مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (25) العدد (15)2003
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (25) No (15) 2003

استخدام الاستخلاص بالأطوار الصلبة لتحسين الفصل الكروماتوغرافي للمكونات الفعالة في الأشكال الصيدلانية المتباينة التركيب

الدكتور معروف الخير*

(قبل للنشر في 2003/7/5)

□ الملخّص □

بدأت تقنية الاستخلاص بالأطوار الصلبة في تحضير العينة تحل محل الاستخلاص التقليدي سائل – سائل لما لها من ميزات إضافية.

تضمَّن البحث تعريفاً بمبدأ وطريقة استخدام هذه التقنية إضافة إلى استخدامها في حل مشكلة المراقبة الكيميائية لمكونات أحد الأشكال الصيدلانية متباينة التركيب حيث تحتوي المضغوطة الواحدة على /500/ملغ من الباراسيامول وعلى كميات زهيدة من فوسفات الكودئين وماليات الكلورفينيرامين وكلورهيدرات الافيدرين.

مكّن الاحتجاز القوي للمركبات الزهيدة على الطور الصلب – خلافاً للمكون الرئيسي (الباراسيتامول) من عزله عن باقي المكونات إضافة إلى زيادة تركيز هذه المكونات في محل الاستخلاص الأخير.

تم فصل المكونات المستخلصة كروماتوغرافياً باستقلالية جيدة وباستخدام طور متحرك واحد وتم كشف المركبات المفصولة بمتحري الأشعة فوق البنفسجية.

استخدم الفصل الكروماتوغرافي أساساً لطريقة تحليلية سهلة التطبيق صحيحة تفيد في المراقبة الكيميائية لمكونات الشكل الصيدلاني للحكم على نجاح عملية التصنيع في تأمين تجانس صحيح للمكونات الزهيدة في أرجاء الشكل الصيدلاني الصلب.

*أستاذ مساعد في قسم الكيمياء التحليلية –كلية الصيدلة –جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.

مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (25) العدد (15)2003
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol (25) No (15) 2003

Utilization of Solid Phase Extraction to Improve the Chromatographic Separation of Active Principles in the Multi-Ingredients Heterogeneous Dosage Forms.

Dr. Marouf AL-Khayer*

(Accepted 5/7/2003)

□ ABSTRACT □

Solid phase extraction (SPE) is a new technique that substitutes the traditional liquid-liquid extraction for sample preparation.

In Addition to definition of the principle, utilization and advantage of (SPE)a new analytical application has been dealt with.

SPE is used to resolve the chemical control of multi ingredients heterogeneous dosage form.

One tablet contains 500 mg of paracetamol, 5mg of chlorpheniramine maleate, 8mg of codeine phosphate and 2mg of Ephedrine hydrochloride.

The strong retention of the minor ingredients on SPE is used to isolate and concentrate them in the final extracting solvent.

The extracted components are separated with good resolution by isocratic elution chromatography and detected by U.V. detector.

The proposed chromatographic method is convenient for judging the homogenous dispersion of ingredients in the dosage from.

***Associate Professor At The Department Of Analytical Chemistry. Faculty Of Pharmacy, Tishreen University. Lattakia. Syria.**

مقدمة:

نقصد بالأشكال الصيدلانية متباينة التركيب تلك الأشكال التي تحوي العديد من المكونات الفعالة والموجودة بمقادير مختلفة فيما بينهما اختلافاً كبيراً تبعاً للجرعة العلاجية من كل مكون من المكونات.

الأمثلة عن هذا النمط من الأشكال الصيدلانية شائعة في خزانة الأدوية: أدوية الفيتامينات والعناصر الزهيدة، أدوية البرد المختلفة cold medication الأشكال الصيدلانية للأدوية التي موادها الفعالة من مصادر طبيعية وغيرها.

يرتبط تحضير هذا النمط من الأشكال الصيدلانية بمشكلة تصنيعية تتعلق بتأمين توزيع متجانس للمكونات الموجودة بمقادير زهيدة في أرجاء الأشكال الصيدلانية الصلبة كالمضغوطات والمحافظ وغيرها.

إن المراقبة الكيميائية الناجحة لكامل مكونات الشكل الصيدلاني تكون وحدها الحكم على كفاءة التصنيع.

المراقبة الكيميائية لهذا النمط من الأشكال مشكلة تحليلية معروفة نظراً لاحتمال تداخل المكونات الموجودة بمقادير كبيرة في طرق معايرة determination المكونات الموجودة بمقادير زهيدة مما يستدعي طرقاً تحليلية فائقة النوعية وهو الأمر الذي قد لا يتوفر دائماً.

إن اللجوء إلى الطرائق الكيميائية لمعالجة المشكلة وما يستلزم هذه الطرق من مراحل عمل طويلة وكواشف متعددة يجعلها خارج إمكانية التطبيق الواقعي (1).

تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الكفاءة أو التقنية المعروفة بالاختصار المتداول (HPLC) لدى الكيميائيين المحللين هي الأكثر استخداماً في مجال التحليل الدوائي سواء في مجال المراقبة الكيميائية للمواد الأولية أو الأشكال الصيدلانية نصف المصنعة أو المصنعة أو في مجال علم الأدوية السريري clinical pharmacology أو المراقبة العلاجية TDM أو غيرها (2).

يعود نجاح هذه التقنية في مجال التحليل الدوائي إلى أمرين:

- كيمياء المركبات الدوائية.
- تميز التقنية بالنوعية specifity والاختيارية selectivity فهي طريقة فصل ومعايرة كمية معاً.

رغم كل التحسينات والتطورات التي أدخلت على أجهزة الـ(HPLC) سواء باستخدام أسلوب الفصل المتدرج Gradient Elution أو الحقن المباشر Direct injection (3) أو الربط بمتحريات Detectors متعددة الآلية أو التطور الذي حصل في مجال برمجيات الفصل الكروماتوغرافي، فإنه من غير الممكن فصل مكونات بعض الأوساط دون المرور بمراحل تحضير مسبقة، إضافة إلى ما سبق، فإن الأجهزة المتطورة من (HPLC) ربما تكون وقفاً على المراكز المتخصصة نظراً للكلفة الغالية، وقد لا نجدها في مخابر المراقبة الدوائية الروتينية.

مبدأ الاستخلاص بالأطوار الصلبة Solid phase Extraction principle:

يشكل موضوع تحضير العينة Sample Preparation مرحلة أولية أساسية في أغلب الطرق التحليلية الكيميائية أو الآلية.

الكيميائيون المحللون في بحث مستمر عن طريقة تحضير العينة الأبسط إجراء والأكثر سلامة والأفضل نتيجة لما لهذه المرحلة في دور في صلاحية Validation الطريقة التحليلية من حيث الدقة والصحة والحد الأدنى القابل للكشف.

يهدف تحضير العينة إلى عزل المركبات المراد معايرتها عن مكونات الوسط التي قد تتدخل في طريقة

المعايرة إضافة إلى زيادة تركيز هذه المركبات في عينة التحليل (4).

يشكل الاستخلاص بالمحلات النوعية، والذي مبدؤه توزع المادة المراد استخلاصها بين محلين غير قابلين للامتزاج تبعاً لدرجة انحلالها في كل من المحلين، وبحيث أن محل الاستخلاص الأنسب، (الذي قد يكون مزيجاً من المحلات) هو المحل الذي يؤمن انحلال المركبات المراد استخلاصها دون غيرها من المركبات.

ظهرت تقنية الاستخلاص بالأطوار الصلبة منذ السبعينات من القرن الماضي، وقد عرفت منذ تلك الفترة تطورات كبيرة واتسع مجال استخدامها كطريقة استخلاص بديلة للطريقة التقليدية سائل – سائل [8-5].

يلخص مبدأ الاستخلاص بهذه التقنية بأن الوسط المراد استخلاصه والذي قد يحوي العديد من المكونات يمرر على طور صلب يقوم بالدور نفسه الذي يقوم به محل الاستخلاص النوعي حيث يحتجز المركبات المراد استخلاصها ويعزلها عن مكونات الوسط الأخرى التي تمر دونما احتجاز.

لا تختلف الأطوار الصلبة المستخدمة في أعمدة الاستخلاص بالأطوار الصلبة عن تلك المستخدمة كأطوار ثابتة Stationary في أعمدة الفصل الكروماتوغرافي أي الأطوار الادمصاصية أو الأطوار ذات القطبية المعاكسة Reversed phases أو مبادلات الشوارد أو غيرها.

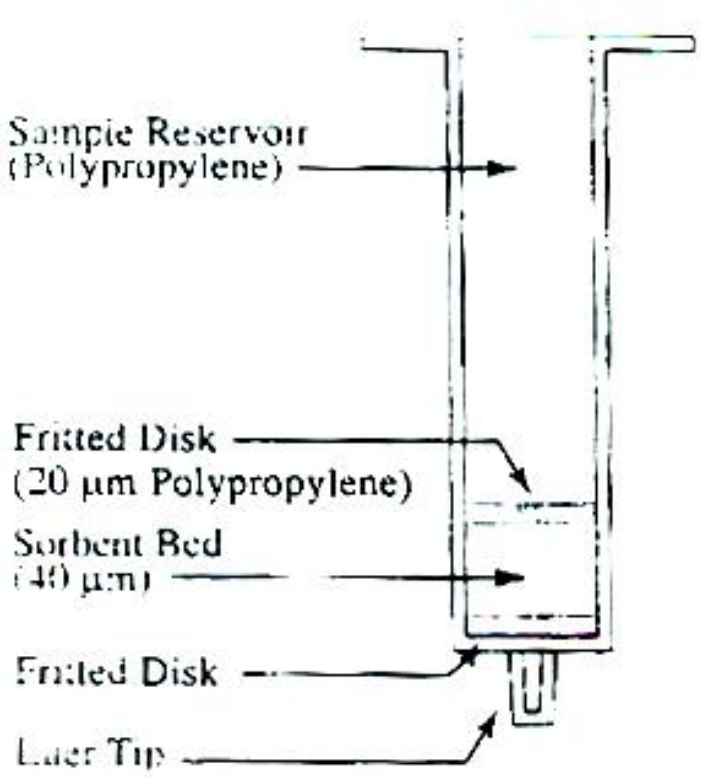
يستمد الاستخلاص بالأطوار الصلبة مبادئه من مبادئ الاستخلاص سائل – سائل ومن مبادئ الفصل الكروماتوغرافي ولكن ليس أياً منهما. يكمن الخلاف الأساسي بين الفصل الكروماتوغرافي والاستخلاص بالأطوار الثابتة في عدد الأطباق النظرية لأعمدة الفصل، حيث أن عدد الأطباق النظرية في عمود الأطوار الثابتة قليل جداً مقارنة بالعمود الكروماتوغرافي وذلك بسبب أبعاد أقطار دقائق الطور الصلب والذي يتراوح بين [40 - 80] مكرومتر خلافاً لأبعاد أقطار دقائق الطور الصلب في العمود الكروماتوغرافي التي لا تتجاوز [3-5] مكرومتر [5].

من الناحية العملية فإن طور الاستخلاص الصلب يكون بشكل مسحوق ذو دقائق محددة الأبعاد تتراوح أقطارها بين [40-80] مكرومتر موجودة داخل عمود فصل Cartridge من الزجاج أو من البولي بروبيلين ينتهي الجزء السفلي منه بغشاء مسامي من الزجاج المسحوق لا تتجاوز أبعاد مسامه /20/ مكرومتر بحيث تحتجز حبيبات الطور الصلب والذي يحمى من الأعلى بغشاء من البولي البروبيلين أبعاد مسامه لا تزيد عن /20/ مكرومتر يكون بمثابة مرشحة تحميه من الأجزاء غير المنحلة الشكل رقم [1].

تختلف كمية الطور الصلب الموجودة داخل العمود إذ قد تتراوح بين 1000 – 100 ملغ حسب مجال الاستخدام.

أما كيفية استخدام هذه الأعمدة فتكون وفق الخطوات التالية:

1- تنشيط المجموعات الفعالة في الطور الصلب بواسطة الميتانول غالباً وحيث يتم في هذه المرحلة أيضاً غسل العمود من الشوائب السابقة وملء الفراغات بين الدقائق والتخلص من الهواء المحتجز.
2- إضافة المحلول الدارئ المناسب تبعاً لآلية الفصل المختارة.
3- تطبيق حجم محدد من الوسط المراد استخلاصه.
4- إمرار محل الاستخلاص أو المحل النازع Eluting Solvent الذي ينتزع المركبات المراد تحليلها من بين مجموع مكونات الوسط.



شكل رقم (1): رسم توضيحي لعمود فصل بالطور الصلب.

لا يمكن تنفيذ الخطوات السابقة دون اختبارات تمهيدية تتضمن معالجة النقاط التالية:

1- اختيار مبدأ الفصل وذلك بالعودة إلى المبادئ النظرية للعلاقة بين المادة المراد تحليها ونوع الطور الصلب ونوع محل الاستخلاص.

2- اختبار المعلومات النظرية تجريبياً وتحديد قدرة العمود على الاحتجاز وقدرة المحل على الاستخلاص [اختبارات Breakthrough]

3- تحديد تدفق محل الاستخلاص والتأكد من مدى الحاجة إلى تطبيق ضغط خارجي أو استخدام تخلية أو الاكتفاء بالجاذبية الأرضية.

يمكن تلخيص ميزات الاستخلاص بالأطوار الصلبة مقارنة بالاستخلاص سائل – سائل بالنقاط التالية:

- زياد مردود الاستخلاص.
- زيادة نقاوة المستخلصات الناتجة.
- إمكانية أتمتة مراحل العمل.
- التخلص من مشاكل الاستخلاص سائل – سائل المتعددة (الزجاجيات – تعدد المراحل – تشكل المستحلبات...).

الهدف من العمل:

يهدف العمل إلى أمرين:

- المساهمة في تقويم عملي لتنقية الاستخلاص بالأطوار الصلبة وإعطاء معلومات ميدانية عن هذه التقنية التي

لم تأخذ دورها بعد في مخابر القطر.

- وضع طريقة تحليلية سهلة التطبيق لمراقبة نمط من الأشكال الصيدلانية المتباينة التركيب لازمة للحكم على نجاح عملية التصنيع.

الجـــزء العملـــي:

آ–التجهيزات والمواد:

- أعمدة فصل بالطور من نمط G18 (طور معاكس) 500mg.
- عمود كروماتوغرافي من نمط c8 (طور معاكس).
- نظام كروماوغرافيا بسائله (HPLC) من شركة jasco مزود بمتحري بالأشعة فوق البنفسجية Detector طراز jasco model OV– 9701975 يعمل ببرنامج حاسوبي Borwin.
- مقياس مسح طيفي من طراز UV 530.
- ميتانول أمين.
- حمض خل نقي.
- مواد نقية لكل من الباراسيتامول–الكودئين–الأفيدرين والكلورفينيرامين.
- الشكل الصيدلاني الكامل سحب من السوق المحلية.

ب – مصادر التباين:

الشكل الصيدلاني متباين التركيب موضوع البحث شكل صيدلاني محلي بشكل مضغوطات tabletes تحوي المضغوطة المكونات الفعالة التالية:

Paracetamol	500 mg
Codeine phosphate	008 mg
Chlorpheneramine maleate	005 mg
Ephedrine Hydrochloride	005 mg

يتضح من خلال مطالعة تركيب المضغوطة التباين الواضح في المقادير العلاجية للمكونات الفعالة فيها فالباراسيتامول مثلاً يشكل 71**%** من وزن المضغوطة الوسطي الذي يساوي 700 ملغ خلافاً للمكونات الأخرى التي لا تشكل إلا حوالي أقل من 1 **%** بالنسبة لكل من الكودئين والكلورفينيرامن والتي لا تشكل إلا 0.28 **%** بالنسبة للإفيدرين.

حيث أن الهدف من العمل يتركز على استخدام متحري الأشعة فوق البنفسجية.

المتحري العام والأكثر استخداماً فإن معرفة طول موجة الامتصاص الأعظمي max l وقيمة الامتصاص الجزئي e molar Absorpitivity لكل مكون معلومات لا بد منها لاختيار شروط العمل المناسبة:

الجدول التالي يعطي هذه القيم في الوسط القلوي (9):

	l	e
Paracetamol	257	715
Codeine phosphate	285	055
Chlopheniramine Maleate	262	205
Ephedrine hydrochloride	257	012

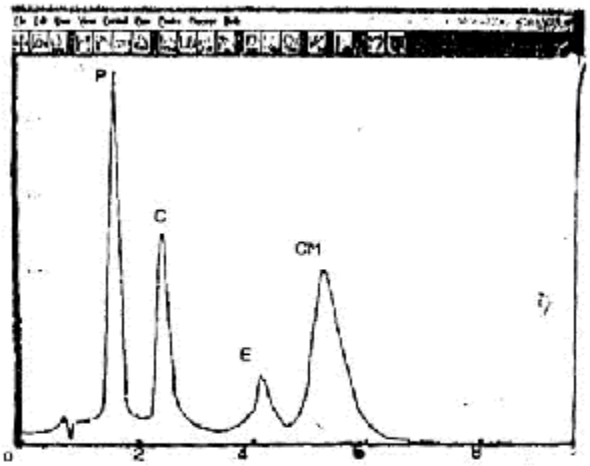
يُظهر الجدول أعلاه، التباين الواضح في قيم الامتصاص الجزئي للمكونات فالمكون الرئيسي (الباراسيتامول) له أيضاً أعلى قيمة امتصاص جزيئي، أما الإفيدرين (المكون الموجود بأقل كمية في المضغوطة) فله أقل قيمة، مما يجعل استجابات المتحري لمحلول يحوي مكونات الشكل الصيدلاني بالكميات المذكورة متباينة بشكل كبير.

جـ- اختيار الشروط الكروماتوغرافية (تجارب تمهيدية):

تم تحضير محلول تركيبي في مزيج متساو من الماء والميتانول للمركبات الأربع وذلك لاختيار الشروط الكروماتوغرافية المناسبة لفصل المركبات المذكورة بطور متحرك واحد ولتحديد التراكيز المناسبة التي يمكن اعتمادها أساساً لطريقة صحيحة Accurate للمعايرة.

تبين أن تركيز الافيدرين في المحلول يجب أن يكون قريباً من **1** ملغ/مل وأن تركيز الباراسيتامول يجب ألا يزيد عن 20 ملغ /مل.

الكروماتوغرام رقم **(1)** يظهر نتائج فصل مكونات المحلول التركيبي الذي يحوي1 ملغ/مل من كل من الكودئين والكلوفينيرامين والافيدرين و **0.02** ملغ/مل من الباراسيتامول. في الشروط الكروماتوغرافية التالية: الطور المتحرك /**720**/ مل ميتانول، دارئة خلات الايتانول أمين **0.05** مول **280** مل، عمود **C8** تدفق **1** مل/دقيقة، **257** ا، **pH:9**.



P :Paracetamol ,C :Codeine Phosphate ,E :Ephedrine Hydrochloride,
CM: Chlorpheniramine Maleate

الكروماتوغرام رقم (1)

د - الاستخلاص سائل – سائل لمكونات الشكل الصيدلاني:

كما هو متوقع، فإن استخدام الشروط الكروماتوغرافية المستخدمة في فصل مكونات المحلول التركيبي فشلت في فصل مكونات الشكل الصيدلاني المستخلصة بالميتانول بسبب التركيز العالي للباراسيتانول في المستخلص الذي أدى إلى إشباع العمود الكروماتوغرافي وتعطيل قدرته على الفصل، علماً أن محاولة زيادة حجم محل الاستخلاص لتقليل تركيز الباراسيتامول أدت إلى عدم إمكانية كشف المركبات الأخرى.

من البدهي إذن أن يعمد إلى التخلص من الباراسيتامول من الوسط بواسطة محل نوعي.

هـ . الاستخلاص بالطور الصلب (تجارب تمهيدية):

اختبارات احتجاز المركبات واستعادتها:

تركز العمل على بحث إمكانية عزل المكون الرئيسي (الباراسيتامول) عن باقي المركبات بواسطة أعمدة الطور الصلب بعد أن فشل الاستخلاص سائل – سائل.

تمت الاستعانة بمقياس مسح طيفي **scanning Spectrophotometer** لدراسة احتجاز المركبات وذلك بقياس شدة الامتصاص محلول كل مركب قبل وبعد المرور على عمود الاستخلاص.

تم تنشيط الأعمدة وتنظيفها بالميتانول واستخدمت دارئه خلات الايتانول أمين **pH: 10** لتأمين الوسط القلوي في الطور الصلب.

طبق **(1)** ملغ من كل مركب محلولاً في **(100)** مكروليتر من الماء على العمود ثم تم استخلاص العمود بحجوم متتالية من محلول الدارئة القلوي كل منها **(5)** مل وفي كل مرة كان يسجل طيف امتصاص محل الاستخلاص الناتج.

أظهرت نتائج الاختبارات أن:

- المركبات فوسفات الكودئين – ماليات الكلورفينيرامين – كلورهيدرات الافيدرين قد احتجزت على الأعمدة احتجازاً كاملاً حيث أن محل الاستخلاص لم يحتو أي أثر لأي من المركبات المذكورة حتى بعد أن وصل حجم محل الاستخلاص إلى /**25**/ مل.
- الباراسيتامول لم يحتجز على العمود وخرج مع الـ **5** مل الأولى من محل الاستخلاص القلوي.
- إمكانية الاستعادة الكمية للمركبات المحتجزة على الأعمدة بسهولة بواسطة الميثانول أو الإيتانول أو الأسيتون، حيث تبين من خلال قياس الامتصاص الضوئي أن **5** مل من الميتانول كافية لاستعادة كل الكمية المطبقة على العمود من كل من المركبات الثلاث.

د – اختبار إشباع العمود بالباراسيتامول: [11]

درس تأثير كمية الباراسيتامول المطبقة على العمود في قدرته على احتجاز المركبات الثلاث الأخرى بتحضير محاليل ذات تراكيز ثابتة من هذه المركبات وتراكيز متزايدة من الباراسيتامول وقد تبين أن تطبيق كمية أعلى من (**7**) ملغ على العمود المستخدم تشبع العمود وتعطل قدرته على الاحتجاز.

مبدأ وخطة العمل في معالجة التباين:

يتلخص مبدأ خطة العمل في استخدام الأطوار الثابتة لمعالجة التباين الناتج عن تباين كميات المكونات الفعالة الموجودة في الشكل الصيدلاني وتباين استجابتها تجاه المتحري بإنقاص تركيز المكون الرئيسي وزيادة تركيز المكونات الزهيدة في المحل النهائي المعد للفصل الكروماتوغرافي، لتنفيذ هذا المبدأ: تكرر عملية تطبيق كامل المكونات على العمود والتخلص من الباراسيتامول بواسطة الدارئة القلوية عدة مرات حتى تزداد كمية المكونات الزهيدة المحتجزة على العمود إلى مستويات مناسبة.

- **تتضمن خطة العمل الخطوات التالية:**

1- يوزن **(0.5)**غ من مسحوق متجانس لعينة إحصائية من **(20)** مضغوطة.

2- تستخلص الكمية السابقة بـ**10** مل من الماء البارد بالاستعانة بالأمواج فوق الصوتية **ultrasonic** لضمان استخلاص كل المكونات الفعالة.

3- يثفل ناتج الاستخلاص لمدة **5** دقائق بـ **3000** دورة بالدقيقة للتخلص من الباراسيتامول غير المنحل وكذلك السواغات غير المنحلة.

4- ينشط عمود الاستخلاص بـ **6** مل من الميتانول.

5- يقلون عمود الاستخلاص بـ **6** مل من دارئه خلال الايتانول أمين **pH = 10**

6- يطبق **(0.5)** مل من محلول استخلاص المضغوطة الرائق على عمود الاستخلاص.

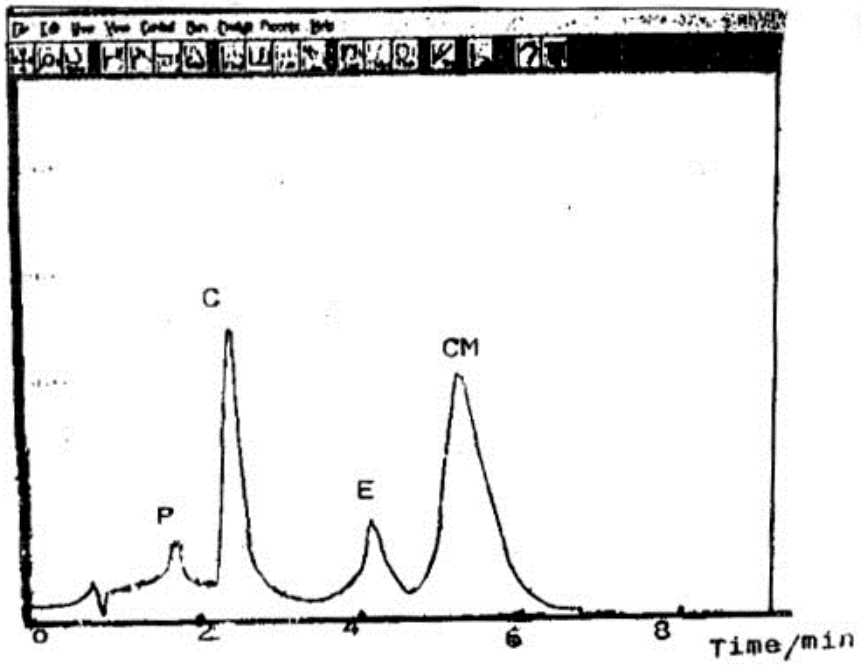
7- يغسل العمود بـ **5** مل من الدارئة القلوية للتخلص من الباراسيتامول.

8- تكرر الخطوتان **(6-7)** عدة مرات.

9- يجفف العمود بالهواء وتستعاد المركبات المحتجزة بـ **5** مل من الميتانول.

10- يبخر الميتانول وتستعاد البقية الجافة بـ **1** مل من الطور المتحرك والذي يستخدم للحقن في العمود الكروماتوغرافي.

يظهر الكروماتوغرام رقم **(3)** الفصل الجيد لمكونات الشكل الصيدلاني الزهيدة بعد اتباع الخطوات المذكورة أعلاه، هذا الفصل يمكن أن يكون أساساً لتحليل كروماتوغرافي كمي.



P :Paracetamol ,C :Codeine Phosphate ,E :Ephedrine Hydrochloride,
CM: Chlorpheniramine Maleate

الكروماتوغرام رقم (3)

مناقشة النتائج:

يواجه تصنيع الأشكال الصيدلانية الصلبة التي تحتوي على مكونات فعالة متعددة ومختلفة في مقاديرها العلاجية مشكلة تأمين نجانس المقادير الزهيدة في أرجاء الشكل الصيدلاني الصلب.

لا يمكن الحكم على نجاح عملية التصنيع إلا بالمراقبة الكيمائية للمنتج النهائي لكن المراقبة الكيمائية لهذا النمط من الأشكال مشكلة تحليلية أيضاً نظراً لتدخل المكونات الموجودة بمقادير عالية بطرق تحليل المكونات الزهيدة.

يعالج البحث نموذجاً ممثلاً لمجموعة الأشكال الصيدلانية متباينة التركيب ولا يعالج حالة خاصة حيث يبين الإمكانيات المتميزة للأطوار الثابتة في الاستخلاص مقارنة بالاستخلاص سائل – سائل في معالجة مشاكل مراقبتها.

تبين من خلال البحث أن الاستخلاص بالأطوار الصلبة ونظراً لتعدد الآليات التي تتدخل في عملية الاستخلاص يمكن أن يقدم ميزات إضافية في موضوع تنقية المستخلصات قياساً للاستخلاص التقليدي سائل – سائل إذا أحسن اختيار شروط العمل.

مكن الاحتجاز الشديد للمكونات الزهيدة الموجودة في الشكل الصيدلاني على الطور الصلب خلافاً للكمون الرئيسي من عزل المكون عن المكونات السابقة إضافة إلى إمكانية زيادة تركيز المكونات الزهيدة في المستخلص النهائي المعد للحقن الكروماتوغرافي بحيث تم التخلص من تاثير التباين في المقادير والتباين في الاستجابة تجاه متحري الأشعة فوق البنفسجية.

زيادة تركيز المكونات يجعل الطريقة التحليلية أكثر صحة نظراً للعلاقة الوثيقة بين صحة الطريقة وتركيز المواد المراد تحليلها. **[12]**.

كان من الممكن استخدام أسلوب الفصل المتدرج لفصل المكونات الأربع دفعة واحدة ودون الحاجة إلى عمليات مسبقة ولكن ما منع ذلك:

- الحرص على أن تكون الطريقة التحليلية سهلة التطبيق.
- تفادي مشاكل الفصل المتدرج **(3)**.
- زيادة تركيز المكونات الزهيدة لتحسين صحة الطريقة.

تبين من خلال الدراسة الميدانية لأسلوب الاستخلاص بالأطوار الصلبة أنها تقنية سهلة الاستخدام قليلة الكلفة نظراً لإمكانية استخدام عمود الفصل لتطبيقات كثيرة بعد غسله وتنشيطه.

لقد قدم العمل أسلوباً جديداً في استخدام الاستخلاص بالأطوار الصلبة يمكن الاستفادة منه في عزل وزيادة المستقلبات الدوائية والقلويدات من الأوساط الحيوية وهذا ما سيكون موضوعاً لأعمال قادمة.

المراجع:

.....

1- SETHI P.D. Quantitative Analysis of Drugs in Pharmaceutical Formulations 3d Edition, CBS publishers & distributore. New Delhi-1997.

2- CHMMBERLAIN J., the Analysis of Drugs in Biological Fluids 2d Edition CRC, NEW YORK, LONDON, 1995.

3- MEYER V. R., practical high-performanc liquid chromatography, 3d edition JOHN WILEY &SONS Chichester. England- 1998

4- BENEY P.I, BREUER G.M. LARABEE – ZIERATH D., JACPBSG.H, and WICHMAN M.D: Evaluation and Application of Solid phase Extraction Methods. Hygienic Laboratory Volume 35, No 6, 1996.

5- THURMAN & MILLS Solid phase Extraction, Principles and Practice JHON WILEY & SONS INC. Ed: J.D WINEFORDNER 1998.

6- HIRAI Toshio. Usability of normal solid-phase extraction as the sample clean-up procedure for urinary drug analysis by high performance liquid Chromatography. J Chromatography, 690,276 (1997).

7- SORIANO teresa, Carmen jurado, Manuel Menendez, Manuel Repetto. Improved Solid phase extraction for systematic Analysis in Biological Fluids. SOFT-TIFAT. 1998.

8- REGIS Technologies. INC. SPE Protein Retention. Note 44-Nov 15 ,1993

9- CLARKES Isolation and idetification of Drugs, 2d Edition, the Pharmaceutical Press London 1996.

10- Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, Page 1115.

11- Alltech (technical data): Factors that Determine the capacity of an SPE Packing Bed 1997

12- TOURATIER S. PRADEAU D. In (Analyse Pratique du Medicament Editions Medicales internationales) 1992, Page 115: Validation d une Methode analytique appliquee aux dosages du medicament.