلاثة مرات ، ويحسب عامل التصحيف كما يلى :

$$\begin{aligned} \text{N}_1\text{V}_1 &= \text{N}_2\text{V}_2 \\ \text{F(I}_2\text{)} &= \frac{\text{N}_1}{0.1} \end{aligned}$$

3-4-3-6 ضبط تركيز محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 ن (Na₂S₂O₃)

Standardization of Sodiumthiosulphate Solution 0.1 N

يضبط تركيز هذا المحلول دستورياً إما باستخدام محلول معاير من بيريودات البوتاسيوم 0.1 نظامي حيث تُرجع هذه الأخيرة بوسط حمضي معتدل وبوجود فائض من يودور البوتاسيوم إلى I₂ الذي يعاير بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم وفق التفاعل :



ويتم العمل بوزن 0.1 غرام من KIO₃ وحلها في 200 مل ماء مقطر ثم يضاف لها 1 غرام من يودور البوتاسيوم KI ويُحمض الوسط باستخدام حمض كلور الماء ثم يُستدل من محلول Na₂S₂O₃ بوجود النشاء حتى انقلاب اللون فيكون كل 1 مل من محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي يكافئ 3.567 غرام من KIO₃.

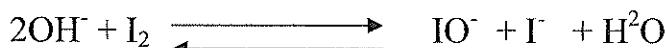
3-4-3-6 أنماط إجراء المعايرات الحجمية بمقاييس اليود :

سنستعرض في هذه الفقرة طرائق إجراء المعايرات الدوائية الحجمية بمقاييس اليود والشائعة الأستخدام في دساتير الأدوية وسنكتفي بذكر مثل دستوري على الأقل لكل طريقة، وهذه الطرائق تشمل :

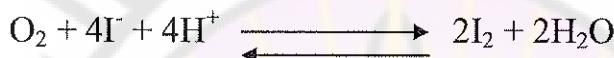
3-4-3-6-1 المعايرة المباشرة Direct iodometric titration

يعتمد مبدأ هذه الطريقة على معايرة مادة مرجة من خلال تحديد حجم اليود المستهلك حيث تقوم المادة الدوائية (ذات الخواص المرجة) بإرجاع اليود إلى شكله الأيوني I⁻ ثم نضيف محلول اليود العياري بوجود النشاء حتى ظهور اللون الأزرق ، واليود المستهلك لهذه النقطة يكافئ الكمية التي تستهلك لهذا التفاعل. وأهم ما يجب الانتباه إليه عند تطبيق هذه الطريقة هو العمل بالوسط المعتدل

أو القاعدي الضعيف ($\text{pH}=8$) وذلك لأن الوسط القاعدي القوي يُحول اليود إلى IO^- (Hypoiodate) وفق التفاعل :



كما يجب تجنب الوسط الحمضي الشديد الذي يؤدي إلى إماهة Hydration النشاء وكذلك تخربيه Decomposition ومن ثم سيؤثر على نقطة نهاية المعايرة، إضافة إلى أن اليودور I^- يتآكسد بتأثير الأكسجين الجوي بالوسط الحمضي القوي وفق التفاعل :

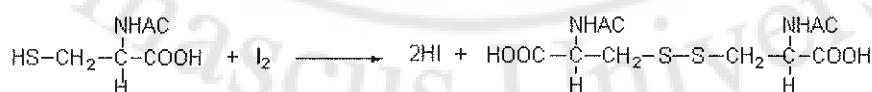


ولهذا يُعد دائمًا في هذا النمط من المعايرات لتعديل الوسط بإضافة فحمات الصوديوم الحامضة، وإذا كنا مضطرين لمعايرة الزرنيخ الثلاثي باليود فهنا علينا إضافة لتعديل الوسط أن نقوم بطرد الأكسجين من المحلول باستخدام غاز ثاني أكسيد الكربون أو غاز الأزوت (N_2)، ونظرًا لأن اليود يُعد مؤكسداً ضعيفاً لذلك نجد أن استخدام المعايرة المباشرة محدود، وأكثر ما تُستخدم في معايرة الماء حسب كارل فيشر Karl-Fisher المعروفة، ونذكر مثلاً على الطريقة المباشرة في المجال الدوائي معايرة الأسيتيل سيستيتين حسب الد ستور البريطاني .

1-1-4-4-3-6 معايرة الأسيتيل سيستيتين Assay of Acetylcysteine

المبدأ :

يُؤكسد اليود الأسيتيل سيستيتين وفق التفاعل التالي :



طريقة العمل :

يُحل 0.3 غرام من المادة في محلول حمض الخل 60% ثم نعایر بمحلول اليود 0.05 مول حتى ظهور لون أصفر فاتح فيكون كل 1 مل من اليود 0.05 مول تكافئه 0.01632 غرام من $C_5H_9NO_3S$.

تعاد المعايرة ثلاثة مرات ويحسب وسطي القراءة.

طريقة الحساب:

بفرض أن متوسط المتصروف هو 18 مل وأن عامل التصحيح = 1 فتكون النسبة المئوية لنقاوة الأسيتيل سيسنتين هي :

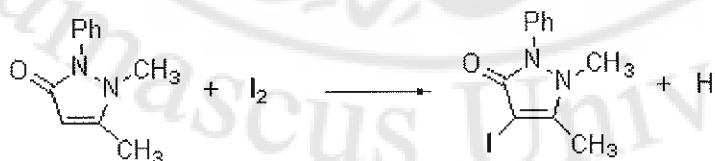
$$C \% = \frac{100 \times 0.01632 \times 1 \times 18}{0.3}$$

2-4-3-6 المعايرة بالرجوع Back iodometric titration

تعتمد على معايرة اليود الحر I_2 ، حيث نضيف كمية زائدة من محلول اليود العياري لمحلول المادة الدوائية ، ثم نقوم بمعايرة اليود الزائد باستخدام محلول تحت كبريتيت الصوديوم العياري كمعايرة بالرجوع ، حيث يكون الفرق ما بين محلول اليود المضاف ومحلول تحت كبريتيت الصوديوم المستهلك يكافئ اليود المستهلك من قبل المادة الدوائية المراد معايرتها ، ونأخذ مثلا على هذه الطريقة معايرة الفينازون حسب الدستور الألماني العاشر .

1-2-4-3-6 معايرة الفينازون Assay of Phenazone

المبدأ : يؤكسد اليود الفينازون وفق التفاعل التالي :



طريقة العمل :

يوزن 0.15 غرام من المادة الدوائية (فينازون) وتوضع في وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم يضاف 50 مل من الماء و 2 غرام من مادة فحمات الصوديوم الحامضة، ثم يخض الوعاء حتى انحلال المادة الدوائية، ثم يضاف للوعاء 30 مل من محلول اليود 0.1 نظامي مقاسة بدقة كبيرة .

يغلق الوعاء ويترك لمدة 10 دقائق ثم يعاير اليود الفائض بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي باستخدام النشاء كمشعر .

تُعاد المعايرة ثلاثة مرات ويؤخذ وسطي القراءات ونحسب النسبة المئوية لنقاوة الفينازون على أساس أن كل 1 مل من محلول اليود 0.1 نظامي يكافئ 0.009405 غرام من الفينازون .

طريقة الحساب :

يتم الحساب بتطبيق العلاقة التالية :

$$\frac{[(30 \times F I_2) - (V S_2O_3 \times F S_2O_3)] \times Meq}{Wt.of\ Sample\ taken} \times 100 = C\%$$

3-4-4-3-6 Indirect Iodometric Titration غير المباشرة غير المباشرة

مبدأ هذه الطريقة هو معايرة مادة دوائية مؤكسدة من خلال تحديد كمية اليود المتشكل عن اليودور (I) حيث إن اليودور يعد عاملًا مرجعًا متوسط القوة إلا أن محلاليه قابلة للتآكسد بالأكسجين الجوي، وغالبًا ما يتعدى إيجاد مشعر مناسب بين اليودور والمادة الدوائية المؤكسدة، لهذا يلجأ للطريقة غير المباشرة والتي تتم بإضافة كمية زائدة من يودور البوتاسيوم (1-2 غرام)

للوسط ، حيث تقوم المادة الدوائية المؤكسدة الموجودة بالوسط بأكسدة كمية مكافئة لها من اليودور I^- إلى يود I_2 والكمية الحرة المتحررة من اليود تعاير عن طريق إرجاعها ثانية لليودور باستخدام محلول كبريتيت الصوديوم وفق التفاعل :



وهنا يتم التعرف على نقطة التكافؤ باستخدام محلول النشاء ، حيث نستثنى من محلول تحت الكبريتيت حتى اختفاء اللون الأزرق أي حتى اختفاء اليود الحر من الوسط .

ومن سمات هذه الطريقة هو علاقة درجة pH للوسط بتفاعل اليود مع تحت كبريتيت الصوديوم وذلك لأن هذا التفاعل لا يصح إلا بالوسط الحمضي والمعتدل ، أما بالوسط الأساسي (القاعدي) الشديد فإن اليود سيتحول إلى يودور ثم هيبويوديد Hypoiodide حيث يملك هذا الأخير كمون أكسدة عالٍ وأعلى من اليود ، ومن ثم فإن محلول تحت كبريتيت الصوديوم سوف يتآكسد ليس فقط إلى تتراثيونات $(S_4O_6^{2-})$ وإنما أيضاً إلى حالات تأكسد أعلى مثل الكبريتات و هذا ما يحول دون إجراء المعايرة بهذا الوسط ، ولهذا ينصح دائماً بحال استخدام محلول يود 0.1 نظامي أن يحافظ على درجة pH الوسط عند درجة 7.6.

ونذكر هنا أن الماء الأكسجيني يعير أيضاً بهذه الطريقة وفق المعادلة :



وسوف نتناول مثلاً مشابهاً لليودور ولكن الأيون المتحرر بهذه الحالة هو IO^- وهو معايرة الغلوکوز .

1-3-4-4-3-6 معايرة الغلوکوز Assay of glucose

إن الغلوکوز لا يتفاعل مع اليود ، لذلك وبعد إضافة اليود للغلوکوز بكمية فائضة نضيف له محلول هیدروکسید الصوديوم الذي يتفاعل مع اليود محرراً كمية مكافئة

من هيبوأيوبيد الصوديوم التي تتفاعل بدورها مع الغلوكوز ويفيض قسم منها نافاعله مع حمض الكبريت فيحرر كمية مكافئة من اليود الذي نعايره بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم بوجود محلول النشاء وفق المعادلات التالية :



طريقة العمل :

يوضع 10 مل من محلول الغلوكوز في وعاء زجاجي مخروطي مصنفر ثم يمدد ل 50 مل بالماء المقطر، ويضاف له 40 مل من محلول اليود ثم يضاف محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي نقطة فنقطة حتى تحصل على لون أصفر (حوالي 5 مل) ثم نغلق الوعاء لمدة 10 دقائق وبعدها نضيف حمض الكبريت (5 مل) ونستخلص محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي بوجود محلول النشاء للوصول لنقطة التكافؤ ، وهنا يجب أن نجري تجربة شاهدة .

الحسابات :

$$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_5.\text{CHO} \equiv \text{NaOH} \equiv \text{I}_2 \equiv 2e^- \equiv 20000 \text{ ml } 0.1\text{N I}_2$$

$$\longrightarrow 1 \text{ ml } 0.1 \text{ N I}_2 \equiv 0.009 \text{ gram glucose}$$

$$C \% (\text{w/v}) = \frac{(V_{\text{blank}} - V_s) \times F \times M_{\text{eq}} \times 100}{V_t}$$

5-3-6 مقياس اليودات IO_3^-

Potassium Iodate Titration (KIO_3)

5-3-1 مدخل إلى مقياس اليودات :

إن أهم ما يميز مادة يودات البوتاسيوم هو إمكانية أكسستها لليودور وتحويله إلى يود وفق التفاعل :



ونظراً لأن هذا التفاعل لا يحدث إلا بالوسط الحمضي الشديد، فإننا لانستطيع استخدام النشاء في مثل هذه المعايرات للأسباب التي ذكرت سابقاً، وإنما نعتمد على تحديد نقطة التكافؤ في هذه المعايرات بناءً على تغير لون اليود، وذلك لأنه بالمحاليل الحمضية القوية فإن اليودات تؤكسد كلاً من اليودور واليود إلى I^+ حيث يثبت هذا الأخير بالوسط بوجود الكلورور أو البرومور على شكل I^+Cl^- وفق التفاعل :



وهذا يعني أنه عند نقطة النهاية سوف يتحول اليود إلى الحالة المؤكسدة له وهي I^+ والذي يمكن الكشف عنه من خلال إضافة محلول عضوي للوسط لتمييز لونه بشكل أفضل .

هناك عدد لابأس به من المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير دستوريا بهذه الطريقة نوردها بالجدول (13) حيث قمنا بإحصائها من الدستور البريطاني والألماني .

**الجدول (13) : المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس
اليودات (Iodate) دستوريًا**

اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه	المشعر المستخدم	الميليمكافىء (غ)
أولاً - المواد الدوائية			
Cetrimide	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.03346
Cetylpyridiniumchlorid	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.03400
Domiphen bromid	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.044145
Iothalamic acid	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.02046
Actaphonium chloride	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.04501
Potassium iodide	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.01660
Sodium diatrizoate	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0212
Sodium Iodide	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.01499
ثانياً - الأشكال الصيدلانية			
Benzalkonium Chloride	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0354
Cetrimide solution	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.03346
Iodised Oil fluid injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.012698
Meglumine diatrizoate injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.02697
Meglumine Iodipamide injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0255
Meglumin Iothalamate injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.02697
Sodium diatrizoate injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0212
Sodium Iothalamete injection	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0212
Weak Iodine Solution	0.05 M KIO ₃	الكلوروفورم	0.0125 I ₂ 0.016 KI

6-3-5-2 معايرة يودور البوتاسيوم Potassium Iodate titration

مبدأ المعايرة :



حيث يكون I^+ ثابتاً على شكل I^+Cl^- وهذه الطريقة تسمى طريقة أندرو

. Andrew s

طريقة العمل :

يوضع 20 مل من محلول يودور البوتاسيوم في وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم يضاف له 20 مل من حمض كلور الماء المركز ويُبرد تحت الماء، ثم نُعاير بمحلول KIO_3 ذي التركيز 0.05 نظامي، وبغية تحديد نقطة نهاية المعايرة فإننا نضيف 3 مل من الكلوروفورم وذلك عند الاقتراب من نقطة نهاية المعايرة حيث يغدو اللون باهتاً، وهنا يقوم الكلوروفورم بإذابة اليود الحر ويشكل بذلك لوناً بنفسجيًّا أسفل الوعاء، حيث يُخضن بشدة، ثم تتبع المعايرة نقطة فنقطة مع الخض الشديد بعد كل إضافة حتى تفقد طبقة الكلوروفورم لونها، ويبقى فقط لون أصفر باهت .

تُعاد المعايرة ثلاثة مرات، ويُحسب المصاروف الوسطي، ثم تُحدد النسبة المئوية لiodor البوتاسيوم على أساس أن كل 1 مل من محلول يودات البوتاسيوم 0.05 نظامي يكافئ 0.0166 غرام من يودور البوتاسيوم، وذلك لأن كل 2 مول من يود البوتاسيوم تكافئ 1 مول من اليودات .
الحسابات: تتم باستخدام العلاقة .

$$C\% = \frac{V_s \times F \times M_{eq} \times 100}{V_t}$$

3-5-3-6 معايرة صبغة اليود الدستورية

Assay of Iodine Tincture

المبدأ :

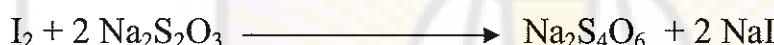
تتألف صبغة اليود الدستورية من محلول اليود الضعيف الذي يحتوي على كلٍ من اليود وبيودور البوتاسيوم ، وبهذا فإن اليود الحر Free Iodine يُعاير مباشرةً بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي وبعد ذلك تُعاير اليود الكلي وبيودور البوتاسيوم بفصل جزء من المحلول ثم تحميض الوسط والمعايرة بواسطة يودات البوتاسيوم .

طريقة العمل :

أ - معايرة اليود الحر I_2 :

نتم باستخدام محلول 0.1 نظامي من تحت كبريتيت الصوديوم وفق المعادلات

التالية :



طريقة المعايرة :

يُنقل 10 مل من محلول صبغة اليود إلى وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم يمدد بـ 20 مل من الماء المقطر، ثم يُستَّل من محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي بعد إضافة 1 مل من النشاء حتى اختفاء اللون الأزرق، ثم تُحسب النسبة المئوية لليود الحر على أساس أن كل 1 مل من محلول تحت كبريتيت الصوديوم يكافئ 0.01269 غ من اليود .

طريقة الحساب :

$$\begin{array}{rcl} I_2 & \equiv & 2 Na_2S_2O_3 \\ 2 \times 126.9 & \equiv & 2000 \text{ ml } 1 \text{ N} \\ 0.01269 & \equiv & 1 \text{ ml } 0.1 \text{ N} \end{array}$$

ويتم الحساب باستخدام العلاقة :

$$Vs \times F \times Meq \times 100$$

$$C \% \text{ (w/v)} = \frac{\text{Vt}}{V}$$

باب - معايرة يودور البوتاسيوم (معايرة اليود الحر واليودور معاً)

130

二



$4 \times 126.9 \text{ gram I} \equiv \text{KIO}_3 \equiv 20000 \text{ ml } 0.05 \text{ M KIO}_3$

0.02538 gram I = 1 ml 0.05 KIO₃

١٣



2×166 gram KI \equiv $KIO_3 \equiv 20000$ ml 0.05 M KIO_3

0.0166 gram KI ≡ 1 ml ≡ 0.05 KIO₃

طريقة المعايرة :

يُنقل 10 مل من محلول صبغة اليود إلى وعاء زجاجي مخروطي مصنف ثم يمدد بإضافة 10 مل من الماء المقطر، ويضاف 20 مل من حمض كلور الماء المركز وتنبرد تحت الماء ثم نستخلص من محلول 0.05 KIO_3 نظامي حتى يخف اللون الغامق للليود، عندها نضيف 3 مل من الكلوروفورم لكي يحل اليود الحر المتشكل، حيث تتلون طبقة الكلوروفورم بلون بنفسجي يتوضع بأسفل الوعاء حيث يغلق الوعاء، نمزج بحذر، ثم نتابع إضافة كميات قليلة من محلول 0.05 KIO_3 نظامي مع الخض بعد كل إضافة حتى تفقد طبقة الكلوروفورم لونها البنفسجي ويبقى فقط لون أصفر شاحب.

طريقة الحساب :

نحسب النسبة المئوية لمحتوى يودور البوتاسيوم في صبغة اليود موضوع التحليل بتطبيق العلاقة التالية .

$$C \% (w/v) = \frac{(VKIO_3 \times F) - (\frac{1}{2} VNa_2S_2O_3 \times F) \times Meq \times 100}{Vt}$$

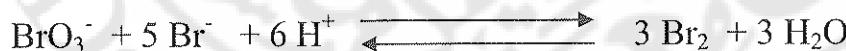
6-3-6 مقياس البروم والبرومات (Br₂ , KBrO₃)

Brom and Potassium bromate Titration

6-3-1 مدخل إلى مقياس البروم والبرومات

عملياً يمكننا استخدام البروم بدلاً من اليود كمادة مؤكسدة في معايرات الأكسدة، وبحاله مقياس البروم فإن هذا الأمر يتعلق بتفاعلات الإضافة وتفاعلات المحبة للإلكترونات (إضافة، إحلال البروم على بعض المركبات العضوية) (Bromination) .

وعلى العكس تماماً من محلول اليود فإننا لا نستطيع استخدام محلول البروم كمحلول قياسي مباشره بسبب عدم ثباته وتطايره، لذلك نستخدم بدلاً منه مزيج من البروم والبرومات وهو محلول ثابت يعمل على توليد البروم اللازم للمعايرة بالوسط مباشرة مجرد إضافة الحمض وفق المعادلة :



ولهذا فإن هذه المعايرات تسمى غالباً معايرات البرومات بدلاً من البروم، ولكون الفائض من البروم بال محليل الممددة يملك لوناً أصفر باهتاً لذلك لا يمكننا الاعتماد عليه بتحديد نقطة نهاية المعايرة، ولهذا نلجأ للمعايرة بالرجوع غالباً حيث

نُضيف كمية زائدة من يود البوتاسيوم للوسط فيتحرر اليود الذي نعمل على معايرته بالرجوع باستخدام محلول تحت كبريتيت الصوديوم بوجود الشاء وفق التفاعل التالي :



وبغية تحديد نقطة التكافؤ فإنه يمكننا استخدام بعض المشرارات التي تتأكسد بالبروم الزائد ويزول لونها، ونذكر مثلاً على ذلك أحمر الميثيل Methyl red الذي يستخدم في معايرة دواء الأيزونيازيد حسب الدستور الألماني العاشر، وكذلك برنتالي الميثيل Methylorange والكينولين الأصفر Quinoline yellow . و الواقع إن هذا المقياس له تطبيقات واسعة في مجال معايرة الأدوية في المجال الصيدلاني حيث أجملنا بالجدول (14) مجلد المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تغير بهذا المقياس وفق الدستور البريطاني والألماني .

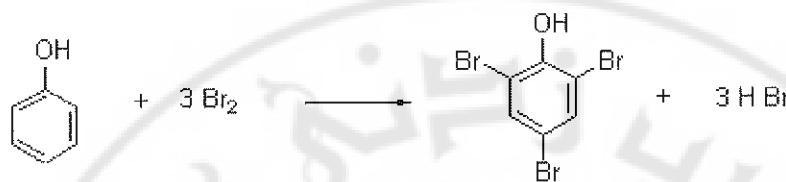
الجدول (14) المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس البروم دستورياً.

الميليمكافىء (غ)	المشعر المستخدم	محلول القياس وتركيزه (M)	اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني
أولاً - المواد الدوائية			
		0.033 KBrO ₃	Benzylhydroxybenzoate
		0.033 KBrO ₃	Butylhydroxybenzoate
		0.05 Br ₂	Hexylre Sorcinol
		0.0167 KBrO ₃	Isoniazid
		0.05 Br ₂	Methylhydroxybenzoate
		0.033 KBrO ₃	Phenol
		0.0167 KBrO ₃	Phenolsulphonphthalein
		0.033 KBrO ₃	Potassiumhydroxyquinidin sulphate
		0.033 KBrO ₃	Propylhydroxybenzoate
		0.033 KBrO ₃	Resorcinol
		0.05 Br ₂	Sodiumbutylhydroxybenzoate
		0.05 Br ₂	Sodiummethylhydroxybenzoate
		0.05 Br ₂	Sodiumpropylhydroxybenzoate
		0.05 Br ₂	Thymol
ثانياً - الأشكال الصيدلانية			
		0.05 Br ₂	Oliphenol injection
		0.05 Br ₂	Dispersible Aspirin Tablets
		0.05 Br ₂	Magnesium Sulphate Paste
		0.05 Br ₂	Isoniazid injection
		0.05 Br ₂	Phenol and Glycerol injection

6-3-2 معايرة الفينول بمقاييس البروم

Bromometric assay of Phenol

المبدأ :



Tri-bromphenol

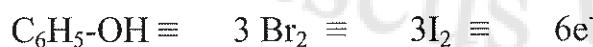


طريقة العمل :

ضع 10 مل من محلول الفينول في وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم أضف 25 مل من الماء و 50 مل من محلول البروم 0.1 نظامي (برومات وبرومور)، امزج ثم أضف 5 مل من محلول حمض كلور الماء المركز وأغلق الوعاء مباشرة وانتظر لمدة 15 دقيقة بمكان مظلم مع الخض بين الحين والآخر.

أضف 1 غرام من يودور البوتاسيوم و 5 مل من الكلوروفورم ثم عاير اليود المتحرر بمحلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي مستخدماً النشاء كمشعر.

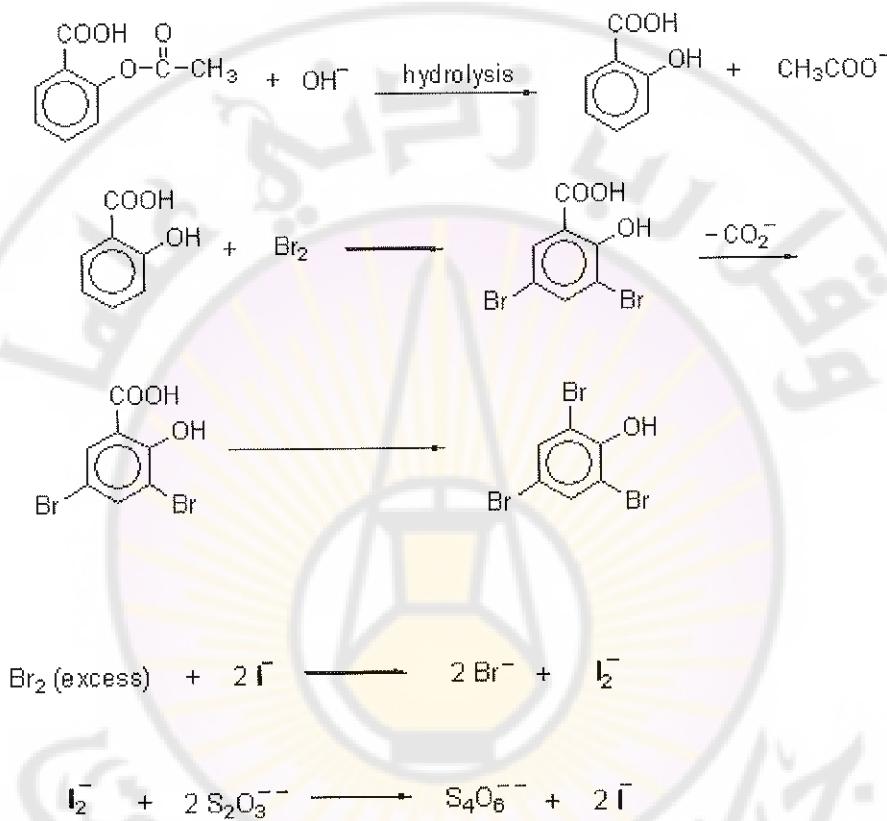
يتم إجراء معايرة شاهدة باستخدام 5 مل من محلول (برومات-برومور) ويؤخذ الوسطي لثلاث قراءات ثم تحسب النتائج على أساس أن كل 1 مل من البروم 0.1 نظامي يكافئ 0.001569 من الفينول وذلك لأن :



3-6-3-3 معايرة الأسبيرين بمقاييس البروم

Bromometric assay of Aspirine

المبدأ :



طريقة العمل :

ضع 1 غرام من الأسبيرين موزون بدقة كبيرة في وعاء زجاجي مخروطي، ثم أضف 20 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 0.1 نظامي، وسخن على لهب خفيف لمدة 10 دقائق وبرد، وبعد ذلك اجعل الوسط جامضياً بإضافة بضع قطرات من حمض كلور الماء 0.1 نظامي مستخدماً الفينول فتاليلين لهذا الغرض، ثم مدد محلول إلى 250 مل بالماء المقطر.

انقل 25 مل من محلول الناتج لوعاء مصنفر ثم أضف 50 مل من محلول البروم 0.1 نظامي و5 مل من حمض كلور الماء المركز وامزج لمدة 10 دقائق ثم ضع محلول بمكان مظلم لمدة 15 دقيقة .

أضف 20 مل من محلول يودور البوتاسيوم 10% ثم عاير اليود المتحرر باستخدام محلول تحت كبريتيت الصوديوم 0.1 نظامي مستخدماً الكلوروفورم كمشعر .

الحسابات :

تُجرى الحسابات على أساس أن كل 1 مل من محلول البروم 0.1 نظامي يكافئ 0.003003 غرام أسيبرين وذلك لأن :

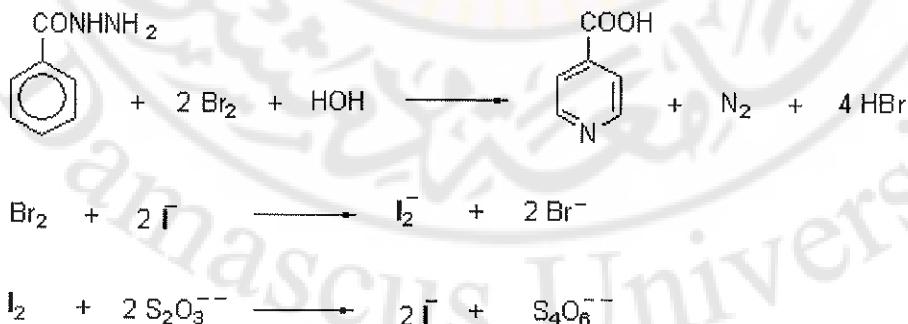


4-3-6 مضغوطات الإيزونيازيد

Bromometric assay of Isoniazid Tablets

المبدأ :

يضاف البروم بكمية زائدة للإيزونيازيد حيث يؤكسده إلى حمض الإيزونيكوتينيك Isonicotinic acid والفائض من البروم يحول لكمية مكافئة له من اليود I_2 عن طريق تحميض الوسط وإضافة يودور البوتاسيوم حيث يعاير اليود الناتج تحت كبريتيت الصوديوم وفق المعادلات التالية :



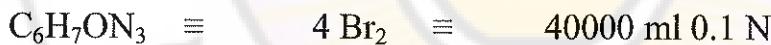
طريقة العمل :

يوزن ويُسحق 20 مضغوطة من الأيزونيازيد ثم يؤخذ من البويرة ما يكفيه 0.4 غرام من المادة الفعالة وتحل في 150 مل من الماء المقطر ثم ترشح في بالون معابر سعة 250 مل، وبعدها يكمل الحجم لـ 250 مل من الماء المقطر .

يؤخذ 25 مل من محلول الناتج لوعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم يضاف 25 مل من البروم 0.1 نظامي (مزيج برومات + برومور) ويضاف 5 مل من حمض كلور الماء المركز، ويُخضب المزيج لمدة 5 دقائق، ثم يترك بالظلام بعد إغلاقه لمدة ربع ساعة بعد ذلك يضاف 1 غرام من يودور البوتاسيوم ويعاير اليود المتحرر باستخدام محلول 0.1 نظامي من تحت كبريتيت الصوديوم بوجود هلامنة النساء كمشعر .

الحسابات :

تحسب النسبة المئوية للأيزونيازيد بالمضغوطة على أساس أن كل 1 مل من محلول البروم 0.1 نظامي يكافئ 0.003429 غرام من الأيزونيازيد وذلك لأن :





الفصل السابع

المعايير الدوائية الحجمية بمقاييس الديازرة

**Diazometric
Titrations of Drugs**



الفصل السابع

المعاييرات الدوائية الحجمية بمقاييس الديازة

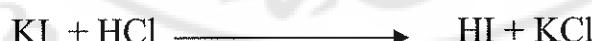
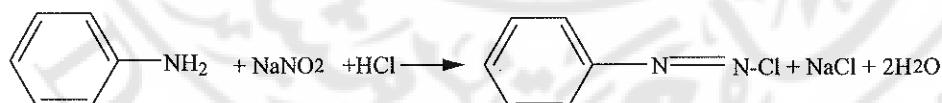
Diazometric titrations of drugs

1-7 مدخل الى مقاييس الديازة :

يُسمى هذا المقاييس أيضاً بالمعاييرات الحجمية بنتريت الصوديوم وذلك لأن مبدأ هذه المعاييرات يعتمد على حقيقة أن كافة المركبات الدوائية التي تتطوى تحت زمرة الأمينات الأولية العطرية تتفاعل مع حمض الأزوتني (Nitrous acid) بالبرودة وفي وسط حمضي لتعطينا ملح ثانوي الأزو (Diazonium salt) وفق التفاعل :



هذا التفاعل يسير بشكل كمي مما يؤهله لأن يكون أساساً لمعاييره كمية، ومن ثم فإنه يستخدم لمعايير كافة المركبات العطرية الحاوية على مجموعة أمين أولية كمياً، حيث نستخدم محلول قياسي من نتريت الصوديوم Sodium nitrite ، ويتم التعرف على نهاية المعايرة من خلال ظهور كمية قليلة من حمض الأزوتني والتي يتم التعرف عليها من خلال إضافة بعض قطرات من يودور البوتاسيوم مع ورقة نشاء أو هلامنة نشاء (Starch-KI-Paste) حيث يحرر الحمض اليود من يودور البوتاسيوم الذي يعطي لوناً أزرق مع النشاء وفق التفاعلات التالية :



كما يمكننا استخدام مشعرات خارجية مثل التروبيلين Tropalin OO وكذلك Ferocyphen إضافة لإمكانية استخدام الطرائق الكهربائية .

و الواقع هناك عديد من المواد الدوائية التي تعابر بهذا المقياس سواء أكانت مواد أولية أو في أشكالها الصيدلانية ، حيث أحصينا هذه المواد من الدستور البريطاني والألماني وأدرجناها بالجدول (15) .

الجدول (15):المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعابر دستورياً بمقاييس الديازه :

اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه (N)	المليكمافيه (غ)
أولاً - المواد الدوائية		
Benzocain	0.1 NaNO ₂	0.01652
Dopsone	0.1 NaNO ₂	0.01242
Procainamide,HCl	0.1 NaNO ₂	0.02718
Procaine,HCl	0.1 NaNO ₂	0.02728
Sulphaacetamide Sodium	0.1 NaNO ₂	0.02362
Sulphadiazine	0.1 NaNO ₂	0.025033
Sulphadimidine	0.1 NaNO ₂	0.02783
Sulphamethoxypyridazine	0.1 NaNO ₂	0.02803
Sulphapyridine	0.1 NaNO ₂	0.02493
Sulphadimidine sodium	0.1 NaNO ₂	0.03003
Sulphamethizole	0.1 NaNO ₂	0.02703
Sulphamethoxine	0.1 NaNO ₂	0.03103
Sulphamethoxypyridazine	0.1 NaNO ₂	0.02803
Sulphapyridine	0.1 NaNO ₂	0.02493
ثانياً - الأشكال الصيدلانية		
Chloramphenicol Capsules	0.1 NaNO ₂	0.0327
Co-Trimoxazole (i.v)	0.1 NaNO ₂	0.02533

infusion		
Dopsone,Tablets	0.1 NaNO ₂	0.01242
Paracetamol Tablets	0.1 NaNO ₂	0.01510
Paediatric Sulphacetamid,Oral	0.1 NaNO ₂	0.02783
Procainamid injection	0.1 NaNO ₂	0.02718
Sulphacetamide,Eye drops	0.1 NaNO ₂	0.02542
Sulphacetamid,Eye Ointment	0.1 NaNO ₂	0.02542
Sulphadiazine injection	0.1 NaNO ₂	0.02503
Sulphadimidine injection	0.1 NaNO ₂	0.03003
Sulphadimethoxine Tablets	0.1 NaNO ₂	0.03103
Sulphadimidine Tablets	0.1 NaNO ₂	0.02783
Sulphaquanidine ,Tablets	0.1 NaNO ₂	0.0214
Sulphamethizole,Tablets	0.1 NaNO ₂	0.02703
Sulphamethoxy Pyridazine,Tablets	0.1 NaNO ₂	0.02803
Sulphapyridine Tablets	0.1 NaNO ₂	0.02493
Sulphathiazole Tablets	0.1 NaNO ₂	0.02553

2-7 تحضير محلول نتريت الصوديوم 0.1 نظامي :

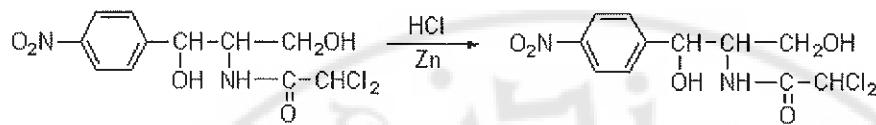
بغية تحضير محلول نتريت الصوديوم 0.1 نظامي فإنه يُنقل 7 غرام من مادة نتريت الصوديوم إلى بالون معاير سعة 1000 مل ثم تُحل بقليل من الماء المقطر وتحل لخط العيار .

بعد ذلك يضبط تركيز هذا محلول ويحسب عامل التصحيف باستخدام محلول حمض السلفانيل 0.1 نظامي حيث تتم المعايرة بوجود 1 غرام من برومور البوتاسيوم ونقطتان من مشعر التربوبولين حيث تستقر حتى ظهور لون أصفر .

7- معايرة الكلورامفنکول في المحافظ

Assay of Chloamphenicol Capsules

المبدأ :



Diazonium salt

طريقة العمل :

بعد معالجة 20 محفظة من الكلورامفنکول كما ورد في طرائق أخذ العينات (الفقرة 2-1) ، يؤخذ ما يكفى 250 ملخ من المسحوق ، ويحل في 50 مل من الماء ويضاف لها 30 مل من حمض كلور الماء و 1 غرام من غبار الزنك Zinc dust ثم نمزج ونرشح في ببشر سعة 250 مل ونصيف 20 غرام من الثلاج ونعاير بمحلول نتریت الصودیوم 0.1 نظامي مستخدمين معجون النساء وiodor البوتاسيوم كمشعر خارجي .

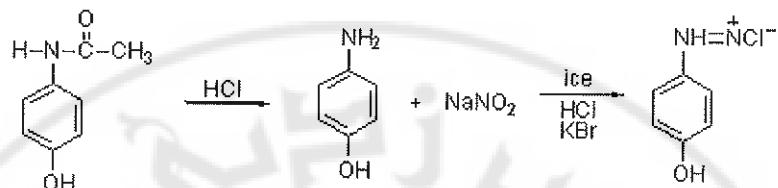
الحسابات :

تحسب النتائج على أساس أن كل 1 مل من نتریت الصودیوم يكافىء 0.0327 غرام من الكلورامفنکول .

7-4 مضغوطات الباراسيتامول

Assay of Paracetamol Tablets

المبدأ :



طريقة العمل :

توزن 20 مضغوطة ثم تسحق جيداً، ويؤخذ ما يكفيه 0.3 غرام من الباراسيتامول وتوضع في وعاء زجاجي مخروطي مصنفر، ثم يضاف 30 مل من حمض كلور الماء الممدد ثم نسخن بلطف لمدة 30 دقيقة ونبعد، ثم نضيف 5 مل من حمض كلور الماء الكثيف و 3 غرام من برومور البوتاسيوم و 20 غرام من الثلج ، ثم نعایر بمحلول 0.1 نظامي من نتریت الصودیوم مستخدمین معجون النشاء وبيودور البوتاسيوم كمشعر .

الحسابات :

تجرى الحسابات على أساس أن كل 1 مل من محلول نتریت الصودیوم 0.1 نظامي يكفيه 0.0151 غرام من C₈H₉NO₂ .



الفصل الثامن

المعايير المجممية

الرئيقية للأدوية

**Mercurimetric
Titration of Drugs**



الفصل الثامن

المعاييرات الحجمية الزئبقية للأدوية

Mercurimetric Titration of Drugs

8-1 مدخل للمعاييرات الزئبقية :

يعتمد مبدأ هذه المعاييرات على الخاصية التي يتمتع بها الزئبق وهي إمكانية اتحاده مع مجموعة الثيول SH -، ومن ثم فإن كافة المركبات الدوائية الحاوية على هذه المجموعة والتي تنتهي تحت اسم مركبات السلفادريل Sulphadryl Compounds فإنها تتفاعل كمياً مع أملاح الزئبق الثنائية و غالباً ما يستخدم دستور الأدوية في هذا المجال نترات الزئبق الثنائية (Mercury II nitrate) ك محلول قياس حيث يتفاعل هذا محلول مع المركبات الدوائية من الزمرة المذكورة أعلاه وفق التفاعل التالي :



وهنا يتم استخدام مشعر خارجي لتحديد نقطة نهاية المعايرة ، مثل شائي فينيل ثيوكاربازون 1,5-diphenylthiocarbazone المعروف بالديتیزون Dithizone والذي يعطي لوناً بنفسجياً .

والواقع إن دستوري الأدوية البريطاني والألماني اعتمدوا هذه الطريقة لمعايير مجموعة من المواد الدوائية والأسκال الصيدلانية والتي قمنا بإحصائها وإدراجها بالجدول (16) .

8-2 تحضير محلول نترات الزئبق الثنائية 0.02 مول وضبط تركيزه .

في الواقع إن دساتير الأدوية تستعمل غالباً محلولاً مناسباً من نترات الزئبق الثنائية تركيزه 0.02 مول، حيث يحضر هذا محلول بحل 6.85 غرام من مادة نترات الزئبق الثنائية في قليل من الماء الحاوي على 10 مل من حمض الآزوت ذي

التركيز 2 نظامي ثم يمدد الحجم ل 1000 مل. وبغية ضبط تركيز هذا المحلول فإننا نستخدم محلول إيديدات الصوديوم Disodiumedetate وذلك بأخذ 25 مل من محلول نترات الزئبق الثنائية ثم يضاف لها 0.1 غرام من برنتالي الكزيلينول و 2 غرام من الهاكرامين، ثم يُعاير بمحلول 0.02 مول من إيديدات الصوديوم حتى إنقلاب اللون، ثم يحسب عامل التصحيح. ويكون كل 1 مل من محلول الأيديدات 0.02 مول تكافئ 0.006493 غرام من نترات الزئبق. ويبين الجدول 16 المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس الزئبق .

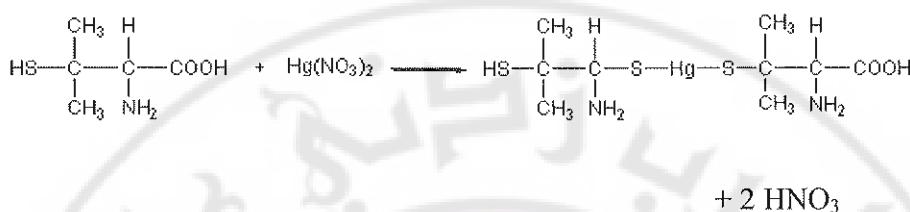
الجدول(16) : المواد الدوائية والأشكال الصيدلانية التي تعاير بمقاييس الزئبق .

اسم المادة الدوائية أو الشكل الصيدلاني	محلول القياس وتركيزه	المليمكافئ (غ)
أولاً - المواد الدوائية		
Amoxycilline trihydаратe	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.007308
Ampicillin trihydrate	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.006988
Benzathine Penicillin	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.00909
Benzylpenicillin Potassium	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.00745
Benzyl Penicelline	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.007128
Penicillamine	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.00596
Procaine Penicellen	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.01141
ثانياً - الأشكال الصيدلانية		
Penicillamine,Tablets &Capsules	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.05968
Propylthiouracil Tablets	0.02 M Hg(NO ₃) ₂	0.006808

3-8 معايرة محافظ البنسيلامين

Assay of Penicillamine Capsules

المبدأ :



طريقة العمل :

يُحل ما يكفيه 0.1 غرام من المادة الفعالة في 50 مل من الماء ثم يضاف لها 50 مل من هيدروكسيد الصوديوم و 0.2 مل من محلول dithizone بتركيز 0.1 % (وزن / حجم) بالأيتانول 96 % ، ثم نعابر بمحلول نترات الزئبق الثانية 0.02 مول حتى انقلاب اللون من عديم اللون إلى لون وردي .

الحسابات :

تُجرى الحسابات على أساس أن كل 1 مل من محلول نترات الزئبق الثانية 0.02 مول تكافئ 0.005968 غرام من البنسيلامين .



المراجع الرئيسية للكتاب :

- 1- Auteren Kollektive
Analytikum
Deutsche Verlage fur Grundstoffindustrie,Leipzig 1986
- 2- Autherhof,Knabe und Holtje
Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie (Analytischer teil)
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991
- 3- British Pharmacopeia
London Her Majesty's Stationary office 1993,1998, 2007
and 2009
- 4- Christian,D.G
Analytical Chemistry ,Fifth edition
John wiley & Sons,INC.New york 1994
- 5- Danzer,K etal
Analytik , 2.Auflage
Wissenschaftlishe Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1987
- 6- David G.Watson
Pharmaceutical Analysis , 2,edition
Elsever ,London ,2005
- 7- David Harver
Modern Analytical Chemister
McGraw-Hill 2000
- 8- Deutsche Arzneibuch,10 Ausgabe (DAB-10) ,Deutscher
Apotheker
Verlag Stuttgart 1993

- 9- Hermann J.Roth und Gottrified Blaschke
Pharmazeutische Analytik
Georg Thime Verlag Stuttgart.New york 1989
- 10- Kunze,R.U
Grundlagen der Quantitativen analyse ,2 Auflage
Georg thieme Verlag,Stuttgart,1986
- 11- Jander,G und Blasius ,E
Lehrbuch der analytischen Chemie
Verlag Leipzig 1988
- 12- Latscha,p.H und Klein,A.H
Analutische Chemie,2 Auflage
Springer-Verlag,Berlin Heidelberg 1990
- 13- Munson,W.J
Pharmaceutical analysis
Marcel Dekker.Inc.New York
- 14- Michael J.Akers
Parenteral Quality Control
Marcel Dekker,Inc New York.Basel 1994
- 15- Poethke,W.H.C und Kupferschnid,W
Praktikum der Mass analyse
Gustav fisher Verlage Jena 1979
- 16- Roth,J.H
Arzneistoffanalyse
Georg Thime Verlag ,Stuttgart 1985
- 17- Skoog et al
Fundamentals of Analytica Chemistry (8 edition)
Saunders College Publiishing, Philadelphia,2005

18- Skoog et al

Analytical Chemistry (An Introduction)

19- Surmann,P

Quantitative Analyse von Arzneistoffen und

Arzneizuberitungen

Wissenschaftliche Verlagesgesellschaft mbH Stuttgart 1987

20- The United States Pharmacopeia, National formulary (30 &

32)

اللجنة العلمية :

أ.د. جمال محفوض

أ.د. لينا صبح

أ.د. محمد عصام حسن آغا

المدقق اللغوي :

أ.د. منى طعمة

حقوق الطبع والترجمة والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات