بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميبفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي[1]

[1]-قسم الكيمياء ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة ديالى ، ديالى ، العراق

الملخص

يتضمن البحث تقدير عقار الميبفرين هيدروكلوريد (Mebeverine Hydrochloride,ME) باستخدام الطريقة الجهدية ببناء أقطاب غشائية أنتقائية سائلة لعقار ME مع المادة الفعالة حامض الفوسفوموليبدك (Phospho Molybdic acid ,PMA) و(**sodium tetraphenyl borate, NaTPB**) باستخدام مادة ملدنة عضوية ثلاثي بيوتل فوسفات (**tri-*n*-butyl phosphate ,TBP**) مع متعدد كلوريد الفنيل(Polyvinyl chloride,PVC) كركيزة لهذه الاقطاب. بينت النتائج إن الميل النيرنستي لقطب ME مع المواد الفعالة **NaTPB**, PMA هو29.7 30.5 mv/decade mv/decade وبمدى pH يتراوح بين 4.5-6.5 وكان مدى التراكيز يتراوح بين10^{-5}-10^{-1} مولاري ،وحد الكشف $6.1845x10^{-7}$ مولاري و $3.6001x10^{-7}$ مولاري وزمن الاستجابة بين 65 – 20 ثانية و14-78 ثانية وعمر الاقطاب 34 و30 يوما للقطبين على التوالي . وتضمنت الدراسة قياس أنتقائية هذه الاقطاب بوجود متداخلات حيث كانت قيم K^{pot} لجميع الايونات هي أقل من ١ .أستخدمت الاقطاب المصنعة في تقدير مادة الميبفرين هيدروكلوريد في المستحضر الصيدلاني حبوب السامابتالين بأعتماد الطريقة المباشرة وطريقة الاضافات القياسية .

كلمات الدالة : الميبفرين هيدروكلوريد **;** أقطاب غشائية أنتقائية سائلة **;** ثلاثي بيوتل فوسفات**;** حبوب السامابتالين**;** متعدد كلوريد الفنيل .

Construction of Membrane Selective Electrodes for determination of Mebeverine Hydrochloride Drug

Muthana Saeed Ali [1]

[1]Chemistry Departmment ,College of Education Pure Sciences,University of Diyala, Diyala ,Iraq.

Received 4 September 2013 ; Accepted 23 December 2013

Abstract

This research includes the determination of Mebeverine Hydrochloride (ME) drug by using potentiometric method.by construction of liquid membrane selective electrodes of Mebeverine Hydrochloride using Sodium tetraphenyl borate (NaTPB) and Phospho Molybdic acid (PMA) as active substance and TBP as aplasticizer and poly vinyl chloride (PVC) as matrix for all electrodes .The results showed that the slope of Mebeverine Hydrochloride electrodes that constructed from NaTPB and PMA were 29.7 mv/decade and 30.5 mv/decade at pH range between 4.5-6.5 respectively ,The linear range was from (10^{-5} 10^{-1})M, detection limit $3.6001x10^{-7}$M and $6.1845x10^{-7}$ M, the response time was (14-78) Sec. and (20-65) Sec. and life time 30 and 34 days for Mebeverine Hydrochloride electrodes respectively.The research also includes measurement of the selectivity of electrodes in presence of interference, Kpot values were less than 1 for all ions.The Mebeverine Hydrochloride electrodes were applied for the determination of active ingredient in Mebeverine Hydrochloride pharmaceutical preparation (Samaptaline Tablets) using direct and standard addition methods

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

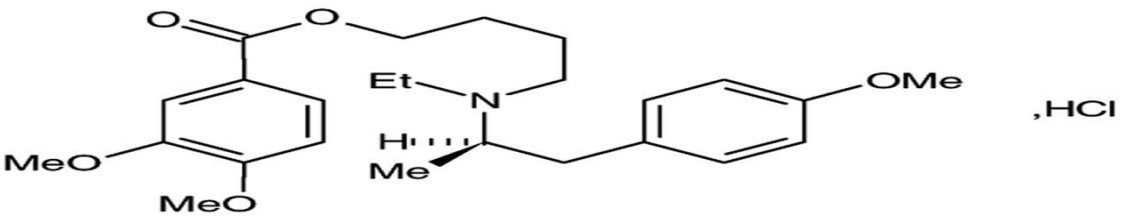
بناء أقطاب انتقائية غشائية للتقدير الكمي لعقار الميبفرين هيدروكلوريد

مثنى سعيد علي[1]

المقدمة

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

ان الصيغة التركيبية لعقار الميبفرين هيدروكلوريد[3] هي



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

الجزء العملي

أولا:الأجهزة المستخدمة

١- جهاز قياس الدالة الحامضية Jenway 3310 pH Meter

٢- قطب الكالوميل Swiss source

٣-قطب مرجع داخلي (فضة / كلوريدالفضة) (Silver-Silver Chloride Electrode) as Internal Reference Electrode (Orion 90-02).

٤-

المحاليل المستخدمة

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

١- محلول المادة الدوائية لعقار الميبفرين هيدروكلوريد (MEH) 0.1 مولاري .

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

٢- محلول حامض الفوسفومولبديك (PMA) 1 .0 مولاري .

حُضر بإذابة ٠.22.570 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر اللاأيوني إلى العلامة .

٣- محلول رباعي فنيل بورات الصوديوم (NaTPB) 0.1 مولاري

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

٤- حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

٥- هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

ثالثا:التحضيرات

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

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

٢-تحضير الاغشية السائلة لقطبي العقار ME

حضر الغشاء الانتقائي حسب طريقة كريج[16] .

رابعا: تركيب الاقطاب الانتقائية الايونية Construction of selective membrane Electrode

a- قطع جزء من أنبوب الـ PVC طوله 5 سم وقطره الخارجي 1.5 سم وغمرت إحدى نهايتيه في مذيب الـ THF ومسك بوضع عمودي وحرك بحركة دائرية على قطعة زجاجية تحتوي على قطرات من نفس المذيب لأجل تسويته .

b- قطع جزء دائري من الغشاء وبقطر اكبر من القطر الخارجي لأنبوب الـ PVC ولصق بنهايته بقليل من الـ THF وبعناية تامة .

c- تم إيصال النهاية الأخرى لأنبوب الـ PVC إلى أنبوب يحتوي على قطب فضة – كلوريد الفضة Ag / AgCl ، وربط بجهاز فرق الجهد وبسلك معزول .

d- مُلئ انبوب الـ PVC بحدود ثلثيه بمحلول ملئ داخلي للمحلول القياسي للعقار **ME** وغمر ولفترة من الزمن في محلول المادة الدوائية (ثلاث ساعات تقريبا) وبنفس تركيز محلول الملء الداخلي ولحين تشبعه وإتمام عملية التبادل الأيوني بصورة منتظمة .

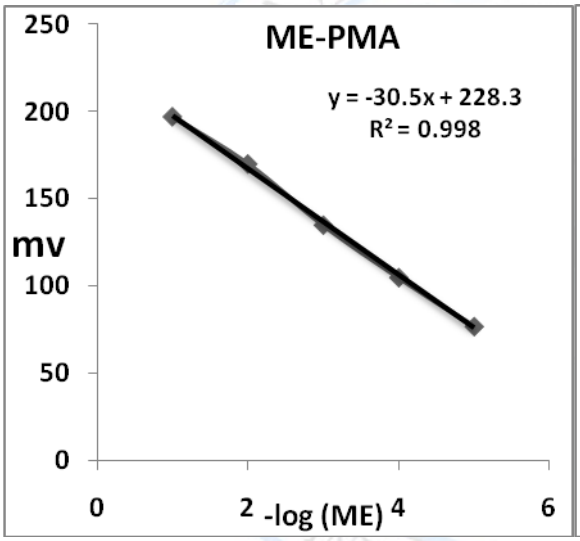
النتائج والمناقشة

تمت دراسة خصائص ومواصفات هذه الاقطاب الغشائية الانتقائية المصنعة للمادة الدوائية وحسب الجدول الاتي:

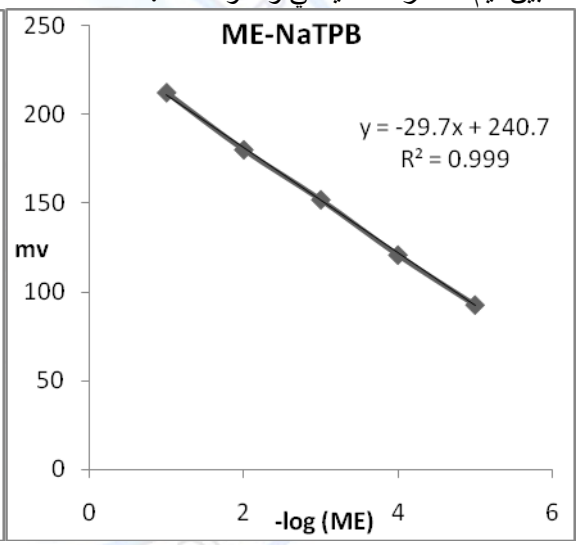
الظروف المدروسة	النتائج الفضلى للمعقد ME-NaTPB-TBP	النتائج الفضلى للمعقد ME-PMA-TBP
التركيز الامثل لمحلول الملئ الداخلي	10^{-3}	10^{-3}
الدالة الحامضية	6.5-4.5	6.5-4.5
درجة الحرارة	٢٥-٣٠م°	٢٥-٣٠م°

منحني المعايرة Calibration Curve

بعد تحديد الظروف الفضلى من التركيز الامثل لمحلول الملئ الداخلي والدالة الحامضية ودرجة الحرارة بعد أن تم تغيير درجة الحرارة في تجارب عدة ثم رسم منحني المعايرة ويتبين من الشكلين 1 و2 مدى خطية منحني المعايرة والجداول رقم ٢ تبين قيم الانحراف القياسي وحدود الثقة .



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



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

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

الجدول (٢) المعالجة الإحصائية لنتائج منحني المعايرة للقطب المصنع

***معدل ست قراءات**

بعد رسم منحني المعايرة لقطبي **ME-NaTPB-TBP** و **ME-PMA-TBP** تمت دراسة الدقة و والتوافق وذلك عن طريق قياس الجهود لتراكيز مختلفة من العقار المراد تحليله تقع ضمن المدى الخطي لمنحني المعايرة ولست قراءات متتالية وعند الظروف المثلى التي تم أختيارها والنتائج مبينة في الجدول (٣) .

الجدول (٣) دقة وتوافق النتائج للقطب المصنع

نوع القطب	تركيز العقار (مولاري)	استجابة القطب* (ملي فولت)	الجهد النظري من معادلة الخط المستقيم	الانحراف القياسي النسبي RSD%	حدود الثقة عند95%	الاسترادية
ME-PMA-TBP	10^{-3}	135.1666	136.8000	0.7273	135.1666 ±0.9833	98.8059
	10^{-4}	105.5244	106.3000	1.2619	105.5244 ±1.3320	99.2703
ME-NaTPB-TBP	10^{-3}	152.6304	151.6000	1.0400	152.6304 ±1.5877	100.6796
	10^{-4}	121.9883	121.9000	1.6018	121.9883 ±1.9545	100.0724

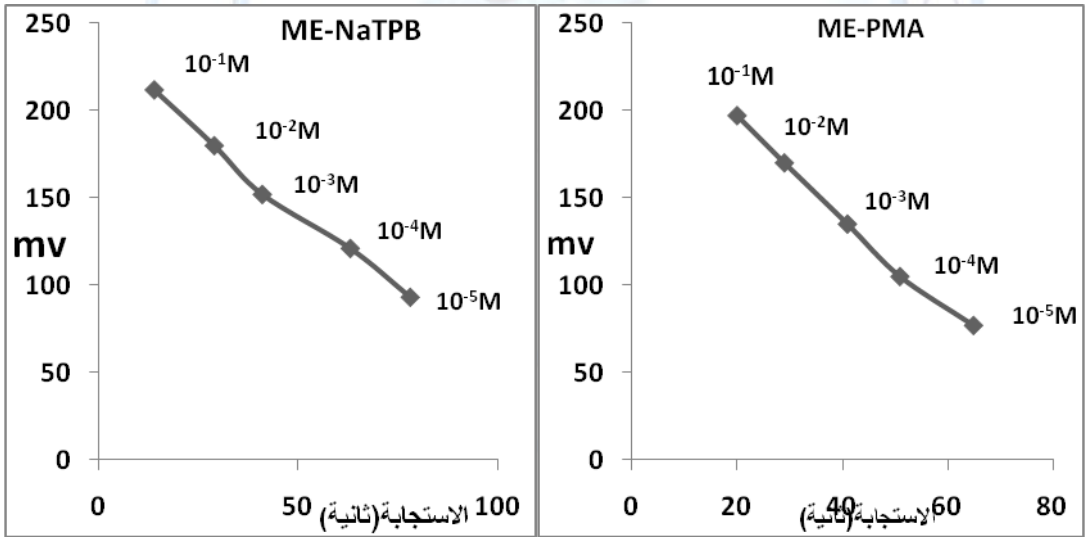
*معدل ست قراءات

يوضح الجدول (٣) أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي لقطب ME-PMA-TBP التي هي 1.2619% ، اما أعلى قيمة للانحراف القياسي النسبي لقطب ME-NaTPB-TBP هي 1.6018% للتراكيز المختارة من منحني المعايرة وهذه النتائج تدل على ان الاقطاب المحضرة يمكن أستعمالها لتقدير العقار بدقة وتوافق عاليين . لقد تم حساب حد الكشف للقطبين ME-PMA-TBP و ME-NaTPB-TBP وذلك بقياس جهد أدنى تركيز مأخوذ من منحني المعايرة ولتسعة قراءات متتالية والنتائج مبينة في الجدول (4)

الجدول (٤) نتائج حد الكشف للقطب المصنع

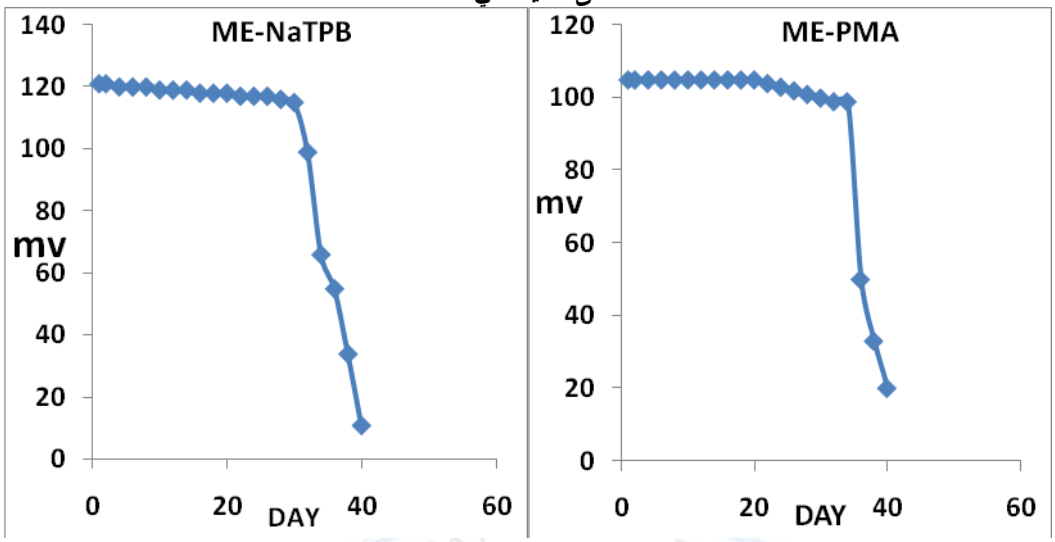
نوع القطب	اقل تركيز مولاري يتحسس به القطب	معدل قياس الجهد لستة مرات متتالية (ملي فولت)	الانحراف القياسي (s.d)	حد الكشف (مولاري)
ME-PMA-TBP	10^{-5}	77.4870	1.5974	6.1845×10^{-7}
ME-NaTPB-TBP	10^{-5}	93.5132	1.1222	3.6001×10^{-7}

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



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

كما تم تقدير عمر القطب من خلال تسجيل فرق الجهد باستعمال محلول العقار القياسي بتركيز 10^{-4} مولاري في كل يوم وقد كان العمر الزمني للقطب ME-PMA-TBP بحدود اربعة وثلاثون يوماً و ثلاثون يوما لقطب **ME-NaTPB-TBP** وبعدها اظهر القطبان انحرافاً سالباً وقد يعود السبب في انتهاء عمر القطب عموما إلى تسرب محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) من الطبقة البوليمرية والنتائج مبينة في الشكلين (5) و(6) .



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

وقد أظهر القطبان انتقائية عالية أتجاه العقار دون ان يتأثر جهدهما بالايونات المتداخلة المختارة من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي أقل من واحد والمبينة في الجدول رقم (٥)

الجدول (٥) قيم معامل الانتقائية

قيم معامل الانتقائية $K_{i,j}^{pot}$						الأيون المتداخل
ME-NaTPB-TBP			ME-PMA-TBP			
10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	١٠$^{-١}$ مولاري
0.0455	0.0222	0.0049	0.0101	0.0118	0.0045	Na^{+1}
0.0090	0.0080	0.0244	-0.0056	-0.0011	0.0111	K^{+1}
0.0811	0.0071	0.0088	0.0049	0.0052	0.3448	Mn^{+2}
0.0025	0.0199	0.0040	0.0065	-0.0170	0.0081	Zn^{+2}
0.0021	0.0061	0.0070	-0.0025	-0.0077	0.0080	Ce^{+3}
0.0922	0.0359	0.0072	0.0019	0.0014	0.0089	Cl^{-1}
0.3085	0.0091	0.0058	-0.0092	0.0121	0.0108	SO_4^{-2}
0.0180	0.0982	0.1870	0.0037	0.0058	0.0368	$Co^{+٢}$
0.0260	0.2721	0.5041	0.0833	0.0910	0.5028	Ba^{+2}
0.082	0.1409	0.0815	0.1001	0.0259	0.0711	$Pb^{+٢}$
0.1666	0.5522	0.1209	0.0548	0.3044	0.3001	Starch
0.1488	0.0019	0.0085	-0.0483	0.0098	0.0129	Glucose

تطبيقات على عقار ME في المستحضرات الصيدلانية:

أ-الطريقة المباشرة

تم تقدير العقار في المستحضر الصيدلاني حبوب السامابتالين Samaptaline Tablets باستخدام قطبي الـ -ME-PMA TBP وME-NaTPB-TBP والنتائج مبينة في الجدول رقم (٦) .

الجدول (٦) التطبيق بالطريقة المباشرة

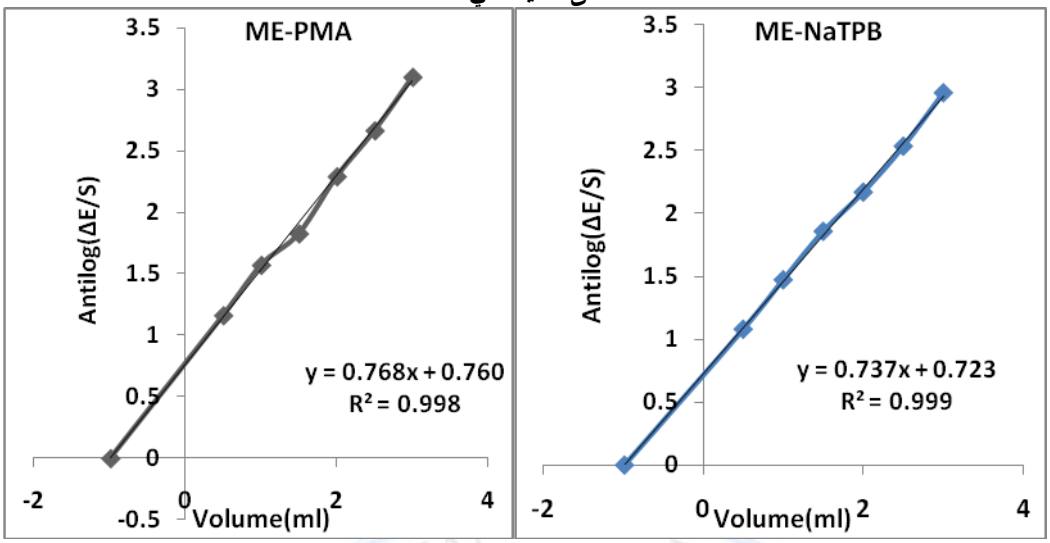
نوع القطب	التركيز المولاري	استجابة القطب (ملي فولت)	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	الانحراف القياسي RSD%	الخطأ النسبي RE %	الاسترادادية المئوية Recovery %
ME-PMA-TBP	10^{-1}	204.1666	205.0000	0.1998	-0.4065	99.5934
	10^{-2}	176.5000	175.9000	0.4739	0.3411	100.3411
	10^{-3}	148.8333	146.8000	0.2741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

*معدل تسعة قراءات

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

ب- طريقة الإضافات القياسية Standard Additions Method

إن منحنيا المعايرة لطريقة الاضافات القياسية للـME على المستحضر الصيدلاني(حبوب السامابتالين) للقطبين-ME PMA-TBP و ME-NaTPB-TBP موضحان في الشكلين (7) و(8)



الشكل (7) الشكل(8)

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

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

$$C\,V = -V_s\,X$$

إذ إن :.

C = تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب)

V = حجم محلول مستحضر حبوب السامابتالين = 10 مل

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

Vs = حجم المحلول القياسي للعقار .

الجدول (٧) التطبيقات باستخدام طريقة الإضافات القياسية

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

يوضح الجدول رقم (٧) قيم الاستردادية لتركيز هيدروكلوريد الميبفرين باستخدام القطبين بعد التطبيق على المستحضر الصيدلاني حبوب السامابتالين .

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

الاستنتاجات

تم صناعة قطب غشائي انتقائي مؤلف من مادة فعالة كهربائيا ناتجة من تفاعل ME مع PMA أو NaTPB بوجود TBP كمادة ملدنة و PVC كمادة ساندة وقد حقق القطب ME-PMA-TBP مدى أستجابة خطية 10^{-1}-10^{-5} مولاري وبأنحدار مساو إلى30.5 mv/decade وبمعامل أرتباط 0.9980 وحد كشف 6.1845×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25 م° ودالة حامضية من 4.5-6.5 وقد بلغ عمر القطب 34 يوما بينما حقق القطب ME-NaTPB-TBP مدى أستجابة خطية $10^{-1} - 10^{-5}$ مولاري وبأنحدار مساو إلى 29.7 mv/decade وبمعامل أرتباط 0.9990 وحد كشف 3.6001×10^{-7} مولاري وكان أفضل تركيز لمحلول المليء الداخلي 10^{-3} مولاري عند 25 م° ودالة حامضية من 4.5-6.5 وقد بلغ عمر القطب 30 يوما وقد اثبت أن هذه الطريقة الجديدة هي ذات دقة عالية وتم تطبيقها على المستحضر الدوائي حبوب السامابتالين بنجاح .

المصادر

1- J. Koryta,J.Ann.Rev.Mater.Sci.,16.pp.13-27(1986).
2- ″ How Ion – Selective Electrodes Work″., Retrieved on Jan,19,2005,from http://www.nico 2000.net.
3- U.S. pharmacopeia on CD-ROM", 30th Ed. NF 25, by system simulation ltd. The stationary office, America, 1965, (2007).
4- " Clarke's Analysis of Drugs and Poisons" ,3rd., .London.pharmaceutical press.Electronic version., (2003).
5- British pharmacopeia in CD-ROM", 5th Ed., by system simulation ltd., The stationary office, London, 539, (2005).
6- S.C. Sweetman.,Martindale: The complete drug reference (36th ed.). London: Pharmaceutical Press. (2009).
7- M. S. Elmasry , I.S. Blagbrough , M. G. Rowan , H. M. Saleh , A. A. Kheir and P. J. Rogers ., J. Pharm.Biomed.Anal. , Vol.54 , pp. 646 – 652 , (2011) .
8- O. Al-Deeb, B. M. Al-Hadiya and N.H.Foda ., ., J.Chromatogr., Vol.44 , pp.427-430 , (1997) .
9- J. A. De Schutter, F. De Croo, G. Van der Weken, W. Van den Bossche and P. De Moerloose ., J.Chromatogr., Vol.20 , pp.185 – 192 , (1985) .
10- K.Sreedhar,C.S.P.Sastry,M.N.Reddy and D.G.Sankar.,J.Microchim.Acta, Vol.126 , pp.131-135 , (1997) .
11- A. M. El-Didamony,J. Spectrochimica Acta ., Vol.69 , pp.770-775 , (2008) .
12- I. A. Naguib and M. Abdelkawy. Medic.Chem., Vol.45 , pp.3719-3725 , (2010) .
13- I. S. Blagbrough, M. S. Elmasry, T. J. Woodman, H.M. Saleh and A. A. Kheir.,J.Tetrahedron.Vol.65 , pp.4930-4936 , (2009) .
14- V.Srinivasan, H. Sivaramakrishnan, B. Karthikeyan, T.S. Balaji and S. Vijayabaskar.,J.Liquid Chromatogr.Related Tech.,Vol.34, pp.1631-1644 , (2011) .
15- M. S. Elazazy, M. S. Elmasry and W. S. Hassan .,J.Electrochem.Sci.,Vol.7,pp.9781-9794,(2012) .
16- A. Caraggs; G.T. Moody and J.D.R. Thomas , **J. chem**. **Edu**., Vol.51,No.8,pp. 541 **,(1979).**