

XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI AMLODIPINE VÀ LISINOPRIL TRONG THUỐC VIÊN NÉN BẰNG PHƯƠNG PHÁP TRẮC QUANG - CHEMOMETRICS

Đến tòa soạn 21 – 8 – 2014

Trần Thúc Bình, Phan Minh Tĩnh

Đại học Khoa học Huế

SUMMARY

SIMULTANEOUS SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF AMLODIPINE AND LISINOPRIL IN TABLET BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD – CHEMOMETRICS

In this paper, amlodipine and lisinopril in pharmaceutical were determined simultaneously by chemometrics using spectra method with full spectra. The precision and accuracy of the method were verified statistically.

1. MỞ ĐẦU

Với tính hiện đại, sử dụng máy tính để tính toán với các tập số liệu đo được lớn và cho độ chính xác cao, kể từ khi ra đời, chemometrics đã mở ra một hướng đi mới mang lại nhiều kết quả khả quan cho các nhà hóa học phân tích. Chemometrics đã đặt nền tảng cho sự phát triển các phương pháp phân tích và phương pháp thống kê đa biến xử lý thông tin trong phân tích định lượng. Trên cơ sở đó, chemometrics đã được ứng dụng thành công vào thực tiễn để phân tích hàng loạt các mẫu phức tạp mang lại kết quả với độ chính xác cao. Một trong những lĩnh vực có được sự

thành công đó là xác định các loại thuốc đa thành phần trong hóa dược. ứng dụng này nhằm giải quyết một vấn đề khó khăn khi phân tích định lượng các sản phẩm dược đa thành phần bằng phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử UV-VIS, là khi hỗn hợp có phổ hấp thụ của các cấu tử xen phủ nhau. Thông thường, để phân tích dung dịch các hỗn hợp này thường phải tách riêng từng cấu tử hoặc che để loại trừ ảnh hưởng của chúng. Do đó, quy trình phân tích phức tạp, qua nhiều công đoạn, tốn nhiều thời gian và hóa chất để xử lý mẫu, kết quả phân tích dễ mắc sai số lớn do tách hoặc che không triệt để. Phương pháp phổ toàn

phần - một trong những phương pháp chemometrics - có ưu điểm là phân tích được cho các hỗn hợp phức tạp các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau, sử dụng máy tính hỗ trợ hiệu quả cho việc tính toán. Việc nghiên cứu và ứng dụng phương pháp này thành công có thể thay thế cho phương pháp HPLC đang có nhiều nhược điểm như dung môi cần độ tinh khiết cao, thiết bị đắt tiền, tốn thời gian phân tích.

Trong bài báo này, chúng tôi nghiên cứu xác định đồng thời amlodipine (AML) và lisinopril (LIS) trong thuốc viên nén LISONORM. AML là thuốc ức chế kênh calci thuộc nhóm dihydropyridine, có tác dụng chống tăng huyết áp và đau thắt ngực. LIS là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và là một chất lysin có cấu trúc tương tự enalapril với tác dụng kéo dài, có tác dụng chống tăng huyết áp, suy tim xung huyết và nhồi máu cơ tim.

Theo [4], phổ hấp thụ của AML và LIS xen phủ nhau nên chúng tôi đã chọn phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần sử dụng phần mềm SIMULAN1 [1] viết bằng ngôn ngữ lập trình Pascal thay cho phương pháp HPLC vẫn thường được sử dụng để định lượng hai thành phần này. Phương pháp đề xuất mở ra một hướng đi mới nhằm nâng cao hiệu quả kinh tế và rút ngắn thời gian phân tích trong ngành kiểm nghiệm dược.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị và hóa chất

Thiết bị

(1) Máy quang phổ UV - VIS hiệu JASCO V630.

(2) Các thiết bị và dụng cụ khác:

Cân phân tích hiệu Precisa XB 2204 độ chính xác 0,0001 g

Máy cất nước hai lần bằng thạch anh, hiệu Fistreem Cyclon và Aquatron; Máy lắc hiệu KIKA LABORTECHNIK KS 250 basic; Micropipet 1000 μ l của hãng HTL; Các dụng cụ thủy tinh: pipet, bình định mức, cốc, bình tam giác, đĩa thủy tinh, giấy lọc...; *Hóa chất*

Methanol (AR của Trung Quốc); Chất chuẩn của AML 99.7 %, LIS 92,43 %: tiêu chuẩn dược dụng Việt Nam; Nước cất hai lần dùng để pha hoá chất.

- Pha dung môi methanol : nước = 1:1

- Pha chế dung dịch chuẩn gốc AML 5 μ g/mL:

Cân chính xác 50,2 mg chất chuẩn AML 99.7 %, hòa tan trong bình định mức 100 mL bằng dung môi, sau đó định mức đến vạch, được dung dịch có nồng độ 500 μ g/mL. Hút 1 mL dung dịch này pha loãng bằng dung môi trong bình định mức 100 mL được dung dịch chuẩn gốc 5 μ g/mL.

- Pha chế dung dịch chuẩn gốc LIS 10 μ g/mL:

Cân chính xác 54,1 mg chất chuẩn LIS 92,43 %, hòa tan trong bình định mức 100 mL bằng dung môi, sau đó định mức đến vạch, được dung dịch có nồng độ 500 μ g/mL. Hút 2 mL dung dịch này pha loãng bằng dung môi trong bình định mức 100 mL được dung dịch chuẩn gốc 10 μ g/mL.

2.2. Phương pháp phân tích

Phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần kết hợp với chemometric và sử dụng phần mềm SIMULAN1 đã được lập trình sẵn [1], [2] để xác định đồng thời AML và LIS.

Quy trình đo và tính nồng độ:

Tiến hành các bước như sau:

Bước 1: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn riêng từng cấu tử và hỗn hợp của chúng.

Bước 2: Đo phổ hấp thụ phân tử trong vùng bước sóng thích hợp, ghi dữ liệu đo được (Export data) vào file số liệu dạng .txt hoặc .dat.

Bước 3: Chạy chương trình Simulan1.exe để tính toán nồng độ các

cấu tử trong dung dịch hỗn hợp và sai số tương đối của chúng [2].

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

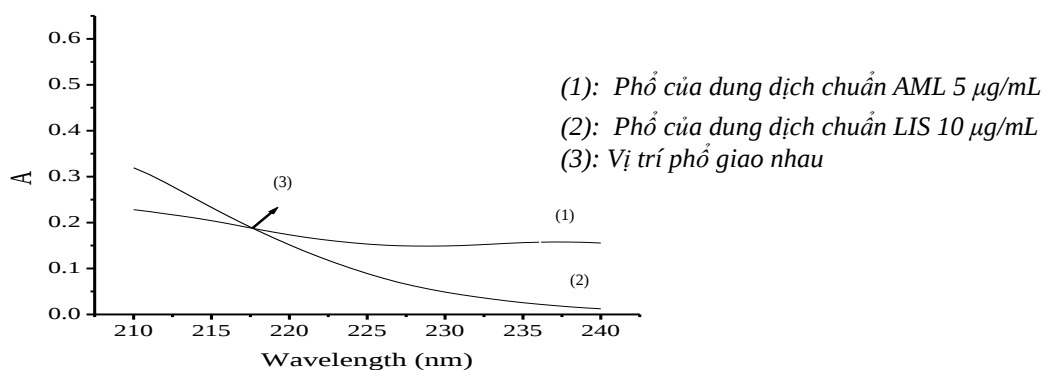
3.1. Thí nghiệm sơ bộ

Tiến hành khảo sát sơ bộ như sau:

Pha các dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL, LIS 10 µg/mL. Sau đó, tiến hành quét phổ chúng.

Phổ các dung dịch đã pha được biểu diễn ở hình 1.

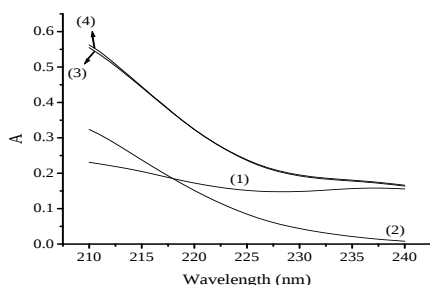
Trên hình 1 cho thấy phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL, LIS 10 µg/mL trong môi trường methanol/nước 1:1 ổn định và xen phủ nhau ở khoảng bước sóng từ 210-240 nm.



Hình 1. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AML (5 µg/mL) và LIS (10 µg/mL)

Tính chất cộng tính độ hấp thụ của dung dịch hỗn hợp đã được kiểm tra bằng cách pha 3 dung dịch: dung dịch chuẩn AML nồng độ 5 µg/mL, LIS nồng độ 10 µg/mL và hỗn hợp của 2 dung dịch chuẩn trên, tiến hành quét phổ từ 210 nm đến 240 nm. Cộng phổ riêng phần của 2 dung dịch chuẩn rồi so sánh với

phổ hỗn hợp 2 dung dịch. Tại mỗi bước sóng tính sai số tương đối theo công thức $RE(\%) = ((A_{tt} - A_{lt}) * 100 / A_{tt})$. Kết quả cho thấy phổ hấp thụ của hỗn hợp theo lý thuyết và theo thực nghiệm tương đương nhau. Sai số tương đối % RE có giá trị từ -1,53 % đến 0,05 % là tương đối nhỏ.



- (1) : Phổ của dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL
 (2) : Phổ của dung dịch chuẩn LIS 10 µg/mL
 (3) : Phổ của dung dịch hỗn hợp theo lý thuyết
 (4) : Phổ dung dịch hỗn hợp theo thực tế

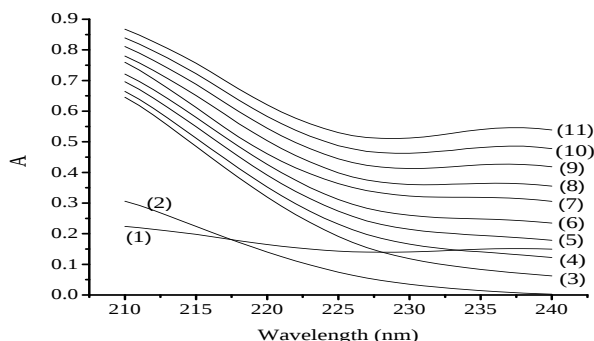
Hình 2. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AML, LIS và các hỗn hợp

3.2. Khảo sát các tỉ lệ

Chuẩn bị các dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL, LIS 10 µg/mL và hỗn hợp của AML và LIS tương ứng với các tỉ lệ nồng độ µg/mL của hai chất là 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 trong các bình định

mức 25 mL.

Tiến hành quét phổ các dung dịch trong khoảng bước sóng 210 nm đến 240 nm. Phổ hấp thụ của các mẫu được biểu diễn trên hình 3. Kết quả tính toán được trình bày trong bảng 1.



Hình 3. Phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn AML, LIS và các hỗn hợp

Bảng 1. Nồng độ thực, nồng độ tính toán, sai số tương đối RE(%) của AML và LIS trong các hỗn hợp

Mẫu	Tỉ lệ C_{AML}/C_{LIS}	AML			LIS		
		$C_0(\mu\text{g/mL})$	$C(\mu\text{g/mL})$	RE(%)	$C_0(\mu\text{g/mL})$	$C(\mu\text{g/mL})$	RE(%)
H1	1:9	2,00	1,93	-3,50	18,00	18,25	1,39
H2	2:8	4,00	3,93	-1,75	16,00	15,92	-0,50
H3	3:7	6,00	5,85	-2,50	14,00	14,19	1,36
H4	4:6	8,00	7,72	-3,50	12,00	12,26	2,17
H5	5:5	10,00	10,18	1,80	10,00	9,53	-4,70
H6	6:4	12,00	11,80	-1,67	8,00	8,21	2,63
H7	7:3	14,00	13,93	-0,50	6,00	6,10	1,67
H8	8:2	16,00	15,95	-0,31	4,00	4,10	2,50
H9	9:1	18,00	17,98	-0,11	2,00	2,03	1,50

Kết quả xác định ở bảng 1 cho thấy phương pháp xác định đồng thời AML và LIS có sai số tương đối RE(%) thấp với AML: RE(%) = -0,11 ÷ 3,50; LIS: RE(%) = -4,70 ÷ 2,63.

3.2 Xây dựng quy trình phân tích mẫu thực tế

3.2.1 Xử lý mẫu

Chọn ngẫu nhiên 50 viên thuốc, chia làm 2 phần bằng nhau. Một phần gửi Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Dược phẩm Thừa Thiên Huế phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC. Phần còn lại đem cân, tính khối lượng trung bình của mỗi viên ($\bar{M}$), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột, tương đương với khoảng 5 mg AML và 10 mg LIS cho vào bình tam giác nút nhám 100 mL, thêm khoảng 60 mL dung môi methanol 1:1 lắc đều trong 30 phút. Hỗn hợp sau khi lắc xong rót vào bình định mức 100 mL, tráng kỹ bằng dung môi methanol 1:1 rồi định mức đến vạch, trộn đều, lọc. Bỏ khoảng 30 mL dung dịch đầu. Dùng pipet lấy chính xác 10,0 mL dung dịch lọc pha loãng thành 100 mL trong bình định mức, trộn đều ta được dung dịch mẫu.

3.2.2. Tính toán hàm lượng các chất

Hàm lượng trong một viên:

$$a = \frac{C_t \cdot M}{m} \quad (\text{mg/viên})$$

Trong đó: $[C_t]$ ($\mu\text{g/mL}$): nồng độ của từng chất xác định được trong dung dịch mẫu.

$\bar{M}$: khối lượng trung bình viên (g)

m : khối lượng bột viên đã cân để định lượng (g)

3.2.3. Định lượng đồng thời amlodipine và lisinopril trong dung dịch mẫu

Tiến hành xác định lượng của AML và LIS trong thuốc viên nén LISONORM với hàm lượng ghi trên nhãn của AML là 5 mg, LIS là 10 mg. Số lô sản xuất: T36772A, ngày sản xuất: 28/6/2013, hạn sử dụng: 28/6/2016, SĐK: VN-13128-11, thuốc được sản xuất tại Công ty Gedeon Richter Plc, Hungary.

Viên nén LISONORM thành phần gồm có AML, LIS và tá dược chủ yếu là tinh bột. Mà tinh bột không tan trong dung môi methanol 1:1, đã được lọc bỏ trong quá trình xử lý mẫu do đó chúng tôi không khảo sát ảnh hưởng của các tá dược có trong thuốc.

Khối lượng trung bình viên:

$$\bar{M} = 0,204\text{g.}$$

Khối lượng bột tương đương với 5 mg AML và 10 mg LIS: $m = 0,204\text{ g.}$

Tiến hành xử lý mẫu như đã trình bày ở mục 2.2.1. Sau đó tiến hành quét phổ từ 21 nm đến 240 nm. Tiến hành thí nghiệm một lúc với 5 mẫu. Kết quả quét phổ được biểu diễn ở hình 4. Kết quả tính toán bằng phần mềm Simulan1.exe được trình bày ở bảng 2 và bảng 3.

Bảng 2. Kết quả xác định AML và LIS trong dung dịch mẫu, hàm lượng tương ứng trong thuốc viên nén LISONORM

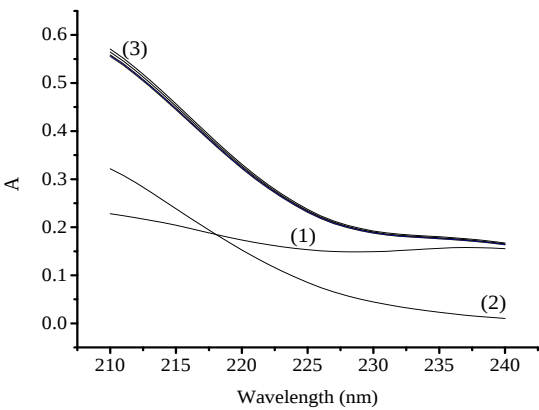
Mẫu	AML		LIS	
	C _{AML} (µg/mL)	Hàm lượng (mg/viên)	C _{LIS} (µg/mL)	Hàm lượng (mg/viên)
M1	5,30	5,30	10,52	10,52
M2	5,37	5,37	10,62	10,62
M3	5.29	5.29	10,35	10,35
M4	5.35	5.35	10,29	10,29
M5	5.26	5.26	10,31	10,31

Bảng 3. Kết quả hàm lượng trung bình và RSD của AML và LIS trong thuốc viên nén LISONORM

Kết quả	AML	LIS
$\bar{C}$ (µg/mL)	5,29	10,42
Hàm lượng trung bình (mg/viên)	5,29	10,42
S	0,05	0,15
RSD (%)	0,95	1,44

Kết quả thu được khi định lượng đồng thời AML và LIS trong thuốc viên nén LISONORM cho thấy phương pháp phân tích có độ lặp lại cao với cả hai thành phần AML (RSD = 0,95 %) và LIS (RSD = 1,44 %).
Hàm lượng (mg) của mỗi chất trong thuốc viên nén LISONORM :

**AML: 5,29 mg ± 0,06 mg;
LIS: 10,42 mg ± 0,19 mg**
Kết quả này phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng của Bộ Y tế cho phép hàm lượng của các thành phần trong loại viên nén này:
AML: 5 mg ± 10 % (4,50 mg ÷ 5,50 mg) LIS: 10 mg ± 10 % (9,0 mg ÷ 11,00 mg)



(1): Phổ của dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL
(2) :Phổ của dung dịch chuẩn LIS 10 µg/mL
(3): Phổ của các dung dịch mẫu

Hình 4. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AML, LIS và các dung dịch mẫu

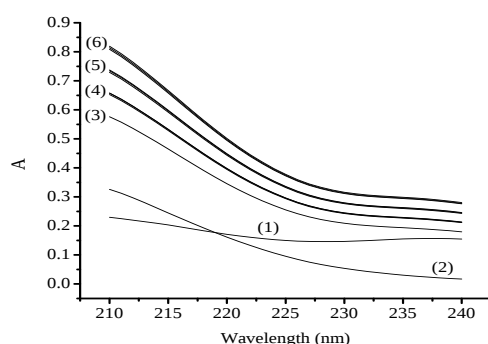
3.3. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp

3.3.1. Độ thu hồi trong phân tích mẫu thực tế

Cách tiến hành:

Cân chính xác một lượng bột, tương đương với khoảng 5 mg AML và 10 mg LIS cho vào bình tam giác nút nhám 100 mL, thêm khoảng 60 mL dung môi methanol 1:1 lắc đều trong 30 phút. Hỗn hợp sau khi lắc xong rót vào bình định

mức 100 mL, tráng kỹ bằng dung môi methanol 1:1 rồi định mức đến vạch, trộn đều, lọc. Bỏ khoảng 30 mL dung dịch đầu. Dùng pipet lấy chính xác 2,5 mL vào 9 bình định mức 25 mL, rồi tiếp tục thêm 1,0, 2,0 hoặc 3,0 mL dung dịch chuẩn từ các dung dịch chuẩn AML và LIS nồng độ 25 µg/mL. Sau đó dùng dung môi định mức đến vạch. Dem quét phổ kết quả thu được ở hình 5.



- (1): Phổ của dung dịch chuẩn AML 5 µg/mL
(2): Phổ của dung dịch chuẩn LIS 10 µg/mL
(3): Phổ của dung dịch mẫu
(4): Các mẫu thêm chuẩn 1 µg/mL
(5): Các mẫu thêm chuẩn 2 µg/mL
(6): Các mẫu thêm chuẩn 3 µg/mL

Hình 5. Phổ hấp thụ dung dịch mẫu khi không thêm chuẩn và có thêm chuẩn

Kết quả về độ thu hồi (Rev) ở bảng 4, và của LIS là 101,91 % (Rev từ 98 đến 104 %). Phương pháp có độ thu hồi tốt đối với cả hai thành phần.

Bảng 4. Kết quả xác định độ thu hồi khi thêm chuẩn amlodipine và lisinopril

Mẫu	Hàm lượng chất chuẩn thêm vào a µg/mL	AML			LIS		
		C _a (AML) µg/mL	C _T (AML) µg/mL	Rev %	C _a (LIS) µg/mL	C _T (LIS) µg/mL	Rev %
HH	0,00	5,24	-	-	10,29	-	-
TC11	1,00		6,21	97		11,27	98
TC12	1,00		6,28	104		11,33	104
TC13	1,00		6,25	101		11,35	106
TC21	2,00		7,18	97		12,25	98
TC22	2,00		7,23	99,5		12,34	102,5
TC23	2,00		7,27	101,5		12,37	104
TC31	3,00		8,32	102,67		13,40	103,67
TC32	3,00		8,24	100		13,35	102
TC33	3,00		8,19	98,33		13,26	99
		Rev (%) = 100,11			Rev (%) = 101,91		

3.3.2. So sánh kết quả phân tích của phương pháp nghiên cứu (PPNC) với phương pháp HPLC

Để đánh giá phương pháp đang nghiên cứu, chúng tôi gửi mẫu thuốc như đã trình bày ở mục 3.2.1 cho Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Dược

phẩm Thừa Thiên Huế phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn là phương pháp HPLC. Chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả phân tích của hai phương pháp bằng phương pháp thống kê. Kết quả được trình bày ở bảng 5 và bảng 6.

Bảng 5. Hàm lượng của AML trong thuốc viên nén LISONORM xác định được theo hai phương pháp

Phương pháp	Lần 1 mg/viên	Lần 2 mg/viên	Lần 3 mg/viên	Lần 4 mg/viên	Lần 5 mg/viên	TB mg/viên	S	RSD %
PPNC	5,30	5,37	5,29	5,25	5,26	5,29	0,05	0,95
HPLC	5,38	5,32	-	-	-	5,35	0,04	0,75
$F_{TN} = 1,24; F_{LT}(0,05;4;1) = 899,60; F_{TN} < F_{LT}$								
$t_{TN} = 1,45; t_{LT}(0,05;5) = 2,57; t_{LT} < t_{TN}$								

Bảng 6. Hàm lượng của LIS trong thuốc viên nén LISONORM xác định được theo hai phương pháp

Phương pháp	Lần 1 mg/viên	Lần 2 mg/viên	Lần 3 mg/viên	Lần 4 mg/viên	Lần 5 mg/viên	TB mg/viên	S	RSD %
PPNC	10,52	10,62	10,35	10,29	10,31	10,42	0,15	1,44
HPLC	10,28	10,63	-	-	-	10,45	0,25	2,39
$F_{TN} = 2,92; F_{LT}(0,05;1;4) = 12,22; F_{TN} < F_{LT}$								
$t_{TN} = 0,26; t_{LT}(0,05;5) = 2,57; t_{LT} < t_{TN}$								

Bảng 5 và bảng 6 cho thấy rằng, độ lặp lại của hai phương pháp là như nhau và kết quả xác định hàm lượng amlodipine, lisinopril trong thuốc viên nén bằng hai phương pháp đồng nhất. Hay nói cách khác chúng tôi đã thành công trong việc nghiên cứu và ứng dụng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần để xác định đồng thời hai thành phần amlodipine và lisinopril trong thuốc viên nén.

4. KẾT LUẬN

Với mục tiêu đặt ra là nghiên cứu áp dụng phương pháp trắc quang-

chemometrics để xác định đồng thời amlodipine (AML) và lisinopril (LIS) trong thuốc viên nén, chúng tôi đã đạt được những kết quả như sau:

1. Đã khảo sát, nghiên cứu và chọn các điều kiện thích hợp để xác định đồng thời AML và LIS: Chọn dung dịch methanol : nước (1:1) làm môi trường; Khoảng bước sóng thích hợp để quét phổ: từ 210 nm đến 240 nm; Khoảng thời gian tiến hành các thí nghiệm là trong vòng 60 phút.

Kết quả sai số RE% tính được khi xác định các thành phần trong các hỗn hợp

có tỉ lệ nồng độ $\mu\text{g/mL}$ của AML và LIS là 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 đều nhỏ hơn 5%.

2. Đã xây dựng được quy trình phân tích mẫu thuốc viên nén bằng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần.

3. Đã đánh giá độ tin cậy của phương pháp và quy trình phân tích trên mẫu tự pha và mẫu thực tế thông qua độ đúng, độ lặp lại và độ thu hồi.

- Phương pháp có độ lặp lại cao và độ thu hồi tốt trên các mẫu tự pha:

AML: $\text{RSD}(\%) = 0,22 \div 1,89$; $\text{Rev}(\%) = 96 \div 104$;

LIS: $\text{RSD}(\%) = 0,20 \div 2,38$; $\text{Rev}(\%) = 95 \div 100$

- Phương pháp cũng cho độ lặp lại cao và độ thu hồi tốt đối với cả 2 thành phần trong phân tích mẫu thực tế thuốc LISONORM với AML: $\text{RSD}(\%) = 0,95$; $\overline{\text{Rev}}(\%) = 100,11$

và LIS: $\text{RSD}(\%) = 1,44$; $\overline{\text{Rev}}(\%) = 101,91$.

- Kết quả của phân tích trên mẫu thực tế thuốc LISONORM hoàn toàn phù hợp

với phương pháp phân tích tiêu chuẩn HPLC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Trần Thúc Bình (2002), *Nghiên cứu phương pháp xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau sử dụng vi tính*, Luận án Tiến sĩ Hóa học. Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

[2]. Trần Thúc Bình, Trần Tứ Hiếu (2005), “Định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong thuốc viên nén bằng phân tích toàn phổ”, *Tuyển tập báo cáo khoa học tại hội nghị khoa học phân tích Hóa, Lý, và Sinh học Việt Nam lần thứ hai*, tr. 80-85.

[3]. Dược điển Việt Nam IV (2009).

[4]. Joshi H.V. and Patel J.K. (2011). “New Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination of Amlodipine besylate and Lisinopril in Tablet Dosage Forms”, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (06); 2011: pp. 162-164.

TRÙNG HỢP GHÉP QUANG HÓA.....(tiếp theo tr.43)

[6]. Kilduff, J.E., Mattaraj, S., Pieracci, J.P. and Belfort, G. (2000). Photochemical modification of poly(ether sulfone) and sulfonated poly(sulfone) nanofiltration membranes for control of fouling by natural organic matter. *Desalination* 132: 133-142

[7]. Puro, L., Manttari, M., Pihlajamaki, A. and Nystrom, M. (2006). Characterization of modified nanofiltration membrane by octanoic acid permeation and FTIR analysis. *Trans. IChemE A Chem. Eng. Res. Des.* 84(A2): 87-96

[8]. Tarboush, B.J.A., Rana, D., Matsuura, T., Arafat, H.A. and Narbaitz, R.M., (2008). Preparation of thin-film-composite polyamide membranes for desalination using novel hydrophilic surface modifying macromolecules. *J. Memb. Sci.* 325: 166-175

[9]. Hilal, N., Al-Khatib, L., Atkin, B.P., Kochkodan, V. and Potapchenko, N. (2003). Photochemical modification of membrane surfaces for (bio)fouling reduction: a nano-scale study using AFM. *Desalination* 158: 65-72