



كلية الصيدلة – جامعة دمشق

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة الثانية

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية
للمواد والمنتجات الدوائية

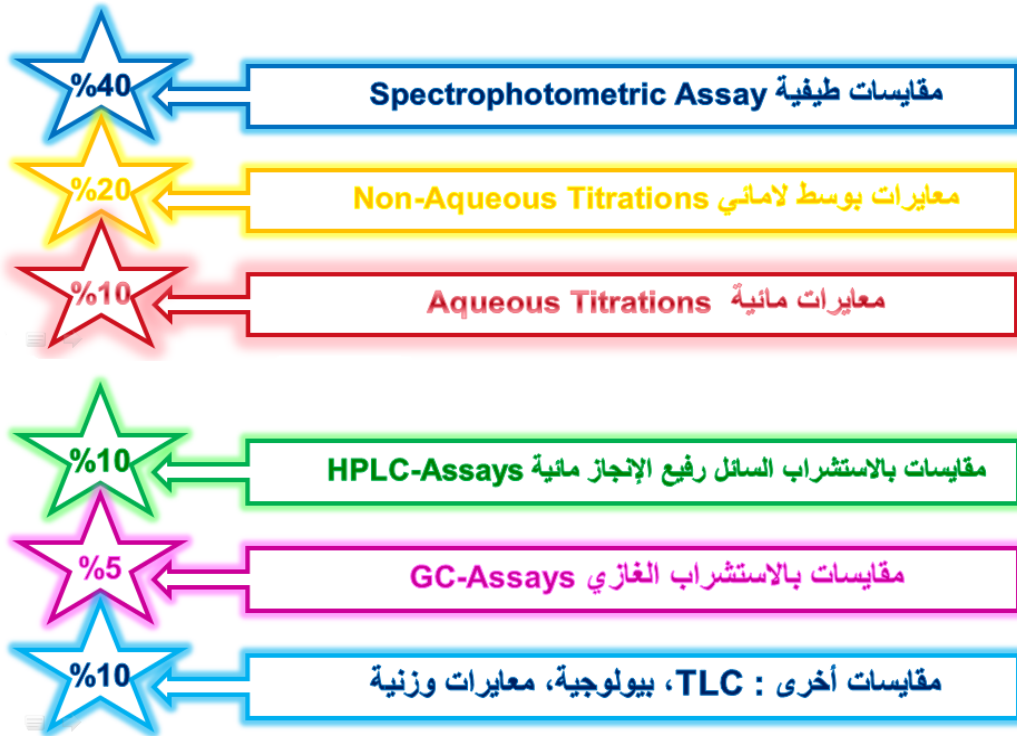
د. باسمة عروس

التحليل الكمي

Quantitative Analysis



يهدف التحليل الكمي إلى مقارنة المادة الفعالة سواء بشكلها الصرف أو ضمن المستحضر الصيدلاني. النسبة التقريبية لتطبيق طرائق التحليل الكمي المختلفة للمواد الدوائية حسب دستور الأدوية الألماني:



التحليل الكمي

طرائق الكيمياء الرطبة

الطرائق الأدواتية

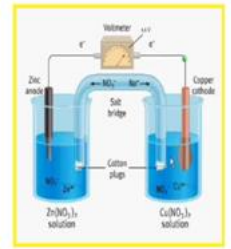
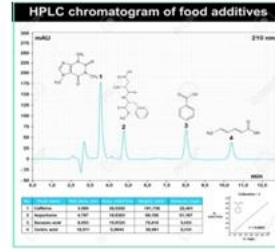
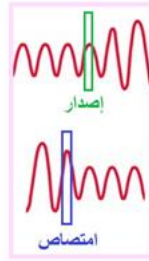
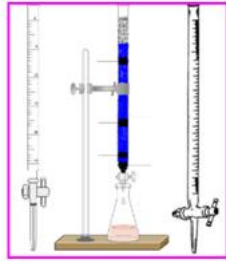
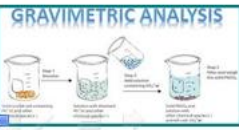
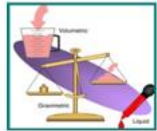
الطرائق الوزنية

الطرائق الحجمية

الطرائق الضوئية

طرائق الاستشراب

طرائق كهركيميائية



طرائق الكيمياء الرطبة Wet-Chemical Methods

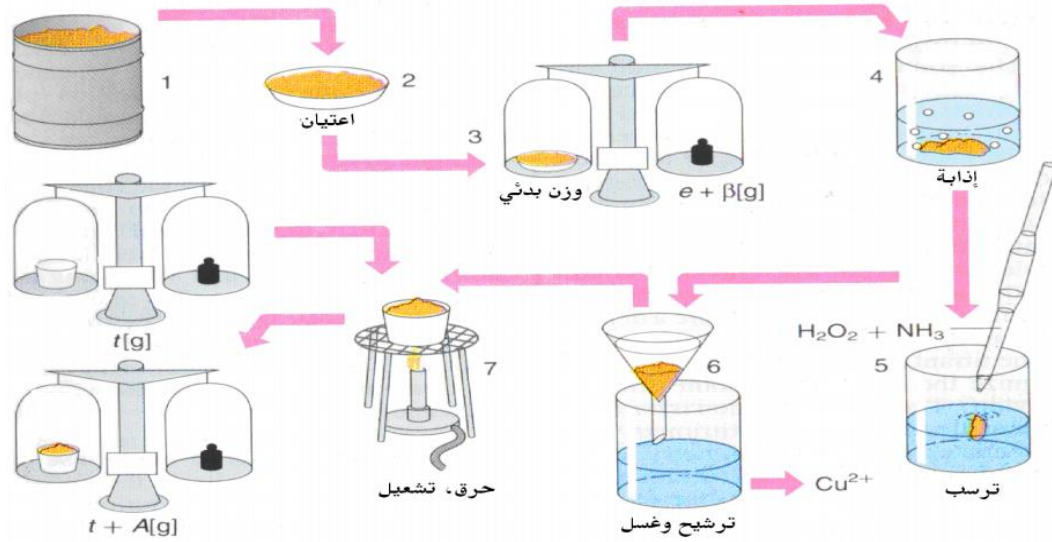
التحليل الوزني Gravimetric Analysis

هو تحليل كمي لمادة ما، يجري بإذابتها في مذيب معين، وترسيبها بشكل كمي بإضافة كاشف (معروف البنية والتركيز) على شكل راسب غير قابل للذوبان في المذيب المستعمل، ذي بنية كيميائية معروفة، قابل للفصل والوزن بعد غسله وتجفيفه.

- ❖ من **مزاياه** أنه تحليل دقيق للغاية ولا يحتاج إلى تجهيزات.
- ❖ من **سنياته** أنه يتطلب مهارة فائقة ودقة في العمل إضافة إلى الزمن الطويل.

أمثلة دستورية:

- 1- مقايسة كلوريد الصوديوم بترسيبه على شكل كلوريد الفضة.
- 2- مقايسة سلفات الصوديوم اللامائية من خلال وزن سلفات الباريوم المتشكلة.
- 3- مقايسة المورفين في صبغة الأفيون باستعمال كاشف كلورو دينترو بنزيل.
- 4- مقايسة بروم إيزوفال.

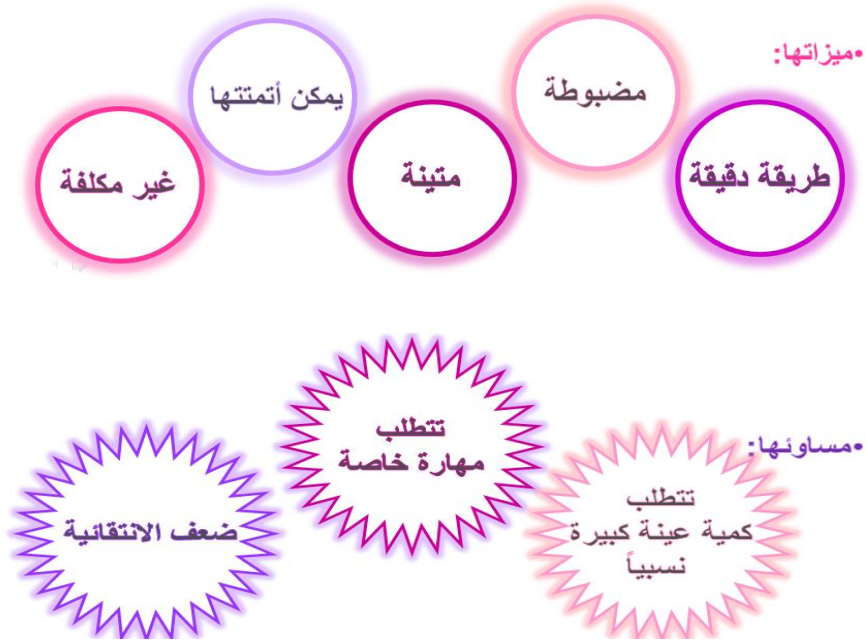


التحليل الوزني Gravimetric Analysis

طرائق المعايرة الحجمية Titrimetric, Volumetric Methods

تتفاعل المادة المراد معايرتها مع محلول معياري معروف التركيز ومن خلال مصروف المحلول المعياري (الذي تتفاعل مادته بشكل كامل مع المادة الموجودة في العينة) يمكن تعيين نقاوة أو تركيز العينة.

تطبق المعايرة الحجمية في دساتير الأدوية لمقايسة المواد الدوائية والسواغات والمواد الفعالة في المستحضرات الصيدلانية التي لا تمتلك عصابة لون شديدة.

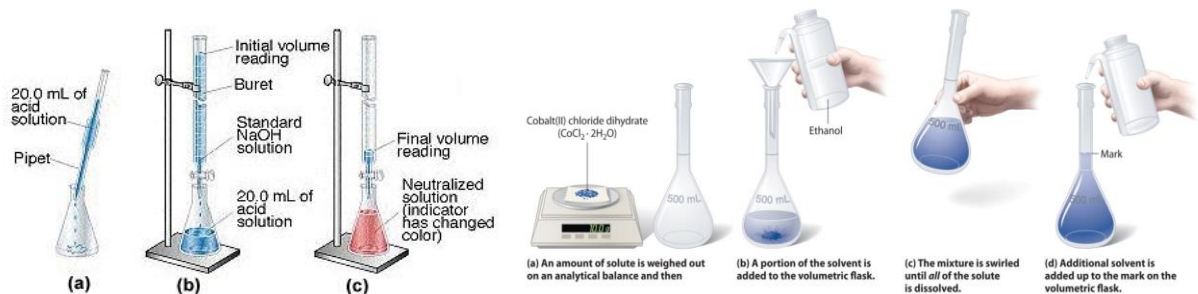


المعايير الأولية Primary Standards والمحاليل المعايرية Standard Solution

المعايير الأولية هي مركبات:

- ثابتة كيميائياً
- تتوافر بنقاوة عالية
- تستخدم لتقييس Standardize المحاليل المعايرية المستخدمة في المعايرات المختلفة.

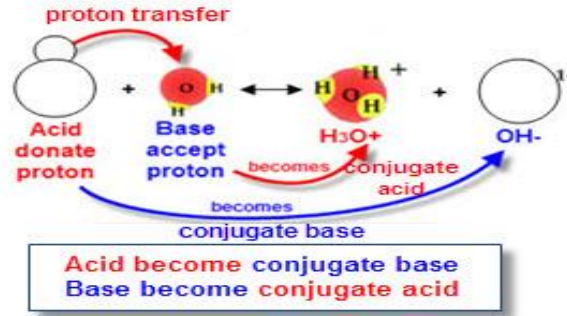
مثال: مادة بوتاسيوم هيدروجين فتالات النقية التي تستخدم لتعيير محلول هيدروكسيد الصوديوم والذي يطلق عليه عندها اسم معياري ثانوي Secondary Standard والذي يمكن استخدامه في تعيير محلول حمض الهيدروكلوريك.



□ معايرات حمض أساس المباشرة في الوسط المائي

نظرية برونشتد- لوري

- الحمض مادة تعطي بروتون لتتحول إلى الأساس المرافق.
- الأساس هو مادة تستقبل البروتون لتتحول إلى الحمض المرافق.



تصنف قوة الحمض أو الأساس تبعاً لثابتة التشرّد:

$pk_{a/b} < 0$	حمض قوي جداً / أساس قوي جداً
$pk_{a/b} = 0 - 4.5$	حمض قوي / أساس قوي
$pk_{a/b} = 4.5 - 9.4$	حمض ضعيف / أساس ضعيف
$pk_{a/b} = 9.4 - 14$	حمض ضعيف جداً / أساس ضعيف جداً
$pk_{a/b} > 14$	حموض وأسس أقل من ضعيفة

○ لتحديد نقطة انتهاء التفاعل في المعايرات تستخدم المؤشرات الملونة Coloured indicators أو الطرائق الكهركيميائية.

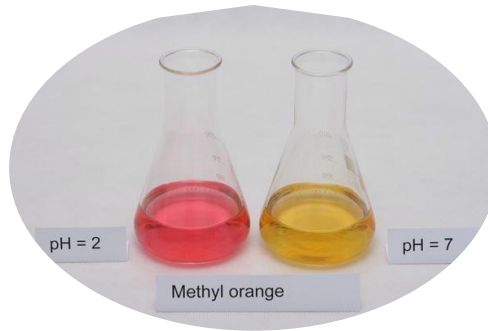
○ المؤشرات الملونة هي حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة يتغير لونها بين الشكل المتأين واللامتأين ويمكن معرفة المجال المستخدم من pH لمؤشر ما من خلال فرق مقداره درجة واحدة عن قيمة ثابتة التشرّد .pKa

مثال:



• الفينول فتالئين له $pK_a = 9.4$ وبالتالي يتبدل اللون يكون بين درجتى (8.4-10.4)

• برتقالية الميثيل له $pK_a = 3.7$ وبالتالي يتبدل اللون يكون بين درجتى (2.7- 4.7)



1- معايرات حمض/أساس قوي

أمثلة دستورية:

معايرة حمض البيركلوريك، حمض الهيدروكلوريك، حمض السلفوريك، فيتامين B1 .

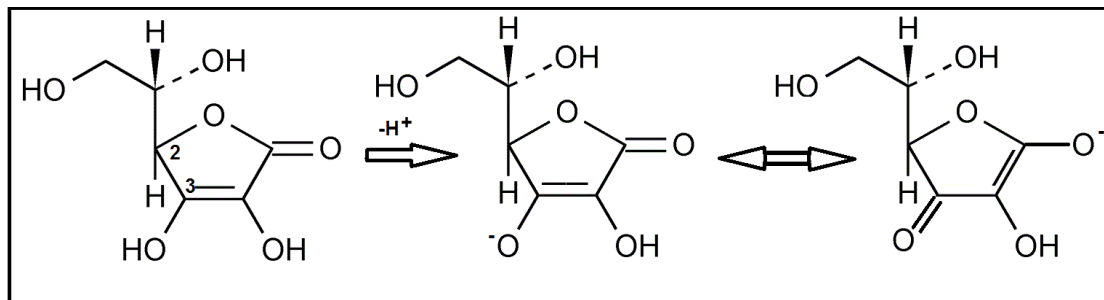
2- معايرات حمض ضعيف/أساس قوي و أساس ضعيف/حمض قوي

يستخدم فيها عادة المذيبات العضوية المزوجة بالماء مثل الإيتانول لإذابة المادة المراد تحليلها.

أمثلة دستورية:

معايرة فينيل بوتازون Phenylbutazone، معايرة حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid، معايرة حقن Chlorambucil، وحقن Mustine، وأقراص Nicotinic Acid.

Ascorbic Acid



□ معايير أملاح الأسس الضعيفة في أوساط مائية ولامائية

الأفضلية التي يقدمها المذيب الممزوج بالماء فهي مضاعفة:
أولاً: تقلل بشكل فعال قيمة pKa للأساس نظراً لأن الشكل المؤين للأساس أقل ثباتاً في أنظمة المذيبات الخليطة التي لها ثابتة عزل كهربائي قليلة.
ثانياً: المذيب العضوي يبقي الأساس في المحلول كما لو أنه متحول إلى شكل الأساس الحر أثناء المعايرة.
مثال : معايرة ليدوكائين هيدروكلورايد

□ معايير غير مباشرة في الطور المائي

وهي معايير ممكنة على شكل:

- معايرة حمض قوي / أساس قوي
- معايرة حمض ضعيف / أساس قوي وهي الأكثر شيوعاً
- معايرة أساس ضعيف / حمض قوي

مثال:

تقدير الإستيرات بمعايرة الرجوع Estimation of Esters by Back Titration حيث تضاف إلى الاستر زيادة من الصود ويعاير الصود بحمض الهيدروكلوريك بوجود الفينول فتالئين كمؤشر.



مقاييسات : بنزيل بنزوات، زيت الخروع، زيت جوز الهند، متيل سالييلات.



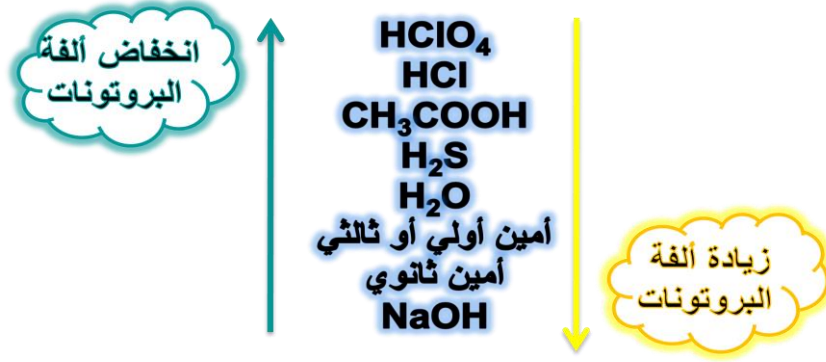
□ المعايير اللامائية Non-Aqueous Titration

- هي الأكثر شيوعاً لمعايرة الحموض الضعيفة جداً والأسس الضعيفة جداً.
- أما الأكثر مشاهدة هو معايير الأسس العضوية بحمض البيركلوريك Perchloric Acid المذاب في حمض الاسيتيك.
- يتصرف الماء كحمض ضعيف أو كأساس ضعيف في البيئة المائية. حيث ينافس الحموض الضعيفة جداً والأسس الضعيفة جداً التي لا يمكن معايرتها في الوسط المائي.
- من الصعب معايرة أسس لها pKa أقل من 7 أو حموض لها pKa أكبر من 7 في وسط مائي.

- يمكن استخدام مذيبات عضوية مختلفة بدلاً من الماء، نظراً لأنها لا تتنافس المادة المراد تحليلها على إعطاء أو استقبال البروتون.

1- المعايرات اللامائية للأسس الضعيفة Non-Aqueous Titration of Weak Bases

- تصنف الحموض والأسس بحسب تصاعد أو تنازل ألفة البروتونات كالتالي:



- الحموض القوية جداً كحمض البيركلوريك هي القادرة على برتنة حمض الأسيتيك الذي يمتلك ألفة للبروتونات أكبر من حمض البيركلوريك ما يمكنه أن يتفاعل معه كأساس.
- يضاف إلى حمض الأسيتيك بلا ماء حمض الأسيتيك الذي يتحلله بوجود الماء إلى حمض الأسيتيك، لإبعاد آثار الماء عن حمض البيركلوريك كمحلول معاير.
- أما المادة المراد معايرتها فتذاب بحمض الاسيتيك، مثال:

- في المحلول المعاير، محلول حمض البيركلوريك في حمض الأسيتيك:



- في المحلول المراد معايرته، محلول المادة المراد معايرتها في حمض الأسيتيك:



- أثناء المعايرة:



- المؤشر أو المشعر:

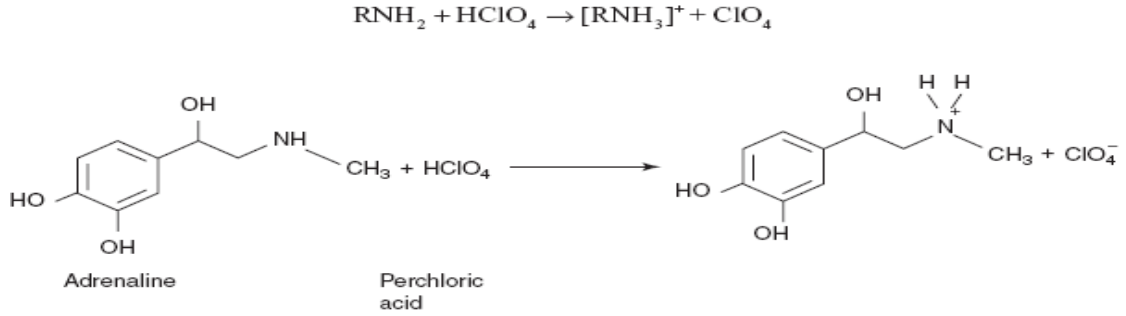


يستخدم من المؤشرات في هذا النوع من المعايرات :

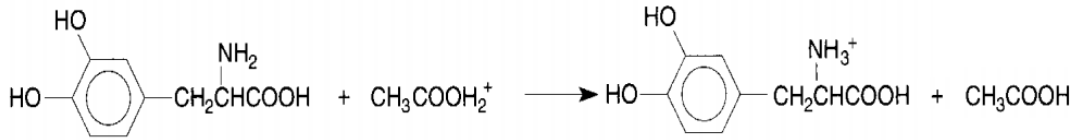
أزرق الأوراست Oracet Blue ، أحمر كيناليدين Read Quinalidine ، البنفسجية المبلورة Crystal Violet وهي أسس ضعيفة جداً.

أمثلة دستورية

مقايصة الأدرينالين

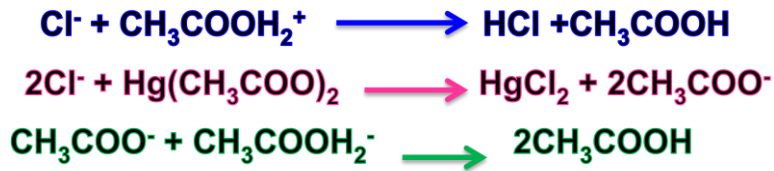


مقايصة L-DOPA

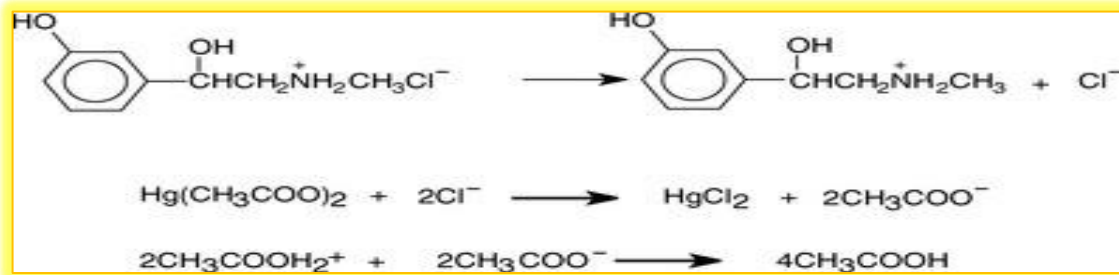


مقايصة كل من ميترونيدازول، وكودئين، وبروبرانولول هيدروكلورايد، وليدوكائين هيدروكلورايد

➤ عندما يكون الأساس المراد معايرته ملح لحمض قوي، مثل **كلوريد** أو **بروميد**، يجب إضافة **أسيتات الزئبق MercuricAcetate** قبل إجراء المعايرة، لإزاحة الأيون المعاكس الأنونيوني أي لتشكل مع حمض الهيدروكلوريك المتشكل كلوريد الزئبقي وحمض الأسيتيك كما في المعادلات التالية:



مثال مقايصة فينيل إيفرين هيدروكلوريد :



2- المعايرات اللامائية للحموض الضعيفة Non-Aqueous Titration of Weak Acids

يستخدم في هذه المعايرات مذيبات مثل الكحول أو مذيب لا يتنافس بقوة مع الحموض الضعيفة على إعطاء بروتون.

من المحاليل المعايرة النموذجية:

- ليثيوم ميتوكسيد في الميثانول lithium methoxide in methanol

- رباعي بوتيل أمونيوم هيدروكسيد في ثنائي ميثيل فورماميد

tetrabutyl ammonium hydroxide in dimethyl formamide

تجري كشف نقطة انتهاء المعايرة باستخدام:

- مؤشرات مثل أزرق ثيمول Thymol Blue.

- مقياس فرق الجهد .

أمثلة دستورية:

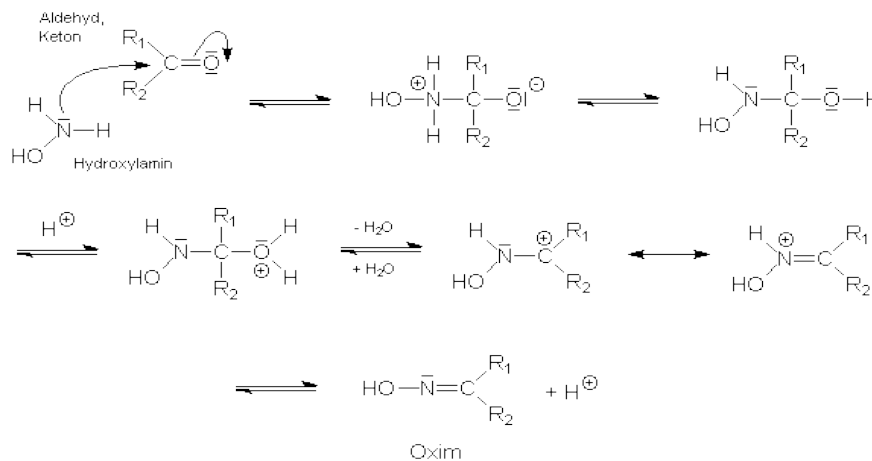
مقايسة الباربيتوريات والسلفوناميدات

كما في معايرة فينوباربيتال الصوديوم المذاب في ثنائي ميثيل فورماميد بمحلول معاير من ميثانولات الصوديوم.

□ بعض المعايرات الخاصة (حمض-أساس)

1- معايرة الأوكسيم Oxim Titration

تتفاعل الألدهيدات والكيونات مع مركب هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد لتشكل الأوكسيمات الموافقة:



أمثلة دستورية:

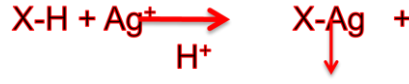
- معايرة مركب الكافور Campher

- معايرة الكارفون Carvon في زيت الكمون

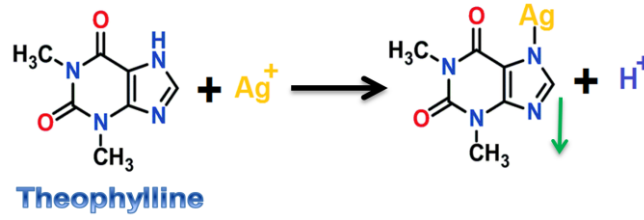


2- المعايرة بمقياس الفضة الحمضي Argentoacidimetric Titration

المجموعات الوظيفية مثل (**CH, NH, SH, OH**) لا تكفي حموضتها لمعايرتها بقلوي، لكن يمكن ترسيب الأيون المتشكل أثناء المعايرة على شكل **راسب من ملح الفضة** ما يبعده عن التفاعل ويسهل معايرة الحموض الناشئة عن تحرر البروتونات بقلوي مناسب.



مثال دستوري: معايرة ثيوفيلين ومعايرة باربيتال



□ معايرات مقياس الفضة Argentometric Titrations

لها أهمية كبيرة في تقدير الهاليدات (Cl ، Br ، I) وبعض الأيونات الأخرى (SCN⁻). ويوجد طريقتان:



1- طريقة مور Mohr method

يستخدم فيها محلول كرومات البوتاسيوم كمؤشر.



2- طريقة فولهارد Volhard method

معايرة بالرجوع حيث تضاف زيادة من نترات الفضة إلى العينة الحاوية على أيونات Cl⁻ أو Br⁻ ثم تعاير زيادة نترات الفضة بثيوسيانات الأمونيوم ويستخدم مؤشر أمونيوم سلفات الحديدوز لكشف زيادة SCN⁻.

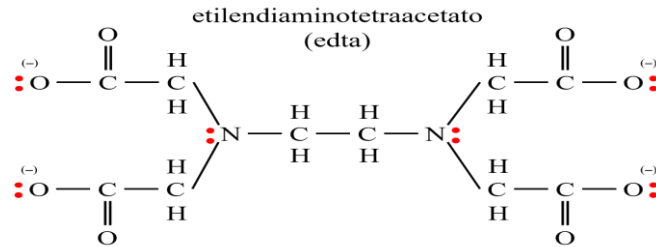


- يجب ترشيح راسب AgCl أو تلبيسه بثنائي ايتيل فتالات لإبعاد أيونات SCN⁻ التي تشرذ AgCl.

- يحرق الكلور العضوي بالحلمة باستخدام هيدروكسيد الصوديوم قبل المعايرة.
مثال دستوري : معايرة كلوريد الصوديوم، كلوريد البوتاسيوم، ثيامين هيدروكلوريد، كاربومال.

□ معايرات مقياس المعقدات Compleximetric Titrations

تستخدم لتقدير أملاح المعادن بمحلول معاير من مركب إيثيلين ثنائي الأمين رباعي حمض الأسيتيك EDTA أو ملحه الصودي.



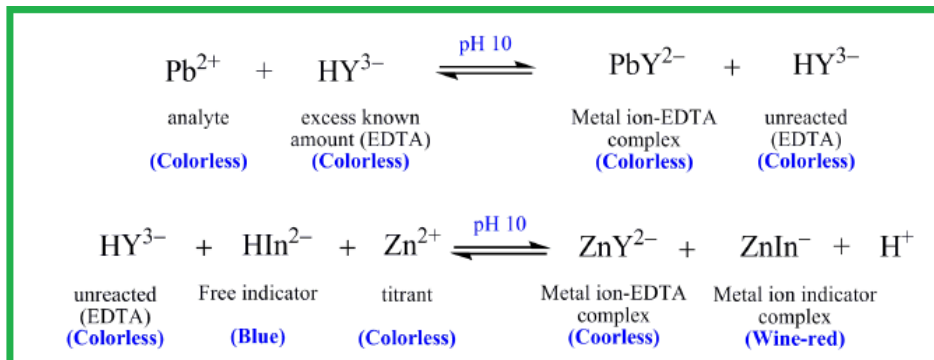
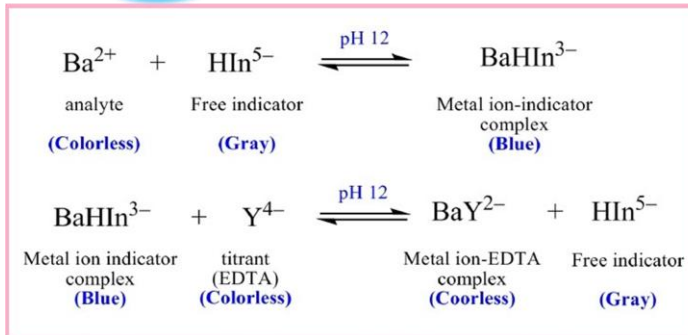
يتفاعل هذا المعقد بنسبة 1/1 مع جميع المعادن، عدا المعادن القلوية، مثل الصوديوم والبوتاسيوم.

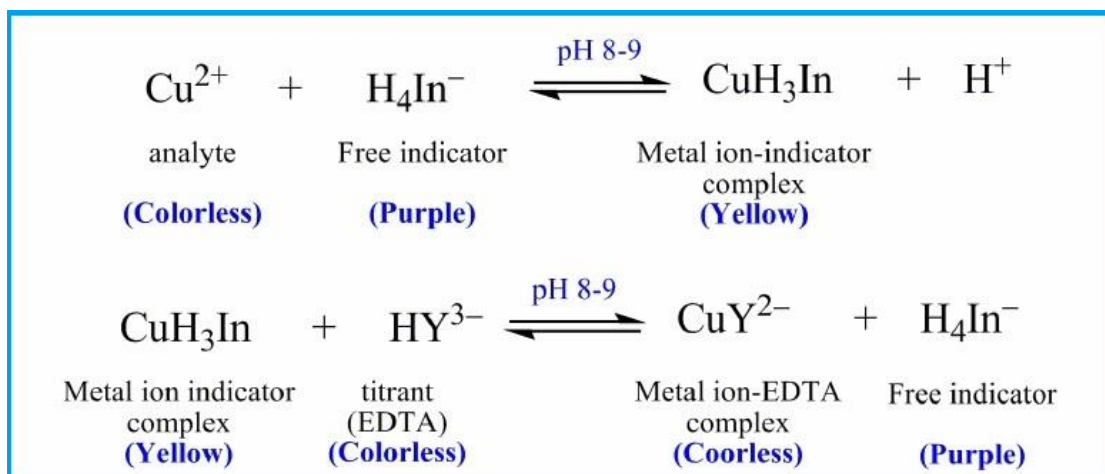
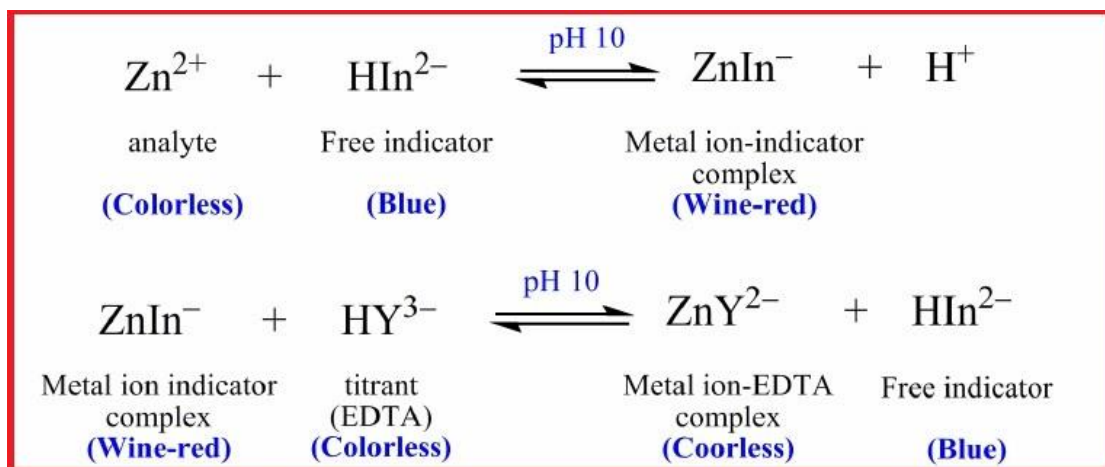
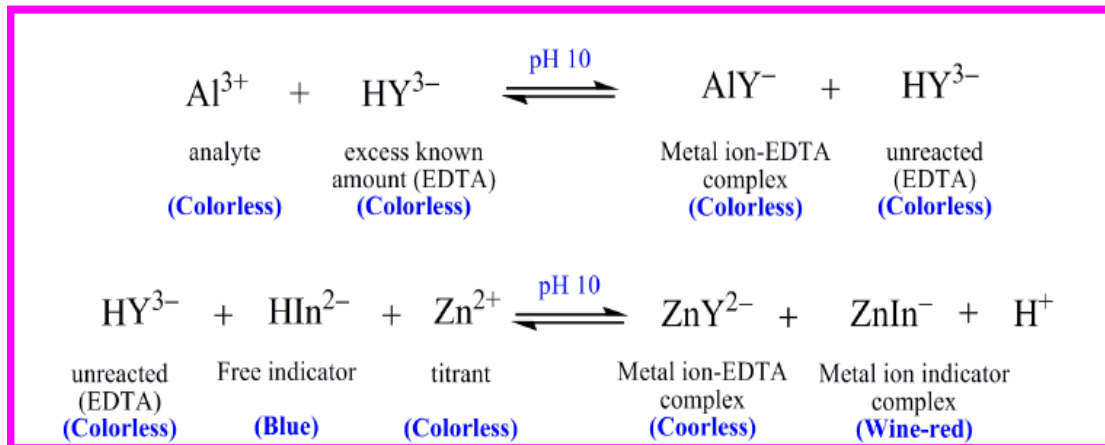
تعد معقدات المعادن القلوية الترابية مثل المغنيزيوم والكالسيوم معقدات غير ثابتة في قيم pH منخفضة وتعاير في دائرة امونيوم كلوريد عند pH= 10.



ويمكن أن تستخدم معايرات الرجوع بمحلول EDTA كما في المقاييس الدستورية لـ :
هيدروكسيد الألمنيوم
هيدروجين فوسفات الكالسيوم.

أمثلة دستورية:
مقاييسه باسيتراسين زنك
مقاييسه كالسيوم غلوكونات
مقاييسه مغنيزيوم تري سيليكات
مقاييسه مرهم أوكسيد الزنك





□ معايرات الأكسدة إرجاع Redox Titrations

- تقوم معايرات الأكسدة إرجاع على انتقال الإلكترونات بين المادة المعايرة والمادة المراد معايرتها.
- تحدد نقطة انتهاء التفاعل بمقياس فرق الجهد، مع إمكانية استخدام أصبغة المؤشرات ذات الألوان المتبدلة، والتي تتأكسد بزيادة المادة المعايرة.
- جهد الإرجاع هو مقياس لمدى سعي مركب ما لاكتساب الإلكترونات. حيث تشير القيمة الإيجابية المرتفعة لجهد الإرجاع إلى أن المركب سريع الإرجاع، وبالتالي فهو عامل مؤكسد قوي، يزيل الإلكترونات من مواد ذات جهود إرجاع منخفضة.
- يبين الجدول التالي جهود الإرجاع المعيارية E^0 لبعض أزواج أكسدة إرجاع نسبة إلى الكترود الهيدروجين المعياري ذي الجهد 0.

	E^0
$Ce^{4+} + e \rightarrow Ce^{3+}$	1.61 V
$MnO_4^- + 5e + 8H^+ \rightarrow Mn^{2+} + 4H_2O$	1.51 V
$Cl_2 + 2e \rightarrow 2Cl^-$	1.36 V
$Br_2 + 2e \rightarrow 2Br^-$	1.065 V
$Fe^{3+} + e \rightarrow Fe^{2+}$	0.771 V
$I_2 + 2e \rightarrow 2I^-$	0.536 V
$AgCl + e \rightarrow Ag + Cl^-$	0.223 V
$2H^+ + 2e \rightarrow H_2$	0 V
$Fe^{2+} + 2e \rightarrow Fe$	-0.440 V
$Ca^{2+} + 2e \rightarrow Ca$	-2.888 V

هناك العديد من مقاييس أكسدة – إرجاع التي لها تطبيقات دستورية في مقايسة المواد الدوائية وأكثرها شيوعاً مقياس اليود **Iodometry**.

أما المقاييس الأخرى فتطبيقاتها أقل شيوعاً وهي:

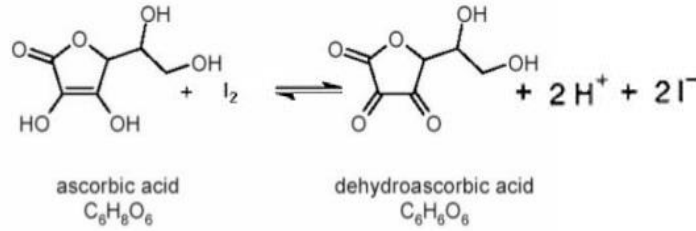
- مقياس السيريوم **Cerimetry**
- مقياس البرمنغنات **Permanganometry**
- مقياس البرومات **Bromatometry**
- مقياس البيريودات **Periodatometry**
- مقياس النتريت **Nitritometry**

❖ المعايرات اليودية Iodometric Titrations

1- المعايرات المباشرة Direct Titrations

اليود الحر Iodine هو عامل مؤكسد معتدل، يستطيع أكسدة مواد ذات جهود إرجاع منخفضة، مثل حمض الأسكوربيك :

Analysis of Ascorbic acid



water-soluble vitamin

direct iodimetric titration is a standard method for the analysis of vitamin C in a variety of citrus fruits and in vitamin tablets.

2- معايرات تحرير اليود Iodine Displacement Titrations

يجري في هذه المعايرات تحرير اليود Iodine من اليوديد Iodide باستخدام عامل مؤكسد قوي، ثم يتابع بمعايرة اليود المتحرر بثيوسلفات الصوديوم.

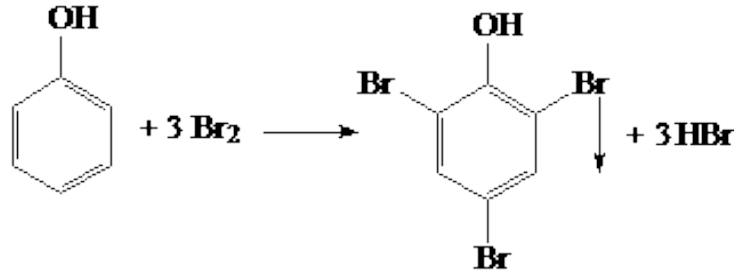
أمثلة دستورية:



- معايرة الكلور في محلول الكلورين



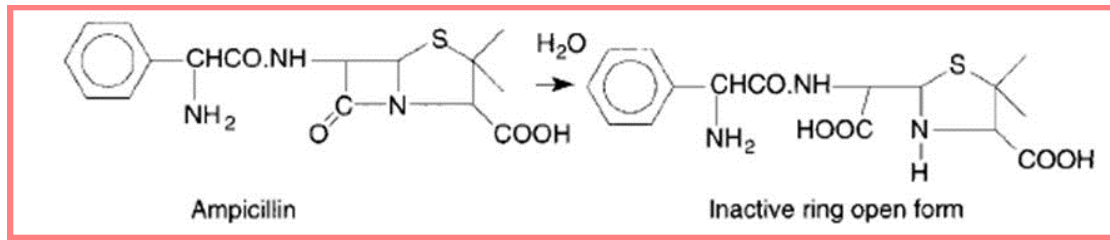
- معايرة الفئولات مثل: الفئول السائل، وميتيل هيدروكسي بنزوات MHB، وبروبيل هيدروكسي بنزوات PHB .



3- المواد الممتصة لليود في البنسلين Iodine Absorbing Substances in Penicilline

أهم مشكلة في البنسلينات هي ثباتها تجاه عوامل الحلمة، التي تتناول حلقة اللاكتام .Lactam

البنسلينات التي تكون فيها حلقة اللاكتام مفتوحة هي مركبات غير فعالة كمضاد حيوي، على اعتبار أن حلقة اللاكتام هي الفعالة في قتل العضويات الدقيقة. عندما تنفتح حلقة اللاكتام يمكنها أن تتفاعل مع اليود الحر.



□ معايرات الزوج الأيوني Ion Pair Titrations

يستخدم هذا النوع من المعايرات في لوائح المستحضرات التجميلية والمطهرات، باعتبارها مناسبة لتقدير خافضات التوتر السطحي التي لا يمكن تحليلها عادة بالطرائق الطيفية لعدم وجود عصابات اللون. وهي نوعان:

1- معايرات باستخدام صبغات المؤشرات:

مثال معايرة أقراص بروسيكليدين Procyclidine ومرهم سيتريميد Cetrimide.

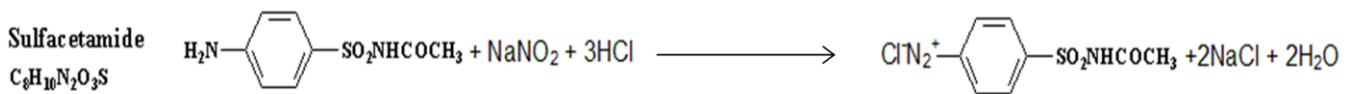
2- معايرات باستخدام اليوديد باعتباره أنيون أليف الشحم:

مثال المقاييسات الدستورية لمركبات السيتريميد وبنزألكونيوم كلوريد.

□ معايرات الديأزة Diazotisation Titrations

سهلة التطبيق، ومفيدة جداً في تحليل السلفوناميدات والمخدرات الموضعية المشتقة من حمض الأمينوبنزونيك.

تجرى باستخدام نتريت الصوديوم المحمض الذي يحول الأمين الأولي العطري إلى ملح ديازونيوم. مثال مركب سلفاسيتاميد Sulfacetamide



كذلك كما في مقاييسات بنزوكائين وسلفاتيازول وبروكائين أميد

□ معايرة كارل فيشر Karl Fisher Titration



المبدأ: تفاعل اليود مع ثاني أكسيد الكبريت بوجود الماء:



حتى يسير التفاعل بشكل تام نحو اليمين يجب تلطف البروتونات بإضافة البيريدين، كمحل يستخدم عادة الميثانول باعتباره محل عام، كما أنه يشارك في التفاعل.



تضبط قوة محلول كارل فيشر [SO₂ مع البيريدين مع الميثانول مع اليود] قبل بدء العمل. وهذا يعني: عدد ملغرامات H₂O التي يعايرها 1 مل من محلول كارل فيشر.

يجري ضبط محلول كارل فيشر باستخدام مادة معيارية مثل طرطرات ثنائية الصوديوم الحاوية على 2H₂O.

KF titration methods

Volumetric KF titration



Working medium & titrant

Coulometric KF titration



Iodine is generated in titration cell (anodic oxidation)

□ أتمتة طرائق الكيمياء الرطبة

Automation of Wet Chemical Methods

يمكن أتمتة المعايير ومراقبتها بمعالج ميكروي Microprocessor، وتحدد نهاية التفاعل بمقياس فرق الجهد باستخدام الكترود زجاجي مركب.



الطرائق الأدواتية في التحليل الدوائي

Instrumental Methods in the Drug Analysis

- الطرائق الضوئية والطيفية Photometric and spectral Methods
- الطرائق الكهركيميائية Electrochemical Methods
- الطرائق الاستشرابية Chromatographic Methods
- الرحلان الكهربائي الشعري Capillary Electrophoresis

□ الطرائق الضوئية والطيفية

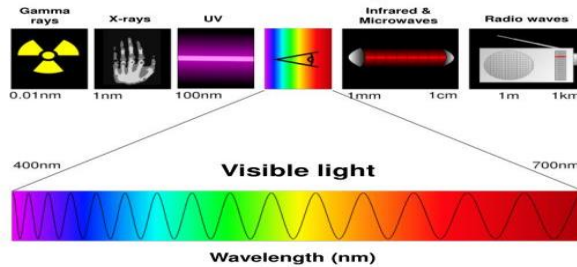
Photometric and spectral Methods

تعد من أهم طرائق التحليل الدوائي وذلك لصغر كمية المادة المراد تحليلها وللدقة العالية لنتائجها وتكراريتها، وتلاحظ كثرة تطبيقاتها في اختبارات الاستعراف والنقاوة، وهي تشكل نحو 40% من مجمل المقاييسات في دساتير الادوية.

يقسم الطيف الكهرطيسي لعدة مجالات:

- تستطيع الجزيئات والذرات أن تمتص أو تصدر أشعة بعض هذه المجالات.
- طول موجة الأشعة الممتصة أو الصادرة يعطي فكرة عن بنية الذرة أو الجزيئة.
- أشعة غاما : قصيرة الموجة أقل من 10 نانومتر: انتقالات إلكترونية في المدارات والنوى
- فوق البنفسجي UV: من 10 نانومتر حتى تقريباً 400 نانومتر
- المرئي VIS: من 400 نانومتر حتى تقريباً 800 نانومتر
- تحت الأحمر IR: من 1 ميكرومتر حتى 1000 ميكرومتر
 - قريب 2.5-0.8 ميكرومتر
 - وسط 50-2.5 ميكرومتر
 - بعيد 1000-50 ميكرومتر
- الميكرو والراديو: أكبر من 0.1 سم تحصل اهتزازات ودوران للجزيئة

Electromagnetic Spectrum and Visible Light



إصدار الضوء Light Emission مطيافية ضوء الإصدار الذري

Atomic Emission Spectrophotometry”AES”

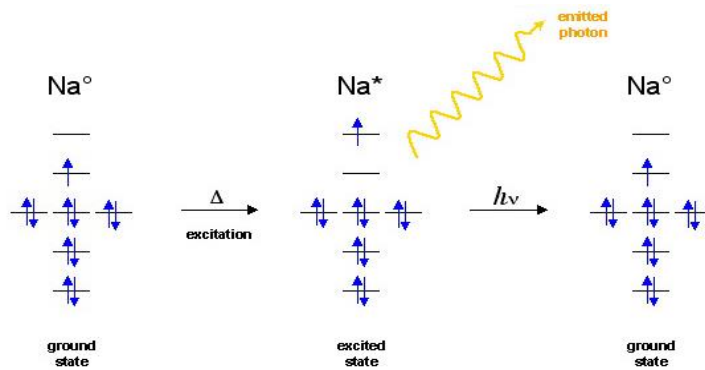
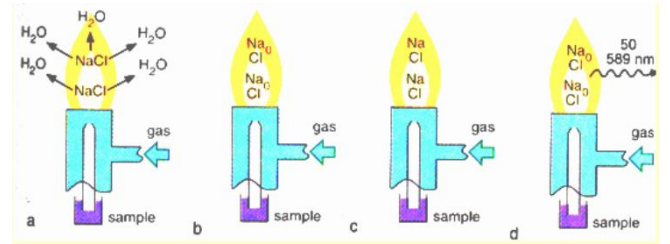
عند إدخال الطاقة على الحالة الساكنة للذرة فإن الإلكترونات السطحية تنتقل إلى مدارات ذات سوية طاقة أعلى، مع العلم أن طاقة التحريض تختلف من ذرة لأخرى.

ففي المعادن القلوية والقلوية الترابية يكفيها طاقة ضئيلة مثل لهب بنزن. ثم لا تلبث الإلكترونات أن تعود لمدارها الأمر الذي يؤدي لإصدار طاقة حرة على شكل ضوء وحيد اللون ذي طول موجة محدد خاص ومميز للعنصر في المجال المرئي أو فوق البنفسجي.

يمكن ان تتجمع عدة أشعة معطية طيفاً يعرف بطيف الإصدار الذري Atomic Emission Spectrum.



مثال: طيف الإصدار لكلوريد الصوديوم.



مقياس الضوء اللهبى Flame Photometer

يعتمد على تحريض ذرات المعادن باللهب مما يؤدي إلى إصدار طيف ضوئي في مجال Vis/UV وهذا يمكن من التحليل الكيفي والكمي للمعادن، وبشكل خاص القلوية والقلوية الترابية، من خلال قياس شدة الضوء الصادر من المعدن المفحوص.

يستخدم الجهاز لمقايسة الصوديوم والبوتاسيوم في أغلب دساتير الأدوية، وكذلك اختبار الكالسيوم والبوتاسيوم في الأشكال الصيدلانية المختلفة واللقاحات والبلازما.

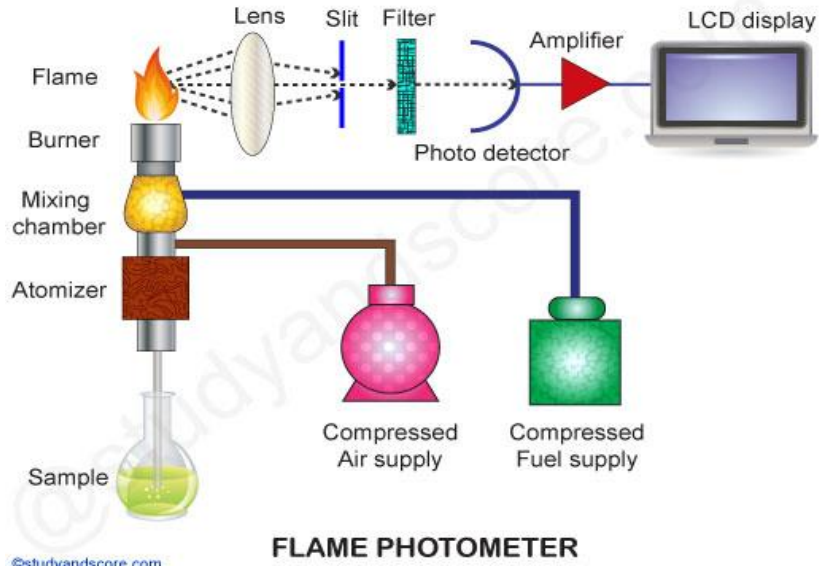
التعيين الكيفي:

يمكن معرفة المركبات المختلفة من لون اللهب ومن طول موجة الإشعاع الصادر.

الصوديوم يصدر إشعاعاً طول موجته بين (589-596) نم بلون أصفر.
البوتاسيوم يصدر إشعاعاً طول موجته بين (404-405) نم بلون بنفسجي.

التعيين الكمي:

من خلال طريقة المنحني المعياري Standard Curve .



مطيافية إصدار الجزيئات

Molecular Emission Spectroscopy

- يمكن للإلكترونات الخارجية في الجزيئات كالأزواج الإلكترونية الحرة أو الأزواج الإلكترونية الرابطة، أن ترتفع من مستوى طاقة إلى أعلى باستخدام طاقة مولدة من امتصاص أشعة محددة.
- بعض الجزيئات تعيد جزءاً من الطاقة على شكل حرارة، وما تبقى منها تصدره على شكل إشعاع.
- يدعى إصدار الضوء بعد امتصاصه **بالتألق الضوئي Photoluminescence**
- التفريق بين **Fluorescence** و **Phosphorescence** المتعلقين بزمن الظاهرة المستهلك بين التحريض والإصدار:
- **الفلورة: من 10^{-8} إلى 10^{-4} ثانية.**
- **الفسفرة: 10^{-1} ثانية.**
- تتفولور كثير من جزيئات المواد الدوائية التي تملك روابط مضاعفة أو مجموعات معطية للإلكترونات. مثال: سلفات الكينين والريبوفلافين وطرطرات الإرغوتامين.
- تعد الفلورة طريقة نوعية لاستعراف المواد الدوائية.

- أما القياس الكمي فيجري بمقياس الفلورة **Fluorimeter**، إما بطريقة المقارنة أو بطريقة المنحني المعياري.

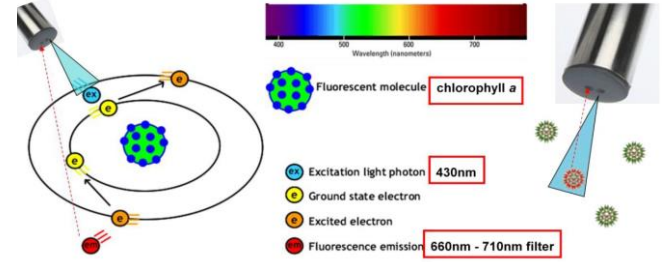
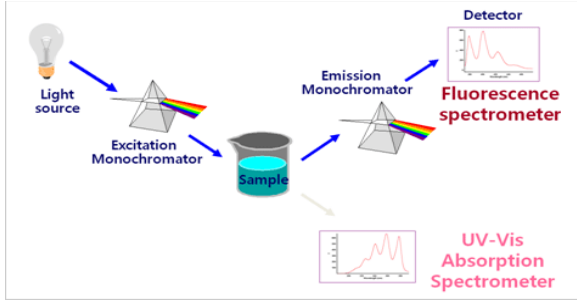


Illustration of how the in vivo chlorophyll a fluorescence sensor works on Hydrolab sondes

امتصاص الضوء Light Absorption

عندما يتعرض محلول مادة لإشعاع ضوئي تنتهيج إلكتروناتها قاذرة إلى مدارات أعلى وهذا يستهلك جزءاً من الطاقة المطبقة مما يؤدي إلى تناقص الإشعاع، مما يمكن من اختبار المواد كيميائياً تبعاً لطول الموجة الموافق للامتصاص الأعظمي، وكيميائياً تبعاً لشدة الامتصاص.

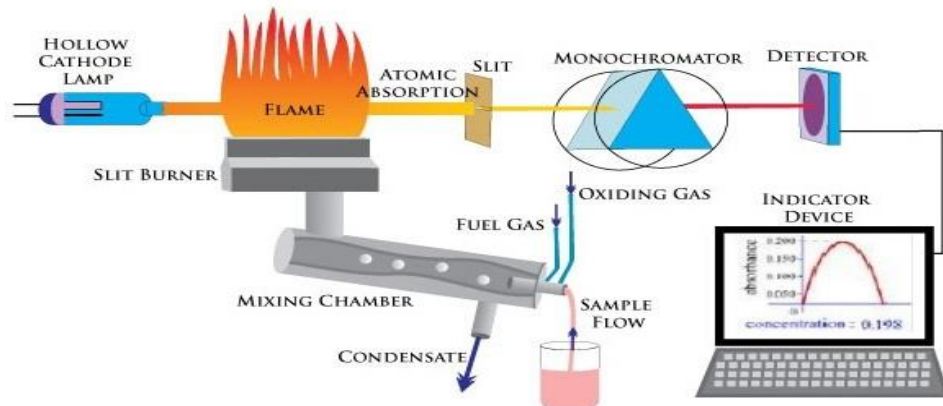
مطيافية امتصاص الضوء الذري

”Atomic Absorption Spectrophotometry” AAS

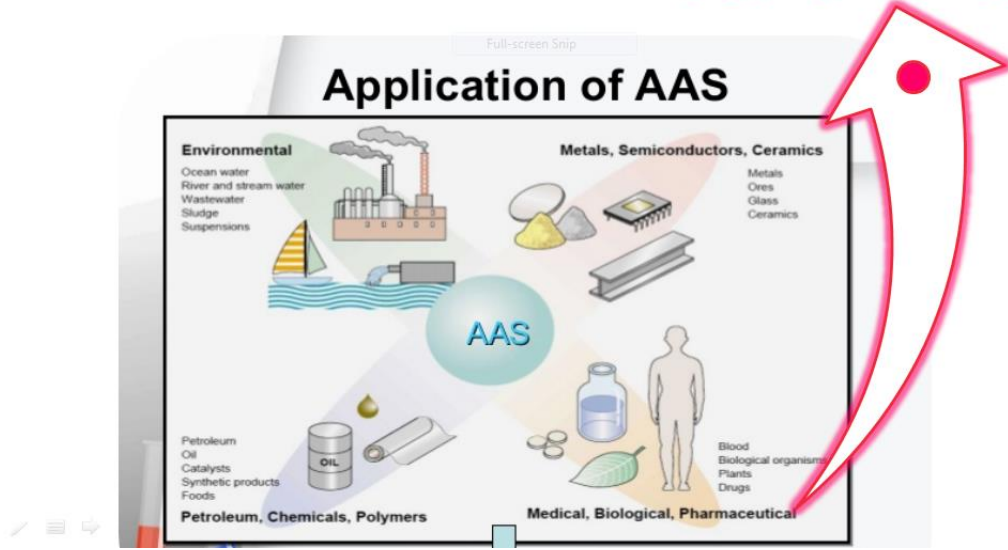
يمكن للذرات أن تمتص إشعاعات ذات أطوال موجة نفسها التي تصدرها فيما لو حرّضت هذه الذرات حرارياً.

مقياس امتصاص الضوء الذري Atomic Absorption Spectrophotometer

ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY



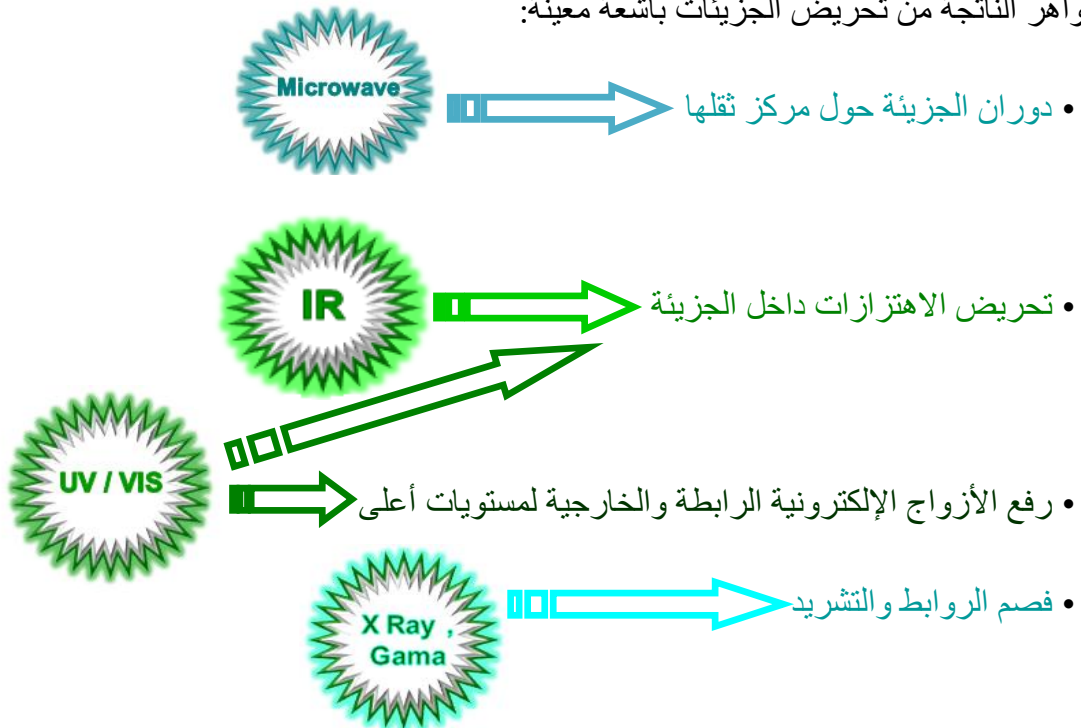
أهم التطبيقات التحليلية لمقياس الامتصاص الذري هي الاختبارات الحدية للعديد من المعادن مثل المغنيزيوم و السترونسيوم، كذلك مقياسة المغنيزيوم والكالسيوم في سوائل الديال الدموي والزنك في مستعلق أنسولين الزنك.



مطيافية امتصاص الضوء من الجزيئات

Molecular Absorption Spectrophotometry

الظواهر الناتجة من تحريض الجزيئات بأشعة معينة:



كل ظاهرة مما سبق تحتاج إلى طاقة مختلفة عن غيرها

قوانين امتصاص الضوء :

Absorbance (A) الكثافة الامتصاصية

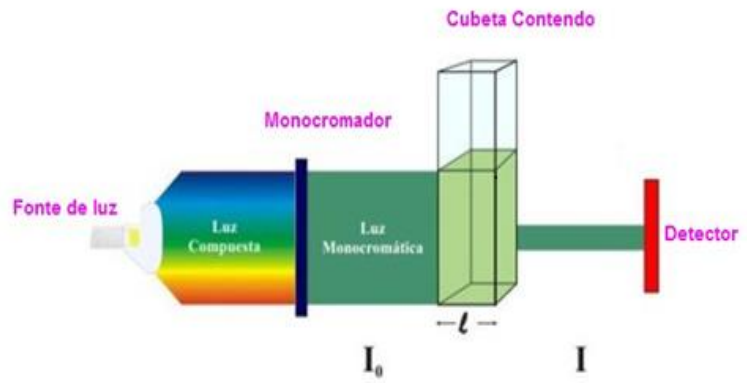
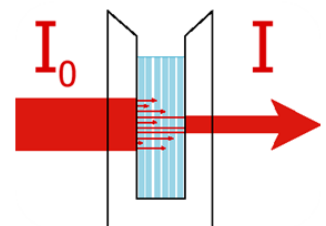
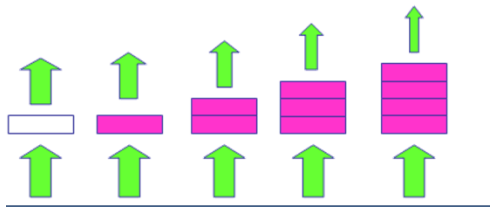
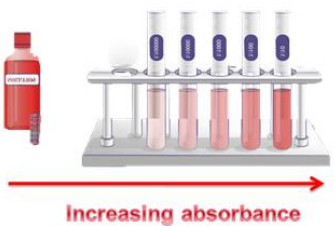
$$A = \log \frac{100}{T}$$

Transmittance (T) النفاذية

$$T = \frac{I}{I_0} \times 100 \%$$

I : شدة الشعاع المر
I₀ : شدة الشعاع الصادر

قانون لامبير-بيير Lambert – Beer Law



Molar attenuation coefficient

$$A = \epsilon c l$$

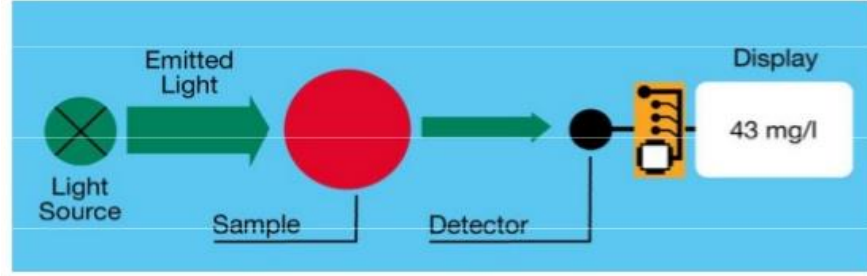
Absorbance → A ← Path length

Concentration ↑ c

مقاييس امتصاص الضوء:

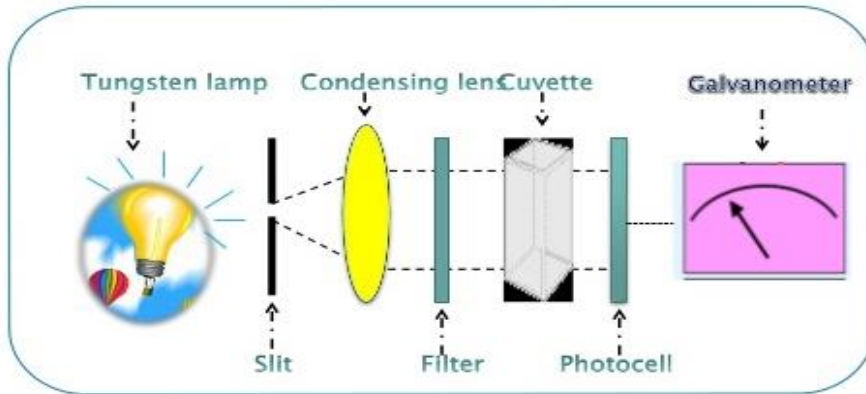
1- مقياس اللون Colorimeter

يمكن باستخدام هذا المقياس تحديد امتصاص الضوء من قبل المحاليل الملونة.



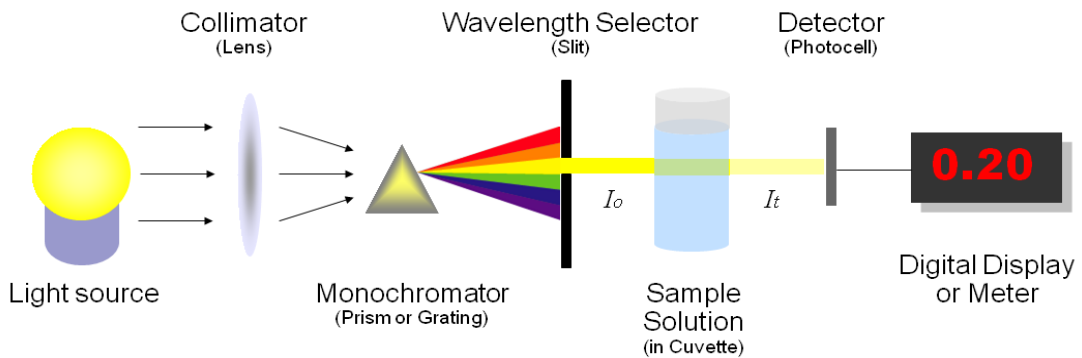
2- مقياس الضوء Photometer

يستخدم في مقياس اللون Colorimeter الضوء الأبيض، أما في مقياس الضوء فيستخدم مرشحة لونية لتوليد ضوء وحيد اللون.



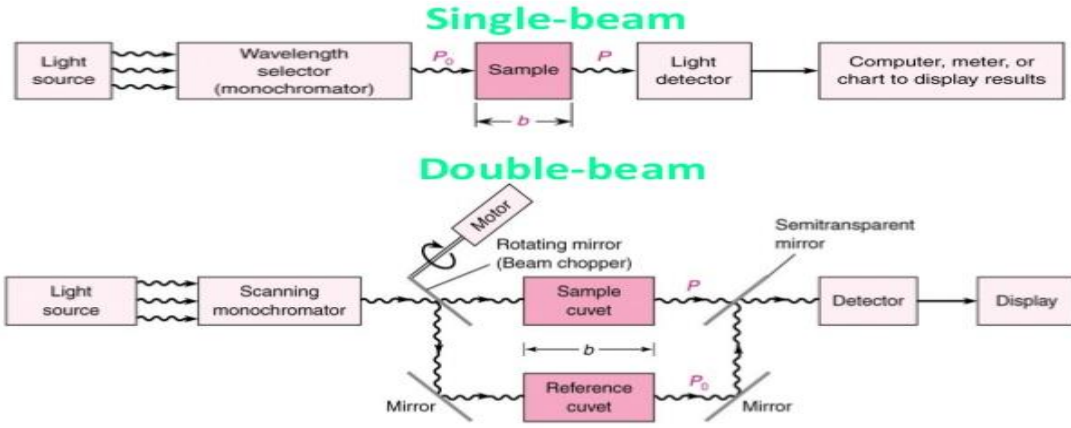
3- مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

يختلف مقياس الطيف الضوئي عن مقياس الضوء باستخدام مستفرد أو مستوحد اللون Monochromator بدلاً عن المراشح اللونية.

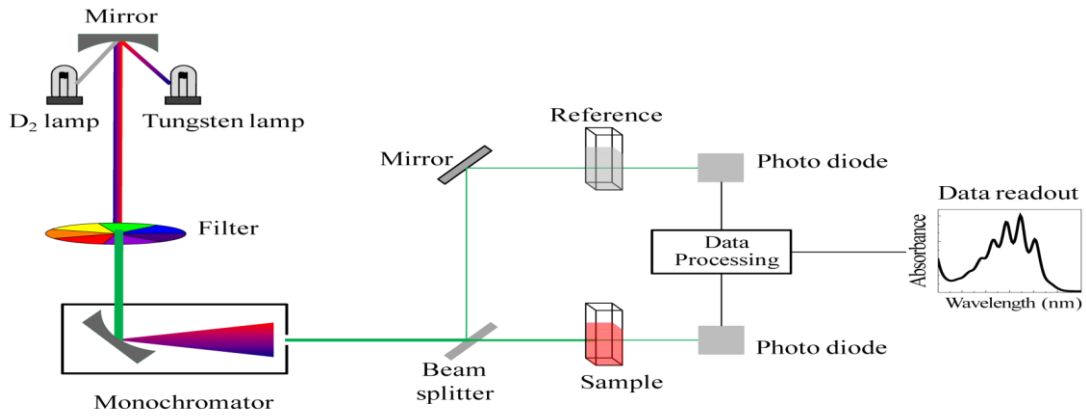


مقياس طيف ضوئي وحيد الشعاع Single Beam مقياس طيف ضوئي ثنائي الشعاع Double Beam

The Spectrophotometer



المنبع الضوئي يتألف من مصباح هالوجين أو تنغستين لتوليد المجال المرئي ومجال محدود من فوق البنفسجي ومصباح هيدروجين لتوليد المجال فوق البنفسجي كاملاً.



الاستخدامات:

يستخدم بشكل واسع في التحليل الكمي واختبارات النقاوة واستعراف المركبات الدوائية.

❖ التحليل الكمي

تعطي دساتير الأدوية طرائق مختلفة للمقايسة بمقياس الطيف الضوئي:

- من خلال معطيات الكثافة الامتصاصية النوعية $A_{1\%}^{1\text{cm}}$
- من خلال مقارنة الكثافة الامتصاصية لمادة كيميائية معيارية المقاسة بالطريقة نفسها.

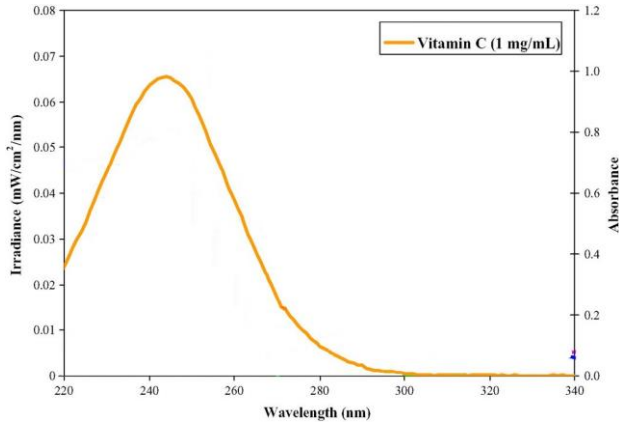
- بمساعدة سلسلة معيارية مختلفة التراكيز من مادة مقارنة وتقاس الكثافات الامتصاصية الموافقة على طول الموجة المحدد.
- من خلال معطيات مجال حدي الكثافة الامتصاصية المسموح به دستورياً.

❖ استعراف المركبات الدوائية

تقاس أطوال موجات الامتصاص الأعظمي أي ذروة الامتصاص الأعظمي λ_{max}

أو الكثافة الامتصاصية النوعية $A_{1cm}^{1\%}$ أو كلتاها معاً، وتقارن مع قيمة مواد

معيارية. مثال: استعراف حمض الأسكوربيك



$$A_{1cm}^{1\%} = 560$$

❖ اختبارات النقاوة

عند وجود الشوائب، تتغير الكثافة الامتصاصية، كما تتغير ذروة الامتصاص الأعظمي، وكذلك نسبة الكثافات الامتصاصية لأطوال موجات مختلفة. تستخدم هذه الظواهر الثلاث كاختبارات نقاوة. أمثلة:

- يفحص الأدرينالون في الأدرينالين على طول موجة 310nm حيث يجب ألا يتجاوز الامتصاص قيمة محددة.
- عند مقايصة الفيتامين A، يلاحظ ظهور ذرى امتصاص جديدة إضافة إلى الذروة 326nm نتيجة وجود الشوائب ويجب ألا تتجاوز الكثافات الامتصاصية لهذه الذرى قيمةً محددة.
- تختبر دساتير الأدوية وجود ناتج تحرب في الفركتوز هو 5-هيدروكسي ميتيل فورفورال الذي له ذروة امتصاص أعظمي عند 284nm.
- في محلول الأيتينيل استراديول يجب أن تظهر ذروة امتصاص أعظمي عند 281nm والكثافة الامتصاصية يجب أن تتراوح بين 0.73-0.69 على طول الموجة هذه.
- عند اختبار نقاوة الريبوفلافين تظهر 4 ذرى امتصاص (444,375,267,223) نم، نسبة الكثافتين الامتصاصيتين عند (267,375) نم يجب أن تتراوح بين (0.33,0.31) ونسبة الكثافتين الامتصاصيتين عند (267,444) نم يجب أن تتراوح بين (0.39,0.36).

4- مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrometer

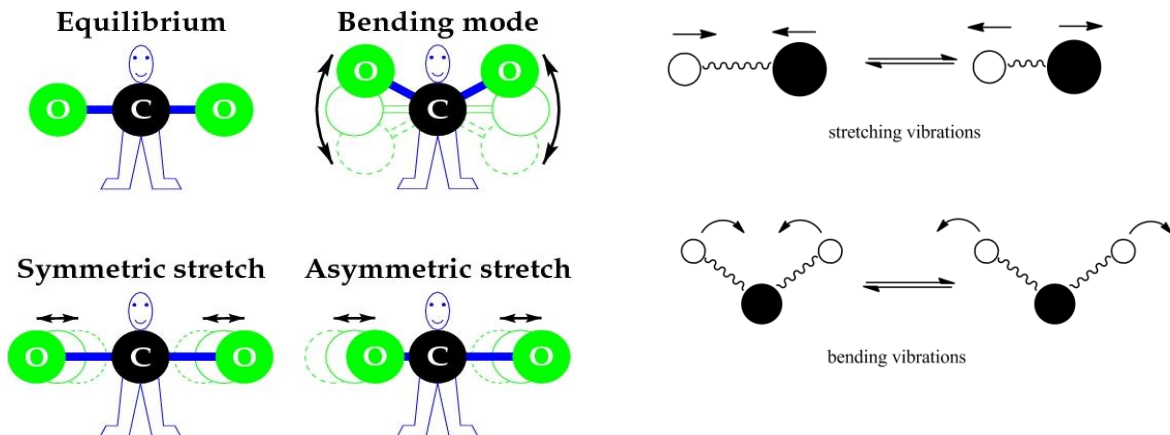
- مجال تحت الأحمر من 800nm إلى 1mm.
- القسم الأهم في التحليل الدوائي يتراوح بين (2.5,15) μm . المسمى بمنطقة تحت الأحمر الوسطى Middle IR.
- المجال بين $0.8 \mu\text{m}$ - $2.5 \mu\text{m}$ بمنطقة تحت الأحمر القريبة Near IR.
- لا تعطى هذه الأشعة بوحدة طول الموجة إنما بمقلوبها وهو

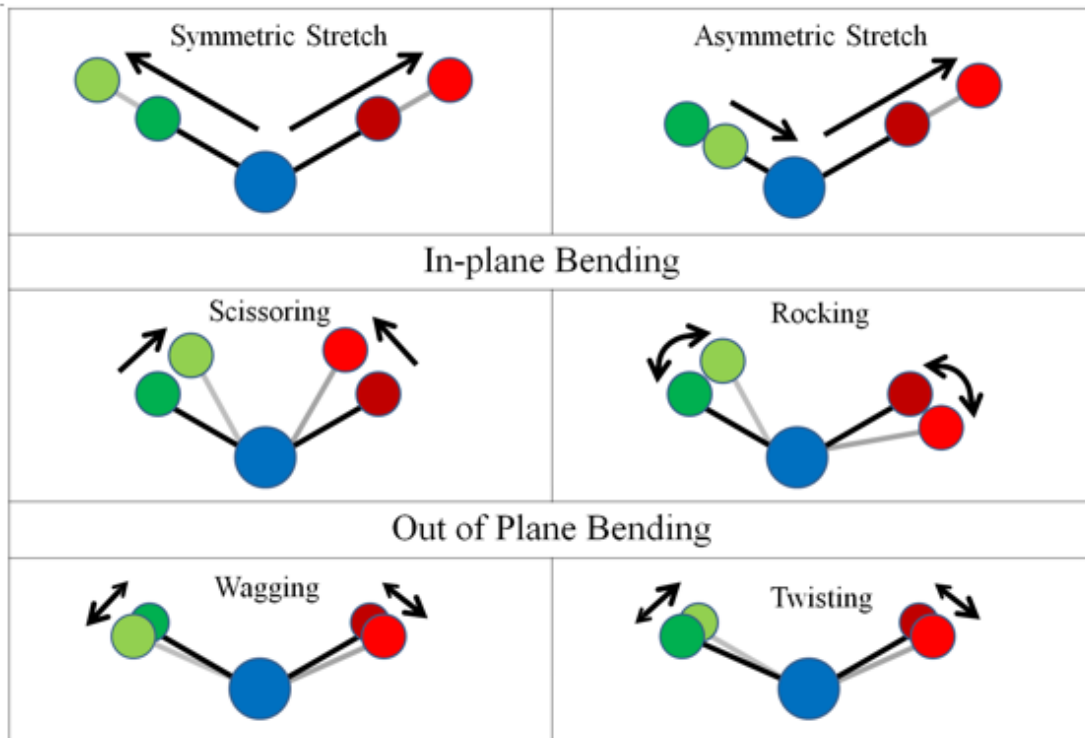
العدد الموجي Wave Number

- طيف الأشعة تحت الحمراء بأطوال موجات $2.5 \mu\text{m}$ توافق 4000 سم-1 و $25 \mu\text{m}$ توافق 400 سم-1.
- ضمن هذا المجال تقع ترددات اهتزاز أهم Functional Groups وهو المجال القياسي في معظم دساتير الأدوية.
- تظهر الحزم الامتصاصية في المجال تحت الأحمر نتيجة للتغيرات الحاصلة على الحركات الدورانية والاهتزازية لذرات الجزيء.
- لكل جزيء طيف تحت أحمر مميز له من حيث الوضع وشدة العصابات الامتصاصية التي تميزه أيضا عن أي جزيء آخر مختلف، الأمر الذي يمكن من شرح بنيته ويعطي فكرة عن هويته ونقاوته.
- يعرف الامتصاص في مجال (6-15) μm بمنطقة Finger Print.
- لا يوجد على الإطلاق أطيف متطابقة لمركبات عضوية مختلفة إلا في حال Optical Isomers.
- يتعلق تردد اهتزاز جزيء ما بكتلته وقوة الروابط بين ذراته، حيث يتطلب حصول الامتصاص تغيير في عزم ثنائي القطب للجزيء.

• هناك نوعان من الاهتزازات:

- **اهتزاز امتطاط Strech** يحصل باتجاه محور الرابطة، حيث تعود الرابطة لوضعها بعد انتهاء التحريض كما هو الحال في جزيء HCl.
 - **اهتزاز انحناء Bend** يحصل بالاتجاه العمودي على محور الرابطة مما يسبب تغيرا في زوايا الروابط، كما هو الحال في جزيء الماء.
- اهتزازات الامتطاط تتطلب طاقة أكبر من اهتزازات الانحناء، فالطيف الذي تتراوح أطوال موجاته بين 1500 - 4000 سم⁻¹ يحرض غالبا اهتزازات الامتطاط، بينما تتحرض اهتزازات الانحناء في مجال تحت 1500 سم⁻¹ غالبا.

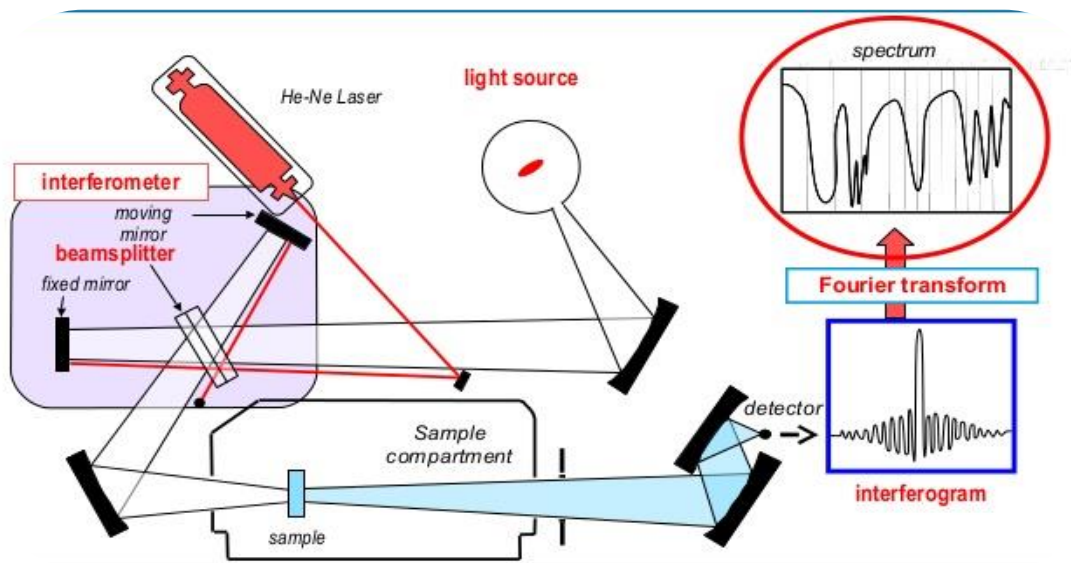




5- مقياس طيف الأحمر ذو تحويل فورييه

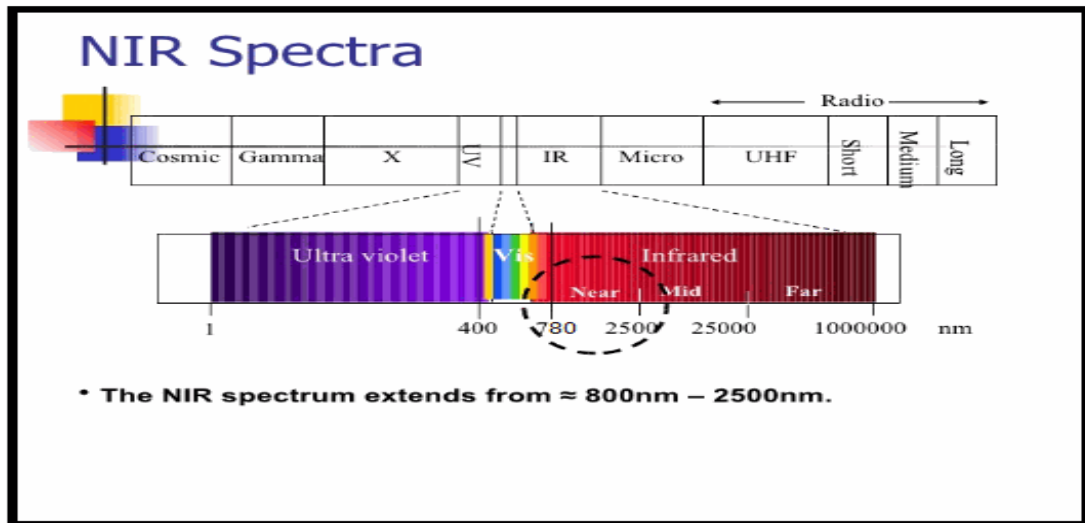
Fourier Transform Infrared Spectrometer "FTIR"

يستخدم FTIR مواشير تداخل بدلاً من مستوحد لون، ويظهر امتصاص العينة بشكل طيف يجري تحويله بواسطة برنامج حاسوبي إلى تواتر بعملية رياضية تعرف باسم عملية تحويل فورييه معطياً الطيف تحت الأحمر بشكل متميز.



6- مطيافية تحت الأحمر القريبة Near Infrared Spectrometer “NIR”

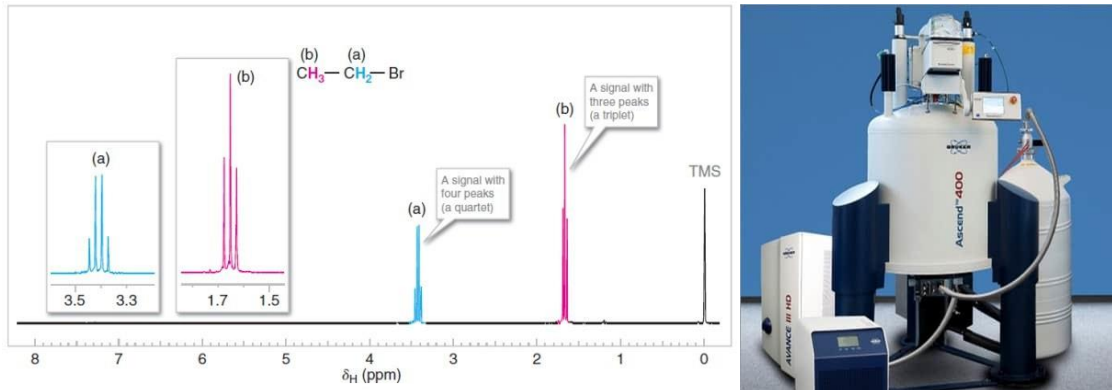
- تستخدم منطقة تحت الأحمر الوسطى في الاختبارات الكيفية.
- يصعب استخدامها في القياسات الكمية بسبب صعوبة إيجاد مذيبات لا تمتص في هذه المنطقة، وكذلك بسبب ضرورة تمديد العينات لإجراء القياس الكمي والحصول على تناسب طردي بين التركيز والامتصاص.
- تقسم منطقة تحت الأحمر القريبة إلى منطقة قصيرة الموجة بين (800-1100)nm ومنطقة طويلة الموجة بين (2500-1100)nm.
- منطقة IR القريبة امتصاصها أضعف من IR الوسطى بنحو 10 إلى 100 مرة، ولذلك يمكن أن يجري قياس العينات مباشرة دون تمديد في مجال IR القريب.
- أطيف IR القريبة لا نوعية وذات امتصاص ضعيف.
- تطورت أجهزتها وبرامجها الحاسوبية مما ساعد على استخدامها بشكل شائع جدا في التعرف على المواد الدوائية بشكلها النقي أو من خلال وجودها ضمن مجموعة عوامل حتى في تمييز الأشكال البلورية المختلفة.
- يستخدم NIR بشكل شائع لاستعراف المواد الأولية، كما يستخدم أيضا في المراقبة أثناء التصنيع IPC لاختبار تجانس المزائج المختلفة.
- تستخدم في مثل هذه الحالات نماذج معيارية محتوية على العينة بتركيز محددة كعينات قياسية تستطيع برمجيات الحاسوب المربوط بجهاز أن يحدد شكل طيف العينة المقاسة.



7- مقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy "NMR"

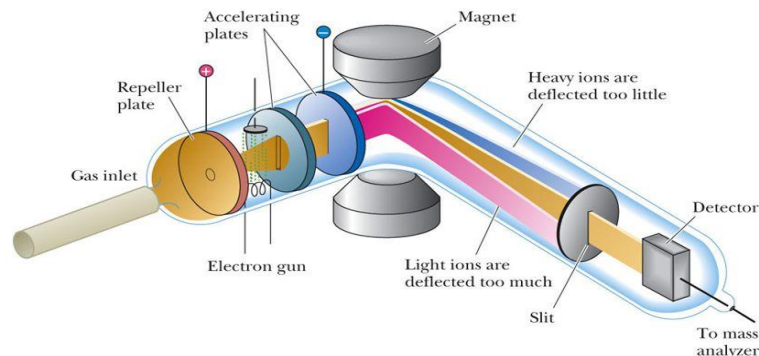
- وهو نوع خاص من مقاييس الامتصاص يقوم على التأثيرات المتبادلة بين الشعاع الكهرومغناطيسي ونوى بعض الذرات الخاضعة لحقل مغناطيسي فتظهر حالة من الطنين ناتجة من امتصاص الشعاع واكتساب الطاقة.
- أهم النوى التي تملك ظاهرة الطنين فهي النظائر الآتية: $H^1, C^{13}, F^{19}, P^{31}$
- تحدد بهذه الطريقة البنية الدقيقة للمركبات الدوائية.



8- مقياس طيف الكتلة "MS" Mass Spectrometer

- ويستخدم لتحديد الكتل والبنية الجزيئية للمركبات بقدرة عالية جداً، ولا يحتاج إلا لكميات زهيدة جداً من المادة.
- لهذه المقاييس تطبيقات عديدة مهمة على صعيد البحث العلمي الدوائي في شرح البنى الكيميائية للمواد بدقة عالية، وبيان الشوائب الموجودة فيها، وكذلك في اختبارات الثبات والتوافر الحيوي.
- قليلة التطبيق في اختبارات الاستعراف أو المقايسة الواردة في دساتير الأدوية.

Mass Spectrometry (MS)



طرائق التحليل الكهركيميائية

Electrochemical Analysis Methods

- تعتمد هذه الطرائق العمليات التي تحدث على الإلكترودات Electrodes أو في المجال الواقع بينهما المغطسة ضمن محلول المادة المراد تحليلها، التي يجب أن تتمتع بصفات كهركيميائية خاصة (مواد قابلة للتأين جزئياً أو كلياً كالحموض والأسس والأملاح التي تستطيع محاليلها أو صهاراتها نقل التيار الكهربائي).
- تتميز بدقتها العالية والتحليل التي تجرى من خلالها انتقائية.
- احتوت الدساتير الدوائية القديمة عدداً محدوداً جداً منها:
- Potentiometry لقياس الباهاء pH باستخدام إلكترود الزجاج ولمعرفة نقطة انتهاء التفاعل.
- وطريقة Dead-Stop
- وطريقة Amperometry
- يجري القياس إما للكمون بشدة تيار ثابتة، أو قياس لشدة التيار بفرق كمون ثابت أو متغير.
- يمكن في بعض الحالات قياس كمية الكهرباء وذلك إما على شكل كاشف Reagent أو لغرض كشف نهاية تفاعل كيميائي كمؤشر.

استخدام طرائق التحليل الكهركيميائية ككاشف Reagent

□ قياس فرق الجهد Potentiometry:

يحدد نشاط أيون ما من خلال قياس Potential Difference بين إلكترود Indicator ويدعى إلكترود القياس Measuring وإلكترود شاهد Reference يسمى إلكترود معياري.

□ التحليل الوزني الكهربي Electrogravimetry:

يمكن ترسيب الأيونات على شكل معادن أو أكاسيد معدنية من خلال تطبيق تيار مستمر شدته ضعيفة على الإلكترود، ويجري القياس حينها وزنيا وليس باستخدام أي متغير كهربي.

□ قياس الكولون Coulometry:

يجري توليد الكاشف من خلال تطبيق تيار مستمر الذي يتفاعل كيميائياً مع مادة التحليل. تقاس كمية الكهرباء التي تتناسب طرماً مع كمية الكاشف المتشكل.

□ قياس البولاروغراف Polarography:

يجري تطبيق تيار مستمر Direct Current على إلكترود مستقطب (إلكترود زئبقي قطار أو نقطي) ثم يتم رفع شدة هذا التيار باستمرار. يحدد تركيز المادة من خلال ما يعرف بـ Current-Voltage Curves أو منحنيات شدة التيار – فرق الجهد.

استخدام طرائق التحليل الكهركيميائية كمؤشر Indicator

□ **قياس فرق الجهد:** تظهر نقطة التعادل من خلال التغير الشديد لفرق الجهد الكهربائي بين إلكترود مؤشر وإلكترود شاهد.

□ **قياس الموصلية Conductivity:** تحدد نقطة التعادل من خلال تغير الموصلية لمحلول ما مقابل تيار متناوب Alternating Current.

□ **قياس الأمبير Amperometry:** تحدد نقطة التعادل من خلال تغير شدة التيار بين إلكترودين أحدهما مستقطب Polarized Electrode وذلك بتطبيق جهد أو كمون ثابت.

□ **طريقة Dead-Stop (Biamperometry):** وهو عبارة عن مقياس أمبير إنما باستخدام إلكترودين مستقطبين Polarized Electrodes تجري معرفة نقطة انتهاء التفاعل من خلال الارتفاع أو الانخفاض المفاجئين لشدة التيار.

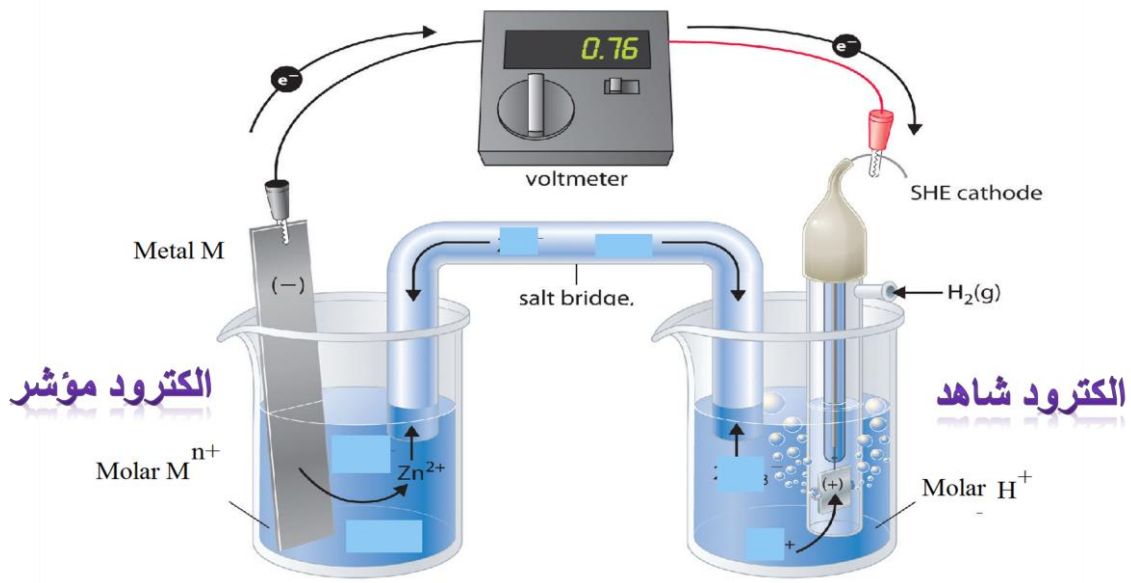
□ **قياس الفولط والأمبير:** واسمه مشتق من Volt و Amper ويسمى اختصاراً Voltammetry لذلك فإن اسمه الحقيقي Voltamperometry يستخدم فيه إلكترودان أحدهما على الأقل مستقطب ثم يولد تيار مستمر في محلول التفاعل.

أهم المقاييس الكهربية الدستورية

1- مقياس فرق الكمون Potentiometer

يقاس خلاله فرق الكمون الكهربائي بين إلكترود مؤشر يمر به تيار ذو شدة ثابتة أو حتى معدومة وإلكترود شاهد يغطسان في محلول الفحص.

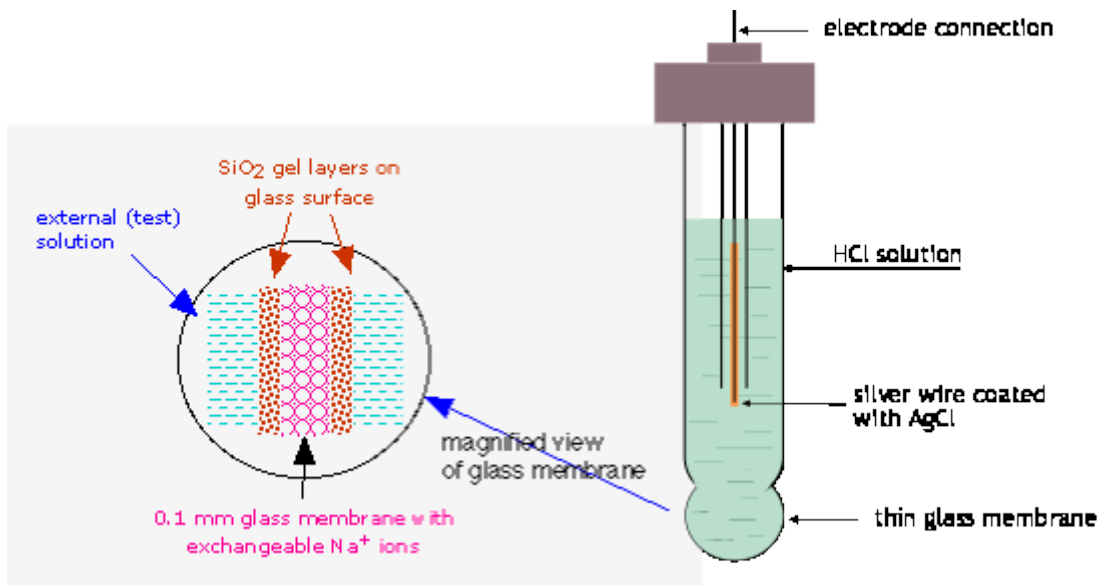
يستخدم هذا المقياس في التحليل الدوائي لقياس الباهاء pH ولمعرفة نقطة انتهاء معايرات: حمض/أساس، أكسدة/إرجاع، الترسيب، تشكل المعقدات.



Indicator or Measuring Electrode

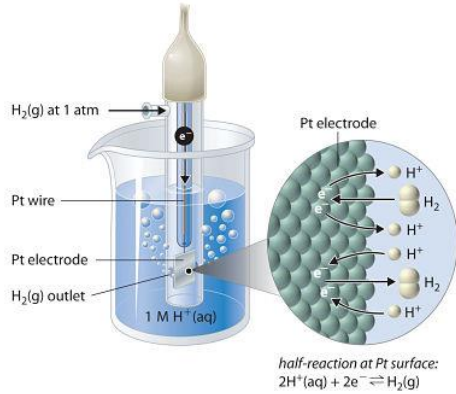
الإلكترودات المؤشرة

أ. إلكترود البلاطين: يستخدم في معايرات الأكسدة والإرجاع.
 ب. إلكترود الفضة: يستخدم في معايرات الترسيب بمقياس الفضة.
 ج. إلكترود الزجاج:
 يستخدم لقياس pH ولمعرفة نقطة انتهاء معايرات حمض/أساس في الوسط المائي والوسط اللامائي.



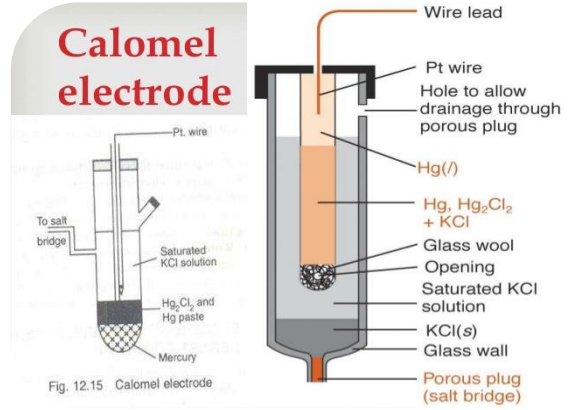
الإلكترودات الشاهدة (المعيارية) Reference Electrodes

لهذه الإلكترودات كمون معروف ثابت أثناء القياس مثل:



Hydrogen Electrode

Calomel Electrode



التطبيقات التحليلية الدوائية:

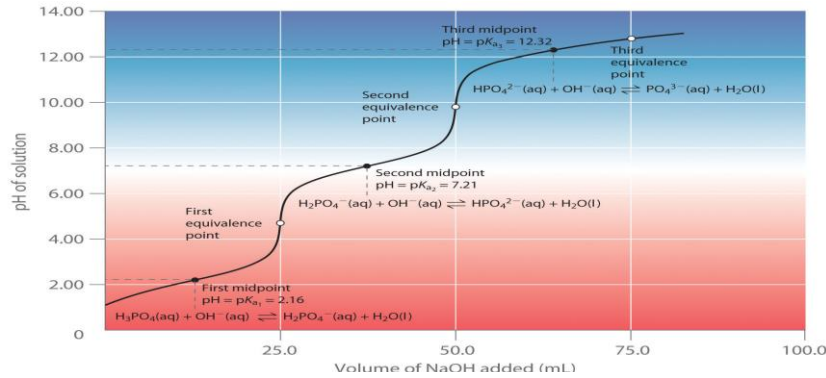
لا يقاس في التطبيقات التالية كمون الإلكترودات بل يقاس تغير الكمون المفاجئ بينها وذلك لمعرفة نقطة انتهاء المعايرة. تفيد الطريقة الكمونية عند استخدامها كمؤشر في حال المحاليل العكرة والملونة والمؤكسدة القوية، أو التي يكون تركيزها ضعيفاً جداً، أو التي لا يجدي معها استخدام المؤشرات العادية.

➤ معايرات الأكسدة والإرجاع:

الإلكترود المؤشر هو إلكترود من البلاتين والإلكترود الشاهد هو إلكترود الكالوميل.

➤ معايرات حمض - أساس:

الإلكترود المؤشر هو الإلكترود الزجاجي. مثال معايرة الحموض متعددة الحموضة كحمض الفوسفور

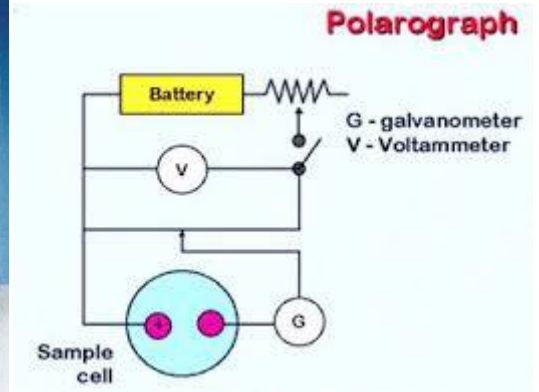


➤ معايرات الترسيب:

الإلكترود المؤشر هو إلكترود الفضة والإلكترود الشاهد هو إلكترود الكالوميل.

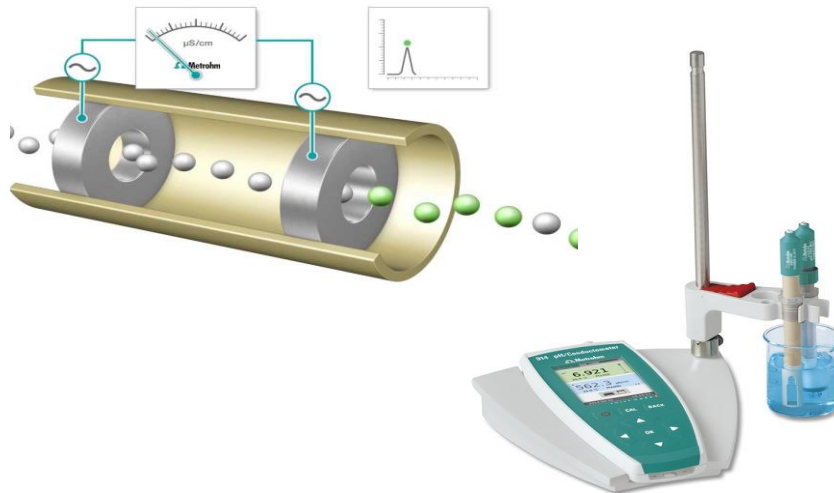
2- مقياس البولاروغراف Polarograph

- هي طريقة تحليل كهركيميائية يحصل فيها إرجاع للمادة على إلكترود زئبقي قطار (نقطي)، ويقاس تدفق التيار كتابع للكمون المطبق.
- لهذه الطريقة تطبيقات كيفية وكمية عديدة في التحليل الدوائي.
- ما يميز هذه الطريقة إمكانية تطبيقها مباشرة على الأشكال الصيدلانية حيث لا تعيق السواغات أو المواد المساعدة هذه المقايسة.
- تتمتع هذه الطريقة بحساسية عالية ولا تتطلب إلا كميات قليلة من المادة.



3- مقياس الموصلية الكهربائية Conductometer

- تقاس الموصلية الكهربائية "C" Conductivity أو المقاومة Resistance "R" لمحاليل المواد الفعالة كهركيميائياً.
- يقتصر استخدام جهاز الموصلية في دساتير الأدوية على اختبار فعالية .Deionized Water

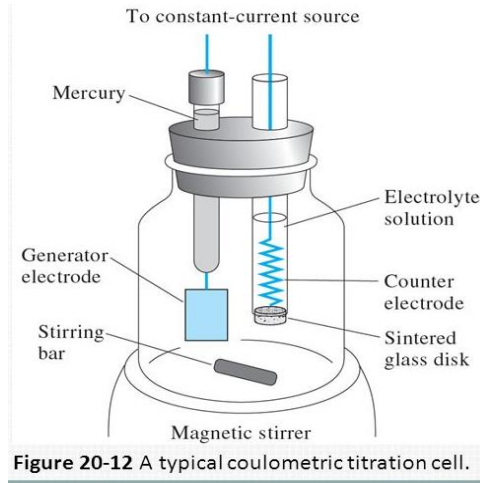


4- مقياس الأمبير Ampereometer

- يقاس تغير شدة التيار بين الكترودين يطبق عليهما كمون معلوم. أحد الالكترودين على الأقل مستقطب كما هو حال الكترود الزئبق القطار.
- يتميز بحساسيته لتراكيز ضعيفة.
- ليس له تطبيق مباشر في دساتير الأدوية إلا على شكل مقياس الأمبير المضاعف . Biamperometer
- أو بالكترودين مؤشرين مستقطبين لتحديد نقطة انتهاء المعايرة التوقف المमित Dead-stop

5- مقياس الكولون Coulometry

- يجري توليد كاشف فعال كهربائياً ثم مفاعله كميّاً مع المادة المراد معايرتها.
- يجري تحديد نقطة انتهاء التفاعل باستخدام المؤشرات العادية.



Thank you