



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية العلوم

قسم الكيمياء



تقدير بعض الأدوية طيفياً في مستحضراتها الصيدلانية المختلفة

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم - جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات الحصول على درجة

الماجستير في الكيمياء التحليلية

من قبل الطالبة

نور قاسم احمد نايل

بكالوريوس علوم كيمياء / جامعة ديالى 2015

بإشراف

أ.م.د. احمد مهدي سعيد



اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا فِي

السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ

عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا

يُؤُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

الآية (522) من سورة البقرة

الإهداء

الشكر لله الذي انعم علي بفضلهِ وكرمهِ و يسر لي سبل العلم والمعرفة جزاً واحداً

إلى سيد الثقلين .. رحمة الأمة والمعلم الأول خير خلق الله

سيدنا محمد (ﷺ)

إلى نبع العنان الدائم وملاذي الأمن والحنن الدافئ .. من بالروح افيديها

والدتي الحبيبة (ﷺ)

إلى من كان وما زال مثلي الأعلى وعنوان عزتي .. من هدم قواه لينير مجدي

والدي الحبيب (ﷺ)

إلى من اشد بهم ازري .. السور الواقفي والجلسم الشافي.....

اخوتي واخواتي الاعزاء سلمهم الله.....

إلى رمز الشموخ ومصدر الحضارات وعنوان التأريخ العراق الجريح

إلى كل الذين رددوا لي دعوات التوفيق والنجاح.....

اهدي ثمرة جهدي المتواضع

نور

الشكر والتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيدنا محمد خاتم الأنبياء والمرسلين،
وآل بيته الأطهار وصحبه الاخيار وأزواجه أمهات المؤمنين والتابعين ومن تبعهم
باحسان الى يوم الدين.

يسرني بعد ان انتهيت من اعداد هذا البحث ان اتقدم بجزيل الشكر ووافر الامتنان،
وخالص العرفان الى الأستاذ الجليل والأب الفاضل الأستاذ المساعد الدكتور (احمد
مهدي سعيد العنبي) لاقتراحه موضوع الرسالة وما قدمه من ملاحظات علمية،
ولتفضله مشكورا بإسداء مقترحاته وآرائه القيمة ومساعدته لي في كل جوانب
دراستي. واتقدم بوافر الشكر والامتنان الى السيد العميد المحترم وعمادة كلية العلوم.
واتقدم بأصدق معاني الشكر والامتنان الى رئيسة قسم الكيمياء المدرس الدكتور
(وسن باقر علي)، وانه من دواعي الاقرار بالفضل ان اوجه عظيم الامتنان الى
الاستاذ الدكتور (صلاح الدين حمادي) لما ابداه من مساعدة، كما أتقدم بالشكر الى
منتسبي قسم الكيمياء، وزملائي طلبة الدراسات العليا.

واتقدم بجزيل الشكر والعرفان الى اخي وزميلي (محمد رضا هادي) لما ابداه من
مساعدة، واشكر زميلتي (نور جاسم محمد علي).
ووفاء" مني وشكرا عميقا الى جميع افراد عائلتي لتحملهم اياي طول مدة الدراسة
والبحث والى كل من مد لي يد العون والمساعدة وغفل قلبي عن كتابة اسمه وجزى
الله الجميع عني خير الجزاء.

الباحث

الخلاصة:

تضمنت هذه الدراسة استعمال ثلاث طرائق طيفية لتقدير الباراسيتامول والكافئين والكودائين والايوبروفين والاسبرين في المستحضرات الصيدلانية والنماذج المحضرة وفي شكلها النقي.

الطريقة الأولى: تضمنت التقدير المباشر للعقاقير الخمسة بشكل منفرد في حالتها القياسية وفي المستحضرات الصيدلانية. تم اذابة العقاقير بمذيب مكون من مزج (الماء: الاسيتونترايل) بنسب حجمية (10:90). قيست الاطوال الموجية لأعظم امتصاص فكانت (244.8 نانومتر)، (272.6 نانومتر)، (278 نانومتر)، (220.6 نانومتر)، (238 نانومتر)، للباراسيتامول، الكافئين، الكودائين، الايوبروفين والاسبرين على التوالي، ومدى تراكيز (0.4-40 مكغم/ مل)، (0.2-20 مكغم/ مل)، (1-100 مكغم/ مل)، (0.4-40 مكغم/ مل)، (0.5-100 مكغم/ مل)، ومعامل الامتصاص المولاري (1.19×10^4 , 2.91×10^4 , 3.36×10^3 , 1.65×10^4), 5.070×10^3 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹، وحد الكشف (0.01, 0.05, 0.09, 0.05, 0.06) مكغم/ مل للباراسيتامول، الكافئين، الكودائين، الايوبروفين والاسبرين على التوالي. طبقت الطريقة بنجاح في تقدير العقاقير في المستحضرات الصيدلانية.

الطريقة الثانية: التقدير بطريقة الامزجة حيث تم تحضير ثلاثة امزجة يحتوي كل مزيج عقارين، المزيج الاول (الاسبرين مع الكودائين)، والمزيج الثاني (ايوبروفين مع كافئين) والمزيج الثالث (باراسيتامول مع كودائين) وقيست (λ_{max}) لكل عقار في المزيج وكانت (278,238 نانومتر) للاسبرين والكودائين، (272,223 نانومتر)، للايوبروفين والكافئين، (278,243 نانومتر) للباراسيتامول و الكودائين، ومدى التراكيز (0.3-30 مكغم/ مل) للامزجة الثلاث، ومعامل امتصاص مولاري (3.69×10^3 , 4.91×10^3) لتر. مول⁻¹. سم⁻¹ (2.279×10^4).

1.667×10^4 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹ (1.242×10^4 , 0.377×10^4) لتر. مول⁻¹. سم⁻¹
1 للمزيج الاول والثاني والثالث على التوالي وحد الكشف للأمزجة (0.1, 0.07)
مكغم/ مل) اسبرين كودائين و(0.06, 0.02 مكغم/ مل) ايبوبروفين كافائين و
(0.07, 0.12 مكغم/ مل) براسيتامول كودائين وطبقت هذه الطريقة لتقدير العقاقير
في المستحضرات الصيدلانية.

الطريقة الثالثة: هي طريقة المتغيرات المتعددة بتحضير مزيج يحتوي على العقاقير
الخمسة ويتم تقدير كل عقار في المزيج مع وجود العقاقير الاخرى. ووجد أن مدى
تراكيز (0.39-39)، (0.12-10)، (1.2-30)، (0.5-25)، (0.57-28.5)
مكغم/ مل، ومعامل الامتصاص المولاري، وحد الكشف (1.333×10^4 ،
 3.597×10^4 ، 0.4122×10^4 ، 1.933×10^4 ، 0.556×10^4) لتر. مول⁻¹. سم⁻¹،
(0.24, 0.02, 1.18, 0.03, 0.16) مكغم/ مل للباراسيتامول، الكافائين،
الكودائين، ايبوبروفين والاسبرين على التوالي. وتم دراسة تأثير العقاقير على
بعضها في المزيج، وقد طبقت هذه الطريقة لتقدير العقاقير في المستحضرات
الصيدلانية وفي نماذجها المحضرة.

قائمة المختصرات

المختصر	العبرة الكاملة
μg	Micrograms
A	Absorbance
ASP	Aspirin
CAF	Caffeine
cm	Centimeter
COD	Codeine
COX	Cyclooxygenase
CV	cyclic voltammetry
GC-MS	gas chromatography - mass spectrometric
HPLC	High performance liquid chromatography
IB	Ibuprofen
IT- MS/MS	gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry
L.O.D	limits of detection
L.O.Q	limits of quantitation
M	Molar
M.W	Molecular weight
N	Normal
NASID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
nm	Nanometer
p.v.p	Povidone
PCM	paracetamol
pH	power of hydrogen
PLS	Partial least squares
r	Correlation coefficient
R.S.D	Relative standard deviation
R ²	Determination coefficient
%RE	Relative Error
RP-HPLC	Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography
S.D	standard deviation
S.E	standard error
SIC	sequential injection chromatography
UPLC	ultra performance liquid chromatography
ε	Molecular Absorption
د	دقيقة

المحتويات

الصفحة	الموضوع	الفقرة
الفصل الأول – المقدمة واستعراض المراجع		
	المقدمة واستعراض المراجع	1
1	مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية	1-1
2	قانون الامتصاص (لامبرت- بير)	2-1
2	التقدير الكمي بالمطيافية الضوئية	3-1
3	استخدام القيمة القياسية لمعامل الامتصاص المولاري	1-3-1
3	استخدام المنحنى القياسي	2-3-1
3	طريقة المقارنة القياسية	3-3-1
4	طريقة المقارنة القياسية المزدوجة	4-3-1
4	تطبيقات الأشعة فوق البنفسجية- المرئية	4-1
5	مثبطات الألم (المسكنات)	5-1
5	مثبطات الألم القوية	1-5-1
5	مثبطات الألم البسيطة	2-5-1
6	ميكانيكية عمل المسكنات	3-5-1
6	التأثير السلبي لمثبطات الألم	4-5-1
6	الأسبرين	6-1
7	استعمالات الدواء	1-6-1
7	استعراض المراجع	2-6-1
11	الباراسيتامول	7-1
12	استعراض المراجع	1-7-1

15	الايوبروفين	8-1
16	استعراض المراجع	1-8-1
19	الكافئين	9-1
20	استعراض المراجع	1-9-1
24	الكودائين	10-1
24	استعراض المراجع	1-10-1
28	الهدف من الدراسة	11-1
الفصل الثاني – الجزء العملي		
29	الاجهزة المستعملة	1-2
29	المواد الكيميائية المستخدمة	2-2
30	المستحضرات الصيدلانية التجارية المستخدمة	3-2
31	تجربة اختيار المذيب	4-2
31	تحضير المحاليل القياسية للعقاقير	5-2
32	تحديد نقاوة المواد القياسية المستخدمة	6-2
32	الطريقة المباشرة للتقدير	7-2
32	اطياف الامتصاص للعقاقير	1-7-2
33	السلسلة القياسية للعقاقير	2-7-2
33	دقة الطريقة وضبطها	3-7-2
33	تأثير السواغات الدوائية	4-7-2
34	تكرارية الطريقة	5-7-2
34	تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الباراسيتامول	6-7-2
35	تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الايوبروفين	7-7-2
35	تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الاسبرين	8-7-2
36	تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الكافئين	9-7-2

37	تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الكودائين	10-7-2
37	طريقة الامزجة الثنائية	8-2
38	اطياف الامتصاص للأمزجة	1-8-2
38	السلسلة القياسية للعقاقير	2-8-2
38	تأثير السواغات الدوائية	3-8-2
39	تكرارية الطريقة	4-2-7-2
39	دقة الطريقة وضبطها	5-2-7-2
39	تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص	6-2-7-2
40	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للاسبرين والكودائين	7-2-7-2
40	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للاسبرين والكودائين	8-2-7-2
40	تطبيق على مزيج قياسي للايبوبروفين والكافائين	9-2-7-2
40	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافائين	10-2-7-2
41	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للباراسيتامول والكودائين	11-2-7-2
41	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للباراسيتامول والكودائين	12-2-7-2
42	طريقة المزيج المتعدد المكونات	3-7-2
42	تحضير مزيج قياسي للعقاقير	1-3-7-2
42	السلسلة القياسية للعقاقير	2-3-7-2
43	دقة الطريقة وضبطها	3-3-7-2
43	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للعقاقير	4-3-7-2
43	التطبيق على مستحضرات تجارية	5-3-7-2
44	تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص	6-3-7-2
الفصل الثالث – النتائج والمناقشة		

45	النتائج والمناقشة	3
45	الطريقة المباشرة للتقدير	1-3
45	اطياف الامتصاص للعقاقير	1-1-3
47	السلسلة القياسية للعقاقير	2-1-3
49	دقة الطريقة وضبطها	3-1-3
51	تأثير السواغات الدوائية	4-1-3
52	تكرارية الطريقة	5-1-3
53	التطبيق على مستحضرات تجارية	6-1-3
54	طريقة الامزجة الثنائية	2-3
54	اطياف الامتصاص للأمزجة	1-2-3
56	السلسلة القياسية للعقاقير	2-2-3
60	تأثير السواغات الدوائية	3-2-3
61	تكرارية الطريقة	4-2-3
62	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الاول	5-2-3
63	تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص	6-2-3
65	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للاسبرين والكودائين	7-2-3
66	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للاسبرين والكودائين	8-2-3
67	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثاني	9-2-3
68	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للايبوبروفين والكافاين	10-2-3
68	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافاين	11-2-3
70	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثالث	12-2-3
71	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للباراسيتامول والكودائين	13-2-3

71	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للباراسيتامول والكودائين	14-2-3
73	طريقة المزيج متعدد المكونات	3-3
73	تحضير مزيج قياسي للعقاقير	1-3-3
74	اطياف الامتصاص	2-3-3
75	السلسلة القياسية للعقاقير	3-3-3
81	دقة الطريقة وضبطها	4-3-3
83	تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للعقاقير	5-3-3
84	التطبيق على مستحضرات تجارية	6-3-3
87	تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص	7-3-3
89	مقارنة الطرائق الثلاث المستخدمة في التقدير	4-3
91	الاستنتاجات	5-3
92	التوصيات	6-3
93	الملحق الاحصائي	7-3
95	المصادر	

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
الفصل الثاني		
29	الاجهزة المستعملة	1-2
29	المواد الكيميائية المستعملة	2-2
30	المستحضرات الصيدلانية التجارية المستعملة	3-2
31	المذيبات المستعملة	4-2
الفصل الثالث		
49	القيم الاحصائية التحليلية المستحصلة	1-3
50	دقة الطريقة وضبطها	2-3
51	تأثير السواغات المضافة	3-3
52	تكرارية الطريقة	4-3
53	تقدير العقاقير في العينات الدوائية	5-3
57	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للاسبرين والكودائين	6-3
58	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للايبوبروفين والكافائين	7-3
60	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للباراسيتامول والكودائين	8-3
61	تأثير السواغات في تقدير الادوية ضمن المزيج	9-3
62	تكرارية القياس لمزيج الاسبرين مع الكودائين	10-3
63	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الاول (اسبرين و كودائين)	11-3
64	الفرق بالامتصاصات للعقاقير بالأمزجة	12-3
65	النسب المئوية لتأثر العقاقير ببعضها	13-3
65	تقدير العقاقير القياسية (المزيج الاول)	14-3

66	تقدير العقاقير (المزيج الاول) في العينات الدوائية	15-3
67	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثاني (الايوبروفين مع الكافئين)	16-3
68	تقدير العقاقير القياسية (المزيج الثاني)	17-3
69	تقدير العقاقير (المزيج الثاني) في العينات الدوائية	18-3
70	دقة الطريقة وضبطها (للمزيج الثالث) الباراسيتامول مع الكودائين	19-3
71	تقدير العقاقير القياسية (المزيج الثالث)	20-3
72	تقدير العقاقير (المزيج الثالث) في العينات الدوائية	21-3
73	العقاقير الداخلة في تحضير المزيج القياسي	22-3
74	قيم الامتصاص لمحلول مزيج العقاقير	23-3
77	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للباراسيتامول	24-3
78	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للاسبرين	25-3
79	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى الايوبروفين	26-3
80	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للكافئين	27-3
81	القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للكودائين	28-3
82	دقة الطريقة وضبطها للمزيج	29-3
83	اوزان ونسب المواد الداخلة في المزيج المحضر	30-3
84	قيم الاسترجاع للمزيج القياسي	31-3
84	اوزان المستحضرات المأخوذة وشركاتها	32-3
85	الاوزان الفعالة من المستحضرات في المزيج	33-3
85	قيم الاسترداد للعينات الدوائية (المزيج الاول)	34-3
86	اوزان المستحضرات المأخوذة وشركاتها	35-3
86	الاوزان الفعالة من المستحضرات في المزيج	36-3
87	قيم الاسترجاع للعينات الدوائية (المزيج الثاني)	37-3
88	الفرق بالامتصاصات للعقاقير بالأمزجة	38-3

89	النسب المئوية لتأثر العقاقير ببعضها	39-3
89	مقارنة الطرائق الثلاث بتقدير احد التراكيز المعلومة	40-3
90	مقارنة استرجاعية الطرائق الثلاث للعقاقير القياسية	41-3

قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم الشكل
الفصل الأول		
7	التركيب الكيميائي للأسبرين	1-1
12	التركيب الكيميائي للباراسيتامول	2-1
16	التركيب الكيميائي للإيبوبروفين	3-1
20	الصيغة الكيميائية للكافئين	4-1
24	التركيب الكيميائي للكودائين	5-1
الفصل الثالث		
46	طيف الامتصاص لعقار الباراسيتامول	1-3
46	طيف الامتصاص لعقار الكافئين	2-3
46	طيف الامتصاص لعقار الكودائين	3-3
47	طيف الامتصاص لعقار الايبوبروفين	4-3
47	طيف الامتصاص لعقار الاسبرين	5-3
48	منحنى المعايرة للعقاقير قيد الدراسة	6-3
55	طيف الامتصاص لمزيج الاسبرين مع الكودائين	7-3
55	طيف الامتصاص لمزيج الايبوبروفين مع الكافئين	8-3
56	طيف الامتصاص لمزيج الباراسيتامول مع الكودائين	9-3
57	منحنى المعايرة القياسي لمزيج الاسبرين مع الكودائين	10-3
58	منحنى المعايرة القياسي لمزيج الايبوبروفين مع الكافئين	11-3
59	منحنى المعايرة القياسي لمزيج الباراسيتامول مع الكودائين	12-3
75	مناظرة أطياف العقاقير الخمس	13-3
76	منحنى المعايرة لعقار الباراسيتامول منفردا وفي المزيج	14-3

77	منحنى المعايرة لعقار الاسبرين منفردا وفي المزيج	15-3
78	منحنى المعايرة لعقار الايبوبروفين منفردا وفي المزيج	16-3
79	منحنى المعايرة القياسي لعقار الكافئين منفردا وفي المزيج	17-3
80	منحنى المعايرة لعقار الكودائين منفردا وفي المزيج	18-3

الفصل الأول

المقدمة واستعراض المراجع

Introduction and Literatures Review

Introduction

1- المقدمة

1-1- مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية

Ultraviolet absorption spectroscopy

تعرف المطيافية spectroscopy بالعلم المعني بدراسة تفاعل الإشعاع الكهرومغناطيسي مع المادة. أهمية التحليل بالطرائق الطيفية تكمن في اتحاد الإشعاع الكهرومغناطيسي مع المادة فعند تعريض العينة الى الإشعاع الكهرومغناطيسي سينتج "طيف الامتصاص" والذي يمثل مقدار الإشعاع الممتص عند الطول الموجي المحدد الذي تمتصه الجزيئة او الذرة لذلك تم استعمال هذه الطريقة في التحليل الكمي والنوعي. وتعد طريقة الامتصاص في منطقة الأشعة فوق البنفسجية من أهم الوسائل للتحليل الكمي على الرغم من محدودية استعمال هذه الطريقة لأغراض التحليل النوعي، ويعزى سبب استعمالها في التحليل الكمي لانتقائيتها ودقتها، فضلا عن سهولة وسرعة الأداء التحليلي وإمكانية استعمالها في تقدير تراكيز قليلة جدا من المادة المحللة تتراوح ما بين (10^{-5} - 10^{-6} M). تتناسب كثافة الامتصاص طرديا مع عدد الجزيئات الممتصة للإشعاع وتعتمد على عدد وترتيب الالكترونات في الجزيئات [1-3].

تسمى منطقة الإشعاع دون (200 نانومتر) بالمنطقة المفرغة التي يستلزم العمل فيها حيزا مفرغا وخاليا من الأوكسجين الذي يكون له امتصاص في تلك المنطقة من الإشعاع، ولهذا فإن المنطقة المهمة من الأشعة فوق البنفسجية هي الواقعة بين (200-380 نانومتر) لأنها توفر الطاقة اللازمة للانتقال ($\pi \leftarrow \pi^*$). إن قياس الشعاع النافذ من خلال المحلول يخضع لقانون لامبرت-بير (Lambert-Beer Law). وتحدد حساسية الطريقة الطيفية رياضيا من خلال "معامل الامتصاص المولاري" و "معامل ساندل" (Sandel's Index) والذي يعرف بأنه "عدد مايكرو غرامات المركب المراد تقديره والذي يتحول إلى ناتج ملون ليعطي امتصاصي مقداره (0.001) وحدة امتصاص عندما يكون في خلية ذات سمك (1 cm) وهو مقياس لحساسية الطريقة الطيفية ويعبر عنه رياضيا:

$$\text{Sandal's Index} = \frac{M.W}{\epsilon} \quad \dots(1)$$

إذ ان M.W : الكتلة المولية، ϵ : الامتصاص المولاري وأن وحدة معامل ساندل هي $(\mu\text{g.cm}^{-2})$ [4,6].

2-1- قانون الامتصاص (لامبرت- بير)

Absorption Law Lambert-Beer

ينص قانون لامبرت – بير على " أن الزيادة المتتالية في عدد الجزيئات المتماثلة الماصة للإشعاع والواقعة في طريق حزمة من إشعاع أحادي اللون تمتص أجزاء متساوية من الطاقة الإشعاعية المارة بها وهو القانون العام للامتصاصية والذي يعبر عن العلاقة الكمية بين شدة الضوء الممتص وتركيز محلول القياس والصيغة الرياضية لهذا القانون [7,8]:

$$A = \log I_0 / I = \epsilon C b \quad \dots(2)$$

إذ ان: I_0 = شدة الإشعاع الساقط، I = شدة الإشعاع النافذ من العينة،
 A = الامتصاصية، ϵ = معامل الامتصاص المولاري وحداته (لتر. مول⁻¹. سم⁻¹)،
 C = التركيز بوحدات (مول / لتر)، b = طول مسار الإشعاع بوحدته (سم) [9].

3-1- التقدير الكمي بالمطيافية

Quantitative estimation of spectra

بعد تحديد الطول الموجي الذي تحصل عنده الامتصاصية العظمى لأي مادة ماصة للإشعاع فان تقدير التركيز سوف يتم باستعمال طرائق مختلفة بعد قياس قيمة الامتصاص للمادة الماصة عند الطول الموجي الذي تم تحديده [10-12]. ومن اهم طرائق حساب تركيز المادة هي:

1-3-1- استخدام القيمة القياسية لمعامل الامتصاص المولاري**Using standard value of molar absorptivity**

عند حصول الانتقالات الاكثر احتمالاً (الاكثر حساسية) فإن قيم معامل الامتصاص المولاري تكون ($\epsilon \leq 10^4$) وعند حصول الانتقالات الاقل احتمالية (الاقل حساسية) فإن قيمة معامل الامتصاص المولاري ستكون ($\epsilon \leq 10^3$)، ويمكن الحصول على قيمة معامل الامتصاص المولاري من الجداول الخاصة في دستور الادوية البريطانية او اي من الدساتير وبعدها يتم تطبيق قانون لامبرت- بير لقياس التراكيز^[12].

1-3-2- استخدام المنحنى القياسي

حيث تحضر سلسلة من التراكيز المختلفة لمحلل المادة المراد قياسها، ثم يرسم منحنى المعايرة القياسي بين الامتصاصية والتركيز والذي من خلاله يتم تعيين تركيز المادة المجهولة التركيز، اما باستعمال معادلة الخط المستقيم او طريقة الاسقاط على المنحنى^[13].

1-3-3- طريقة المقارنة القياسية

يقاس امتصاص المحلول مجهول التركيز وامتصاص محلول قياسي لنفس المادة، ويشترط ان يكون تركيز المحلول القياسي مقارب لتركيز المحلول مجهول التركيز، ثم يتم بعد ذلك تطبيق العلاقة الاتية لحساب تركيز المجهول:

$$\frac{C_{un}}{C_{std}} = \frac{A_{un}}{A_{std}} \quad \dots(3)$$

اذ ان: C_{un} ، C_{std} هي تراكيز المحلول المجهول والقياسي على التوالي.

A_{un} ، A_{std} هي امتصاصات المحلول المجهول والقياسي على التوالي^[14].

4-3-1- طريقة المقارنة القياسية المزدوجة

Double-point standardization

يحسب المجهول وذلك برسم العلاقة بين مجموعة تراكيز حاوية على حجوم متزايدة من المحلول القياسي مقابل الامتصاص، وامتداد الخط يتقاطع مع المحور السيني السالب ونقطة التقاطع تمثل تركيز المجهول.

$$C_m = \frac{A_m C_{st}}{A_n - A_m} \dots(4)$$

إذ ان: A_m, A_n تمثل امتصاص كل من محلول القياسي والنموذج. و C_{st}, C_m تمثل تراكيز المحلول المجهول والقياسي على التوالي [15].

4-1- تطبيقات الأشعة فوق البنفسجية- المرئية

Applications of UV-Visible

أشتملت التطبيقات الواسعة للدراسات الطيفية للأشعة فوق البنفسجية - المرئية عددا من المركبات العضوية وغير العضوية والانواع الحياتية الكيمياوية الماصة للأشعة المرئية او فوق البنفسجية، وهذا ما اتاح إجراء تصحيح للتقدير الكمي للعديد من المواد الماصة للضوء بعد إجراء التحول الكيميائي المنتج لمشتقات ماصة وقد قدرت 90% من المحاليل المحضرة في المختبرات السريرية والتي تركز أساسا على المطيافية فوق البنفسجية-الطيف المرئي. [16] وقد انطوت التطبيقات النمطية لمطيافية امتصاص الأشعة فوق البنفسجية على تحديد المركبات العطرية متعددة النواة مثل الستيرويدات ورواسب المبيدات بمستويات أقل من واحد مايكروغرام، والاصباغ، والادوية والفيتامينات، ولقد تطورت ونمت التطبيقات المختلفة لطرائق القياس الضوئي الطيفي المرئي وانصبت على تحليل المركبات المختلفة كالفلزية المعقدة الملونة وكذلك المركبات الاخرى الملونة [17].

Analgesics**1-5-1- مثبطات الألم (المسكنات) [20 - 18]**

تعد المسكنات من أكثر الادوية والمستحضرات الصيدلانية الشائعة والمنتشرة لتسكين او معالجة الالام حيث تقسم المسكنات إلى فئتين بناء على نوع الآلام:

Potent analgesics**1-5-1-1- مثبطات الآلام القوية**

تستعمل للألم الحاد و المزمن ويرتبط الألم الحاد عموما في الآونة الأخيرة على إصابة محددة و إثارة للجهاز العصبي، ويقصد بالألم المزمن هو الألم الذي استمر الى ابعد من الشفاء الطبيعي (3-6 أشهر) وغالبا لا يمكن السيطرة عليها مما يؤدي الى إعاقة النوم والإعاقة الجسدية والاكئاب وضعف الصحة العامة، ويستعمل لهذا النوع من الالم مزيج من المواد الافيونية وغير الافيونية والتي تعمل على منع رسائل الالم من الوصول الى الدماغ وتفعيل مسارات تسكين الألم، ومن هذه المثبطات الاوكسي كودون (Oxycodone)، المورفين (Morphine)، الكودائين (Codeine)، البنثدين (Pethidine) وغيرها والتي تمتاز بتأثيرها المخدر على الجهاز العصبي المركزي (CNS) Central Nervous System.

Mild analgesics**1-5-2- مثبطات الألم البسيطة**

وتستعمل هذه الفئة لعلاج الحالات المرضية اليومية مثل الصداع والآم العضلات والآم الأسنان والحمى. تصنف هذه المسكنات ضمن عقاقير مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NASID) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug، ومن الأمثلة على هذه المسكنات الباراسيتامول، الايبوبروفين، الأسبرين وغيرها. وآلية عملها هي تثبيط افراز انزيم الاكسدة الحلقي المسبب لإفراز البروستاجلاندينات.

1-5-3- ميكانيكية عمل المسكنات**Mechanical activity analgesics**

يفرز الجسم البروستاجلاندينات بشكل طبيعي كاستجابة دفاعية للجروح وللاضطرابات الاخرى في الجسم والتي تستحث نطاقا من الاستجابة. من هذه الاستجابات الشعور بالألم والتهاب المنطقة المصابة وارتفاع الحرارة^[21]، حيث تقوم المسكنات وبالذات مسكنات الألم غير الستيرويدية بتنشيط إفراز إنزيم السايكلو-أوكسجين (Cyclooxygenase COX) المسؤول عن تخليق البروستاجلاندينات المسؤولة عن الشعور بالألم وبالنسبة لأنزيم (COX) توجد ستة أنواع من هذا الإنزيم وان مسكنات الألم تقوم بتنشيط اثنين من هذه الإنزيمات (COX1 –COX2) وان عمل مثبطات الألم هو غير انتقائي بالنسبة للإنزيمات حيث يعتقد بأن تنشيط (COX2) هو المسؤول عن تنشيط الألم وتقوم المسكنات بالتنشيط غير العكسي^[22].

1-5-4- التأثير السلبي لمثبطات الالم**The negative effect of analgesics**

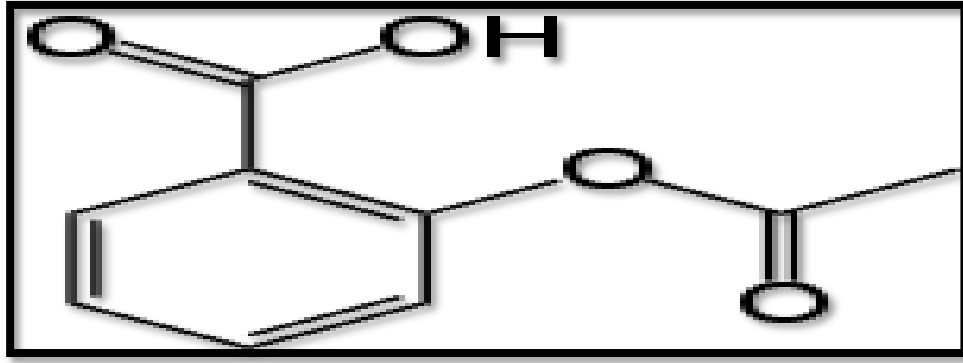
الزيادة في جرعات مثبطات الالام والاستعمال لفترات طويلة لها تسبب آثارا جانبية عدة ، منها :

احتشاء عضلة القلب وفشل القلب، خطر الاحتقان، تهيج موضعي للغشاء المخاطي للمعدة، التهاب الكلى، والتآكل الخطير ونزف المعدة بسبب انخفاض البروستاجلاندينات، قصور الكلى والصداع المرتد بسبب الجرعات الزائدة^[23,24].

1-6- الأسبرين (Aspirin)^[25-28]

يعرف الأسبرين ايضا باسم حامض الصفصاف وهو دواء الساليسيلات، وهو من الادوية المخدرة والذي عرف لأول مرة من قبل مضمدم في عام 1897، يحضر من تفاعل حامض الساليساليك مع أنهريد الخليك، وقد عزل الأسبرين لأول مرة بواسطة

الكيميائي الالماني Felix Hoffman من شركة باير، وأن اسم الأسبرين هو اسم اطلقته شركة باير الالمانية على هذا الدواء لكونها اول من انتجته. الأسبرين كيميائيا هو (2-acetoxybenzoic acid) و صيغته الجزيئية $C_9H_8O_4$ وهو من مسكنات الالم غير الستيرويدية (NSAID) ويتصف الأسبرين باللون الابيض البلوري وبكونه مادة حامضية ضعيفة يذوب بالماء والكحول والكلوروفورم وينصهر عند 135 درجة مئوية.



الشكل (1-1) التركيب الكيميائي للأسبرين [27]

Drug Uses

1-6-1- استعمالات الدواء

يستعمل كمسكن للألم وخافض للحرارة وقد يعمل كعامل مضاد للروماتزم ويعزى ذلك الى قدرة الدواء على تثبيط افراز البروستاجلاندينات. كذلك يعمل على منع تراكم الصفائح الدموية وبذلك يعمل كميع للدم حيث يقوم بالتنشيط غير العكسي لأنزيمات الاكسدة الحلقية للصفائح الدموية وبالتالي يحول دون توليد (Thromboxane A_2) المحفز لتراكم الصفائح الدموية [29-32].

Review of references

2-6-1- استعراض المراجع

بينت البحوث والأدبيات ان هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير عقار الأسبرين ومنها ما يلي:

قام الباحث Krupa Chaitanyakumar Thula واخرون بتطوير طريقة بسيطة وسريعة وحساسة ودقيقة هي الطور المعكوس لكروماتوغرافيا السائل العالي الاداء (RP-HPLC) لتقدير الأسبرين في الأمزجة الدوائية التجارية، تم الفصل الكروماتوغرافي على عمود الطور المعكوس (Phenomenax - luna C18 (250 x 4.6mm, 5 µm)، باستخدام طور متحرك اسيتونترائل: بفر عازل: ميثانول بحجوم (30:40:30) وسرعة تدفق (1.2مل/د) وطول موجي لكاشف الأشعة فوق البنفسجية (280 نانومتر) وكانت التراكيز خطية ضمن مدى (13.2- 66 مايكروغرام/مل) ومعامل الارتباط (0.998) وحد كشف (0.017 مايكروغرام/مل) وحد كشف كمي (0.0517 مايكروغرام/مل) والاسترجاعية بين (98-102%)^[33].

وقام الباحث Zenon Kokot واخر بتقدير الأسبرين بطريقة سريعة وبسيطة بتطبيق المشتقة الثانية على مطيافية الأشعة فوق البنفسجية لتقديره في الاقراص التجارية للأسبرين. وسجل طيف الامتصاص الصفري للدواء وطبقت المشتقة الثانية وكان طول الموجي للأسبرين 292 نانومتر وكانت قيمة معامل الانحراف القياسي النسبي للأسبرين 1.36% ومعامل الارتباط (0.999)^[34].

واستخدم الباحث G. F. Patel واخرون طريقة الطور المعكوس لكروماتوغرافيا السائل العالي الاداء لتقدير الأسبرين في أشكال الجرعات، واستخدم عمود (RP18 column 250mm×4.6mm i.d, particle size 5 µ) باستخدام طور متحرك ميثانول: ماء بحجوم (60:40)، وسرعة تدفق (1مل/د)، والكشف عند طول موجي (242 نانومتر)، والطريقة خطية ضمن مدى تراكيز (4 - 20 مايكروغرام/مل) ومعدل الاسترجاعية (99.8%)^[35].

واستخدم الباحث P. Y. Pawar مطيافية الأشعة فوق البنفسجية لتقدير الأسبرين في الجرعات النقية والكبسولات وتم استخدام الطريقة المباشرة وطريقة نسبة الامتصاص عند طول موجي (222 نانومتر) وباستخدام الميثانول كمذيب وكانت

النتائج خطية ضمن مدى تراكيز من (5- 30 مايكروغرام/مل) وكانت قيمة حد الكشف (0.258) مايكروغرام /مل وكانت قيمة معامل الارتباط (0.994) والاسترجاعية (99.14)^[36].

وطبق الباحث Petr Solich وآخرون طريقة مطورة لتقدير الأسبرين في الأقراص الصيدلانية وذلك بواسطة الطور المعكوس لكروماتوغرافيا الحقن المتسلسل sequential injection chromatography (SIC) باستخدام طور متحرك اسيتونترايل: بفر فوسفات (M 0.01) بنسب حجميه (10:90) ورقم هيدروجيني (4.05) وسرعة الجريان (0.6 مل/د) والكشف عند (210, 230) نانومتر وكان النتائج خطية بمدى تراكيز (0.5- 50 مايكروغرام/مل) وحد الكشف (0.3 مايكروغرام/مل) ومعامل الارتباط (0.999)^[37].

وقام الباحث US. Ramjith وآخرون بتطبيق طريقة بسيطة وسريعة ودقيقة وهي HPLC لمشتقات الأسبرين في توليفات الأسبرين باستخدام عمود C18 وكاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول موجي 277 نانومتر باستخدام طور متحرك هو الاسيتونترايل: ميثانول بحجوم (60:40) وزمن احتجاز للأسبرين (4.303 د) وللمشتقات تراوح زمن الاحتجاز من (2.54 - 4.13 د)^[38].

وأستخدم الباحث Janhavi R Rao وآخرون تقنية RP-HPLC لتقدير الأسبرين في الأشكال الصيدلانية، باستخدام عمود الفصل (Hypersil Gold column (250 (mm X 4.6 mm, 5 μ)، وكانت التراكيز خطية ضمن المدى (20-120 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط (0.9996)، وحد الكشف (6.60) وحد الكشف الكمي (14)، والطور المتحرك المستخدم ميثانول: ماء (95:5%)، وسرعة الجريان (1 مل/د)، باستخدام كاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول 230 نانومتر^[39].

وقدر الباحث A. Salehi وآخرون الأسبرين طيفيا في الاقراص باستخدام المشتقة الثانية لطيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية، وذلك باستخدام مذيب الايثانول، وعند

طول موجي (240.5 نانومتر)، وكان مدى خطية التراكيز من (20- 70 ملغم/ مل) ومعامل الانحراف القياسي النسبي 0.54%^[40].

وقدر الباحث Vishnu P. Choudhari وآخرون الأسبرين في الأقراص التجارية باستخدام طيف المشتقة من الدرجة الأولى وطريقة المنطقة تحت المنحني وطريقة التحليل الطيفي للمشتقة، وتم استخدام الميثانول كمذيب، والطول الموجي للأسبرين في الطرائق الثلاثة على التوالي (232.98 نانومتر)، (238.88 - 234.15 نانومتر) و (239.50 نانومتر)، بمدى تراكيز من (2 - 10 مايكروغرام/ مل)، ومعامل الارتباط للطريقتين الأولى والثالثة على التوالي (0.996, 0.999)، والاسترجاعية كانت (98.74- 101.24%)^[41].

وقد وضع الباحث Madhuri D.Game طريقة طيفية بسيطة ودقيقة لتقدير الأسبرين بتطبيق المشتقة الثانية لمطيافية الأشعة فوق البنفسجية في المستحضرات الصيدلانية واستخدم امتصاص المشتقة عند طول موجي 254 نانومتر وكانت النتائج خطية ضمن مدى تراكيز من (5.0-30.0 مايكرو غرام /مل) ومعامل ارتباط كان (0.988) وتراوح قيمة الاسترجاعية من (99.68-100.05%)^[42].

وطور الباحث Ghulam Murtaza وآخرون طريقة طيف الأشعة فوق البنفسجية لتقدير الأسبرين في الأقراص والمحلول القياسي، وكانت الطريقة سريعة وبسيطة وذات حساسية جيدة، باستعمال عدة مذيبات، وعند طول موجي لأعظم امتصاصية (265 نانومتر) وكانت التراكيز خطية ضمن مدى من (2-64 مايكروغرام/مل) ومعامل الارتباط (0.9925) وحد الكشف (0.730 مايكروغرام/مل)^[43].

وطبق الباحث Antoniomolina-Díaz وآخرون كروماتوغرافيا السائل للطور المعكوس لتقدير الأسبرين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام عمود C18- Nucleosil باستخدام طور متحرك متعاقب (ماء لمدة 5 دقائق) و(اسيتونترايل - ماء لمدة 9 دقائق) وبنسب حجمية (75:25) وتم الكشف عند طول موجي (285

نانومتر)، وكانت المعايير خطية بمدى تراكيز من (50-500 ملغم/ لتر) وتراوحت الاسترجاعية من (92.6-105.5%)، ومعامل ارتباط (0.9998)^[44].

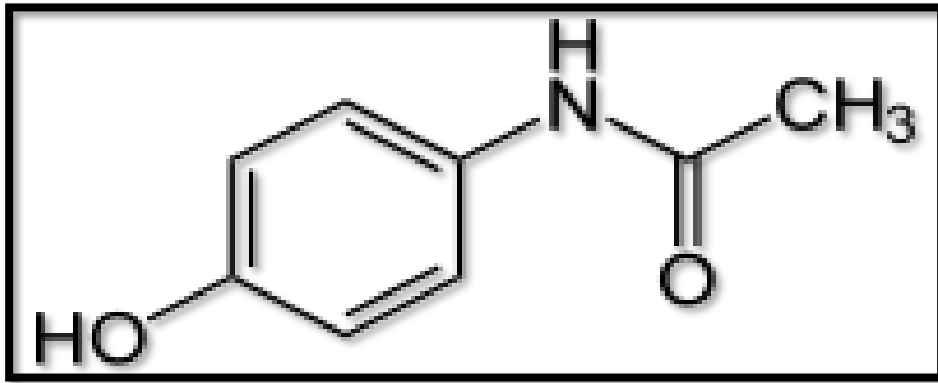
طبق الباحث Hassan H. Hammud وآخرون طريقة طيف الفلورة و كروماتوغرافيا السائل العالي الاداء لتقدير الأسبرين في المستحضرات الصيدلانية، واعتمدت طريقة مطيافية الفلورة على استخدام المشتقات الأولى والثانية من نسبة أطيف الانبعاثات، وكان العمود المستخدم C₈ (250mm x 4.6 mm, particle size 10 m) والطور المتحرك ماء: اسيتونترايل: حامض اورثوفسفوريك بحجوم (2:35:65)، وسرعة تدفق (1.5 مل/د) وكاشف الأشعة فوق البنفسجية عند 250 نانومتر، والاسترجاعية لطريقة HPLC (99.96%) ولطيف الفلورة (99.77%)، ومعامل الارتباط للطريقتين (0.9995)، وحد الكشف للطريقتين HPLC وطيف الفلورة على التوالي (0.21, 0.026)^[45].

واستخدم الباحث Tandel Falguni وآخرون طريقة طيفية حساسة لتقدير الأسبرين، عند طول موجي لأعظم امتصاصية (248 و 228 نانومتر) باستخدام مذيب ميثانول: حامض هيدروكلوريك HCl، ضمن مدى تراكيز (3-30 مايكروغرام/ مل)، ومعامل الارتباط (0.999, 0.998) عند الطولين الموجيين (224 و 248 نانومتر)، وحد كشف (0.27 مايكروغرام/ مل)^[46].

7-1- الباراسيتامول (Paracetamol) [47-52]

هو واحد من اكثر الادوية الشعبية والتي تصرف بدون وصفة طبية ويوجد بأشكال مختلفة اقراص، كبسولات، شراب معلق، قطرات، حقن وريدي وتحاميل. يستعمل لوحده او مع أدوية أخرى بشكل أمزجة. الباراسيتامول كيميائيا هو من أسيلات الاميد العطرية المسمى الشائع له (اسيتو أمينو فينول، Aceto amino phenol) والمسمى الكيميائي له N-(4-hydroxy) acetanilide صيغته الجزيئية C₈H₉NO₂ اما صيغته الكيميائية فموضحة بالشكل (1-3)، وهو قليل الذوبان في الأثير، ذائب جزئيا في الماء بمدى (1.0-5.0 غم / 100 مل) وله قابلية كبيرة للذوبان في الكحول، وهو من

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID). يستعمل كمسكن للإلام ومضاد للالتهاب وخافض للحرارة وهو من الأدوية غير المخدرة (non-narcotic)، ويستعمل كمسكن بدلاً من الأسبرين لاسيما في المرضى الذين يعانون من اعتلال المعدة كقرحة المعدة بسبب تأثيره المخدش لجدار المعدة، ويعد ايضاً مضاداً للحموضة، ويعد هذا العقار الخيار الاول لتسكين ألم مرضى ارتفاع ضغط الدم، انتشر استعمال الباراسيتامول في مطلع العقد الثامن من القرن الماضي، وذلك لانحسار استخدام الأسبرين للرضع واليافعين وذلك لتسجيل عدد من الحالات المرضية والاصابة بعدد من الامراض ومنها متلازمة راي Reye syndrome، والذي ترافقه اعراض كاستسقاء في الدماغ ويرافقه فشل كلوي، وبسبب هذه الحالات تعزز استعمال الباراسيتامول.



الشكل (2-1) التركيب الكيميائي للباراسيتامول^[51]

Review of references

1-7-1- استعراض المراجع

تشير البحوث والأدبيات ان هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير الباراسيتامول ومنها ما يلي:

استخدم الباحث P. Balan وآخرون طريقة مطورة وسريعة ودقيقة لتقدير الباراسيتامول باستخدام طريقة طيف الأشعة فوق البنفسجية في الاقراص التجارية حيث قيست الامتصاصية عند الطول الموجي الاعظم 242.5 نانومتر وتم تحديد دقة الطريقة من خلال دراسة الاسترجاعية على ثلاثة مستويات مختلفة لتغطية الحد

الاعلى والادنى (50-150 %) وكانت الاسترجاعية (100.1-102%) وان قيم الانحراف النسبي القياسي 0.1226 وحد الكشف (0.0488)^[53].

استخدم الباحث Sandip D Firke واخرون طريقة طيف الأشعة فوق البنفسجية لتقدير الباراسيتامول في اشكال الجرعات الصيدلانية وكان المذيب المستخدم هو (0.1 N) هيدروكسيد الصوديوم وعند الطول الموجي 257 نانومتر واطهر الباراسيتامول خطية عند مدى التراكيز من (2.5-50) مايكرو غرام /مل وكانت نسبة الاسترجاعية (97.91%)^[54].

قام الباحث Ramesh L. Sawant واخرون بالتقدير الطيفي للباراسيتامول في جرع الاقراص التجارية وتم استخدام طريقتين الأولى تستند الى المعايرة المباشرة والثانية تعتمد على نسبة الامتصاص وتم تحديد الطول الموجي لأعظم امتصاصية 244 نانومتر وخضوع لقانون لامبرت- بير في نطاق تراكيز (5-25) مايكرو غرام /مل ومعامل ارتباط 0.996^[55].

استخدم الباحث Anurekha Jain وزملائه طريقة بسيطة ودقيقة وسريعة وانتقائية للتقدير المتزامن للباراسيتامول بمطيافية الأشعة فوق البنفسجية في الاشكال الصيدلانية وحدد الطول الموجي لأعظم امتصاصية 249 نانومتر وخطية منحنى المعايرة عند مدى تراكيز (1-30) مايكرو غرام /مل وتم التحقق من دقة الطريقة بقياس الاسترجاعية (99.44)^[56].

استخدم الباحث Buddha Ratna Shrestha وزميله الطريقة الطيفية لتقدير الباراسيتامول مع 1- نفثول أو resorcinol يعطي صبغة الازو وتم تقدير الباراسيتامول طيفيا حيث اعطت صبغة الازو لكل من النفثول و resorcinol خضوع لقانون لامبرت- بير عند مدى (0-10) مايكرو غرام /مل وان هذه الصبغة مستقرة لمدة 45 د وكان الانحراف النسبي القياسي لجميع العينات متراوح بين (2.2-6.4%) والنسبة المئوية للاسترجاع هي (97.8-103.4) لكلا الاسلوبين المستخدمين في الدراسة^[57].

وقد قدر الباحث Ahmed Mahdi Saeed عقار الباراسيتامول طيفياً في بعض الاقراص المصنعة في الاسواق العراقية، أذ تم تحديد المادة الفعالة في عشر عينات مختلفة من الاقراص ومقارنتها مع الدواء القياسي، وتم اجراء العملية باستخدام عدة مذيبات هي (ماء، مزيج ماء- ميثانول (5:95)، مزيج ماء ميثانول (10:90)، مزيج ماء- ايثانول (5:95) ، مزيج ماء ايثانول(10:90))، عند طول موجي 243 نانومتر، وكانت النتائج خاضعة لقانون لامبرت- بير ضمن مدى تراكيز (1-30 مايكروغرام /مل)، وقيم معامل الارتباط للمذيبات المستخدمة على التوالي (0.9994، 0.9989، 0.9990، 0.9997، 0.9998)، والاسترجاعية ضمن مدى (99-101.2%)^[58].

وطور الباحث Anamik Shah واخرون طريقة سريعة وحساسة هي UPLC الكروماتوغرافيا للتقدير الكمي للباراسيتامول في اقراص الاسترخاء التجارية وقد استخدم طريقة isocratic RP-UPLC وتم استخدام طور متحرك 0.1% حامض الاورثوفسفوريك في الماء:الاسيتونترايل بحجوم (70:30) وسرعة جريان 0.2 مل/د وتم الفصل على عمود الطور المعكوس C₁₈ وعند طول موجي 254 نانومتر واطهر منحنى المعايرة خطية عند مدى التراكيز من (20-180) مايكرو غرام/مل وزمن احتجاز 2.625 د^[59].

طور الباحث S. Asare-Nkansah وزميله طريقة HPLC لتقييم جودة الباراسيتامول في اشكال الجرعات حيث تم تحليل محتوى الباراسيتامول في الجزء الكبير من الاشكال الدوائية واستخدام طور متحرك مكون من (2.5%) من حامض الخليك ومزيج ماء: ميثانول (85:15) مل وعمود الطور المعكوس C₁₈ وكاشف الأشعة فوق البنفسجية عند طول 257 نانومتر وتم استخدام طريقة المعايرة القياسية ومدى خطية تراكيز من (0.1- 5) مايكرو غرام / مل وكان زمن الاحتجاز 2.61 د^[60].

طور الباحث Hemraj Sharma وآخرون طريقة بسيطة وسريعة لتصحيح طيف الأشعة فوق البنفسجية للتقدير المتزامن للباراسيتامول وعقاقير أخرى في الجرع الدوائية الصيدلانية والكيميائية باستخدام كاشف الصمام الثنائي diode وتم الكشف عند طول موجي 230 نانومتر وتم إجراء الفحص بطريقة الاضافات القياسية وكان منحني المعايرة خطيا في مدى (6.5- 39) مايكروغرام/ مل ومعامل الارتباط 0.999 وتم الحصول على استرجاعية تتراوح بين (99.05- 100.38%)^[61].

طور الباحث Mohamed Sultan طريقة HPLC السريعة والدقيقة والمحددة لتقدير الباراسيتامول في الأقراص، ويستند هذا الأسلوب الى فصل الأدوية على عمود (ZORBAX ODS (250×4.6mm, 5µ) والطور المتحرك بفر مكون من (0.1% اورتوفسفوريك 85% و 0.1% ثنائي اثيل أمين 99%) :اسيتونترايل: ميثانول بحجوم (5:10:85)، وسرعة جريان (1.5 مل/د)، والكشف عند طول موجي 210 نانومتر، وكانت الطريقة خطية ضمن مدى تراكيز (0.39- 100 مايكروغرام/مل)، وحد الكشف (0.18 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط (0.9996)، وزمن الاحتجاز (3.69 د)^[62].

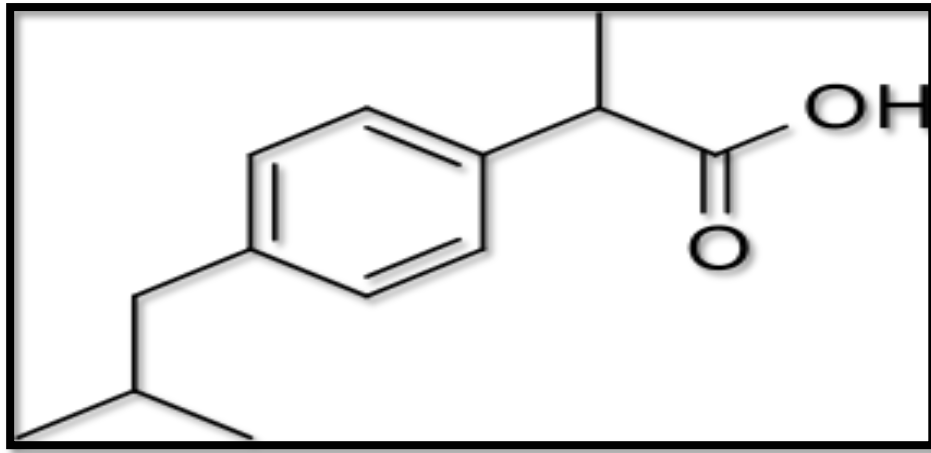
استخدم الباحث V. Lakshmi Narayanan وزميله RP-HPLC لتقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية، باستخدام عمود (C18 column (4.5mm x 250 mm, 5µ) وباستخدام طور متحرك (M0.01 :KH₂SO₄:اسيتونترايل) بحجوم (15:85)، وسرعة جريان (1 مل/د) وكاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول (265 نانومتر)، وزمن الاحتجاز كان (3.13 د)، وكانت الاسترجاعية (99%)^[63].

8-1- الايبوبروفين (Ibuprofen) [64-69]

هو من افضل المسكنات مقارنة ببقية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NASID) ويعد واحدا من اكثر خافضات الحرارة نشاطا (فعالية). يسوق تجاريا بشكل اقراص و

شراب ولا يذوب في الماء ولكن يذوب في الاسيتون وثنائي كلورو ميثان. كيميائيا هو α -methyl-4-(2-methylpropyl) benzene acetic acid ويسمى ايضا

[RS-2-(4-isobutyl-phenyl)propionic acid] وسبب وجود RS في التسمية هو ان الايبوبروفين يحتوي على ذرة كاربون كيرالية على حامض البروبيونيك السلسلة الجانبية وبالتالي فهو موجود بشكل ندان (enantiomers) ويسوق بالصيغتين معا باعتبارهما خليطان (50:50) ولكن النشاط الدوائي هو حصري للند (S)، تم اكتشاف عقار الايبوبروفين سنة (1960) من قبل Boots group بواسطة العالمان Andrew RM و Stewart Adams، اذ تم اشتقاقه من حامض البروبيونيك. يستعمل كمسكن للألام، وخافض للحرارة، لتخفيف التهاب المفاصل والروماتزم، وعلاج عسر الطمث وعلاج الالام الحادة لهشاشة العظام وتقليل الإصابة بالشلل الرعاشي، والشغاف او غلاف القلب، وفي حالة التهاب القناة الشريانية.



الشكل (3-1) التركيب الكيميائي للايبوبروفين [67]

Review of references

1-8-1- استعراض المراجع

اشارت البحوث والأدبيات ان هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير عقار الايبوبروفين ومنها ما يلي:

قدر الباحث Waffa S.Hassan الايبوبروفين باستخدام ثلاث طرائق طيفية الأولى هي المشتقة الأولى لطيف الأشعة فوق البنفسجية مع قياس الطيف الصفري

والمشتقة الأولى طبقت عند 230 نانومتر واما الطريقة الثانية فقد اعتمدت على الطيف النسبي للمشتقة الأولى وقيس الطيف عند 280 نانومتر واطهرت النتائج خطية على مدى تراكيز من (5-100) مايكروغرام/مل والطريقة الثالثة هي باستخدام منحنى المعايرة متعدد المتغيرات باستخدام طريقة المربعات الصغرى الجزئية (PLS) method Partial least squares وكانت هذه الطرائق ذات دقة وضبط عالي وكذلك استرجاعية عالية^[70].

قدر الباحث Alejandro C. Olivieri وآخرون انداد الايبوبروفين في المستحضرات الصيدلانية بواسطة طريقة المربعات الصغرى الجزئية (PLS) والمتداخلات بقوة الانحدار الكروماتوغرافي وظهر في هذه الدراسة كيف ان الكروماتوغرافيا السائل جنباً الى جنب مع تقنيات الكيمياء متعددة المتغيرات طريقة (PLS) التي توفر قوة للمنهجية التحليلية باستخدام U-PLS ويمكن ان تكون ملامح الانداد المتداخلة قوية في العينات واستخدم عمود permethyl_cyclodextrin chiral وطول موجي (198 نانومتر -241 نانومتر) وطور متحرك ماء وميثانول حجم (30:70) واطهرت خطية بالمدى (0.5-1) ملغم/ لتر ودقة 99.9% ونسبة خطأ $\pm 3\%$ ^[71].

وقد طور الباحث H. Abdollahi وآخرون طريقة طيفية بسيطة وسريعة لتقدير البروفين وعقاقير اخرى في المستحضرات الصيدلانية وتم استخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية لإيجاد طيف المادة وتم مزج منحنيات المواد ضمن الاطوال الموجية من (200 الى 400) نانومتر والمذيب المستخدم هو الميثانول: 0.1 HCl (1:3) وطبقت بنجاح على المستحضرات الصيدلانية مع عدم وجود اي تداخل من السواغات الموجودة في المستحضرات والخطية بمدى تراكيز (1-24) مايكرو غرام /مل وحد الكشف 0.52 ومعامل الارتباط 0.9995 وكانت الاسترجاعية (101.9%)^[72].

طور الباحث Luna AS وزميله طريقة طيفية سريعة وبسيطة لتقدير الايبوبروفين في الاقراص التجارية وتقديره في الادرار واستنادا الى اطياف التحليل للحصول على

طيف الانبعاث للعينات عند الطول الموجي 228 نانومتر للإثارة وتم استخدام طريقة (PLS). ثم القياس بخمس تراكيز مختلفة (2-6) ملغم /لتر وكانت الاسترجاعية 99.67% اما عينات الادرار فكانت قيمة معامل الارتباط 0.9959 و حد الكشف ^[73]0.54.

طور الباحث Riddhi Gondalia واخرون طريقة طيفية لتقدير الايبوبروفين في الكبسولات الجيلاتينية وكان الطول الموجي 224 نانومتر وخطية عند المدى (4-14) مايكرو غرام /مل ومعامل الارتباط 0.9993 واسترجاعية 99.70%^[74].

اجرى الباحث G.M. Escandar وزميله دراسة طيفية لتعقيد الايبوبروفين في المستحضرات الصيدلانية والمصل حيث تم تكوين معقد الايبوبروفين مع b-Cyclodextrin وكانت نسبة الدواء الى الليكند في المعقد (1:1) وتم القياس عن طريق الطيف الفلورومتري في كل من الدالة الحامضية والقاعدية وكان مدى التراكيز (4.7- 58 مايكروغرام /مل) وحد الكشف (1.6 مايكروغرام /مل)^[75].

اقترح الباحث Marcelo M. Sena واخرون طريقة بسيطة لتحديد الايبوبروفين في الاقراص على اساس قياسات الأشعة فوق البنفسجية والمربعات الجزئية الصغرى (PLS) وتم اجراء هذا القياس عند دالة حامضية (10.5) ونطاق تراكيز (2.40- 12.0 مايكروغرام/مل) وتم تقدير الايبوبروفين في الخلائط الصناعية و تقدير ارقام الجدارة (الحساسية وحد الكشف والدقة) وكانت النتائج لتقدير هذه الادوية متطابقة مع متطلبات التحقيق باستخدام HPLC^[76].

استخدم الباحث Jose Raul Medine واخرون طريقة بسيطة وسريعة لتقدير الايبوبروفين في بلازما الفئران بوساطة HPLC، باستخدام عمود فصل C₁₈، والكشف باستخدام كاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول موجي 196 نانومتر، باستخدام طور متحرك اسيتونترايل: ماء: ميثانول: حامض الفسفوريك بحجوم (0.5:5:37:58)، وسرعة الجريان (1.8 مل/د) وكانت التراكيز خطية ضمن مدى (2.5- 100 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط اكثر من (0.999)^[77].

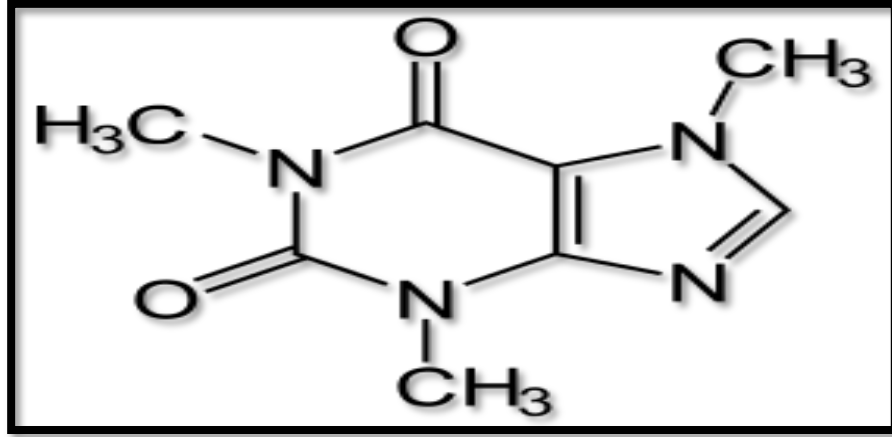
استخدم الباحث Sayed I.M. Zayed وآخرون طريقة مشتقة الطيف وهي طريقة سريعة وبسيطة ومضبوطة لتقدير الايبوبروفين، وتم القياس عند طول موجي اعظم 238.9 نانومتر وكانت التراكيز خطية ضمن مدى تراكيز من (2- 24 مايكروغرام/مل) وحد الكشف كان 0.57 و معامل الارتباط 0.9999 والاسترجاعية 96.83^[78].

وقد استخدم الباحث Prasanna Reddy Battu وزميله كروماتوغرافيا الطور المعكوس RP-HPLC لتقدير الايبوبروفين باستخدام عمود Inertsil C18, 5 μ ، وطور متحرك (اسيتونترايل /بفر فوسفات) (40:60) (دالة حامضية 7.0))، وسرعة تدفق 0.8 مل/د، وكاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول 260 نانومتر، وزمن الاحتجاز 2.48، والاسترجاعية 96.01، ومعامل الارتباط 0.998، وحد الكشف الكمي 10، وخطية ضمن مدى تراكيز من 10-70 مايكروغرام/مل^[79].

9-1- الكافئين (Caffeine)^[80-86]

هو مركب قلوي ينتمي الى الزانثينات يوجد في المنتجات الطبيعية حبوب البن والقهوة والشاي والفاصوليا وغيرها من النباتات ويتصف بكونه عديم اللون وعديم الرائحة وبلوري وذو طعم مر، كيميائيا هو (1,3,7-trimethylxanthine) مركب سداسي، وقابل للذوبان قليلا في الماء، وقابل للذوبان جزئيا في الايثانول وذائب في الكلوروفورم. الكافئين يعمل كمبيد حشري طبيعي نظرا لأنه قد يشل ويقتل بعض الحشرات التي تتغذى على النباتات، اما في البشر فإنه يستعمل كمنبه للجهاز العصبي المركزي، مدر للبول، منشط لانقباض الامعاء. يعتبر من مضادات الاكسدة التي تقلل من الجذور الحرة، وهو اقوى زانثين في القدرة على التنشيط واليقظة وطرده النوم وتحسين الاهتمام بالدراسة. ومع ذلك فان الكميات العالية من الكافئين يمكن ان تسبب الارتجاج والغثيان والعصبية و يحدث اثار الطفرة مثل تثبيط الحامض النووي DNA، كما تم تحديد الجرعة المميته من الكافئين (170 ملغم/كغم)، من وزن الجسم

وكما انه ممكن ان يؤدي إلى الإصابة بأمراض القلب والاعوية الدموية وخلل في الكلى.



الشكل (4-1) الصيغة الكيميائية للكافئين^[80]

Review of references

1-9-1- استعراض المراجع

سجلت البحوث والأدبيات ان هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير الكافئين ومنها ما يلي:

قدر الباحث Steven B. Hawthorne وزميله الكافئين بطريقة قياس كثافة البقع الطيفي للطور المعكوس لكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة المطورة لتقديره في الاشكال النقية والمستحضرات الصيدلانية حيث تم فصل العقار على صفيحة جل السليكا باستخدام مذيب خلات الاثيل: اسيتون: ميثانول: ثلاثي اثيل امين بحجوم (0.2:1:3:6) كطور متحرك بدرجة حرارة الغرفة. وتم مسح القمم ضوئيا عند طول موجي 220 نانومتر باستخدام مصباح الأشعة فوق البنفسجية، وكانت التراكيز خطية ضمن مدى (2-0.4) مايكروغرام /مل ومعامل الارتباط 0.9992 وكانت الطريقة ذات استرجاعية عالية ودقة وانتقائية^[87].

قدر الباحث Sergei S. Verenitch واخرون العقاقير الحامضية والكافئين في مياه الصرف الصحي والمياه السطحية بوساطة الفخ الأيوني لكروماتوغرافيا الغاز GC-ion trap جنبا الى جنب مع مطيافية الكتلة (IT-MS/MS) وتم تحقيق حد كشف

(20-0.5 بيكوغرام/لتر) وتبين ان هذا الاسلوب لديه خطية ضمن المدى (10-2000 بيكوغرام /لتر)^[88].

قدر الباحث Ashwini K. Srivastava وزميله الكافئين بطريقة الفولتامترية باستخدام الكربون متعدد السطوح وقد تم تطوير القطب معجون الكربون مع تريتون X-100 وتم دراسة السلوك باستخدام فولتامتر دائري (CV) يتم زيادة شغله خطيا مع الزمن وتم توظيف هذا القطب في درجة حموضة (7) في بفر الفوسفات (0.1 M) وكان حد الكشف ($M^{8-10 \times 8.83}$) وان تيار الذروة للجزيئات يختلف خطيا مع تراكيزها في نطاق ($M^{5-10 \times 6.27-7-10 \times 2.91}$) واطهر القطب عديد من المزايا منها الحساسية العالية وحدود الكشف المنخفضة والاسترجاعية العالية وهذه الطريقة استخدمت للتقدير في المستحضرات الصيدلانية و الادرار و مصل الدم^[89].

قدر الباحث Vijaya Vichare واخرون الكافئين طيفياً في الاقراص التجارية باستخدام طريقتين الأولى الطريقة المباشرة لتقدير الكافئين عند طول (273 نانومتر) والطريقة الثانية تشكيل معادلة الامتصاص الكمي والقياس عند نقطة الازو (259.5 نانومتر) ولوحظ الخطية في مدى تراكيز (2-32 مايكروغرام/مل) وكانت الطريقة د وبسيطة وسريعة ومن خلال نتائج الانحراف النسبي القياسي اقل من 2 والتي تشير الى صحة الاسلوب ومعامل الارتباط لهذه العقاقير قريب من 1 مما يدل على خطية جيدة^[90].

وطبق الباحث M. Levent Altun طريقة بسيطة ودقيقة وقابلة للتكرار وحساسة لتقدير الكافئين باستخدام HPLC، باستخدام عمود C8 Bonda pack ومعدل سرعة الجريان (1.0 مل/د) والطور المتحرك (ايزوبروبيل الكحول : اسيتونترايل: ميثانول: KH_2PO_4) بحجوم (420:20:30:30) والكشف الطيفي عند (215 نانومتر) ومدى الخطية (0.151-200 مايكروغرام/مل) وقيمة معامل الارتباط (0.9999)^[91].

قدر الباحث V. Pavlova وزميله الكافئين باستخدام RF-HPLC المطورة باستخدام عمود C₈,C₁₈ عند درجة حرارة 40 درجة مئوية وطور متحرك بأحجام (10:90) حامض اورثوفسفوريك (pH 2.1):اسيتونترايل وسرعة جريان 1.5 مل/د وتم القياس عند طول موجي 205 نانومتر وكانت الطريقة خطية وانتقائية ومضبوطة وذات معامل ارتباط 0.9996 وانحراف قياسي نسبي بين (2.55-3.11)^[92].

وقدر الباحث S.Sethuraman الكافئين كميًا باستخدام طريقة طيف الأشعة فوق البنفسجية في الاقراص التجارية وتم القياس عند الطول الموجي (270 نانومتر) في الماء كمذيب وأعطت الطريقة خطية وخضوع لقانون لامبرت بير(10- 50 مايكروغرام /مل) ودقة الطريقة تم تحديدها من خلال قياس الاسترجاعية وكانت قيمتها من (99.46-100.67%) وكان معامل الارتباط (0.999)^[93].

استخدم الباحث D. Agbaba واخرون طريقة HPLC لتقدير الكافئين في الاقراص التجارية وذلك باستخدام عمود C₁₈ وطور متحرك مزيج من الاسيتونترايل: ماء بحجوم (75:25) ودرجة حموضة (2.5) مع حامض الفسفوريك وسرعة تدفق (2 مل/د) وكاشف اشعة فوق البنفسجية (207 نانومتر) وكانت قيمة الاسترجاعية (98.25-102.12) وقيم الانحراف النسبي القياسي (1.21)^[94].

وقدر الباحث Xiaoping Li واخرون الكافئين باستخدام HPLC، والعمود المستخدم هو (Agilent Poroshell 120 EC-C18, 4.6 x 50 mm, 2.7 µm)، بدرجة حرارة 35 م، الطور المتحرك ميثانول:ماء بحجوم (75:25)، وسرعة تدفق (0.8 مل/د)، وكانت التراكيز خطية ضمن مدى (10- 100 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط (0.999)، وحد الكشف (0.4 مايكروغرام/مل)، وحد الكشف الكمي (1.1 مايكروغرام/مل)^[95].

واستخدم الباحث Amos-Tautua واخرون طيف الأشعة فوق البنفسجية لتقدير الكافئين في مشروبات العادية ومشروبات الطاقة، والمذيب المستخدم هو رابع كلوريد

الكاربون، والطول الموجي المستخدم 270 نانومتر، وكانت التراكيز خطية بمدى (10- 60 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط (0.996) [96].

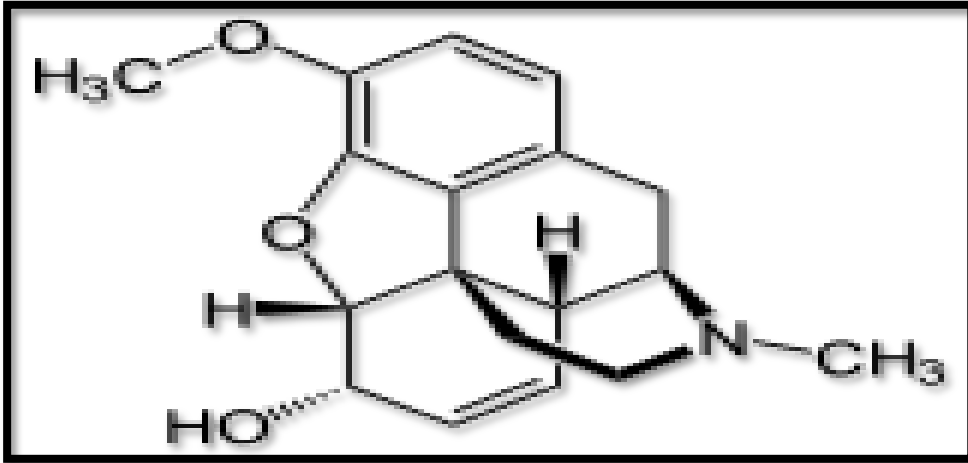
وطبق الباحث Nalawade CC واخرون طريقة الأشعة فوق البنفسجية البسيطة والدقيقة والحساسة لتقدير سترات الكافئين في الأقراص الدوائية، بواسطة طريقة الفرق الطيفي وقد عرض الكافئين أقصى امتصاصية عند طول (272 و 269 نانومتر) في المحلول الحامضي والقاعدي على التوالي، وخضع لقانون لامبرت بير بمدى تراكيز (2.5-15 مايكروغرام/مل) لكلا الحالتين، وتم التحقق من صحة نتائج التحليل إحصائيا وتبين أنها مرضية، والمذيب المستخدم (0.1N) من HCl للحامضي، NaOH للقاعدي [97].

وقدر الباحث Prachi Kabra واخرون الكافئين طيفيا في اشكال أقراص الأدوية مضادة الحمى، وتم تعيين الامتصاصية العظمى عند طول موجي (272.8 نانومتر) في المذيب الماء المقطر المزدوج، وخضوع لقانون لامبرت بير ضمن مدى تراكيز (2 - 16 مايكروغرام/مل) عند طول 243 نانومتر، و(4 - 40 مايكروغرام/مل) عند طول 266 نانومتر، ومن (6-60 مايكروغرام/مل) عند طول 272.8 نانومتر، ومعامل الارتباط على التوالي (0.9998, 0.999, 0.9997)، والاسترجاعية بمدى (95-102%)، وحد الكشف على التوالي (0.5940, 0.1321, 0.076) على التوالي للأطوال الثلاث [98].

وحلل الباحث Elen Romao Sartori واخرون الكافئين باستخدام طريقة كهربائية وباستخدام فولتامتر مربع الموجة والكاثود هو قطب كهربائي من نوع (BDDE) (boron-doped diamond) وظهرت النتائج خطية ضمن مدى تراكيز (7.8-10⁻⁷ - 3.5-10⁻⁵) وحد كشف (9.6-10⁻⁸) وبهذه الطريقة تم تحديد الكافئين في المستحضرات الصيدلانية [99].

10-1- الكودائين (Codeine) [100-104]

ينتمي الكودائين الى عائلة المواد الافيونية الموجودة بشكل طبيعي في نبات الخشخاش، وعادة ما يتم تصنيع الكودائين من المورفين الذي هو اكثر وفرة في الطبيعة، والادمان على الكودائين هو اقل قوة من الافيونات الاخرى لذلك يعد بديلا اكثر امانا في العيادات الخارجية. كيميائيا هو (3-methylmorphine, COD)، متاح على نطاق واسع كعامل واحد او في توليفات الادوية المسكنة الاخرى كالأسبرين والايوبروفين والكافئين في بعض الاقراص الصيدلانية للحد من الالم. يستعمل كمسكن، ومعالج للسعال و ذو نشاط مضاد للإسهال ولكن اذا أساء المريض استعماله فإنه يسبب الادمان عليه واضرارا عقلية للمريض نتيجة لذلك، وتوجد له ايضا اثار جانبية هي الاكتئاب والامساك والغثيان والقيء والحكة والجفاف، وقد ادى زيادة تعاطي المخدرات على مدى العقود الماضية الى زيادة الطلب الكيميائي عليه وعلى غيره من مشتقات المورفين في المخدرات والوصفات الطبية كبديل للهروين في الدول الأوروبية .



الشكل (5-1) التركيب الكيميائي للكودائين [100]

Review of references

1-10-1- استعراض المراجع

وثقت البحوث والأدبيات ان هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير عقار الكودائين ومنها ما يلي:

قام الباحث María R. Gomez بفصل وتحديد الكودائين الموجود في تركيبات شرابات البرد والسعال باستخدام كهربائية المنطقة الشعرية (Capillary zone electrophoresis) وقد اجريت عملية الفصل باقل من (20 mM) من صوديوم رباعي البورات كمحلول منظم ودرجة حموضة (8.50) وكانت الحدود الدنيا للكشف (0.42-1.33 مايكروغرام/مل) وتم الكشف عن طريق مطيافية الأشعة فوق البنفسجية بطول موجي (205 نانومتر) ويمكن تحليل المستحضرات الصيدلانية بدون إجراء تنظيف مسبق للعينات^[105].

استخدم الباحث A. Molina Diaz واخرون طيف الفلورة لتقدير الكودائين طريقة المربعات الصغرى الجزئية (PLS) للتقدير الطيفي للكودائين في المخاليط الصناعية والمستحضرات الصيدلانية وتم بناء مصفوفة المعايرة التجريبية من (14) عينة ونطاق التراكيز (0.25 - 30 مايكروغرام/مل) وكانت قيمة معامل الارتباط (0.9796)^[106].

طبق الباحث Antoniomolina-Díaz واخرون كروماتوغرافيا السائل لتقدير الكودائين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام كروماتوغرافيا الطور المعكوس وكاشف الأشعة فوق البنفسجية (240 نانومتر) وعمود C₁₈ Nucleosil، والطور المتحرك هو ماء لمدة (5 د) ومزيج ماء: اسيتونترايل بحجوم (25:75) لمدة (9 د) عند دالة حامضية (2.1) لحامض الفسفوريك، وكان المنحني خطي عند مدى من (50 - 500 ملغم/لتر) وطبقت الطريقة على (13) عينة تجارية وكانت الاسترجاعية من (92.6-105.5%)، وزمن احتجاز (11.690 د)، ومعامل ارتباط (0.9996)^[107].

قام الباحث Mojtaba Shamsipur باستخلاص وتقدير قلويدات الافيون في عينات الادرار بأجراء استخلاص مايكروي سائل- سائل تليها كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء. وكانت المعايرة خطية في نطاق من (50-500 مايكروغرام/مل) وحد

كشف (0.2-10 مايكروغرام/مل) والاسترجاعية في عينات الادرار من (84.3-106%) وعامل الارتباط (0.9987)^[108].

وقدر الباحث Zunjian Zhang واخرون الكودائين باستخدام كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء وطيف الكتلة لدراسة التكافؤ الحيوي وكانت الطريقة حساسة وسريعة وتم الفصل على عمود C₁₈ بطور متحرك حامض الفورميك (10ملي مول) اسيتات الامونيوم: ميثانول بحجوم (38:62:0.2) وبمعدل تدفق (0.2 مل/د) وكانت الطريقة خطية بمدى (0.08-16نانوغرام/مل) ومعامل الارتباط (0.9977) وتم الحصول على دقة مقبولة^[109].

قدر الباحث Robert Meatheral الكودائين كيميا في الدم باستخدام كروماتوغرافيا الغاز- طيف الكتلة (GC-MS) ويتم اضافة 2 ملي لتر من الاسيتونترايل لترسيب البروتينات والمواد الخلوية في الدم بعد الطرد المركزي، ويخر بعد ذلك الاسيتونترايل، والمتبقي يعدل الجزء المائي لدرجة حموضة (9) بإضافة محلول منظم بيكربونات الصوديوم وتم الاستخلاص بعدها باستخدام طور متحرك كلورو فورم : ثلاثي فلورو ايثانول بحجوم (10:1) ويتم نقل المستخلص العضوي وتجفيفه تحت النتروجين ثم يتم تحليل المستخلصات بإجراء مسح كامل باستخدام تأثير التأين الإلكتروني والطريقة خطية الى (2000 نانوغرام/مل) وحد كشف كمي (10نانوغرام/مل)^[110].

واستخدم الباحث P.R.Vijai Anand واخرون لتقدير الكودائين RP-HPLC في أشكال شرابات السعال، باستخدام عمود فصل (Zodiac C-18,) (3.5μ,150×4.6mm)، باستخدام مذيبان بفر فوسفات دالته الحامضية (2.4) والاسيتونترايل، وبسرعة جريان (1.5مل/د)، وطول موجي لكاشف الأشعة فوق البنفسجية 254 نانومتر، والتراكيز خطية ضمن مدى من (12.5- 75 مايكروغرام/مل)، ومعامل الارتباط (0.9999)، والاسترجاعية (98.7%)^[111].

قدر الباحث M. H. Pournaghi-Azar واخرون الكودائين بوساطة التفاضلية الفولتامترية المتناوبة على قطب الالمنيوم المعدل بوساطة طبقة رقيقة من البلاديوم وتم الحصول على نطاق خطية (0.1-3 mM) وحد الكشف (5 mM) واستخدمت فولتية اكثر من (300 ملي فولت) وطبقت الطريقة على المستحضرات الصيدلانية^[112].

طبق الباحث Murat Kartal طريقة حساسة ودقيقة وبسيطة وقابلة للتكرار هي HPLC لتحليل الكودائين في المستحضرات الصيدلانية واستخدم عامود C8 ومعدل تدفق (1مل/د) وطور متحرك (0.1 M KH_2PO_4 : ميثانول: اسيتونترايل: ايزوبروبيل الكحول) بحجوم (30:30:20:420) وتم الكشف الطيفي عند (215 نانومتر) وضمن مدى خطية (0.3- 30 مايكروغرام/مل) واسترجاعية (99.15%)^[113].

1 - 11- الهدف من الدراسة Aim of the study

- 1 - تطوير طرائق اقتصادية وسريعة ودقيقة وسهلة التطبيق لتقدير بعض العقاقير.
- 2- استنباط الظروف المثلى التطبيقية لهذه الطرائق لغرض التطبيق المستقبلي.
- 3- تطبيق هذه الطرائق لتقدير بعض العقاقير (البراسيتامول، والكافئين، الكودائين، الايبوبروفين والاسبرين) في الحالة القياسية وفي المستحضرات الصيدلانية بشكل مفرد.
- 4- تطبيق طريقة استخدام الامزجة الثنائية وهي احد الطرائق المستحدثة لتقدير العقاقير في الحالة القياسية وفي المستحضرات الصيدلانية.
- 5- تهدف الدراسة الى تطوير طريقة طيفية لتقدير العقاقير دون فصلهم عن بعضهم بطريقة طيفية، وهي طريقة المزيج المتعدد المكونات.
- 6- دراسة التأثير الطيفي لوجود العقاقير في مزيج مع بعضها البعض.
- 7- تطبيق طريقة المزيج المتعدد المكونات لتقدير العقاقير في الحالة القياسية وفي المستحضرات الصيدلانية.

الفصل الثاني

الجزء العملي

Experimental Part

Practical part

الجزء العملي

Apparatus used

1-2 : الاجهزة المستعملة

استخدمت الاجهزة الاتية في القياس كما مبين في الجدول (1-2) ادناه.

جدول رقم (1-2): الاجهزة المستخدمة.

Company and origin	Apparatus
Sartorius, AZ -214 - Germany	Balance ميزان حساس
S-NO 104544 ,Termaks - Germany	Oven فرن
CLEAN-01-China	حمام مائي للأموح فوق الصوتية Ultrasonic water bath Sensitive
Jasco V-650 – Japan	مطياف الاشعة فوق البنفسجية-المرئية UV - VIS spectrophotometer

Chemical materials used

2- 2: المواد الكيميائية المستخدمة

المواد القياسية للأدوية (الباراسيتامول، الكافاين، الكودائين، الاسبرين و الايبوبروفين) تم الحصول عليها من "الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية سامراء-العراق". المواد الكيميائية المستخدمة في البحث كانت ذات نقاوة عالية وحصل عليها من السوق المحلية وكما هو موضح في الجدول (2-2) ادناه.

جدول رقم (2-2): المواد الكيميائية المستخدمة.

Chemical compounds	Chemical formula	Molecular weight g/mol.	Origin
Acetonitrile HPLC grade (ACN)	C ₂ H ₃ N	41.05	BDH-U.K
Ethanol HPLC grade (EtOH)	C ₂ H ₆ O	46.06	BDH-U.K
Methanol HPLC grade (MOH)	CH ₃ OH	32.04	BDH-U.K

Lactose	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342.3	Riedel-Haen-Germany
Starch	----	----	Riedel-Haen-Germany
Magnesium stearate	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$	591.30	Malaysia
Povidone (P.V.P)	$(C_6H_9NO)_n$	-----	China
Aspirin (ASP)	$C_9H_8O_4$	180,15	SDI (Samara Drug Industries)-Iraq
Caffeine (CAF)	$C_8H_{10}N_4O_2$	194.19	SDI-Iraq
Codeine (COD)	$C_{18}H_{21}NO_3$	299.364	SDI-Iraq
Ibuprofen (IB)	$C_{13}H_{18}O_2$	206.29	SDI-Iraq
Paracetamol (PCM)	$C_8H_9NO_2$	151.17	SDI-Iraq

3-2- المستحضرات الصيدلانية التجارية المستخدمة

Pharmaceuticals commercial formulated used

تم استخدام عدد من النماذج التجارية المتوفرة في الاسواق المحلية ومن منشئ مختلفة لغرض تقدير المواد الفعالة للأدوية قيد الدراسة وكما موضح في الجدول (3-2) ادناه.

جدول رقم (3-2): المستحضرات الصيدلانية التجارية المستخدمة

Pharmaceutical preparation	Contents	Dosing -mg	Origin
Algesic	Paracetamol, Caffeine , Codeine	325 50 10	SDI-Iraq
Panadol Extra	Paracetamol, Caffeine	500 65	Pozo-india
Co-codamol	Paracetamol, Codeine	500 8	Bristol laboratories-UK
Maxifen	Paracetamol, Ibuprofen	325 400	mediphar laboratories-Lebanon

ASPIRIN	Aspirin	100	SDI-Iraq
ASPIRIN REGEMAN	Aspirin	81	BAYER- German
ASPIRIN	Aspirin	300	Wockhardt- UK
PROFEN	Ibuprofen	400	Ajanta-India
Profinal	Ibuprofen	400	Julphar
Paracetol	Paracetamol	500	SDI-Iraq
Paracetamol	Paracetamol	500	Meheco-china
Paracetamol	Paracetamol	500	Troge-German

Experiment to choose a solvent

4-2- تجربة اختيار المذيب

لغرض الحصول على اذابة تامة للنماذج تم استخدام عدة انواع من المذيبات وبنسب خلط مختلفة وكما مبين في الجدول (4-2).

جدول رقم (4-2): المذيبات المستخدمة

No.	Solvent type	Drugs					Notes
		PCM	ASP	CAF	COD	IB	
1	H ₂ O	Soluble	InSoluble	Soluble	Soluble	InSoluble	
2	H ₂ O-MOH 90-5	Soluble	poor Soluble	Soluble	Soluble	InSoluble	
3	H ₂ O-MOH 90-10	Soluble	partial Soluble	Soluble	Soluble	poor Soluble	
4	H ₂ O-ACN 90-5	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	partial Soluble	
5	H ₂ O-ACN 90 - 10	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Complete Soluble of drugs

5-2- تحضير المحاليل القياسية للعقاقير (1000 مايكروغرام/مل)

Preparation standard solutions of drugs (1000µg/mL)

تم تحضير المحاليل القياسية للعقاقير بوزن 1 غم من كل عقار بشكل منفصل بدقة ويوضع في دورق حجمي ذو سعة 250 مل، واضيف لكل واحد من الدوارق الحجمية 10 مللتر من الاسيتونترايل و90 مللتر من الماء وضعت الدوارق الحجمية في جهاز

الامواج فوق الصوتية لإذابة العقاقير. ينقل المحلول الى قنينة حجمية سعة 1000 مللتر ويكمل الحجم باستخدام المذيب حد العلامة. المحاليل الناتجة تمثل محاليل الخزن للعقاقير الخمس وبتركيز 1000 مايكروغرام/مل. حضرت محاليل السلسلة العيارية ابتداءً من محلول الخزن، وذلك بإجراء التخفيف المناسب له بالمذيب المستخدم.

6-2: تحديد نقاوة المواد القياسية المستخدمة

Determination of standard materials purity

جرى التحقق من نقاوة المواد القياسية الفعالة المستخدمة من قبل الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية سامراء- العراق وذلك بمعايرتها وفق الطرائق المتبعة في كل من دستور الادوية الامريكي والبريطاني^[114,115] (المتبعة في الشركة العامة لصناعة الادوية) وذلك بطريقة المعايرة وقد كانت نقاوة الباراسيتامول 100.05%، الاسبرين 100.08%، الكافئين 99.98%، الكودائين 100.02% و الايبوبروفين 100.05%.

7-2: الطريقة المباشرة لتقدير العقاقير Direct determination method of

Drugs

1-7-2: اطياف الامتصاص للعقاقير Absorption spectra for Drugs

قبل البدء في تحديد سلسلة منحنيات المعايرة للعقاقير تم ايجاد الطول الموجي لأعظم امتصاص باستخدام مطياف الاشعة فوق البنفسجية (Jasco-650)، وبسرعة مسح بطيئة (Slow scan speed)، ومعدل تغير الطول الموجي مقداره (rate of change=0.2) وعرض حزمة مقداره (0.2 نانومتر) للعقاقير الخمس، حيث سجل طيف الامتصاص والطول الموجي الأعظم لكل عقار والذي استخدم لاحقاً في انجاز البحث.

Standard curve for drugs**2-7-2: السلسلة القياسية للعقاقير**

حضرت محاليل العمل للعقاقير الخمس ذوات التركيز (100 مايكروغرام/ مل) من المحلول الام (1000 مايكروغرام/ مل) وحضرت تراكيز السلسلة القياسية بإجراء التمديد المناسب للمحلول باستخدام المذيب (ماء: اسيتونترايل) بنسب حجمية (10:90) بتطبيق قانون التخفيف للمحاليل، وتراوحت التراكيز ما بين (0.1-100 مايكروغرام/ مل)، لتحديد مدى التراكيز الخاضعة لقانون لامبرت- بير وتم قياس الامتصاص لكل سلسلة عند الطول الموجي المحدد لكل عقار مقابل المحلول السوري.

Accuracy and precision of method**3-7-2: دقة الطريقة وضبطها**

تمت الدراسة باختيار ثلاثة تراكيز مختلفة لكل واحد من العقاقير الخمسة ضمن حدود منحنى المعايرة وهي (10, 5, 3 مايكروغرام/مل) وثلاثة تكرارات لكل منها، وتم اختبار توافق الطريقة من خلال النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي (RSD) ودقة الطريقة من خلال حساب "النسبة المئوية للخطأ النسبي" (% RE).

Effect of drug Excipients**4-7-2: تأثير السواغات الدوائية**

تم دراسة تأثير بعض السواغات (المضافات) (PVP، لاكتوز، النشأ، ستريت المغنسيوم) بتركيز اكثر من عشرة اضعاف المادة الفعالة حيث تم حساب وزن السواغات من خلال معدل وزن الحبة لكل عقار تجاري ووزن المادة الفعالة ويضاف هذا الوزن الى تراكيز معلومة (10 مايكروغرام/ مل) من المادة القياسية لكل عقار يقاس الامتصاص عند الاطوال الموجية العظمى للعقاقير مقابل المحلول السوري.

Method repeatability**5-7-2: تكرارية الطريقة**

حضر محلول قياسي من عقار الباراسيتامول بتركيز (5 مايكروغرام/مل) أي ضمن مدى منحني المعايرة وقيس الامتصاص عشرة مرات لهذا المحلول عند الطول الموجي الأعظم له 244.8 نانومتر.

6-7-2: تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الباراسيتامول**Analysis of pharmaceutical preparations of Paracetamol**

تم وزن عشر اقراص بدقة من كل مستحضر من المستحضرات الصيدلانية الثلاثة للباراسيتامول (troge , SDI , Meheco) والحاوية على (500 ملي غرام) من الباراسيتامول في كل قرص وكان مجموع الوزن للأقراص العشرة للمستحضرات الثلاث على التوالي (5.72, 5.922, 5.698) غم ومتوسط وزن الحبة الواحدة لهذه المستحضرات (0.572, 0.5922, 0.5698) غم على التوالي، بعد ذلك تم طحن الاقراص العشرة لكل واحد من المستحضرات الصيدلانية على حدة ومزجها جيدا ونقل ما يقارب وزن الحبة الواحدة الى دورق حجمي سعة 500 مللتر واضيف الى كل دورق 300 مللتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموج فوق الصوتية " وتم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام نفس المذيب وبالتالي حصلنا على التركيز (1000 مكغم/مل). حضرت تراكيز (15, 30 مكغم) لكل واحد من المستحضرات الثلاثة وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي للباراسيتامول 244.8 نانومتر.

2-7-7: تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الايبوبروفين

Analysis of pharmaceutical preparations of ibuprofen

تم وزن عشر اقراص بدقة من كل مستحضر من المستحضرات الصيدلانية لعقار الايبوبروفين (Julphar , Ajanta) والحاوية على (400 ملغم) من الايبوبروفين في كل قرص وكان المجموع الكلي لوزن الاقراص العشر للمستحضر الصيدلاني (6.040, 5.794) غم على التوالي، ومتوسط وزن الحبة الواحدة (0.604, 0.5794) غم على التوالي، بعد ذلك تم طحن العشر اقراص لكل واحدة من المستحضرات الصيدلانية على حدة ومزجها جيدا ونقل ما يقارب وزن الحبة الواحدة الى دورق حجمي سعة 500 مللتر واضيف لكل دورق 300 مللتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموح فوق الصوتية " وتم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42. وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام المذيب نفسه وبالتالي حصلنا على التركيز (800 مكغم/مل). حضرت تراكيز (15، 30 مكغم/مل) لكل واحد من المستحضرات وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي للايبوبروفين 220.6 نانومتر.

2-7-8: تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الاسبرين

Analysis of pharmaceutical preparations of aspirin

وزن عشر اقراص من كل مستحضر صيدلاني لهذا العقار والمستحضرات المستخدمة (SDI , Wockhardt UK , Bayar) والحاوية على (100 , 300 , 81) ملغم، على التوالي من عقار الاسبرين، وكان مجموع الاقراص العشر لكل واحد من المستحضرات المستخدمة (1.309 , 3.687 , 1.284) غم على التوالي ومتوسط وزن الحبة للمستحضرات (0.1309 , 0.3686 , 0.1284) غم على التوالي، بعد ذلك تم طحن العشر اقراص لكل واحدة من المستحضرات الصيدلانية على حدة ومزجها جيدا ونقل ما يقارب وزن الحبة الواحدة الى دورق حجمي سعة 500 مللتر

واضيف لكل دورق 300 ملتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموج فوق الصوتية ". تم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام المذيب نفسه وبذلك حصلنا على التراكيز (162, 600, 200) مكغم/مل لمستحضرات الاسبرين (SDI , Wockhardt UK , Bayar) على التوالي. حضرت تراكيز (15, 30) مكغم/مل لكل واحد من المستحضرات الثلاثة وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي للاسبرين 238 نانومتر.

2-7-9: تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الكافئين

Analysis of pharmaceutical preparations of caffeine

وزن عشر اقراص من كل مستحضر صيدلاني لهذا العقار والمستحضرات المستخدمة (Algesic , Panadolextra) وكان مجموع الوزن (6.0990, 6.5230) غم ومتوسط وزن الحبة (0.6099, 0.6523) غم. بعد ذلك تم طحن العشر اقراص لكل واحدة من المستحضرات الصيدلانية على حدة ومزجها جيدا ونقل ما يقارب وزن الحبة الواحدة الى دورق حجمي سعة 500 ملتر واطيف لكل دورق 300 ملتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموج فوق الصوتية ". وتم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام المذيب نفسه وبذلك حصلنا على التركيز (130، 100) مكغم/مل من مستحضرات الكافئين (Algesic, Panadolextra) على التوالي. حضرت تراكيز (15، 30) مكغم/مل لكل واحد من المستحضرات وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي للكافئين 272.6 نانومتر.

2-7-10: تحليل مستحضرات صيدلانية لعقار الكودائين

Analysis of pharmaceutical preparation of codeine

وزن عشر اقراص من كل مستحضر صيدلاني لهذا العقار والمستحضرات المستخدمة (Algesic، Co-codamol)، وكان وزنها (5.5690, 6.0990) غم ومتوسط وزن الحبة الواحدة (0.5569, 0.6099) غم، بعد ذلك تم طحن العشر اقراص لكل واحدة من المستحضرات الصيدلانية على حدة ومزجها جيدا ونقل ما يقارب وزن الحبة الواحدة الى دورق حجمي سعة 500 مللتر واضيف لكل دورق 300 مللتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموج فوق الصوتية". وتم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام المذيب نفسه وبذلك حضرنا التراكيز (20, 16) مكغم/مل من مستحضرات الكودائين (Algesic, Co-codamol) على التوالي وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي للكودائين 278 نانومتر.

Binary mixtures method**2-8: طريقة الامزجة الثنائية**

تتضمن هذه الطريقة عملية قياس العقاقير قيد الدراسة بطريقة تحضير امزجة لهذه العقاقير وقياس الطيف للمزيج بدون اجراء عمليات فصل للعقاقير عن بعضها والحصول على الامتصاص الأعظم للعقاقير في المزيج الوقت نفسه وبمسح طيفي لمرة واحدة. تم في هذه الطريقة تحضير ثلاثة انواع من الامزجة للمواد قيد الدراسة هي: المزيج الاول (الاسبرين مع الكودائين)، المزيج الثاني (ايبوبروفين مع كافائين) والمزيج الثالث (باراسيتامول مع كودائين).

2-8-1: اطياف الامتصاص للأمزجة

Absorption spectra for mixtures

قبل البدء في ايجاد منحنيات المعايرة لأمزجة العقاقير تم ايجاد الطول الموجي لأعظم امتصاص باستخدام مطياف الاشعة فوق البنفسجية للأمزجة الثلاثة، حيث حضرت عينة من كل مزيج من الامزجة الثلاث وبتراكيز محددة لإيجاد الطول الموجي الأعظم لكل عقار ضمن المزيج، حيث تم تسجيل الامتصاص الأعظم بالمقياس نفسه للعقارين في المزيج، جميع الامزجة قيست عند اطوالها الموجية مقابل المحلول الصوري، سجل طيف الامتصاص للمزيج والطول الموجي الأعظم لكل عقار في المزيج والذي استخدم لاحقا لإنجاز البحث.

Standard curve for drugs

2-8-2: السلسلة القياسية للعقاقير

تم تحضير سلسلة عيارية لكل واحد من العقاقير ضمن مدى من (0.1-80) مايكروغرام/مل كلا على حدة. تم مزج كل تركيزين متساويين للعقارين الداخليين في المزيج الثنائي، وقيس الامتصاص عند الطول الموجي الأعظم للعقارين، القياس تم مقابل المحلول الصوري لتحديد مدى التراكيز الخاضع لقانون لامبرت-بير.

Effects of exclusions

2-8-3: تأثير السواغات الدوائية

تم دراسة تأثير بعض السواغات (المضافات) (PVP، لاكتوز، النشأ، ستريت المغنسيوم) بتركيز اكثر من عشرة اضعاف المادة الفعالة حيث تم حساب وزن السواغات من خلال معدل وزن الحبة لكل عقار تجاري ووزن المادة الفعالة ويضاف هذا الوزن الى تراكيز معلومة من المادة القياسية لكل عقار وحسب نوع المزيج المحضر. يقاس الامتصاص عند الاطوال الموجية العظمى للعقاقير مقابل المحلول الصوري.

Repeatability of method**4-8-2: تكرارية الطريقة**

تم تحضير محلول عياري لمزيج الاسبرين مع الكودائين بتركيز (5 مايكروغرام/مل) لكل دواء في المزيج ضمن مدى المنحنى القياسي للمزيج، وقيس الامتصاص عشر مرات لهذا المزيج عند الطول الموجي الأعظم للأسبرين 238 نانومتر، وعند طول الكودائين 278 نانومتر، وسجلت قيم الامتصاص للعقاقير في المزيج.

Accuracy and precision of method**5-8-2: دقة الطريقة وضبطها**

تمت الدراسة باختيار ثلاثة تراكيز مختلفة لكل عقار ولكل واحد من الامزجة الثلاثة للعقاقير ضمن حدود منحنى المعايرة وهي (8, 5, 2 مايكروغرام/مل) وثلاثة تكرارات لكل منها، وتم اختبار ضبط الطريقة من خلال " النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي (RSD)" ودقة الطريقة من خلال حساب "النسبة المئوية للخطأ النسبي" (% RE).

6-8-2: تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص**Effects of drugs in mixture on absorbance**

تم في هذه التجربة تحضير امزجة قياسية ثنائية تحتوي على العقاقير بنفس التراكيز، حيث حضر لكل عقار قياسي التراكيز التالية (15, 20, 30 مايكروغرام/مل) ضمن المزيج، وبالمقابل حضرت نفس التراكيز (15, 20, 30 مايكروغرام/مل) لكل واحد من العقاقير منفردا، وقيس الامتصاص لكل عقار عند الطول الموجي الخاص به مقابل المحلول الصوري.

2-8-7: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للاسبرين والكودائين**Method apply on standard mixture of aspirin and codeine**

حضرت ثلاثة تراكيز للاسبرين (12 , 9 , 7 مايكروغرام/مل) وحضرت ثلاثة تراكيز للكودائين (8 , 11 , 7 مايكروغرام/مل) ضمن المزيج، وتم قياس الامتصاص لكل مزيج عند الطول الموجي الأعظم للعقار.

2-8-8: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للاسبرين والكودائين**Apply on pharmaceutical of aspirin and codeine**

تم استخدام المستحضرات الصيدلانية الثلاثة للاسبرين (SDI, Bayar) (Wockhardt UK)، حيث حضرت المحاليل كما في الفقرة 2-7-8 وتم اضافة العقار القياسي الكودائين بثلاثة تراكيز (8 , 10 , 5 مايكروغرام/مل) الى المستحضرات الصيدلانية للاسبرين وقيس الامتصاص له عند الطول الموجي الأعظم لكل عقار.

2-8-9: تطبيق على مزيج قياسي للايبوبروفين والكافانين**Method apply on standard mixture of Ibuprofen and caffeine**

حضرت ثلاثة تراكيز للايبوبروفين (12 , 9 , 7 مايكروغرام/مل) وحضرت ثلاثة تراكيز للكافانين (8 , 11 , 7 مايكروغرام/مل) ضمن المزيج، وتم قياس الامتصاص لكل مزيج عند الطول الموجي الأعظم لكل عقار.

2-8-10: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافانين**Apply on pharmaceutical of Ibuprofen and caffeine**

تم اخذ ما يقارب وزن القرص الواحد للايبوبروفين والكافانين التجاري لشركة (Julphar, Meheco, Algesic, Panadolextra) بمعدل وزن

(0.5794, 0.5698, 0.6099, 0.5228,) غم على التوالي ونقل الى دورق حجمي سعة 500 مللتر واضيف الى كل دورق 300 مللتر من المذيب. نقل المحلول المحضر الى " حمام مائي للأموح فوق الصوتية ". تم ترشيح المحلول باستخدام ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم اكمال الحجم في قنينة حجمية الى العلامة باستخدام المذيب نفسه، للحصول على تراكيز معلومة من المستحضرات المستخدمة. تم اضافة العقار القياسي الكافئين لمحلول المستحضرات الصيدلانية للايبوبروفين وقيس الامتصاص له عند الطول الموجي الأعظم للايبوبروفين (223 نانومتر) و للكافئين (272 نانومتر). كما تم اضافة العقار القياسي للايبوبروفين لمحلول المستحضرات الصيدلانية للكافئين وقيس الامتصاص له عند الطول الموجي الأعظم للايبوبروفين (223 نانومتر) و للكافئين (272 نانومتر)، مقابل المحلول الصوري.

2-8-11: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للباراسيتامول والكودائين

Method apply on standard mixture of paracetamol and codeine

حضرت ثلاثة تراكيز للباراسيتامول (12 , 9 , 7 مايكروغرام/مل) وحضرت ثلاثة تراكيز للكودائين (8 , 11 , 7 مايكروغرام/مل) ضمن المزيج، وتم قياس الامتصاص لكل مزيج عند الطول الموجي الأعظم للباراسيتامول (243 نانومتر) و للكودائين (278 نانومتر).

2-8-12: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للباراسيتامول والكودائين

Apply on pharmaceutical of paracetamol and codeine

المستحضرات الصيدلانية للباراسيتامول والكودائين في المستحضرات التجارية (Algesic , Co-codamol) محاليلها محضرة في الفقرة 2-7-6 و 2-7-10 والحاوية على تراكيز 325 مايكروغرام/مل باراسيتامول و 10 مايكروغرام/مل

كودائين بالنسبة لمستحضر Algesic و 500 مايكروغرام/مل من الباراسيتامول و 8 مايكروغرام/مل من الكودائين بالنسبة لمستحضر Co-codamol وقيس الامتصاص له عند الطول الموجي الأعظم للباراسيتامول (243 نانومتر) و للكودائين (278 نانومتر) مقابل المحلول الصوري.

9-2: طريقة المزيج المتعدد المكونات Multi component -Mixtures method

1-9-2: تحضير مزيج قياسي للعقاقير

Preparation of standard drugs mixture

مكون هذا المزيج من وزن كلي للعقاقير القياسية الخمس مقداره 1 غم مذاب في المذيب المستخدم، بقنينة حجمية سعة 1000 مل وان الوزن المستخدم من كل عقار موضح في الجدول (3-23). وتم تخفيف المحلول المحضر عشرة مرات 1:10 وقيس الامتصاص لهذا المزيج المخفف عند الاطوال الموجية العظمى للعقاقير الخمسة، الجدول (3-24).

2-9-2: السلسلة القياسية للعقاقير Standard curve for drugs

تم تحضير سلسلة تراكيز للعقاقير المستخدمة بالتمديد بالمذيب للمزيج القياسي الاول الحاوي على المكونات الخمسة، حيث تم تحضير السلسلة القياسية بمدى تركيز من (0.39-39 مايكروغرام/ مل) للباراسيتامول، ومدى تراكيز (0.57-28.5 مايكروغرام/ مل) للاسبرين ومدى (0.5-25 مايكروغرام/ مل) للايوبروفين، ومدى (1.2-30 مايكروغرام/ مل) للكودائين ومدى (0.12-10 مايكروغرام/ مل) للكافائين وحضرت ايضا سلاسل عيارية للعقاقير منفردة بنفس مدى التركيز المحضر في المزيج وقيس الامتصاص لكل سلسلة عقار في المزيج مقابل العقار منفردا عند الطول الموجي الخاص به، مقابل المحلول الصوري.

2-9-3: دقة الطريقة وضبطها Accuracy and precision of method

تمت الدراسة باختيار اربع تراكيز مختلفة لكل واحد من العقاقير الخمسة ضمن حدود منحني المعايرة الخاص به وثلاثة تكرارات لكل منها، وتم اختبار ضبط الطريقة من خلال "النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي (%RSD)" ودقة الطريقة من خلال حساب "النسبة المئوية للخطأ النسبي" (% RE).

2-9-4: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للعقاقير**Apply method on standard drugs mixture**

تم تحضير مزيج من الادوية القياسية بوزن كلي مقداره (1 غم)، مذاب في قنينة حجمية سعة 1000 مل بالمذيب وتم قياس الأمتصاصات عند الاطوال الموجية العظمى.

2-9-5: التطبيق على مستحضرات تجارية**Application on commercial preparations****First commercial mixture****- المزيج التجاري الاول**

تم تحضير مزيج من الادوية التجارية بوزن كلي مقداره (0.04 غم)، مذاب في قنينة حجمية سعة 100 مل بالمذيب، وان صافي الوزن الكلي للمواد الفعالة بدون مضافات في هذا المزيج هو 0.0268 غم. تم قياس الأمتصاصات عند الاطوال الموجية العظمى.

Second commercial mixture**- المزيج التجاري الثاني**

تم تحضير مزيج من الادوية التجارية بوزن كلي مقداره (0.04 غم)، مذاب في قنينة حجمية سعة 100 مل بالمذيب، وان صافي الوزن الكلي للمواد الفعالة بدون

مضافات في هذا المزيج هو 0.0326 غم. تم قياس الأمتصاصات عند الاطوال الموجية العظمى.

2-9-6: تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاصية

Effects of drugs in mixture on absorbance

تم في هذه التجربة تحضير ثلاثة تراكيز مختلفة لكل واحد من العقاقير الموجودة بالمزيج القياسي، وبالمقابل تم تحضير ثلاثة تراكيز مناظرة من العقار نفسه منفردا وقيست الأمتصاصات لكلا السلسلتين المنفردة وفي المزيج القياسي عند الطول الموجي الأعظم للعقار والطول الموجي الأعظم لبقية العقاقير مقابل المحلول الصوري.

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

Results and discussions

3- النتائج والمناقشة

قدرت العقاقير قيد الدراسة بثلاث طرائق طيفية مختلفة هي الطريقة المباشرة حيث قدر كل دواء لوحده بمطيافية امتصاص الأشعة فوق البنفسجية. اما الطريقة الثانية فهي التقدير بطريقة الامزجة حيث تم تحضير ثلاثة محاليل (امزجة) يحتوي كل مزيج على عقارين تم اختيار العقاقير ضمن المزيج بالاعتماد على الفرق في قيم الطول الموجي للامتصاص الأعظم للعقاقير. والطريقة الثالثة هي طريقة المزيج المتعدد بتحضير مزيج واحد يحتوي على كل العقاقير الخمسة ويقدر كل عقار في المزيج مع وجود العقاقير الاخرى.

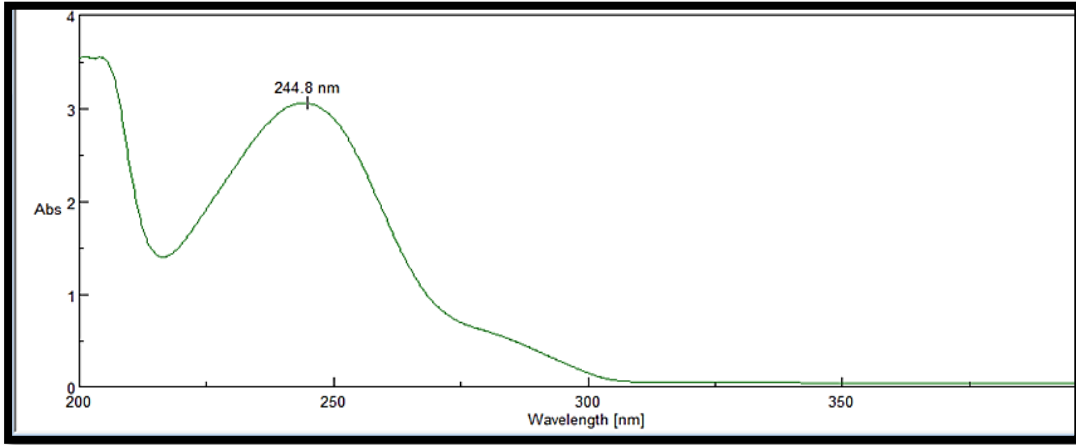
Direct determination method

1-3: الطريقة المباشرة للتقدير

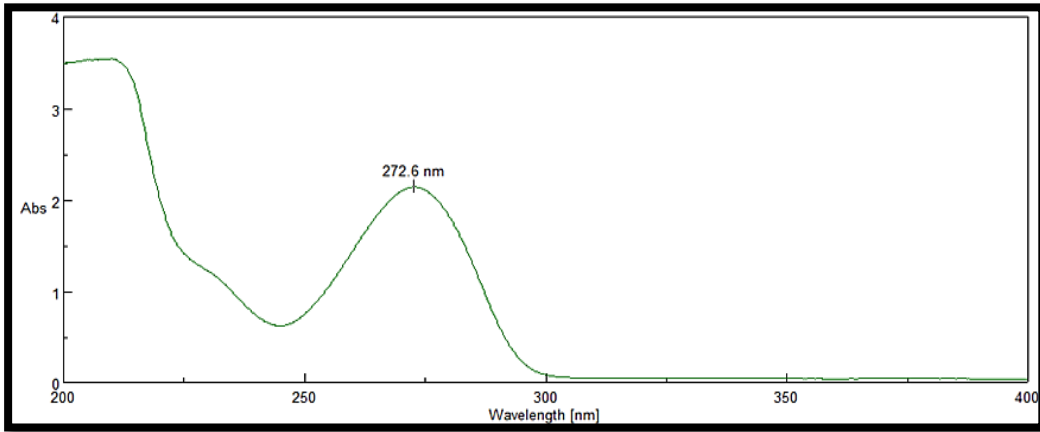
Absorption spectra of Drugs

1-1-3: اطياف الامتصاص للعقاقير

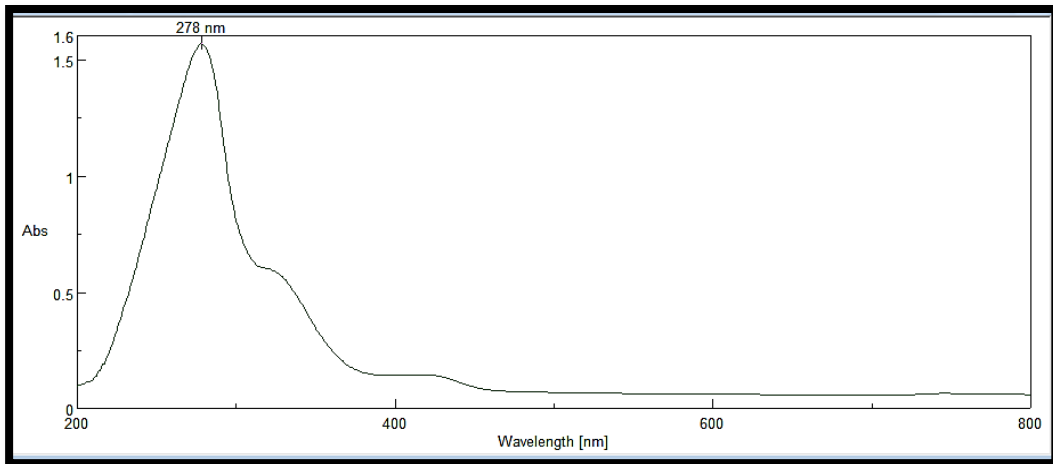
سجل طيف الامتصاص للعقاقير الخمسة (الباراسيتامول، الكافئين، الكودائين، الايبوبروفين والاسبرين) حسب طريقة العمل والظروف التشغيلية المذكورة في الفقرة (1-7-2). وحضر محلول لكل عقار يحتوي على تركيز معلوم من المادة القياسية للعقار والمذابة في المذيب المكون من مزيج (ماء: اسيتونترايل) بنسب حجمية (10:90). الأشكال (1-3-3 - 5-3) توضح الاطياف التي تم الحصول عليها للعقاقير القياسية الخمسة، حيث اعطت قمم امتصاص عظمى عند الاطوال الموجية (244.8 نانومتر) للباراسيتامول، (272.6 نانومتر) للكافئين، (278 نانومتر) للكودائين، (220.6 نانومتر) للايبوبروفين، (238 نانومتر) للأسبرين، وجميع هذه الاطياف تم الحصول عليها بالقياس مقابل المحلول الصوري.



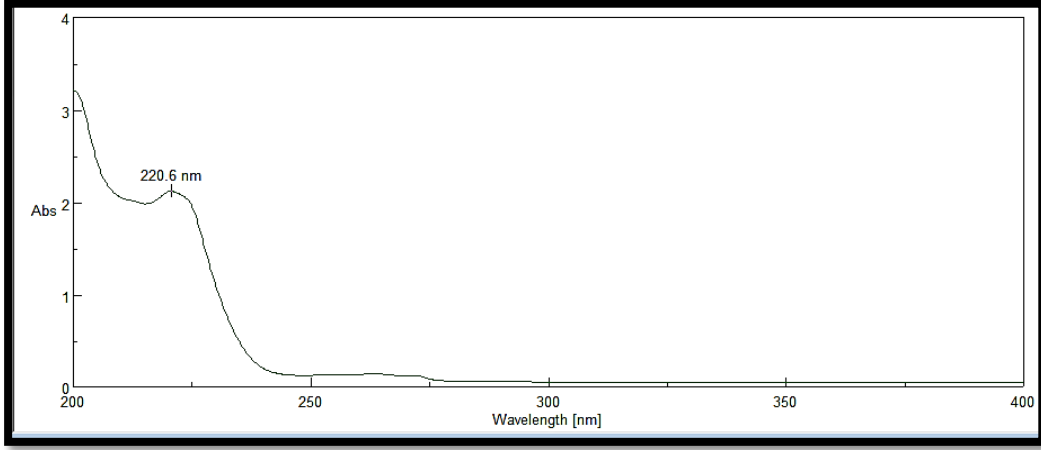
شكل (1-3): طيف الامتصاص لعقار الباراسيتامول.



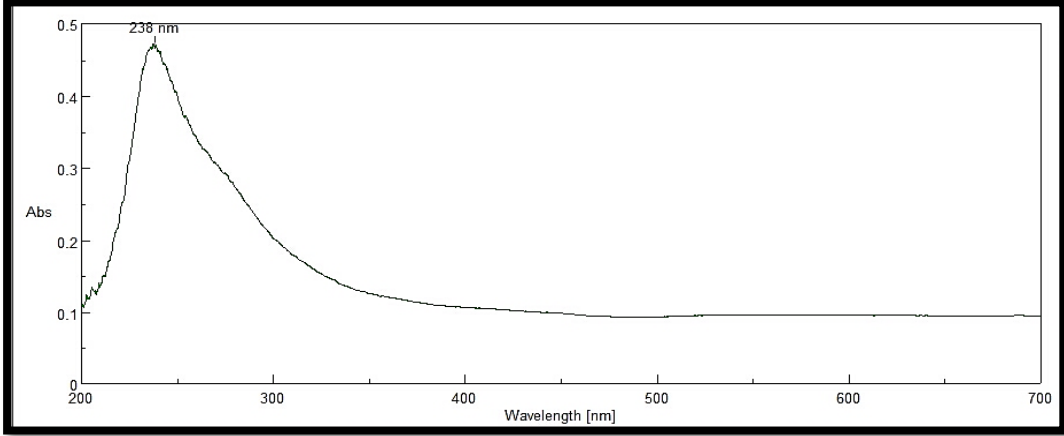
شكل (2-3): طيف الامتصاص لعقار الكافاين.



شكل (3-3): طيف الامتصاص لعقار الكوداين.



شكل (3-4): طيف الامتصاص لعقار الايبوبروفين.



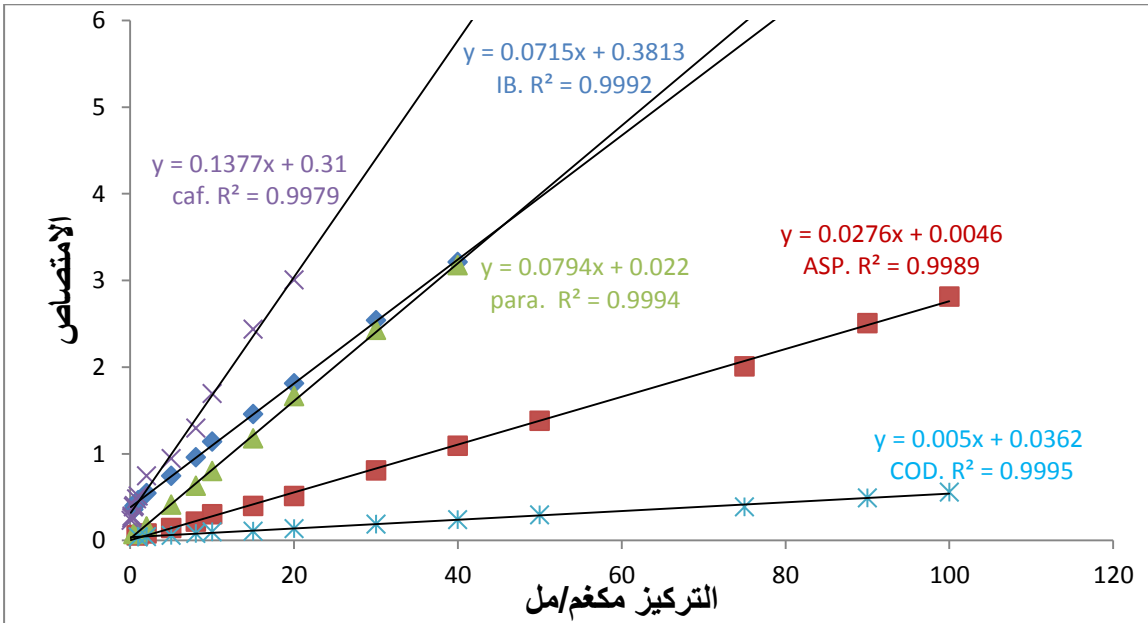
شكل (3-5): طيف الامتصاص لعقار الأسبرين.

Standard curve for drugs

2-1-3: السلسلة القياسية للعقاقير

تم اجراء هذه الدراسة على وفق طريقة العمل في الفقرة (2-7-2) لغرض إعداد منحنيات المعايرة القياسية لتقدير العقاقير قيد الدراسة، حضرت خمس سلاسل من المحاليل تراوحت تراكيزها بين (0.1-100 مكغم/مل) لكل عقار، وقيس الامتصاص لكل تركيز عند الطول الموجي الأعظم للعقار، الباراسيتامول قيس عند الطول الموجي الأعظم (244.8 نانومتر)، والكافئين عند الطول (272.6 نانومتر)، والكودائين عند الطول الموجي (278 نانومتر)، والايبوبروفين عند (220.6 نانومتر) والأسبرين عند الطول الموجي (238 نانومتر)، مقابل المحلول الصوري، المنحنى

القياسي للعقاقير تم الحصول عليه من رسم قيم الامتصاص المسجلة مقابل التركيز المعلوم. شكل (6-3) يبين منحنيات المعايرة أذ وجد ان مدى التراكيز الذي يطبع قانون لامبرت-بيير هو (0.4-40 مكغم/مل) للباراسيتامول، (0.2-20 مكغم/مل) للكافئين، (1-100 مكغم/مل) للكودائين، (0.4-40 مكغم/مل) للايبوبروفين، (0.5-100 مكغم/مل) للأسبرين حيث لوحظ حصول انحراف عن الخط المستقيم عند تجاوز هذه التراكيز. كانت قيم R^2 المستحصلة هي (0.9994, 0.9979, 0.9995, 0.9992, 0.9989) للأسبرين، الايبوبروفين، الكودائين، الكافئين و الباراسيتامول والذي يشير الى وجود علاقة قوية بين الامتصاصية والتركيز المقاس للعقاقير ضمن المدى الخطي. الجدول(3-1) يوضح قيم الاحصائيات التحليلية المستحصلة للمنحنيات القياسية.



شكل (6-3) منحنى المعايرة للعقاقير قيد الدراسة

جدول رقم (1-3): القيم الاحصائيات التحليلية المستحصلة

Statistical Parameters	Value				
	PCM	ASP	IB	COD	CAF
Linear equation	y = 0.0794 [X] + 0.022	y=0.0276 [X] + 0.0046	y=0.0715 [X] + 0.381	y=0.00[X] + 0.0362	y=0.1377 [X] + 0.31
Slope	0.0794	0.0276	0.0715	0.005	0.1377
Intercept	0.022	0.0046	0.3813	0.0362	0.31
Determination coefficient "R ² "	0.9994	0.9989	0.9992	0.9995	0.9979
Percentage linearity (R ² %)	99.94	99.89	99.92	99.95	99.79
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9994	0.9995	0.9997	0.9989
Intercept standard error	0.0104	0.0122	0.0103	0.0042	0.0293
Intercept standard deviation	0.0360	0.0458	0.0358	0.0152	0.1058
R.S.D	0.2888	0.2664	0.2877	0.2763	0.2769
LOD µg/mL	0.05	0.06	0.05	0.09	0.01
LOQ µg/mL	0.16	0.20	0.16	0.30	0.03
Linearity range µg/mL	0.4-40	0.5-100	0.4-40	1-100	0.2-20
Molar Absorptivity L. mol. ⁻¹ . Cm ⁻¹	1.198 x 10 ⁴	5.070 x 10 ³	1.656 x 10 ⁴	3.364 x 10 ³	2.919 x 10 ⁴
Calculated (t) values	129.03 >> 2.179	104.28 >> 2.145	111.69 >> 2.179	148.02 >> 2.160	68.97 >> 2.179
$t_{cal.} = \frac{t/r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$					

3-1-3: دقة الطريقة وضبطها Method accuracy and precision

نفذت هذه الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في (2-7-3) لغرض معرفة الدقة والضبط للطريقة المقترحة. تم تلخيص النتائج التي تم الحصول عليها بالجدول (2-3)

والتي تبين بوضوح أن الطريقة المقترحة ذات ضبط ودقة عاليين. يعبر عن الضبط بدلالة "النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي" الذي كانت قيمه اقل من الواحد، وكذلك بالنسبة الى الدقة التي عبر عنها "بالنسبة المئوية للخطأ النسبي" والتي تراوحت ما بين (0-4.20) والاسترجاعية المئوية تراوحت من (98.66 - 104.20) للعقارات القياسية المستخدمة في الدراسة. وكان معدل الاسترجاع لثلاثة تراكيز قياسية لكل عقار هي (102.88%) للايوبروفين و قيمة انحراف قياسي نسبي (1.27)، (102.20%) للأسبرين وقيمة انحراف قياسي نسبي (2.95%)، (100.05%) للباراسيتامول وقيمة انحراف قياسي نسبي (1.33)، (99.95%) للكافئين وقيمة انحراف قياسي نسبي (0.27)، واسترجاعية (100.17%) للكودائين وقيمة انحراف قياسي نسبي (0.52).

جدول رقم (2-3): دقة الطريقة وضبطها

Ibuprofen µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
3	3.05	101.66	Mean = 102.88 S.D. = 1.27	-1.66	0.15
5	5.21	104.20		-4.20	0.13
10	10.28	102.80		-2.80	0.12
Aspirin µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
3	3.12	104.00	Mean = 102.20 S.D. = 2.95	-4.00	0.20
5	5.19	103.80		-3.80	0.14
10	9.88	98.80		1.20	0.11
Paracetamol µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
3	2.96	98.66	Mean = 100.05 S.D. = 1.33	1.34	0.17
5	5.01	100.2		0.20	0.08
10	10.13	101.3		-1.30	0.12
Caffeine µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
3	2.99	99.66	Mean = 99.95	0.34	0.10

5	5.00	100.0	S.D. = 0.27	0	0.01
10	10.02	100.2		-0.2	0.09
Codeine µg/mL		% Recovery	Mean = 100.17	% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
3	3.01	100.33	S.D. = 0.52	-0.33	0.06
5	5.03	100.6		-0.60	0.10
10	9.96	99.60		0.40	0.11

Effect of Excipients

4-1-3: تأثير السواغات الدوائية

اجريت الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في (2-7-4) لغرض تحديد اثر وجود السواغات على تقدير المادة الفعالة للعقارات. وقد بينت النتائج المستحصلة والملخصة في الجدول (3-3) بأنه لا تأثير لها على دقة الطريقة عند وجودها بتراكيز مرتفعة تصل الى حد اكثر من عشرة اضعاف تركيز العقار. تراوحت نسب الاسترجاعية للعقاقير بين (98.9 – 100.6).

جدول رقم (3-3): تأثير السواغات المضافة.

Excipients added (µg.mL ⁻¹)	Drugs		% Recovery
	Paracetamol µg/mL		
Paracetamol	Taken	Found	
62.9	10	10.06	100.6
77.8		9.97	99.97
61		9.89	98.9
Caffeine	Caffeine µg/mL		% Recovery
	Taken	Found	
75.6	10	10.04	100.4
142		9.95	99.5
Codeine	Codeine µg/mL		% Recovery
	Taken	Found	
142	10	10.02	100.2
45		9.98	99.8
Ibuprofen	Ibuprofen µg/mL		% Recovery
	Taken	Found	
135	10	10.03	100.3

124		9.96	99.6
96		9.97	99.7
Aspirin	Aspirin $\mu\text{g/mL}$		% Recovery
	Taken	Found	
30	10	10.06	100.6
56		9.94	99.4
24		9.95	99.5

Repeatability Of Method

5-1-3: تكرارية الطريقة

تم اجراء هذه الدراسة على وفق طريقة العمل المذكورة في (5-7-2) لغرض تحديد تكرارية القياس ومدى دقة قراءة جهاز الأشعة فوق البنفسجية المستخدم في هذه الدراسة. والنتائج التحليلية المستحصلة ملخصة في الجدول (4-3) والتي بينت ان الطريقة ذات تكرارية قياس عالية حيث كانت قيمة S.D (0.00036) و قيمة الخطأ النسبي S.E (0.00011)، و %R.S.D (0.0871).

جدول رقم (4-3): تكرارية الطريقة

Read No.	Absorbance	S.D	S.E	%R.S.D
1	0.4135	0.00036	0.00011	0.0871
2	0.4134			
3	0.4134			
4	0.4132			
5	0.4134			
6	0.4133			
7	0.4135			
8	0.4130			
9	0.4134			
10	0.4135			

3-1-6: التطبيق على مستحضرات تجارية

Application on commercial preparations

اجري هذا التطبيق بحسب الطرائق المذكورة في (2-7-6) - (2-7-10) لغرض تقدير العقاقير الخمسة قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المطورة. طبقت الطريقة على اثنا عشر نموذج تجاري ومن شركات مختلفة وتحتوي على العقاقير قيد الدراسة بشكل منفرد او مع ادوية اخرى وبكميات مختلفة. وقد بينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-5) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. و تم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (% R.S.D) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع العقاقير، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (98.90 – 102.53). ويبين الجدول اسم العقار والشركات المصنعة له و النتائج التي تم الحصول عليها والتي تظهر كفاءة ونجاح الطريقة المقترحة في تقدير العقاقير الخمسة في مستحضراتها الصيدلانية.

جدول رقم (3-5): تقدير العقاقير في العينات الدوائية

Ibuprofen	Label Claim	Mean amount	% recovery	R.S.D
Company	mg/ tab.	found mg/tab.		n = 3
Ajanta	400	397.04	99.26	0.113
Julphar	400	398.92	99.73	0.116
Mean			99.49	0.114
Aspirin	Label Claim	Mean amount	%recovery	R.S.D
Company	mg/ tab.	found mg/tab.		n = 3
SDI	100	102.53	102.53	0.108
Wockhardt	300	298.52	99.53	0.118
Bayer	81	81.24	100.3	0.105
Meam			100.78	0.110

Paracetamol Company	Label Claim mg/ tab.	Mean amount found mg/tab.	% recovery	R.S.D n = 3
Troge	500	498.85	99.77	0.116
SDI	500	494.50	98.90	0.120
Meheco	500	500.50	100.10	0.117
Mean			99.59	0.117
Caffeine Sample	Label Claim mg/ tab.	Mean amount found mg/tab.	% recovery	R.S.D n = 3
Panadol extra	65	64.61	99.40	0.105
Algesic SDI	50	50.56	101.12	0.101
Mean			100.26	0.103
Codeine Sample	Label Claim mg/ tab.	Mean amount found mg/tab.	%recovery	R.S.D n = 3
Algesic SDI	10	10.15	101.5	0.098
Co-codamol	8	7.98	99.75	0.076
Meam			100.62	0.087

Binary mixtures method

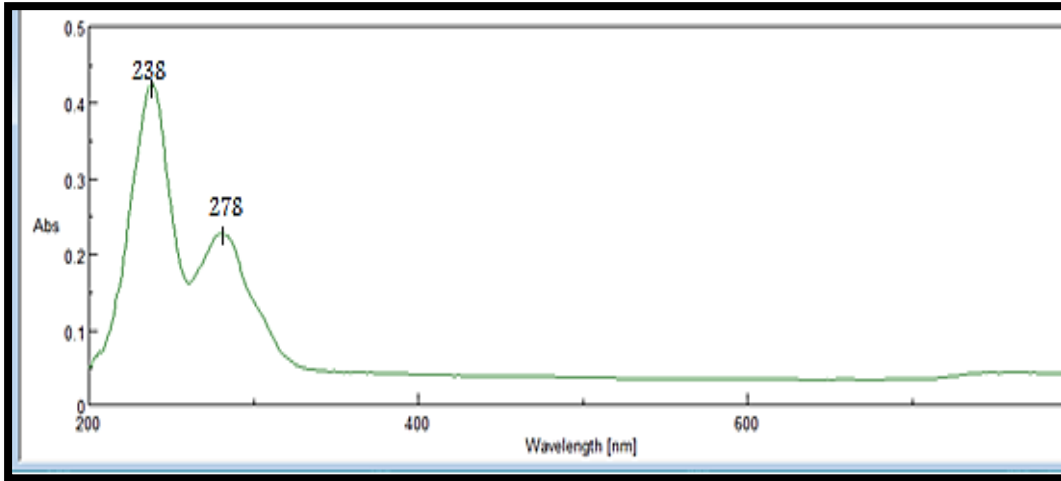
2-3: طريقة الامزجة الثنائية

وبحسب ما هو موضح في الفقرة (2-8) تضمنت هذه الطريقة تحضير ثلاثة انواع من الامزجة للمواد قيد الدراسة هي: المزيج الاول (الأسبرين مع الكودائين)، المزيج الثاني (ايبوبروفين مع كافائين) والمزيج الثالث (باراسيتامول مع كودائين).

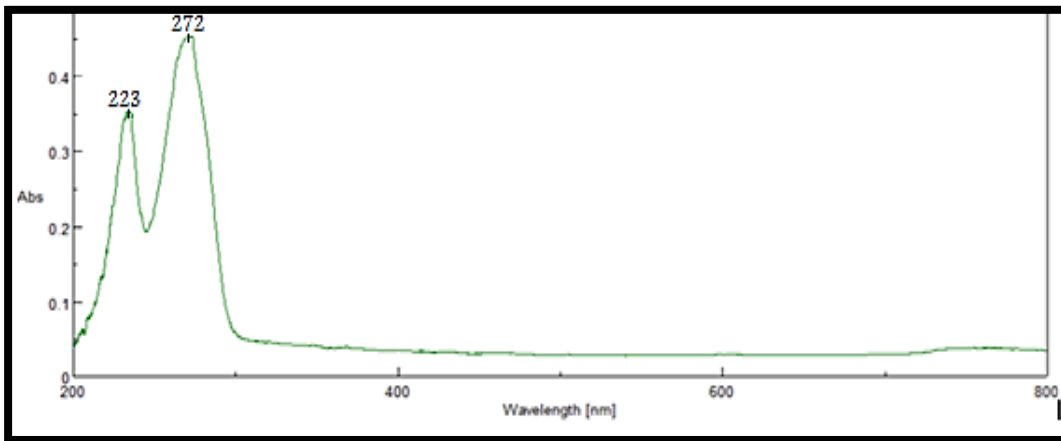
1-2-3: اطياف الامتصاص للأمزجة Absorption Spectra for mixtures

تم تسجيل طيف الامتصاص للأمزجة الثلاثة للعقاقير حسب طريقة العمل والظروف التشغيلية المذكورة في الفقرة (2-8-1). حيث حضر محلول لكل مزيج ثنائي يحتوي على تركيز معلوم من المادة القياسية للعقارين المذابين في المذيب المكون من مزيج (ماء :اسيتونترايل) بنسب حجمية (10:90). الأشكال (3-7-3-9) توضح الاطياف التي تم الحصول عليها للأمزجة الثنائية الثلاثة للعقاقير

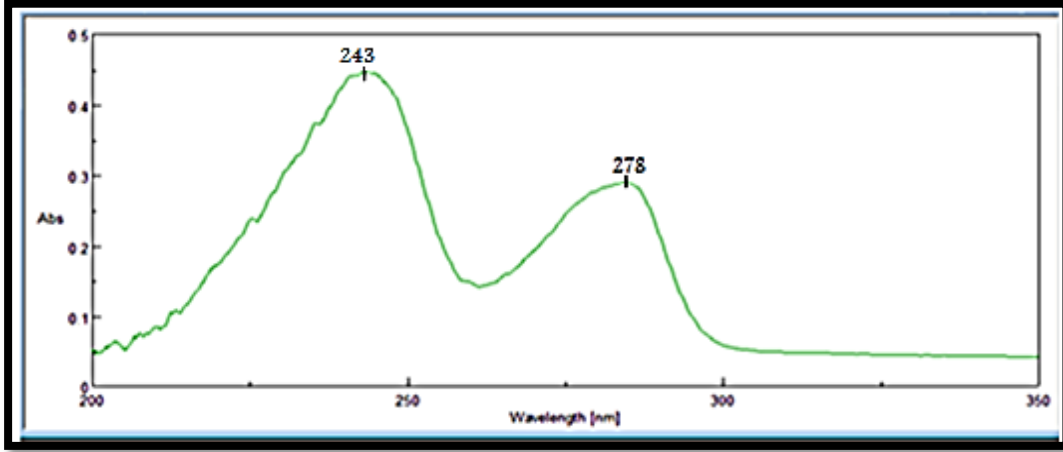
القياسية، حيث اعطى المزيج الاول قمم امتصاص عند الاطوال الموجية (278,238 نانومتر) للأسبرين والكودائين، واعطى المزيج الثاني قمم عند (272,223 نانومتر) للايوبروفين والكافاين، واعطى المزيج الثالث قمم عند (278,243 نانومتر) للباراسيتامول والكودائين وجميع هذه الاطياف تم الحصول عليها بالقياس مقابل المحلول الصوري. وأطياف الامتصاص التي تم الحصول عليها اعطت قمم امتصاص عظمى واضحة ومتباعدة بشكل جيد بحيث تكون نسبة التداخل بين الامتصاصات قليلة جدا وكما هو واضح في النتائج اللاحقة التي تم الحصول عليها خلال عملية تقدير العقاقير.



شكل (3-7): طيف الامتصاص لمزيج الأسبرين مع الكودائين



شكل (3-8): طيف الامتصاص لمزيج الايوبروفين مع الكافاين



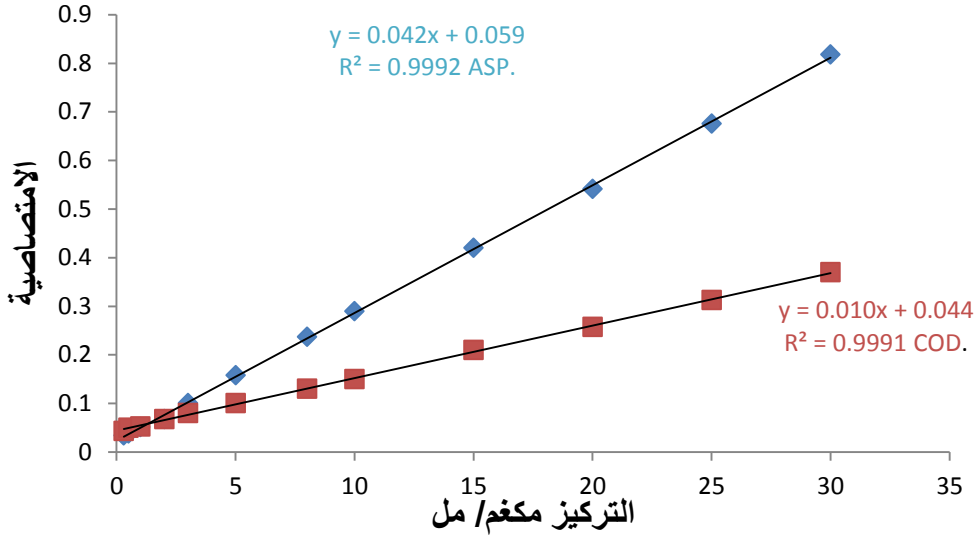
شكل (9-3): طيف الامتصاص لمزيج الباراسيتامول مع الكودائين

Standard curve for drugs

2-2-3: السلسلة القياسية للعقاقير

تم اجراء هذه الدراسة على وفق طريقة العمل في الفقرة (2-8-2) لغرض إعداد منحنيات المعايرة القياسية لتقدير الامزجة الثنائية للعقاقير قيد الدراسة، تم تحضير سلسلة عيارية لكل واحد من العقاقير ضمن مدى من (0.1 - 80 مايكروغرام/مل) كلا على حدة. وتم مزج كل تركيزين متساويين للعقارين الداخليين في المزيج الثنائي، وقيس الامتصاص عند الطول الموجي الأعظم للعقارين، القياس تم مقابل المحلول الصوري لتحديد مدى التراكيز الخاضع لقانون لامبرت- بير، أذ قيس الامتصاص للمزيج الاول (أسبرين، كودائين) عند الاطوال الموجية (278,238 نانومتر)، والمزيج الثاني (ايوبروفين، كافائين) عند الاطوال الموجية (272,223 نانومتر)، والمزيج الثالث عند الاطوال الموجية (278,243 نانومتر). المنحنى القياسي للعقاقير تم الحصول عليه من رسم قيم الامتصاص المسجلة مقابل التركيز المعلوم. الأشكال (12-3-10-3) تبين منحنيات المعايرة حيث وجد ان مدى التراكيز الذي يطيع قانون لامبرت- بير للمزيج الاول و الثاني والثالث هو (0.3-30 مكغم/ مل)، حيث لوحظ حصول انحراف عن الخطية عند تجاوز هذه التراكيز. وكانت قيم R^2 المستحصلة هي (0.9992, 0.9993) للأسبرين و الكودائين على التوالي (0.9992, 0.9994) للإيوبروفين والكافائين على التوالي، (0.9993, 0.9995) للباراسيتامول،

والكودائين على التوالي، والذي يشير الى وجود علاقة قوية بين الامتصاصية والتركيز المقاس للعقاقير ضمن المدى الخطي. الجداول (8-3-6-3) توضح القيم الاحصائية التحليلية المستحصلة للمنحنيات القياسية للأدوية ضمن المزيج والنتائج للدواء وحده بالمدى نفسه من التراكيز.

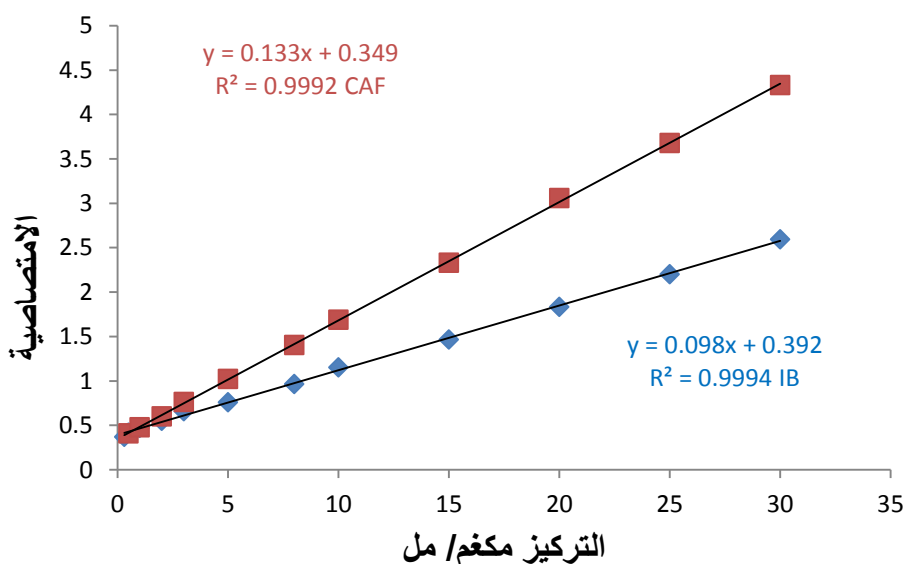


شكل (10-3): منحنى المعايرة القياسي لمزيج الأسبرين مع الكودائين.

جدول رقم (6-3): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للأسبرين والكودائين

Statistical Parameters	Value			
	Aspirin		Codeine	
	Drug in mix.	Drug only	Drug in mix.	Drug only
Linear equation	y=0.042 [X]+0.059	y=0.025 [X]+0.029	y=0.010 [X]+0.044	y=0.011 [X]+0.036
Slope	0.042	0.025	0.010	0.011
Intercept	0.059	0.029	0.044	0.036
Determination coefficient "R ² "	0.9992	0.9991	0.9991	0.9993
Percentage linearity (R ² %)	99.92	99.91	99.91	99.93
Correlation coefficient (r)	0.9995	0.9995	0.9995	0.9996
Intercept standard error	0.00198	0.00283	0.00115	0.001841
Intercept	0.00689	0.00896	0.00399	0.005208

standard deviation				
"R.S.D."	2.41	3.36	2.62	3.21
"LOD" µg/mL	0.07	0.05	0.1	0.09
LOQ" " µg/mL	0.23	0.16	0.33	0.27
Linearity range µg/mL	0.3 – 30	0.5 – 30	0.3 – 30	1 – 30
Molar Absorptivity L. mol. ⁻¹ . Cm ⁻¹	4.91*10 ³	4.84*10 ³	3.69*10 ³	3.67*10 ³
Calculated (t) values $t_{cal.} = \frac{t/r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	111.76 >>> 2.18	94.23 >>> 2.23	105.3 >>> 2.18	65.58 >>> 2.31

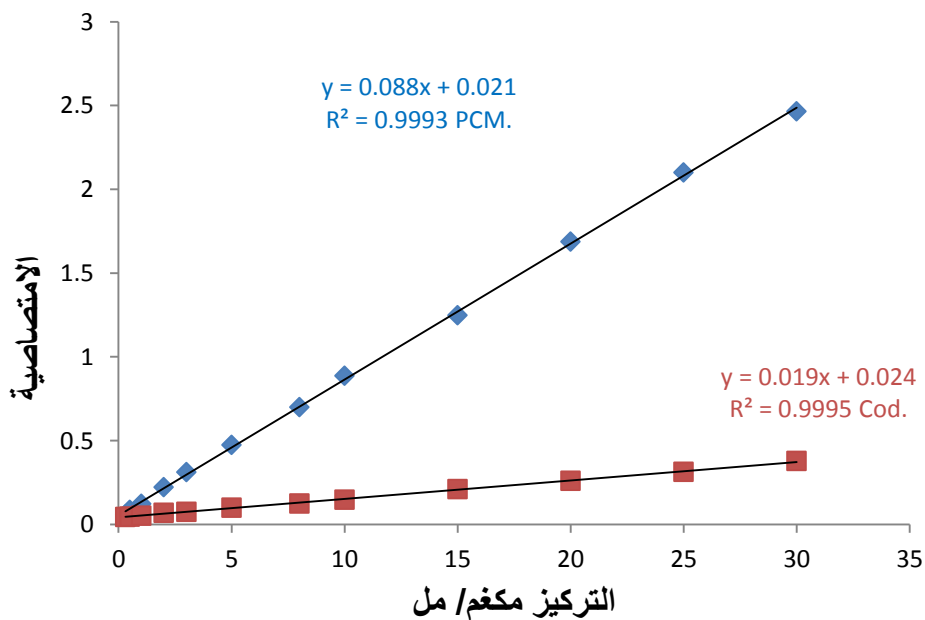


شكل (3-11): منحنى المعايرة القياسي لمزيج الايبوبروفين مع الكافاين

جدول رقم(3-7): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للايبوبروفين والكافاين

Statistical Parameters	Value			
	Ibuprofen		Caffeine	
	Drug in mix.	Drug only	Drug in mix.	Drug only
Linear equation	y=0.098 [X]+0.392	y=0.072 [X]+0.385	y=0.133 [X]+0.349	y=0.133 [X]+0.315
Slope	0.098	0.072	0.133	0.133
Intercept	0.392	0.385	0.349	0.315
Determination coefficient "R ² "	0.9994	0.9992	0.9992	0.9993

Percentage linearity ($R^2\%$)	99.94	99.92	99.92	99.93
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9995	0.9995	0.9996
Intercept standard error	0.00836	0.00821	0.01059	0.00866
Intercept standard deviation	0.028976	0.02596	0.03669	0.02598
R.S.D.	1.72	2.47	3.27	2.09
LOD $\mu\text{g/mL}$	0.06	0.04	0.02	0.01
LOQ $\mu\text{g/mL}$	0.2	0.13	0.06	0.03
Linearity range $\mu\text{g/mL}$	0.3 – 30	0.5 – 30	0.3 – 30	0.5 – 20
Molar Absorptivity $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$	$2.979 \cdot 10^4$	$1.748 \cdot 10^4$	$1.6679 \cdot 10^4$	$2.9216 \cdot 10^4$
Calculated (t) values $t_{\text{cal.}} = \frac{t/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	129.07 >>> 2.18	99.96 >>> 2.23	111.76 >>> 2.18	99.96 >>> 2.26



شكل (3-12): منحنى المعايرة القياسي لمزيج الباراسيتامول مع الكودائين

جدول رقم(3-8): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للباراسيتامول والكودائين

Statistical Parameters	Value			
	Paracetamol		Codeine	
	Drug in mix.	Drug only	Drug in mix.	Drug only
Linear equation	y=0.088 [X]+0.021	y=0.080 [X]+0.010	y=0.019 [X]+0.024	y=0.011 [X]+0.036
Slope	0.088	0.080	0.019	0.011
Intercept	0.021	0.010	0.024	0.036
Determination coefficient "R ² "	0.9993	0.9992	0.9995	0.9996
Percentage linearity (R ² %)	99.93	99.92	99.95	99.96
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9995	0.9997	0.9997
Intercept standard error	0.007237	0.011060	0.00157	0.00184
Intercept standard deviation	0.02507	0.03318	0.005462	0.005208
R.S.D.	2.901	3.978	3.584	3.21
LOD µg/mL	0.07	0.04	0.12	0.09
LOQ µg/mL	0.22	0.13	0.40	0.30
Linearity range µg/mL	0.3 – 30	0.5 – 30	0.3 – 30	1 – 30
Molar Absorptivity L. mol. ⁻¹ . Cm ⁻¹	1.2427*10 ⁴	1.224*10 ⁴	0.3778*10 ⁴	0.367*10 ⁴
Calculated (t) values $t_{cal.} = \frac{r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	119.51 >>> 2.18	93.51 >>> 2.26	141.38 >>> 2.18	122.44 >>> 2.31

Effects of Excipients

3-2-3: تأثير السواغات الدوائية

لأجل التأكد من انتقائية الطريقة لغرض تطبيقها في التحليلات الروتينية للمستحضرات الصيدلانية، درس تأثير بعض السواغات الشائع دخولها في تركيبة بعض المستحضرات الصيدلانية. اذ تم إضافة زيادة من هذه السواغات (PVP، لاكتوز، النشأ، ستريت المغنسيوم) 100 مكغم/ مل إلى 10 مكغم/ مل كل مزيج من

الامزجة بنسب تصل الى عشرة اضعاف، وتبين عدم وجود تداخل ملحوظ لهذه المواد مع المزيج وكانت الاسترجاعية من (98.9-100.23) ونسبة خطأ (1.10 – 0.01) للعقاقير قيد الدراسة. الجدول (9-3) يوضح النتائج.

جدول رقم (9-3): تأثير السواغات في تقدير الادوية ضمن المزيج

Mix. No.	Found		% Error		% Recovery	
	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD
First mix	10.02	10.01	-0.20	-0.01	100.20	100.10
	10.01	9.91	-0.10	0.90	100.10	99.10
Second mix	10.01	9.91	-0.10	0.90	100.10	99.10
	9.89	9.97	1.10	0.30	98.90	99.70
Third mix	9.89	9.97	1.10	0.30	98.90	99.70
	9.89	9.97	1.10	0.30	98.90	99.70

Repeatability of method

4-2-3: تكرارية الطريقة

تم اجراء هذه الدراسة على وفق طريقة العمل المذكورة في (7-8-2) لغرض تحديد تكرارية القياس ومدى دقة قراءة جهاز الأشعة فوق البنفسجية المستخدم في هذه الدراسة. والنتائج التحليلية المستحصلة ملخصة في الجدول (10-3) والتي بينت ان الطريقة ذات تكرارية قياس عالية حيث كانت قيمة S.D (0.00031) و قيمة الخطأ النسبي S.E (0.00009)، و R.S.D % (0.2005) للأسبرين، و قيمة S.D (0.00036) والخطأ النسبي S.E (0.00011)، و R.S.D % (0.3665) للكودائين. حيث قيس الامتصاص عشر مرات عند كل طول موجي للمزيج، عند الطول الموجي للأسبرين 238 نانومتر و 278 نانومتر للكودائين، وكانت الامتصاصات متطابقة تقريبا مما يدل على تكرارية عالية ودقة قياس للجهاز، ودقة النتائج التحليلية لهذه الطريقة.

جدول رقم (3-10): تكرارية القياس لمزيج الأسبرين مع الكودائين

No.	Absorbance		S.D		S.E		%R.S.D	
	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD
1	0.1577	0.1002	0.0003	0.0004	0.0001	0.0001	0.2005	0.3665
2	0.1578	0.1000						
3	0.1577	0.1002						
4	0.1575	0.1002						
5	0.1576	0.1001						
6	0.1577	0.1000						
7	0.1575	0.0998						
8	0.1574	0.1001						
9	0.1575	0.0999						
10	0.1576	0.1002						

3-2-5: دقة الطريقة وضبطها للمزيج الاول

Accuracy and precision of method for first mixture

نفذت هذه الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في (2-8-5) لغرض معرفة الدقة والضبط للطريقة المقترحة والمطبقة على المزيج الاول. وتم تلخيص النتائج التي تم الحصول عليها بالجدول (3-11) والتي تبين بوضوح أن الطريقة المقترحة ذات ضبط ودقة عاليين. ويعبر عن الضبط بدلالة "النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي" الذي كانت قيمه اقل من الواحد، وكذلك بالنسبة الى الدقة التي عبر عنها " بالنسبة المئوية للخطأ النسبي " والتي تراوحت ما بين (0.63 - 0) والاسترجاعية المئوية تراوحت من (99.00 - 100.63) للعقاقير القياسية المستخدمة في الدراسة. وكان معدل الاسترجاع لثلاثة تراكيز قياسية لكل عقار هي (100.13%) للأسبرين و قيمة انحراف قياسي نسبي (0.41) و (99.81%) للكودائين وقيمة انحراف قياسي نسبي (0.03%).

جدول رقم (3-11): دقة الطريقة وضبطها للمزيج الاول (أسبرين و كودائين)

Aspirin µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	2.01	100.50	Mean = 100.13 S.D. = 0.41	-0.50	0.101
5	5.00	100.00		0	0.009
8	7.99	99.88		0.12	0.112
Codeine µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	1.98	99.00	Mean = 99.81 S.D. = 0.03	1.00	0.103
5	4.99	99.80		0.20	0.014
8	8.05	100.63		-0.63	0.107

6-2-3: تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص

Effects of drugs in mixture on absorbance

طبقت هذه الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في الفقرة (2-8-6) لغرض معرفة مدى تأثير العقاقير في المزيج ببعضها ، وتم تلخيص نتائج تأثير امتصاصات العقاقير بالجدول (3-12) الذي يوضح الفرق بالامتصاص للعقار في المزيج وامتصاصية الدواء لوحده حيث تراوحت نسبة الفرق بين (0.77 – 2.17). الجدول (3-13) التي توضح النسب المئوية للتأثير. فبالنسبة للمزيج الاول المكون من الأسبرين والكودائين تبين النتائج ان الأسبرين يؤثر على امتصاص الكودائين في المزيج بنسبة 1.98، والعكس بالنسبة للمزيج الاول فان الكودائين يؤثر بنسبة 0.91 على امتصاص الأسبرين بالمزيج، وللمزيج الثاني الايبوبروفين يؤثر بنسبة 0.77 على الكافائين، والكافائين يؤثر بنسبة 1.74 على الايبوبروفين بالمزيج، اما المزيج الثالث فان الباراسيتامول يؤثر بنسبة 1.17 على الكودائين، وبالمقابل فان الكودائين يؤثر بنسبة 2.17 على الباراسيتامول في المزيج الثالث، والمقصود بتأثير العقاقير

على بعضها بعضا هو من ناحية زيادة الامتصاص ومدى تأثيرها على دقة النتائج المستحصلة. وأن النتائج المستحصلة تبين ان التأثير الحاصل من الادوية على بعضها في المزيج هو ضمن النسب المسموحة.

جدول رقم (3-12): الفرق بالامتصاصات للعقاقير بالأمزجة

MIX.	Drugs	Conc. µg/mL	Abs. in mixture	Drug abs.	Difference	% diff.	% Mean
1	COD	15	0.2101	0.2067	0.0034	1.64	Mean = 0.91 S.D. =0.84
		20	0.2576	0.2564	0.0012	0.47	
		30	0.3701	0.3678	0.0023	0.63	
	ASP	15	0.4199	0.4102	0.0097	2.63	Mean = 1.98 S.D. =0.91
		20	0.5414	0.5324	0.009	1.69	
		30	0.8176	0.8067	0.011	1.35	
2	IB	10	1.1512	1.1421	0.0091	0.79	Mean = 0.77 S.D. =0.33
		15	1.4655	1.4584	0.0071	0.48	
		20	1.8331	1.8142	0.0189	1.04	
	CAF	10	1.6897	1.6435	0.0462	2.81	Mean = 1.74 S.D. =1.24
		15	2.3302	2.3133	0.0169	0.73	
		20	3.0568	3.0064	0.0504	1.68	
3	COD	15	0.2113	0.2067	0.0046	2.23	Mean = 2.17 S.D. =0.96
		20	0.2598	0.2564	0.0034	1.33	
		30	0.3786	0.3678	0.0108	2.94	
	PCM	15	1.2488	1.2231	0.0257	2.10	Mean = 1.71 S.D. =0.46
		20	1.6879	1.6631	0.0248	1.49	
		30	2.4657	2.4286	0.0371	1.53	

جدول رقم (3-13): النسب المئوية لتأثر العقاقير ببعضها

Drugs	PCM%	ASP%	IB%	COD%	CAF%
PCM	XXX	XXX	XXX	2.17	XXX
ASP	XXX	XXX	XXX	0.91	XXX
IB	XXX	XXX	XXX	XXX	1.74
COD	1.71	1.98	XXX	XXX	XXX
CAF	XXX	XXX	0.77	XXX	XXX

3-2-7: : تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للأسبرين والكودائين

Method apply on standard mixture of aspirin and codeine

تم اجراء هذا التطبيق بحسب الطرائق المذكورة في (2-8-7)، في امزجة قياسية محضرة، لغرض تقدير العقاقير القياسية في المزيج المحضر عندما تكون تراكيز المواد الداخلة في المزيج مختلفة او متساوية وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-14) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على العقارين، وقد طبقت الطريقة على ثلاثة امزجة محضرة. وتم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على الامزجة باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (% R.S.D) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع الامزجة، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في الامزجة المحضرة بين (98.09 – 100.43).

جدول رقم (3-14): تقدير العقاقير القياسية (المزيج الاول)

Mix. No.	St. drug µg/mL		Mean amount found µg/mL		% recovery		R.S.D n = 3	
	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD
1	12	8	11.89	8.02	99.08	100.25	0.101	0.112
2	9	11	8.98	10.79	99.77	98.09	0.107	0.104
3	7	7	7.03	6.95	100.43	99.28	0.101	0.099

3-2-8: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للأسبرين والكودائين

Apply on pharmaceutical of aspirin and codeine

تم اجراء هذا التطبيق بحسب الطرائق المذكورة في (2-8-8) لغرض تقدير العقاقير قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المطورة. طبقت الطريقة على ثلاثة نماذج تجارية ومن شركات مختلفة وتحتوي على عقار الأسبرين قيد الدراسة بشكل منفرد وقمنا بإضافة الكودائين اليه بتركيز معلوم. لعدم امكانية الحصول على مستحضر يحتوي على هذا المزيج تجارياً، وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-15) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. وتم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (%R.S.D) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع العقاقير، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (98.90 – 102.20). ويبين الجدول اسم العقار والشركات المصنعة له والنتائج التي تم الحصول عليها والتي تظهر كفاءة ونجاح الطريقة المقترحة في تقدير العقاقير في المستحضر الصيدلانية.

جدول رقم (3-15): تقدير العقاقير (المزيج الاول) في العينات الدوائية

Aspirin company	Label Claim mg/ tab.		Mean amount found mg/ tab.		% recovery		R.S.D n = 3	
	ASP	COD added	ASP	COD	ASP	COD	ASP	COD
SDI	100	8	99.36	7.96	99.36	99.50	0.243	0.102
Wockhardt	300	10	297.55	9.89	99.18	98.90	0.335	0.109
Bayer	81	5	80.96	5.01	99.51	100.20	0.104	0.089

9-2-3: دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثاني

Accuracy and precision of method for second mixture

نفذت هذه الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في (2-8-5) لغرض معرفة الدقة والضبط للطريقة المقترحة والمطبقة على المزيج الثاني. وتم تلخيص النتائج التي تم الحصول عليها بالجدول (3-16) والتي تبين بوضوح أن الطريقة المقترحة ذات ضبط ودقة عاليين. ويعبر عن الضبط بدلالة "النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي" الذي كانت قيمه اقل من الواحد، وكذلك بالنسبة للدقة التي عبر عنها "بالنسبة المئوية للخطأ النسبي" والتي تراوحت ما بين (0.20 – 0.60) والنسبة المئوية للاسترجاع تراوحت من (99.40 – 100.50) للعقاقير القياسية المستخدمة في الدراسة. كان معدل الاسترجاع لثلاثة تراكيز قياسية لكل عقار هي (100.72%) للايبوبروفين و قيمة انحراف قياسي نسبي (1.77)، (100.90%) للكافئين وقيمة انحراف قياسي نسبي (2.42%).

جدول رقم(3-16): دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثاني (الايوبروفين مع الكافئين)

Ibuprofen µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	2.01	100.50	Mean =	-0.50	0.53
5	4.97	99.40	100.72	0.60	1.03
8	8.18	102.25	S.D. = 1.77	-2.25	1.12
Caffeine µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	2.06	103.00	Mean =	-3.00	0.19
5	5.01	100.2	100.90	-0.20	0.61
8	7.96	99.50	S.D. = 2.42	0.50	1.09

10-2-3: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للايبوبروفين والكافاين

Method apply on standard mixture of Ibuprofen and caffeine

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطرائق المذكورة في(2-8-9)، في امزجة قياسية محضرة للايبوبروفين والكافاين، لغرض تقدير العقاقير القياسية في المزيج المحضر عندما تكون تراكيز المواد الداخلة في المزيج مختلفة او متساوية بينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-17) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على العقارين، وقد طبقت الطريقة على ثلاثة امزجة محضرة، تم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على الامزجة باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (R.S.D %) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع الامزجة، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في الامزجة المحضرة بين (98.73 – 101.00).

جدول رقم (3-17): تقدير العقاقير القياسية (المزيج الثاني)

Mix. No.	St. drug $\mu\text{g/mL}$		Mean amount found $\mu\text{g/mL}$		% recovery		R.S.D n = 3	
	IB	CAF	IB	CAF	IB	CAF	IB	CAF
1	12	8	12.06	7.94	100.50	99.25	0.115	0.102
2	9	11	8.99	10.86	99.88	98.73	0.126	0.123
3	7	7	6.97	7.07	99.57	101.00	0.118	0.114

11-2-3: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافاين

Apply on pharmaceutical of ibuprofen and caffeine

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطرائق المذكورة في(2-8-10) لغرض تقدير العقاقير في المزيج قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المطورة.

طبقت الطريقة على اربعة نماذج تجارية ومن شركات مختلفة وتحتوي على عقار الايبوبروفين قيد الدراسة بشكل منفرد وقمنا بإضافة الكافئين اليه بتركيز معلوم، ونماذج دوائية اخرى تحتوي على كافئين في تركيبها (Algesic, Panadol extra) وتم اضافة الايبوبروفين اليها. لعدم امكانية الحصول على مستحضر يحتوي هذا المزيج تجاريا، وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-18) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. وتم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (% R.S.D) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع العقاقير، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (97.98- 100.38). ويبين الجدول اسم العقار والشركات المصنعة له و النتائج التي تم الحصول عليها والتي تظهر كفاءة ونجاح الطريقة المقترحة في تقدير العقاقير في المستحضرات الصيدلانية.

جدول رقم (3-18): تقدير العقاقير (المزيج الثاني) في العينات الدوائية

Drugs	Label Claim mg/ tab.		Mean amount found mg/ tab.		% recovery		R.S.D n = 3	
	IB	CAF	IB	CAF	IB	CAF	IB	CAF
Ibuprofen- Ajanta	400	65	395.12	64.68	98.78	99.50	0.203	0.152
Ibuprofen- Julphar	400	50	391.92	49.45	97.98	98.90	0.135	0.116
Algesic-SDI	8	50	8.03	49.34	100.38	98.67	0.121	0.315
Extra Panadol- POZO	10	65	9.87	64.36	98.70	99.01	0.143	0.261
Mean					98.96	99.02	0.150	0.211

12-2-3: دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثالث

Accuracy and precision of method for third mixture

نفذت هذه الدراسة حسب طريقة العمل المذكورة في (2-8-5) لغرض معرفة الدقة والضبط للطريقة المقترحة والمطبقة على المزيج الثالث. تم تلخيص النتائج التي تم الحصول عليها بالجدول (3-19) والتي تبين بوضوح أن الطريقة المقترحة ذات ضبط ودقة عالية. يعبر عن الضبط بدلالة "النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي" الذي كانت قيمه اقل من الواحد، وكذلك بالنسبة للدقة التي عبر عنها "بالنسبة المئوية للخطأ النسبي" والتي تراوحت ما بين (0.50 – 2.50) والنسبة المئوية للاسترجاع تراوحت من (97.50 - 101.50) للعقاقير القياسية المستخدمة في الدراسة. كان معدل الاسترجاع لثلاثة تراكيز قياسية لكل عقار هي (99.04%) للباراسيتامول و قيمة انحراف قياسي نسبي (2.26%)، (100.53%) للكودائين وقيمة انحراف قياسي نسبي (1.19%).

جدول رقم (3-19): دقة الطريقة وضبطها (للمزيج الثالث) الباراسيتامول مع الكودائين

Paracetamol mg/l		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	1.95	97.50	Mean = 99.04 S.D. = 2.26	2.50	1.07
5	5.05	101.00		-1.00	0.88
8	7.89	98.63		1.37	1.12
Codeine mg/l		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
2	2.03	101.50	Mean = 100.53 S.D. = 1.19	-1.50	1.16
5	5.03	100.6		-0.60	0.75
8	7.96	99.50		0.50	0.51

13-2-3: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للباراسيتامول والكودائين

Method apply on standard mixture of paracetamol and codeine

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطرائق المذكورة في (2-8-11)، في امزجة قياسية محضرة للباراسيتامول والكودائين، لغرض تقدير العقاقير القياسية في المزيج المحضر عندما تكون تراكيز المواد الداخلة في المزيج مختلفة او متساوية وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-20) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير العقارين وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على العقارين، وقد طبقت الطريقة على ثلاثة امزجة محضرة بتراكيز مختلفة، تم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على الامزجة باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (R.S.D %) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع الامزجة، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في الامزجة المحضرة بين (98.29 – 100.71).

جدول رقم (3-20): تقدير العقاقير القياسية (المزيج الثالث)

Mix. No.	St. drug mg/L		Mean amount found mg/L.		% recovery		R.S.D n = 3	
	PCM	COD	PCM	COD	PCM	COD	PCM	COD
1	12	8	11.87	8.02	98.92	100.3	0.234	0.214
2	9	11	8.91	10.85	99.00	98.67	0.146	0.132
3	7	7	7.05	6.88	100.71	98.29	0.112	0.109

14-2-3: تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للباراسيتامول والكودائين

Apply on pharmaceutical of paracetamol and codeine

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطرائق المذكورة في (2-8-11) لغرض تقدير العقاقير قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المستخدمة. طبقت الطريقة

على نموذجين تجاريين من شركتين مختلفتين (Algesic , Co-codamol)، تحتوي على العقاقير قيد الدراسة بشكل منفرد او مع ادوية اخرى وبكميات مختلفة. وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-21) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. وتم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (% R.S.D) والتي كانت قيمه اقل من الواحد لجميع العقاقير، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (98.05 – 102.25). ويبين الجدول اسم العقار والشركات المصنعة له و النتائج التي تم الحصول عليها والتي تظهر كفاءة ونجاح الطريقة المقترحة في تقدير العقاقير في المستحضر الصيدلانية.

جدول رقم (3-21): تقدير العقاقير (المزيج الثالث) في العينات الدوائية

sample company	Label Claim mg/ tab.		Mean amount found mg/ tab.		%recovery		R.S.D n = 3	
	PCM	COD	PCM	COD	PCM	COD	PCM	COD
Algesic SDI	325	10	321	10.07	98.77	100.70	0.426	0.213
Co-codamol Bristol	500	8	490.25	8.18	98.05	102.25	0.657	0.154
Mean					98.41	101.47	0.541	0.183

3-3: طريقة المزيج المتعدد المكونات Multi component – Mixture method

تضمنت هذه الطريقة طريقة المزيج المتعدد المكونات تحضير مزيج واحد يحتوي على العقاقير الخمسة معاً ويتم تقدير كل عقار في المزيج مع وجود العقاقير الأخرى وقد طبقت هذه الطريقة على مزيجين تجاريين.

1-3-3: تحضير مزيج قياسي للعقاقير

Preparation of standard drugs mixture

حضر المزيج القياسي وفق طريقة العمل الموضحة في الفقرة (2-9-1)، وحضر محلول العقاقير بإذابة اوزان مختلفة من العقاقير وبوزن كلي مقداره واحد غرام وكما موضح في الجدول (3-22)، وقد تم اعتماد هذه الاوزان على اساس نسبة وجود هذه العقاقير في المستحضرات التجارية المتوفرة في الاسواق المحلية والتي تمت دراستها في هذا البحث. وتم اذابة الوزن الكلي للعقاقير بالمذيب المستخدم. ان تحضير هذا المزيج القياسي هو لغرض معرفة مقدار اعظم امتصاص لكل عقار في المزيج وبوجود كل العقاقير في المزيج.

جدول (3-22): العقاقير الداخلة في تحضير المزيج القياسي

No.	Drugs	Weight of drugs mg	Conc. µg/ml
1	Paracetamol	390	390
2	Aspirin	285	285
3	Ibuprofen	250	250
4	Codeine	60	60
5	Caffeine	15	15

تم بعد ذلك تخفيف المحلول المحضر عشرة مرات ثم قيس الامتصاص عند الاطوال الموجية العظمى للعقاقير الخمسة الداخلة في المزيج والجدول (23-3) يوضح ذلك. وبينت النتائج ان اعلى امتصاص هو (3.4271) كان لعقار الباراسيتامول، واقل قيمة امتصاص هي (0.1389) كانت لعقار الكودائين.

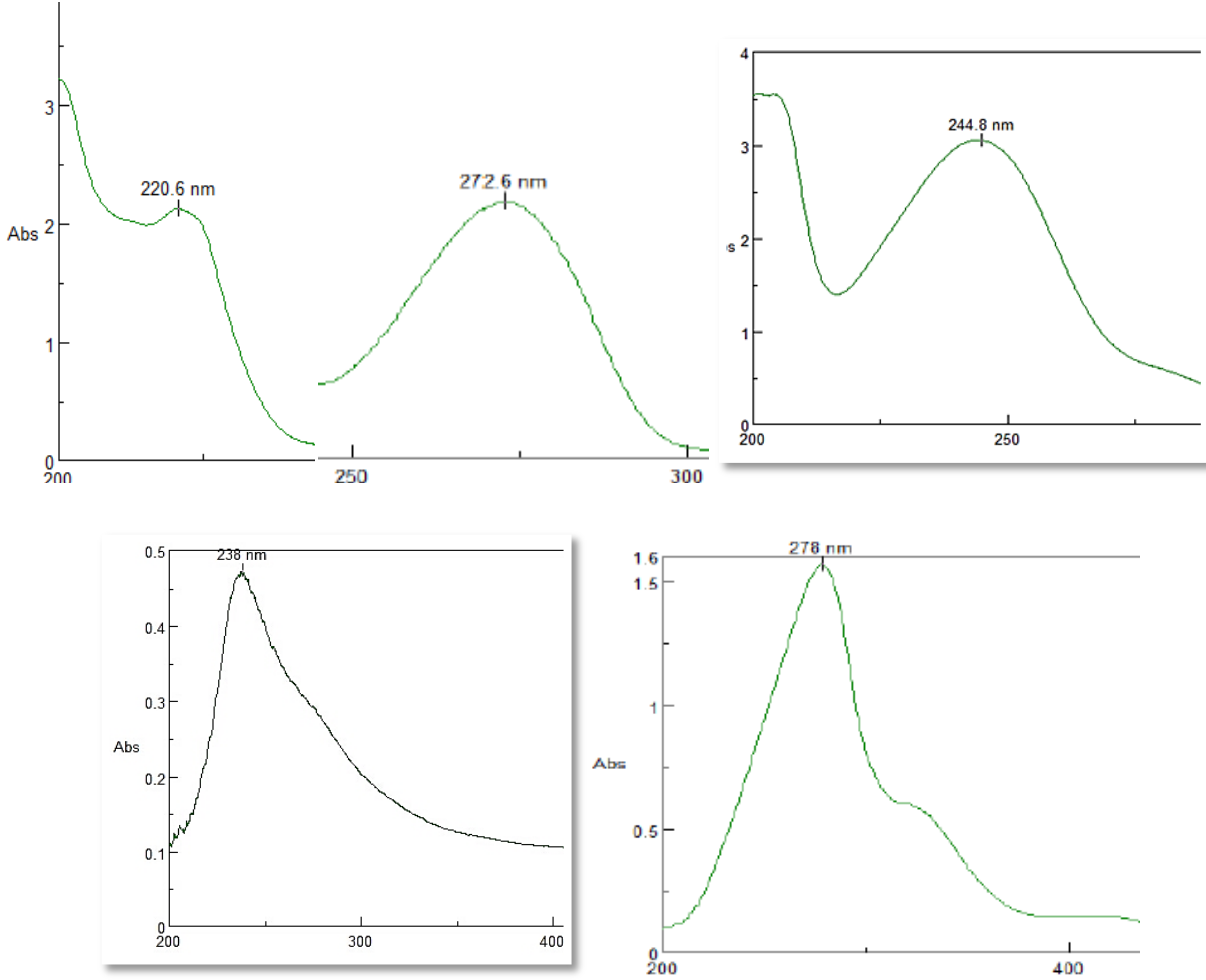
جدول (23-3): قيم الامتصاصية لمحلول مزيج العقاقير

No.	Drugs	Conc. µg/ml	λ_{max} nm	Absorbance
1	PCM	39.0	244.8	3.4271
2	ASP	28.5	238.0	0.9786
3	IB	25.0	220.6	2.3435
4	COD	6.0	278.0	0.1389
5	CAF	1.5	272.6	0.5103

Absorption Spectra

2-3-3: اطياف الامتصاص

بالنسبة لأطياف الامتصاص لهذه الطريقة فقد تم اعتماد الاطوال الموجية للعقاقير والموضحة والمشار اليها في الفقرة (1-1-3)، والمتضمنة الاطوال الموجية الاتية، (244.8 نانومتر) للباراسيتامول، (272.6 نانومتر) للكافائين، (278 نانومتر) للكودائين، (220.6 نانومتر) للايوبروفين، (238 نانومتر) للأسبرين. والشكل (13-3) هو مختصر لأطياف العقاقير الخمسة. حيث لا يمكن الحصول على طيف واحد يعطي القمم العظمى لجميع الادوية بشكل واضح وبدون تداخل.



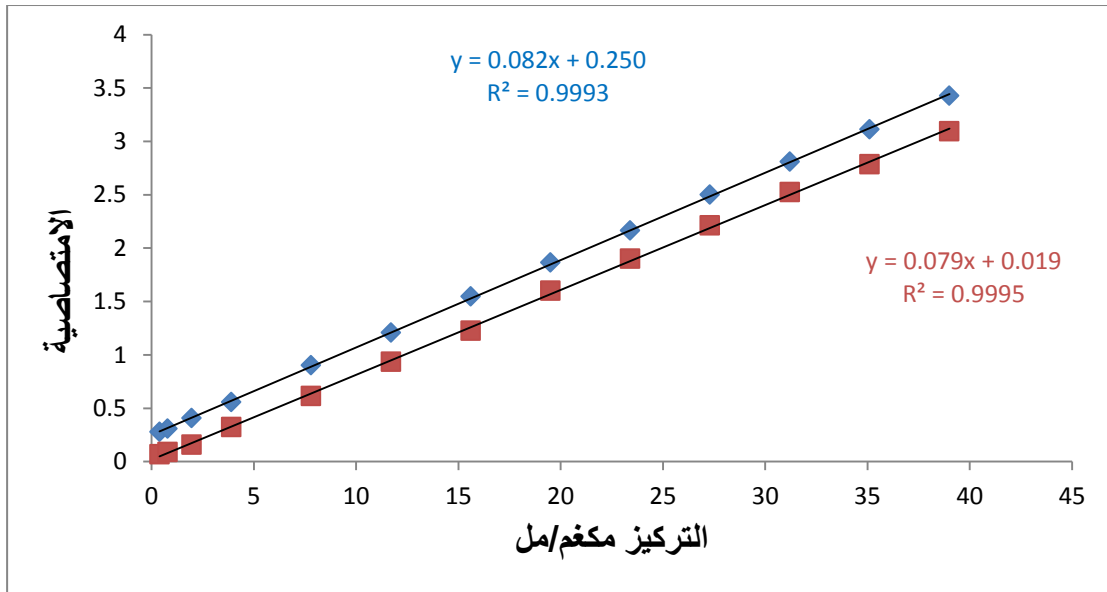
شكل (3-13) : منازرة أطياف العقاقير الخمسة

Standard curve for drugs

3-3-3: السلسلة القياسية للعقاقير

اجريت هذه الدراسة وفق طريقة العمل في الفقرة (2-9-2) لغرض إعداد منحنيات المعايرة القياسية لتقدير العقاقير قيد الدراسة، حضرت خمس سلاسل من محلول المزيج القياسي، ولكل سلسلة عقار محضر من المزيج القياسي الحاوي على خمس عقاقير، حضر بالمقابل سلسلة لها من العقار نفسه والتراكيز نفسها، وقيس الامتصاص لكل تركيز عند الطول الموجي الأعظم للعقار، الباراسيتامول قيس عند الطول الموجي الأعظم (244.8 نانومتر)، والكافئين عند الطول (272.6 نانومتر)، الكودائين عند الطول الموجي (278 نانومتر)، الايبوبروفين عند (220.6 نانومتر) والأسبرين عند الطول الموجي (238 نانومتر)، مقابل المحلول الصوري، المنحنى

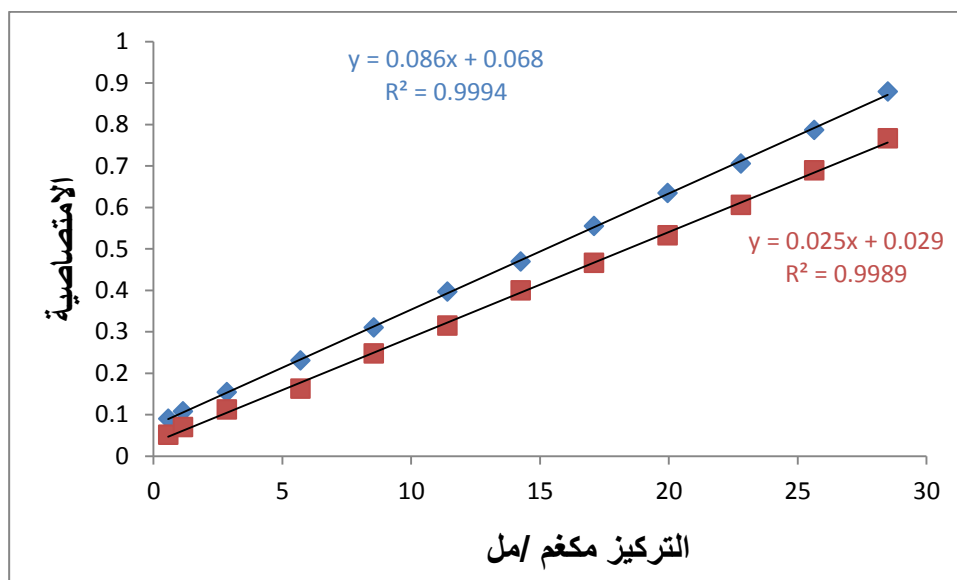
القياسي للعقاقير تم الحصول عليه من رسم قيم الامتصاص المسجلة مقابل التركيز المعلوم. الأشكال (18-3-14-3) تبين منحنيات المعايرة حيث وجد ان مدى التراكيز الذي يطيع قانون لامبرت- بير هو (0.39-39 مايكروغرام/ مل) للباراسيتامول، ومدى تراكيز (0.57-28.5 مايكروغرام/ مل) للأسبرين ومدى (0.5-25 مايكروغرام/ مل) للايوبروفين، ومدى (1.2-30 مايكروغرام/ مل) للكودائين ومدى (0.12-10 مايكروغرام/ مل) للكافئين كما لوحظ حصول انحراف عن الخط المستقيم عند تجاوز هذه التراكيز. كانت قيم R^2 المستحصلة للعقار في المزيج والعقار منفردا على التوالي هي (0.9993, 0.9995) للباراسيتامول، (0.9989, 0.9994) للأسبرين، (0.9989, 0.9996) للايوبروفين، (0.9997, 0.9989) للكافئين، (0.9993, 0.9991) للكودائين، الجداول (28-3-24-3) فهي توضح القيم التحليلية المستحصلة للمنحنيات القياسية.



شكل (14-3): منحنى المعايرة لعقار الباراسيتامول منفردا وفي المزيج

جدول رقم (3-24): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للباراسيتامول

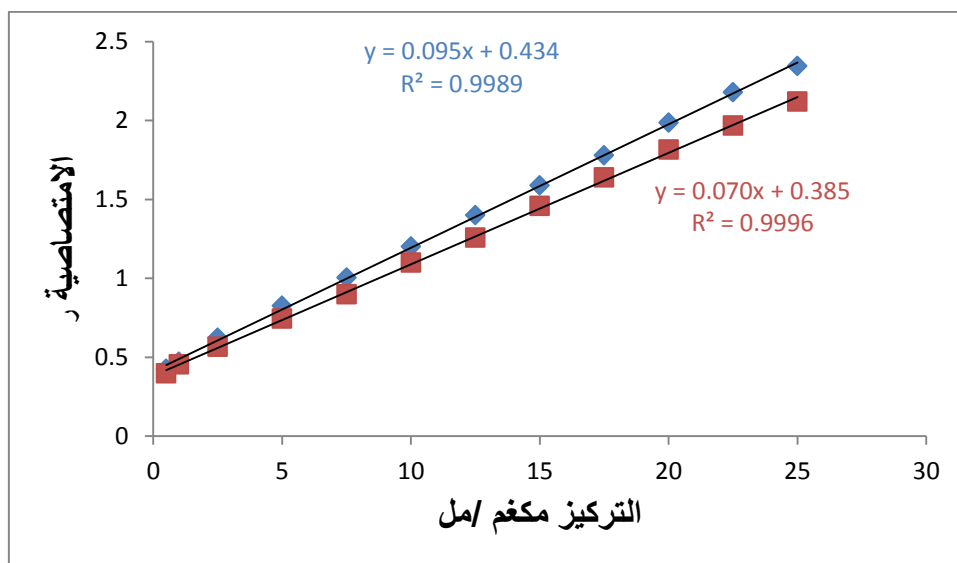
Statistical Parameters	Value	
	PCM in mixture	PCM
Linear equation	$y=0.082[X]+0.250$	$y=0.079[X]+0.019$
Slope	0.082	0.079
Intercept	0.250	0.019
Determination coefficient R^2	0.9993	0.9995
Percentage linearity (R^2 %)	99.93	99.95
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9997
Standard error of intercept	0.0055	0.0108
Standard deviation of intercept	0.0199	0.0389
R.S.D.	1.230	2.88
LOD $\mu\text{g/mL}$	0.24	0.06
LOQ $\mu\text{g/mL}$	0.8	0.2
Linearity range $\mu\text{g/mL}$	0.39 – 39	0.39 – 39
Calculated (t) values $t_{\text{cal.}} = \frac{r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	125.58 >>> 2.16	141.76 >>> 2.16
Molar Absorptivity $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$	$1.3335 \cdot 10^4$	$1.2045 \cdot 10^4$



شكل (3-15): منحنى المعايرة لعقار الأسبرين منفردا وفي المزيج

جدول رقم (3-25): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للأسبرين

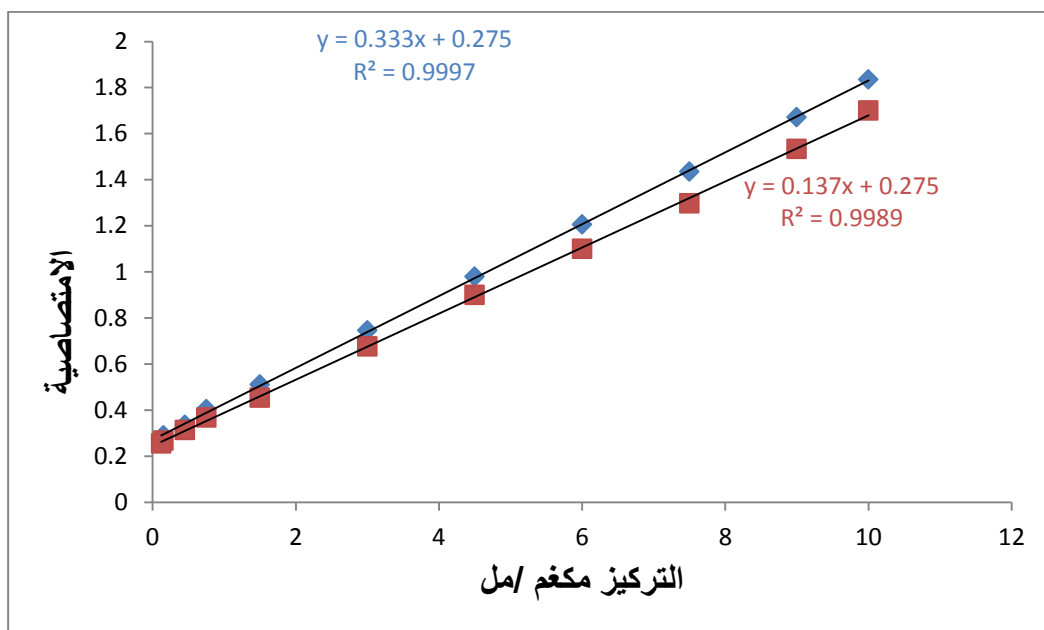
Statistical Parameters	Value	
	ASP in mixture	ASP
Linear equation	$y=0.086[X]+0.068$	$y=0.025[X]+0.029$
Slope	0.086	0.025
Intercept	0.068	0.029
Determination coefficient R^2	0.9994	0.9989
Percentage linearity (R^2 %)	99.94	99.89
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9994
Standard error of intercept	0.0022	0.0041
Standard deviation of intercept	0.0076	0.0141
R.S.D.	1.72	3.79
LOD $\mu\text{g/mL}$	0.16	0.07
LOQ $\mu\text{g/mL}$	0.53	0.23
Linearity range $\mu\text{g/mL}$	0.57 – 28.5	0.57 – 28.5
Calculated (t) values $t_{\text{cal.}} = \frac{r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	95.30 >>> 2.18	158.07 >>> 2.18
Molar Absorptivity $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$	$0.556 \cdot 10^4$	$0.4851 \cdot 10^4$



شكل (3-16): منحنى المعايرة لعقار الايبوبروفين منفردا وفي المزيج

جدول رقم (3-26): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى الايبوبروفين

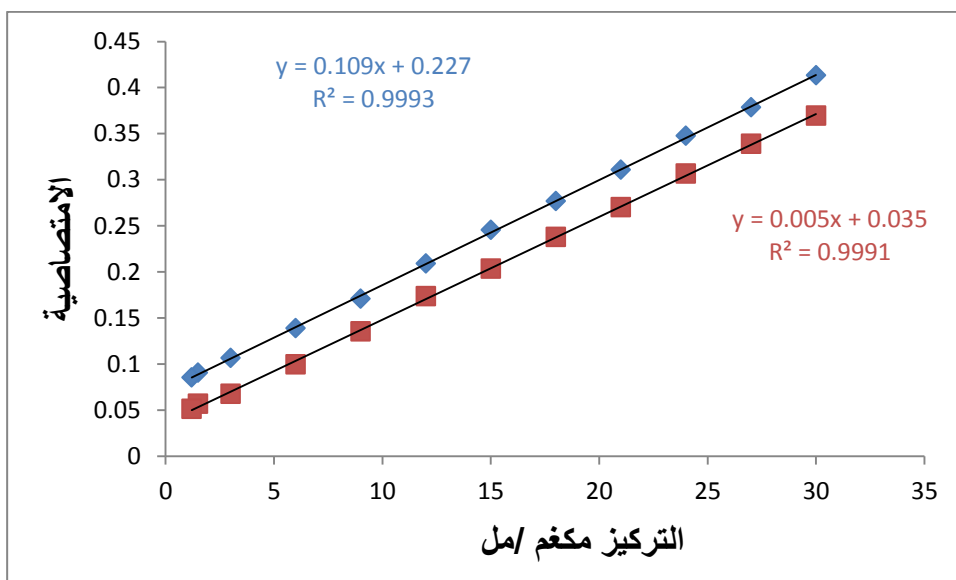
Statistical Parameters	Value	
	IB in mixture	IB
Linear equation	$y=0.095[X]+0.434$	$y=0.070[X]+0.385$
Slope	0.095	0.070
Intercept	0.434	0.385
Determination coefficient R^2	0.9989	0.9996
Percentage linearity (R^2 %)	99.89	99.96
Correlation coefficient (r)	0.9994	0.9997
Standard error of intercept	0.0081	0.0083
Standard deviation of intercept	0.0279	0.0289
R.S.D.	2.12	2.407
LOD $\mu\text{g/mL}$	0.03	0.04
LOQ $\mu\text{g/mL}$	0.10	0.13
Linearity range $\mu\text{g/mL}$	0.5 – 25	0.5 – 25
Calculated (t) values $t_{\text{cal.}} = \frac{r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	95.29 >>> 2.18	158.07 >>> 2.18
Molar Absorptivity $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$	$1.9338 \cdot 10^4$	$1.7481 \cdot 10^4$



شكل (3-17): منحنى المعايرة القياسي لعقار الكافانين منفردا وفي المزيج

جدول رقم (3-27): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للكافانين

Statistical Parameters	Value	
	CAF in mixture	CAF
Linear equation	$y=0.333[X]+0.275$	$y=0.137[X]+0.275$
Slope	0.333	0.137
Intercept	0.275	0.275
Determination coefficient R^2	0.9997	0.9989
Percentage linearity (R^2 %)	99.97	99.89
Correlation coefficient (r)	0.9998	0.9994
Standard error of intercept	0.0038	0.0057
Standard deviation of intercept	0.0128	0.0191
"R.S.D."	1.45	2.36
"LOD" $\mu\text{g/mL}$	0.02	0.01
LOQ" $\mu\text{g/mL}$ "	0.06	0.03
Linearity range $\mu\text{g/mL}$	0.12 – 10	0.12 – 10
Calculated (t) values $t_{\text{cal.}} = \frac{ r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	173.37 >>> 2.25	90.416 >>> 2.25
Molar Absorptivity $\text{L. mol.}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$	$3.597 \cdot 10^4$	$3.333 \cdot 10^4$



شكل (3-18): منحنى المعايرة لعقار الكودائين منفردا وفي المزيج

جدول رقم (3-28): القيم الاحصائية التحليلية لمنحنى المعايرة للكودانين

Statistical Parameters	Value	
	COD in mixture	COD
Linear equation	y=0.109[X]+0.227	0.005[X]+0.035
Slope	0.109	0.005
Intercept	0.227	0.035
Determination coefficient R ²	0.9993	0.9991
Percentage linearity (R ² %)	99.93	99.91
Correlation coefficient (r)	0.9996	0.9995
Standard error of intercept	0.0009	0.0012
Standard deviation of intercept	0.0031	0.0041
R.S.D.	1.34	2.145
LOD µg/mL	0.18	0.10
LOQ µg/mL	0.60	0.33
Linearity range µg/mL	1.2 – 30	1.2 – 30
Calculated (t) values $t_{cal.} = \frac{r/\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	119.734 >>> 2.18	105.35 >>> 2.18
Molar Absorptivity L. mol. ⁻¹ . Cm ⁻¹	0.4122*10 ⁴	0.368*10 ⁴

3-3-4: دقة الطريقة وضبطها Accuracy and precision of method

اجريت هذه الدراسة حسب طريقة العمل المذكورة في (2-9-3) لغرض معرفة الدقة والضبط للطريقة المقترحة. تم تلخيص النتائج التي تم الحصول عليها بالجدول (3-29) والتي تبين بوضوح أن الطريقة المقترحة ذات ضبط ودقة عاليين، بالنسبة للدقة التي عبر عنها "بالنسبة المئوية للخطأ النسبي" التي تراوحت ما بين (0.11 – 2.80) والاسترجاعية المئوية تراوحت من (98.23 - 101.66) للعقاقير القياسية المستخدمة في الدراسة. كان معدل الاسترجاع لأربعة تراكيز قياسية لكل عقار هي (99.85%) للايوبروفين و قيمة انحراف قياسي نسبي (1.33)، (99.85%) للأسبرين وقيمة انحراف قياسي نسبي (2.19%)، (100.65%)

للايبوبروفين وقيمة انحراف قياسي نسبي (2.41)، (100.58%) للكافئين وقيمة انحراف قياسي نسبي (1.69)، (99.99%) للكودائين وقيمة انحراف قياسي نسبي (1.24).

جدول رقم (3-29): دقة الطريقة وضبطها للمزيج

Paracetamol µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
35.1	34.90	99.43	Mean = 99.85 S.D. = 1.33	0.57	1.09
26.35	26.38	100.11		-0.11	1.14
19.50	19.68	100.92		-0.92	1.25
10.54	10.43	98.95		1.05	1.03
Aspirin µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
22.80	23.09	101.27	Mean = 99.85 S.D. = 2.19	-1.27	1.55
14.42	14.51	100.62		-0.62	1.31
8.55	8.49	99.29		0.71	0.87
4.52	4.44	98.23		1.77	0.96
Ibuprofen µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
22.50	22.68	100.80	Mean = 100.65 S.D. = 2.41	-0.80	1.19
16.16	16.06	99.38		0.64	1.27
10.00	10.29	102.90		-2.80	1.34
4.04	4.02	99.50		0.50	0.94
Caffeine µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
9.00	9.08	100.88	Mean = 100.58 S.D. = 1.69	-0.88	0.63
7.50	7.58	101.66		-1.66	1.01
4.50	4.54	100.88		-0.88	0.71
0.90	0.89	98.88		1.12	0.63
Codeine µg/mL		% Recovery		% Error	R.S.D n = 3
Taken	Found				
18.00	18.10	100.55	Mean = 99.99 S.D. = 1.24	-0.55	0.16
12.00	12.08	100.66		-0.66	1.03
7.20	7.17	99.58		0.42	0.39
3.60	3.57	99.16		0.84	0.96

3-3-5: تطبيق الطريقة على مزيج قياسي للعقاقير

Apply method on standard drugs mixture

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطريقة المذكورة في (2-9-4)، على مزيج قياسي محضر، لغرض تقدير العقاقير القياسية في المزيج المحضر عندما تكون تراكيز المواد الداخلة في المزيج مختلفة والجدول (3-30) يوضح اوزان المواد الداخلة في المزيج المحضر ونسبها فيه، وقيس الامتصاص عند الطول الموجي الخاص بكل عقار والجدول (3-31) يوضح ذلك. وتم اعتماد اوزان الادوية في المزيج بنسب اكثر من النسب الموجودة في المستحضرات الصيدلانية لبعض المواد وذلك لتحقيق مدى اعلى من المدى الخطي لمنحنيات المعايرة. اظهرت النتائج المستحصلة نسب استرجاع عالية لكل العقاقير في المزيج حيث كانت نسب الاسترجاع للعقاقير هي (98.7، 99.60، 100.74، 101.79، 102.75) للباراسيتامول، الأسبرين، الايبوبروفين، الكودائين والكافئين على التوالي. وكانت قيم الانحراف القياسي النسبي تتراوح بين (0.18 – 1.02).

جدول رقم (3-30): اوزان ونسب المواد الداخلة في المزيج المحضر

No.	Drugs	Weight of drugs g	% of drugs
1	Paracetamol	0.527	52.7
2	Aspirin	0.206	20.6
3	Ibuprofen	0.202	20.2
4	Codeine	0.05	5.0
5	Caffeine	0.015	1.5

جدول رقم (31-3): قيم الاسترجاع للمزيج القياسي

No.	Drugs	Taken µg/mL	Found µg/mL	%Recovery	% Error	R.S.D.
1	PCM	52.7	54.15	102.75	-2.75	1.02
2	ASP	20.6	20.96	101.79	-1.79	0.89
3	IB	20.2	20.35	100.74	-0.74	0.54
4	COD	5	4.98	99.60	0.40	0.32
5	CAF	1.5	1.48	98.67	1.33	0.18

6-3-3: التطبيق على مستحضرات تجارية

Application on commercial preparations

First commercial mixture

- المزيج التجاري الاول

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطريقة المذكورة في (2-9-5)، لغرض تقدير العقاقير في المزيج قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المطورة. المزيج التجاري يحتوي على مستحضرات صيدلانية من شركات مختلفة تحتوي على العقاقير قيد الدراسة، ولعدم امكانية الحصول على مستحضر يحتوي هذا المزيج تجارياً. الجدول (32-3) يوضح الاوزان المأخوذة من كل مستحضر وشركات تصنيع العقاقير. الجدول (33-3) يبين ما تحتويه الاوزان المأخوذة من مادة فعالة وتركيز كل عقار في المحلول.

جدول رقم (32-3): اوزان المستحضرات المأخوذة وشركاتها

No.	Drugs Sample	Weight of drugs g	Drug composition (mg/tab.)
1	Algesic SDI	0.02	PCM (325), CAF (50), COD (10)
2	Aspirin SDI	0.01	ASP (100)

3	Profenal - Julphar	0.01	IB (400)
---	-----------------------	------	----------

جدول رقم (3-33): الاوزان الفعالة من المستحضرات في المزيج

No.	Drugs	%Drugs	Drugs weight g	Concentration µg/mL
1	PCM	39	0.0105	105
2	ASP	28.5	0.0076	76
3	IB	25	0.0067	67
4	COD	6	0.0016	16
5	CAF	1.5	0.0004	4

وقد قيس الامتصاص للمزيج عند الاطوال الموجية العظمى لمكونات المزيج. وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-34) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. وتم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي (R.S.D) الذي تراوحت قيمه لكل العقاقير بين (0.13 - 1.43)، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (98.13 - 102.63). تراوحت نسبة الخطأ المئوي بين (0.3- 2.63).

جدول رقم (3-34): قيم الاسترجاع للعينات الدوائية (المزيج الاول)

No.	Drugs	Taken µg/mL	Found µg/mL	%Recovery	% Error	R.S.D.
1	PCM	105	103.9	98.95	1.05	1.43
2	ASP	76	78	102.63	-2.63	1.01
3	IB	67	66.8	99.70	0.30	0.98
4	COD	16	15.7	98.13	1.87	0.16
5	CAF	4	4.03	100.75	-0.75	0.13

Second commercial mixture

- المزيج التجاري الثاني

تم اجراء هذا التطبيق حسب الطرائق المذكورة في (2-9-5)، لغرض تقدير العقاقير في المزيج قيد البحث في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المطورة. المزيج التجاري يحتوي على مستحضرات صيدلانية من شركات مختلفة وتحتوي على العقاقير قيد الدراسة. الجدول (3-35) يوضح الاوزان المأخوذة من كل مستحضر وشركات تصنيع العقاقير. الجدول (3-36) يبين ما تحتويه الاوزان المأخوذة من مادة فعالة وتركيز كل عقار في المحلول.

جدول (3-35): اوزان المستحضرات المأخوذة وشركاتها

No.	Drugs Sample	Weight of drugs g	Drug composition (mg/tab.)
1	Panadol - Extra	0.005	PCM (500), CAF (65)
2	Aspirin- Wockhardt UK	0.01	ASP (300)
3	Profen-Ajanta	0.01	IB (400)
4	Co – codamol	0.015	PCM (500), COD (8)

جدول رقم (3-36): الاوزان الفعالة من المستحضرات في المزيج

No.	Drugs	%Drugs	Drugs weight - g	Concentration µg/mL
1	PCM	52.76	0.0172	172
2	ASP	24.84	0.0081	81
3	IB	20.24	0.0066	66
4	COD	0.68	0.0002	2.0
5	CAF	1.5	0.0005	5.0

وقد قيس الامتصاص للمزيج عند الاطوال الموجية العظمى لمكونات المزيج. وبينت النتائج المستحصلة والمجدولة في الجدول (3-37) امكانية تطبيق الطريقة لتقدير هذه العقاقير وبدقة عالية في مختلف التشكيلات الدوائية الحاوية على هذه العقاقير. تم حساب توافق ودقة الطريقة المستخدمة على المستحضرات الصيدلانية باستعمال الانحراف القياسي النسبي المئوي ($R.S.D\%$) الذي تراوحت قيمه لكل العقاقير بين (0.07 – 1.89)، فيما تراوحت نسب الاسترجاع للعقاقير في النماذج التجارية بين (98.00 – 101.66). تراوحت نسبة الخطأ المئوي بين (0.5- 2.00).

جدول (37-3): قيم الاسترجاع للعينات الدوائية (المزيج الثاني)

No.	Drugs	Taken µg/mL	Found µg/mL	%Recovery	% Error	R.S.D.
1	PCM	172	170.81	99.31	0.69	1.89
2	ASP	81	80.01	98.78	1.22	1.43
3	IB	66	67.10	101.66	-1.66	1.21
4	COD	2	1.96	98.00	2.00	0.07
5	CAF	5	5.03	100.5	-0.50	0.14

3-3-7: تأثير العقاقير في المزيج على الامتصاص

Effects of drugs in mixture on absorbance

طبقت هذه الدراسة بحسب طريقة العمل المذكورة في الفقرة (2-9-6) لغرض معرفة مدى تأثير العقاقير في المزيج ببعضها حيث اخذت ثلاثة محاليل للمزيج تحتوي على تراكيز مختلفة للعقاقير وكذلك حضرت التراكيز نفسها لكل عقار لوحده. ثم قيس الامتصاص للمحاليل لكل عقار عند الطول الموجي الأعظم له وكذلك عند الاطوال الموجية العظمى لبقية العقاقير. تم تلخيص نتائج تأثير امتصاصات العقاقير بالجدول (3-38) والتي بينت ان معدل نسبة الزيادة في الامتصاص لثلاثة تراكيز مختلفة

للعقار قد تراوحت بين (9.18 – 14.13) لكل العقاقير. تراوحت قيم الانحراف القياسي النسبي بين (0.60 – 1.66) لكل العقاقير. الجدول (3-39) يوضح النسب المئوية لتأثير العقاقير على بعضها، والمقصود بتأثير العقاقير على بعضها البعض هو من ناحية الامتصاص. بينت النتائج ان نسبة تأثير الباراسيتامول والأسبرين على بقية العقاقير هي الاعلى من بين كل العقاقير. اعلى قيمة نسبة تأثير كانت للباراسيتامول على امتصاص الأسبرين بمقدار 68.45% من قيمة الزيادة الكلية في الامتصاص. اقل قيمة نسبة تأثير كانت للكودائين على امتصاص الايبوبروفين بمقدار 1.48% من قيمة الزيادة الكلية في الامتصاص. ان النتائج المستحصلة تبين ان التأثير يعتمد بشكل رئيسي على مقدار الفرق في قيمة الطول الموجي الأعظم وعلى نوعية تركيبة المواد الداخلة في المزيج بشكل ثانوي.

جدول رقم (3-38): الفرق بالامتصاصات للعقاقير بالأمزجة

Drugs	Conc. µg/mL	Abs. in mixture	Drug abs.	Difference	% diff.	Mean
PCM	39	3.4271	3.0958	0.3313	10.70	Mean = 11.21
	35.1	3.1121	2.7861	0.3260	11.70	S.D. = 0.61
	31.2	2.8097	2.5258	0.2839	11.24	
ASP	28.5	0.9786	0.7665	0.1121	14.62	Mean = 14.13
	25.65	0.7865	0.6889	0.0976	14.16	S.D. = 0.60
	22.8	0.7045	0.6201	0.0844	13.61	
IB	25	2.3435	2.1184	0.2255	10.64	Mean = 10.27
	22.5	2.1786	1.9675	0.2111	10.73	S.D. = 0.96
	20	1.9855	1.8142	0.1713	9.44	
COD	30	0.4131	0.3695	0.0436	11.79	Mean = 12.31
	27	0.3786	0.3387	0.0399	11.78	S.D. = 1.22
	24	0.3476	0.3066	0.041	13.37	
CAF	10	1.8347	1.7001	0.1346	7.92	Mean = 9.18

	9	1.6706	1.5325	0.1381	9.01	S.D. =1.66
	7.5	1.4345	1.2967	0.1378	10.63	

جدول رقم (3-39): النسب المئوية لتأثر العقاقير ببعضها

Drugs	PCM%	ASP%	IB%	COD%	CAF%
PCM	XXX	68.45	45.01	31.85	36.83
ASP	66.86	XXX	49.22	14.39	16.52
IB	17.90	22.95	XXX	4.45	6.35
COD	6.64	2.45	1.48	XXX	40.30
CAF	8.50	6.15	4.29	49.31	XXX

4-3: مقارنة الطرائق الثلاثة المستخدمة في التقدير

تمت مقارنة قيم الامتصاص لاحد التراكيز المقدر بالطرائق الثلاثة والجدول (3-40) يبين الامتصاص للطرائق الثلاثة للتركيز المقدر. اما الاسترجاعية للنماذج التجارية لهذه الطرائق مع بعضها فقد قورنت في الجدول (3-41)، وكانت النتائج المستحصلة جيدة وثبتت صلاحية ودقة الطرائق الثلاثة لتقدير العقاقير في مختلف المستحضرات الصيدلانية سواء كانت على شكل مزيج او بشكل مفرد.

جدول رقم (3-40) : مقارنة الطرائق الثلاثة بتقدير احد التراكيز المعلومة

Drugs	Conc. µg/mL	Abs. First method	Abs. Second method	Abs. third method		
				Conc. µg/mL	Drug in mix.	Drug only
ASP	8	0.2321	0.2366	8.5	0.3099	0.2476
PCM	8	0.6303	0.6998	7.8	0.9007	0.6144
IB	8	0.9590	0.9657	7.5	1.0032	0.8991

CAF	8	1.3776	1.4021	7.5	1.4345	1.2967
COD	8	0.1223	0.1299	9.0	0.1708	0.1354

جدول رقم (3-41): مقارنة استرجاعية الطرائق الثلاثة للعقاقير القياسية

No.	Drugs	First method		Second method		Third method	
		%Recovery	R.S.D	%Recovery	R.S.D	%Recovery	R.S.D
1	PCM	100.05	1.33	99.04	2.26	99.85	1.33
2	ASP	102.20	2.95	100.13	0.41	99.85	2.19
3	IB	102.88	1.27	100.72	1.77	100.65	2.41
4	COD	100.17	0.52	99.81	0.03	99.99	1.24
5	CAF	99.95	0.27	100.90	2.24	100.58	1.69

Conclusions

3-5: الاستنتاجات

- 1- اوضحت النتائج المستحصلة للطرائق الطيفية المطورة انها بسيطة وحساسة وذات ضبط ودقة جيدين .
- 2- إمكانية استعمالها كبديل عن تلك التي ذكرت لزيادة سرعة العمل وبكلفة مادية منخفضة من دون فقدان الدقة في تقدير العقاقير قيد الدراسة بشكلها النقي وفي المستحضرات الصيدلانية .
- 3- لا تحتاج هذه الطرائق إلى السيطرة الدقيقة لدرجات الحرارة أو استعمال مذيبات عضوية باهظة الثمن.
- 4- إمكانية تطبيق طريقة متعددة المتغيرات لتقدير خمسة من العقاقير (البراسيتامول، الكافئين، الكودائين، الايبوبروفين والاسبرين) في مزيج قياسي او دوائي دون الحاجة الى عمليات فصل او معاملة خاصة للتحليل.

6-3: التوصيات

Recommendations

- 1 - إمكانية استعمال هذه الطرائق الطيفية لتقدير انواع اخرى من العقاقير.
- 2- انجاز بحوث اخرى في مجال تطوير الطرق الطيفية للمستحضرات الدوائية.
- 3- تقدير هذه العقاقير الخمسة باستعمال طرائق تحليلية اخرى جديدة بشكلها القياسي والدوائي.
- 4- تطبيق الطرائق المتقدمة باستخدام تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء او استخدام تقنية كروماتوغرافيا الغاز- مطياف الكتلة.

1. الانحراف القياسي SD [116]

$$S = \sqrt{\frac{\sum(X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

\bar{X} = الوسط الحسابي

X_i = القراءات

n = عدد القراءات

2. الانحراف القياسي النسبي RSD % [117]

$$RSD\% = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

\bar{X} = الوسط الحسابي

S = الانحراف القياسي

3. حد الكشف L.O.D [118]

$$L.O.D = \frac{3 \cdot S}{m}$$

S = الانحراف القياسي للمحلول الصوري

m = الميل

4. حد الكشف الكمي L.O.Q

$$L.O.Q = \frac{10 \cdot S}{m}$$

S = الانحراف القياسي للمحلول الصوري

$$m = \text{الميل}$$

5. الخطأ النسبي $E r \% [119]$

$$E \text{ rel } \% = \frac{AE}{T} \times 100$$

$$T = \text{القيمة الحقيقية}$$

$$AE = \text{الخطأ المطلق وهو الفرق بين القيمة التحليلية والقيمة الحقيقية للتراكيز}$$

6. الاسترجاعية المئوية $\% \text{Recovery} [120]$

$$\text{Rec } \% = \frac{X_i}{u} \times 100$$

$$X_i = \text{النتيجة التحليلية للتراكيز}$$

$$u = \text{النتيجة الحقيقية للتراكيز}$$

7. معامل الامتصاص المولاري (لتر . مول⁻¹ . سم⁻¹)

$$\epsilon = \frac{A}{C}$$

$$A = \text{الامتصاص}$$

$$C = \text{التركيز}$$

المصادر

Reference

1-Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., and Crouch, S. (2013). "**Fundamentals of analytical chemistry**", 9th Ed , USA : Mary Finch; pp 650-659.

2 – Doglas, S . A., Holler F. James and Crouch Stanley R.(2007) , "**Principles of instrumental Analysis**", 6th Ed, Thomson Brooks/Cole; pp 336-338, 371-374.

3- Harris, D . C. (2007), " **Quantitative Chemical Analysis** ", 7th Ed , USA : Craig Bleyer ; pp 378-389.

4- Christian, G. D. (2004), "**Analytical Chemistry**", 6th Ed , New York: John Wiley and Sons, INC. ; pp 327,332,

5-Hibbert , H.D. (2007) , " **Quality Assurance for The Analytical Chemistry Laboratory** " , Oxford University Press Inc. , New York , USA ; pp 39 .

6- Sharma, B. K. (2000), "**Instrumental methods of chemical analysis**", Krishna Prakashan Media; pp 68-190 .

7- Robinson, J.W., Frame, E.M. and Frame, G.M.(2005) , "**Undergraduate Instrumental Analysis** ", 6th Ed, New York: Marcel Dekker ; pp 76-79.

8- Braslavsky, S.E., Houk, K.N. and Verhoeven, J. W.(2005), "**Glossary of terms used in photochemistry**", 3rd Ed, IUPAC ;pp15-16.

9- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., and Vyvyan, J. A. (2014), "**Introduction to spectroscopy**", Cengage Learning; pp 579, 580.

10- ابو الكباش، عبد الله محمود . (2012) ، " الكيمياء التحليلية: المفاهيم الأساسية في التحليل التقليدي والآلي "، (ط. 1) ، الرياض : العبيكان للنشر . ص 202,207.

11- Douglas A., Donald M., Jamis F. Ristaley.(2000). "**Analytical Chemistry**". 7th Ed. sounders collage publishing London,.

-
- 12- David; G. Watson.(1999)." **Pharmaceutical Analysis**". Harcourt publishers limited.
- 13- Silverstein R.((1974). "**Spectrometric Identification of Organic Compounds**", John Willy and Sons, Inc, New York ;pp 361.
- 14- Beckett A.H., Stenlake J.B. (1998)."**Practical Pharmaceutical**" , part (2), 4th Edition .
- 15- Beckett A. H. , Stenlake J. B.(1988)" **Practical Pharmaceutical Chemistry**". 4th Ed, the At lone press London part (1); pp108-110 .
- 16 - Osman, M. A., Suffet, I. H. and Faust, S. D.(**1971**), "**Pesticides Identification at the Residue Level**", Am. Chem. Soc., Ch.; 7: pp 95-118.
- 17- Skoog, D. A. and West, D. M.(1985) ," **Principles of Instrumental analysis**",6th Ed, Saunders College Publishing.
- 18 -Raffa, R. B. (2001), "**Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain**", Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics , 26(4); pp 257-264.
- 19- Madni, A. U., Ahmad, M., Akhtar, N., and Usman, M. (2009), "**New simultaneous High Performance Liquid Chromatographic method for determination of NSAIDs and opioid analgesics in advanced drug delivery systems and human plasma**", World Academy of Science, Engineering and Technology, 3(7); pp 158-163.
- 20 - "**Oxford Medical Dictionary**",(2002), Market House Book Ltd. , London .
- 21- Hawkey, C. J., and Langman, M. J. S. (2003), "**Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors**", Gut, 52(4); pp 600-608.

22- Whelton, A. (1999), " **Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications**", The American journal of medicine, 106(5); pp 13S-24S.

23- Chan, F. K. (2006)," **Primer: managing NSAID-induced ulcer complications-balancing gastrointestinal and cardiovascular risks**", Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology, 3(10); pp 563-573.

24- Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., and Burr, A. M. (2000), "**Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial**" JAMA, 284(10); pp 1247-1255.

25 - Gousuddin, M., Sengupta, P., Tripathi, D., V. and Das, A., (2016)."**stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of Aspirin and Clopidogrel in dosage form**" , Malaysian Journal of Analytical Sciences, 20(2); pp 247 – 257.

26- Motan, G., and Puia, A. (2014)," **Studies of different types of aspirin by spectrophotometric methods**", Acta Chemica IASI, 22(2); pp 155-164.

27- Sharma, M., Pathak, M., Roy, B., Jain, L., Yadav, N., Sarkar, B., and Sharma, M." **Quantitative estimation of aspirin in various drugs: UV-Vis absorption spectroscopy and colorimetric studies**", DU Journal of Undergraduate Research and Innovation; pp 157- 162.

28- Mohammed, S. S., Abraham, S. A., Abdallah, M., Hamood, O., Yousif, E., Shneine, J. K., and Subhi, S. (2013)," **Comparative Analytical Study for Determination of Acetylsalicylic Acid in Bulk and in**

Pharmaceutical Formulations", Journal of Al-Nahrain University ,16 (1); pp 1-10 .

29- Kumar, S., Jamadar, L. D., Bhat, K., Musmade, P. B., Vasantharaju, S. G., and Udupa, N. (2010)," **Analytical method development and validation for aspirin**", Int J Chem Tech Res, 2; pp 389-399.

30 - Moț, A. C., Soponar, F., Medvedovici, A., and Sârbu, C. (2010)," **Simultaneous spectrophotometric determination of aspirin, paracetamol, caffeine, and chlorphenamine from pharmaceutical formulations using multivariate regression methods**", Analytical Letters, 43(5); pp 804-813.

31-Gujarathi, S. C., Shah, A. R., Jagdale, S. C., Datar, P. A., Choudhari, V. P., and Kuchekar, B. S. (2010), "**spectrophotometric simultaneous determination of aspirin and ticlopidine in combined tablet dosage form by first order derivative spectroscopy, area under curve (auc) and ratio derivative spectrophotometric methods**", International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 3(1);pp 115-119.

32- Mujahid, A., Farooq, M. U., Hameed, A., Hussain, T., Shah, A. T., Ahmad, S., and SHEHZAD, K. (2013)," **Quantitative degradation monitoring in core and enteric coated aspirin tablets**", Int J Curr Pharm Res, 5(4); pp 68-70.

33- Chodvadiya, F. J., Thula, K. C., and Maheshwari, D. G. (2015)," **Simultaneous estimation of aspirin and lansoprazole by RP-HPLC method**", International Journal of Recent Scientific Research, 6(4); pp 3385-3390.

34- Kokot, Z., and Burda, K. (1998)," **Simultaneous determination of salicylic acid and acetylsalicylic acid in aspirin delayed-release tablet**

formulations by second-derivative UV spectrophotometry", Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 18(4); pp 871-875.

35- Patel, G. F., Vekariya, N. R., Dholakiya, R. B., and Ramani, G. K. (2009), "**RP-HPLC estimation of aspirin and atorvastatin calcium in combined dosage forms**", Journal of Pharmacy Research, 2(8); pp 1274-1275.

36- Pawar, P. Y., Ankita, R., Lokhande, B. R., and Bankar, A. A. (2013), "**Simultaneous estimation of atorvastatin calcium and aspirin in pure and capsule dosage form by using UV spectrophotometric method**". Der Pharma Chemica, 5(3); pp 98-103.

37- Šatínský, D., Neto, I., Solich, P., Sklenářová, H., Conceicao, M., Montenegro, B. S. M., and Araújo, A. N. (2004), "**Sequential injection chromatographic determination of paracetamol, caffeine, and acetylsalicylic acid in pharmaceutical tablets**", Journal of separation science, 27(7-8); pp 529-536.

38- Ramjith, U. S., Sunith, D. K., Radhakrishnan, S., and Sameer, P. A. (2013), "**HPLC study of aspirin and aspirin derivatives**", International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry, 3(1); pp 1-5.

39- Yadav, S. S., and Rao, J. R. (2014), "**RP-HPLC method for simultaneous estimation of Aspirin, Ramipril, Hydrochlorothiazide, Simvastatin and Atenolol from pharmaceutical dosage form**", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6(9); pp 443-448.

40- Salehi, A., Mohammady, F., Kazemipour, M., and Ansari, M. (2012), "**Simultaneous UV-VIS spectrophotometric determination of aspirin and methocarbamol in pharmaceutical preparations**", Research in Pharmaceutical Sciences, 7(5); pp 669.

- 41- Gujarathi, S. C., Shah, A. R., Jagdale, S. C., Datar, P. A., Choudhari, V. P., and Kuchekar, B. S. (2010), "**spectrophotometric simultaneous determination of aspirin and ticlopidine in combined tablet dosage form by first order derivative spectroscopy, area under curve (auc) and ratio derivative spectrophotometric methods**", International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 3(1); pp 115-119.
- 42- Game, M. D., and Sakarkar, D. M. (2010), "**Quantitative Analysis for Clopidogrel Bisulphate and Aspirin by Second Derivative Spectrophotometric Method in Pharmaceutical preparation**", Int. J. Chem Tech Res, 2(4); pp 1886-1891.
- 43- Murtaza, G., Hussain, I., Khan, S. A., Shabbir, A., Mahmood, A., Asad, M. H. H. B., and Malik, N. S. (2011), "**Development of a UV-spectrophotometric method for the simultaneous determination of aspirin and paracetamol in tablets**", Scientific research and Essays, 6(2); pp 417-421.
- 44- Ramos-Martos, N., Aguirre-Gómez, F., Molina-Díaz, A., and Capitán-Vallvey, L. F. (2001), "**Application of liquid chromatography to the simultaneous determination of acetylsalicylic acid, caffeine, codeine, paracetamol, pyridoxine, and thiamine in pharmaceutical preparations**", Journal of AOAC International, 84(3); pp 676-683.
- 45- Hammud, H. H., El Yazbib, F. A., Mahrous, M. E., Sonji, G. M., and Sonji, N. M. (2008), "**Stability-indicating spectrofluorimetric and RP-HPLC methods for the determination of aspirin and dipyridamole in their combination**", Open Spectroscopy Journal, 2; pp 19-28.
- 46- Krutika, S., Falguni, T., and Sagar, L." **A Sensitive Spectrophotometric Method For Simultaneous Estimation Of Prasugrel Hydrochloride And Aspirin**", PHARMAGENE, 3(1); pp 1-5.

- 47- Olufemi, A. G., and Lawrence, O. A. (2013), "**UV-Spectrophotometry and RP-HPLC methods for the simultaneous estimation of acetaminophen: Validation, comparison and application for marketed tablet analysis in South West, Nigeria**", J. Chem. Pharm. Res, 5(5); pp 1-11.
- 48- Ashraful Islam, S. M., and Paul, P. K. (2011), "**Validation of UV-Spectrophotometric and RP-HPLC methods for the simultaneous analysis of Paracetamol and Aceclofenac in marketed tablets**", International Journal of Pharmacy and Life Sciences, 2(12); pp 1267-1275.
- 49- Feng, X., Zhang, Q., Cong, P., and Zhu, Z. (2013), "**Determination of the paracetamol degradation process with online UV spectroscopic and multivariate curve resolution-alternating least squares methods: comparative validation by HPLC**", Analytical Methods, 5(19); pp 5286-5293.
- 50- Bennett, P. N., Brown, M. J. and Pankaj, Sh.(2012), "**Clinical Pharmacology** ", 11th Ed, China: Elsevier Ltd.
- 51- Singh, V. D., and Daharwal, S. J. (2017), "**Development and validation of multivariate calibration methods for simultaneous estimation of Paracetamol, Enalapril maleate and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage form**", Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 171; pp 369-375.
- 52- Behera, S., Ghanty, S., Ahmad, F., Santra, S., and Banerjee, S. (2012), "**UV-visible spectrophotometric method development and validation of assay of paracetamol tablet formulation**", Journal Analytical and Bioanalytical Techniques, , 3(12); pp 1656-1661.

53- Balan, P., Carolin, N., Lakshmi, P. M., Vanaja, R. M., and Rajasekar, S. (2011), "**Simultaneous estimation of Etodolac and Paracetamol by UV Spectrophotometric method in tablet formulation**", J Pharm Res, 4(6);pp 1663-5.

54- Patel, A., Firke, S. D., Bari, S. B., and Ranoliya, J. R. (2014), "**Development and Validation of Uv-Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Naproxen and Paracetamol By Q-Absorbance Ratio Method**", International Journal, 3(1);p 57-63.

55- Sawant, R. L., Ahmed, R., Supriya, R. S., and Sheetal, D. R. (2012)," **Spectrophotometric estimation of paracetamol and promethazine in tablet dosage forms**", Der Pharma Chemica, 4(2); pp 714-719.

56- Jain, A., Vyas, V., Subedar, N., and Gupta, A. (2007), "**Simultaneous estimation of aceclofenac and paracetamol in tablet dosage form by UV spectroscopy**", Asian Journal of Chemistry, 19(6); pp 4920.

57- Shrestha, B. R., and Pradhananga, R. R. (2009), "**Spectrophotometric method for the determination of paracetamol**", Journal of Nepal Chemical Society, 24; pp 39-44.

58-Saeed, A. M.(2017)," **Spectrophotometric Determination of Paracetamol in Some Manufactured Tablets in Iraqi markets**" , Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 42 (2); pp 53-57.

59- Patel, M., Singh, B., And Shah, A.(2015), " **stability indicating uplc method for quantification of tolperisone hcl and paracetamol from muscle relaxant combination tablet**", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Vol 7, Issue 8; p 299-304.

60- Asare-Nkansah, S., and Kwakye, J. K. (2006)," **Quality evaluation of paracetamol in the bulk, dosage forms and body fluids using the high**

performance liquid chromatography (HPLC) technique", Journal of Science and Technology (Ghana), 26(1); pp 22-31.

61- Sharma, H., Vishakha, K., Kumar. V., and Dangi, N. B. (2015), "**validated uv-spectrophotometric absorbance correction method for simultaneous estimation of paracetamol, pamabrom and dicyclomine hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage form**", world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 4(8); pp 1019-1030 .

62- Sultan, M. (2014), " **Simultaneous HPLC determination and validation of amphetamine, methamphetamine, caffeine, paracetamol and theophylline in illicit seized tablets**", Int J Pharm Pharm Sci, 6(4); pp 294-298 .

63- Austin, A., and Narayanan, L. (2016) , " **Determination of Acetaminophen and Caffeine using reverse phase liquid (RP-LC) chromatographic technique**", Quest Journals Journal of Research in Pharmaceutical Science, 3(4); pp 5-10 .

64- Garzón, L. C., and Martínez, F. (2004), " **Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents**", Journal of solution chemistry, 33(11); pp 1379-1395.

65- Rasenack, N., and Müller, B. W. (2002)," **Ibuprofen crystals with optimized properties**", International journal of pharmaceutics, 245(1); pp 9-24.

66- Townsend, K. P., and Praticò, D. (2005), " **Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs**", The faseb journal, 19(12); pp 1592-1601.

67- Aragón, D. M., Rosas, J. E., and Martínez, F. (2010), " **Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen in acetone and**

dichloromethane", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 46(2); pp 227-235.

68- Merry, A. F., Gibbs, R. D., Edwards, J., Ting, G. S., Frampton, C., Davies, E., and Anderson, B. J. (2010), " **Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial**" , British journal of anaesthesia, 104(1); pp 80-88.

69- Hoang, V. D., Ly, D. T. H., Tho, N. H., and Minh Thi Nguyen, H. (2014), " **UV spectrophotometric simultaneous determination of paracetamol and ibuprofen in combined tablets by derivative and wavelet transforms**" The Scientific World Journal; pp 1-13.

70- Hassan, W. S. (2008), " **Determination of ibuprofen and paracetamol in binary mixture using chemometric-assisted spectrophotometric methods**" , American journal of applied sciences, 5(8); pp 1005-1012.

71- Grisales, J. O., Arancibia, J. A., Castells, C. B., and Olivieri, A. C. (2012), " **Determination of enantiomeric composition of ibuprofen in pharmaceutical formulations by partial least-squares regression of strongly overlapped chromatographic profiles**" Journal of Chromatography B, 910; pp 78-83.

72- Khoshayand, M. R., Abdollahi, H., Shariatpanahi, M., Saadatfard, A., and Mohammadi, A. (2008), " **Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol, ibuprofen and caffeine in pharmaceuticals by chemometric methods**", Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 70(3); pp 491-499.

73- Luna, A. S., and Pinho, J. S. A. (2014), " **Determination of paracetamol and ibuprofen in tablets and urine using**

spectrofluorimetric determination coupled with chemometric tools" Austin J Anal Pharm Chem, 1(1); pp 1001.

74- Gondalia, R., Mashru, R., and Savaliya, P. (2010), "**Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous estimation of ibuprofen and paracetamol in soft gelatin capsule by simultaneous equation method**" , International journal of chemtech research, 2(4); pp 1881-1885.

75-Hergert, L. A., and Escandar, G. M. (2003), "**Spectrofluorimetric study of the β -cyclodextrin-ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparations and serum**", Talanta, 60(2); pp 235-246.

76- Sena, M. M., Freitas, C. B., Silva, L. C., Pérez, C. N., and Paula, Y. O. D. (2007), "**Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol and ibuprofen in pharmaceutical formulations by multivariate calibration**", Química Nova, 30(1); pp 75-79.

77- Medina, J. R., Jung, H., Hurtado, M., Soria, O., and López-Muñoz, F. J. (2017), "**Simple and rapid determination of ibuprofen without caffeine interference by HPLC-UV detection: application to pharmacokinetic studies in rats**", International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 8(1); pp 1-5.

78- Issa, Y. M., Zayed ,S. I. M., and Habib,I. H. I.(2011), "**Simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol using derivatives of the ratio spectra method**", Arabian Journal of Chemistry, vol.4, no. 3; pp 259–263.

79- P.R.Battu and M. S. Reddy, .(2009) , "**RP-HPLC method for simultaneous estimation of Paracetamol and Ibuprofen in tablets**" , Asian Journal of research in chemistry, vol. 2; pp 70–72.

80- Sanda, B., Ganea, M., Moisa, C., and Caraban, A. (2015), "**Method for quantitative determination caffeine from coffee**", Analele Universității din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie și Tehnologii de Industrie Alimentară, 14(B); pp 39-44.

81- Gopinandhan, T., Banakar, M., Ashwini, M., and Basavaraj, K. (2014), "**A comparative study on caffeine estimation in coffee samples by different methods**", international journal of current research in chemistry and pharmaceutical sciences, 1(8); pp 04-08.

82- Armenta, S., Garrigues, S., and de la Guardia, M. (2005), "**Solid-phase FT-Raman determination of caffeine in energy drinks**", Analytica Chimica Acta, 547(2); pp 197-203.

83- Atomssa, T., and Gholap, A. V. (2011), "**Characterization of caffeine and determination of caffeine in tea leaves using uv-visible spectrometer**", African Journal of pure and applied chemistry, 5(1); pp 1-8.

84- Shechter, M., Shalmon, G., Scheinowitz, M., Koren-Morag, N., Feinberg, M. S., Harats, D., and Chouraqui, P. (2011), "**Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease**", The american journal of cardiology, 107(9); pp 1255-1261.

85- Barres, R., Yan, J., Egan, B., Treebak, J. T., Rasmussen, M., Fritz, T., and Zierath, J. R. (2012), "**Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle**", Cell metabolism, 15(3); pp 405-411.

86- Patil, P. N. (2012), "**Caffeine in various samples and their analysis with HPLC—a review**", Int J Pharm Sci Rev Res, 16(2); pp 76-83.

- 87- Gamal, M., Ali, N. W., Elghobashy, M. R., and Abdelkawy, M. (2016), "**Simultaneous determination of ternary mixture of aspirin, caffeine and orphenadrine citrate by simple RP-TLC spectrodensitometric method**", british journal of pharmaceutical research, 14(4); pp 1-11.
- 88-Verenitch, S. S., Lowe, C. J., and Mazumder, A. (2006), "**Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography–ion trap tandem mass spectrometry**" Journal of Chromatography A, 1116(1); pp 193-203.
- 89- Sanghavi, B. J., and Srivastava, A. K. (2010), "**Simultaneous voltammetric determination of acetaminophen, aspirin and caffeine using an in situ surfactant-modified multiwalled carbon nanotube paste electrode**" Electrochimica Acta, 55(28); pp 8638-8648.
- 90-Vichare, V., Mujgond, P., Tambe, V., and Dhole, S. N. (2010), "**Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol and caffeine in tablet formulation**", International Journal of PharmTech Research, 2(4); pp 2512-2516.
- 91- Altun, M. L. (2002), "**HPLC method for the analysis of paracetamol, caffeine and dipyron**", Turkish Journal of Chemistry, 26(4); pp 521-528.
- 92- Pavlova, V., and Petrovska-Jovanovic, S. (2007), "**Simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, and caffeine in seized tablets by high-performance liquid chromatography**", Acta Chromatographica, 18; pp 157-167.
- 93- Senthuraman, S., Radhakrishnan, K., and Solomon, T. A. (2013), "**Analytical method development and validation of caffeine in tablet dosage form by using UV-spectroscopy**", International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences, 3(4); pp 82-86.

- 94- Franeta, J. T., Agbaba, D., Eric, S., Pavkov, S., Aleksic, M., and Vladimirov, S. (2002), "**HPLC assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets**" *Il Farmaco*, 57(9); pp 709-713.
- 95- Li, X., Simmons, R., and Mwangela, S. M. (2017), "**Two-Stage Course-Embedded Determination of Caffeine and Related Compounds by HPLC in Caffeine Containing Food, Beverages and (or) Related Products**", *Journal of Laboratory Chemical Education*, 5(2); pp 19-25.
- 96- Amos-Tautua, W., and Diepreye, E. (2014), "**Ultra-violet spectrophotometric determination of caffeine in soft and energy drinks available in Yenagoa, Nigeria**", *Adv J Food Sci Technol*, 6(2); pp 155-158.
- 97- NM, G., CC, N., YS, L., MD, M., and Gowekar, S. N. (2012), "**difference spectrophotometric method for the estimation of caffeine citrate in bulk drug**", *international journal of pharmaceutical and chemical sciences*, 1(1); pp 311-313 .
- 98- Kuldeep, D., Ritu, K., Prachi, K., Sunil, K., and Pratik, P. (2011), "**Spectrophotometric simultaneous analysis of paracetamol, propyphenazone and caffeine in tablet dosage forms**", *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(3); pp 170-174.
- 99- Eisele, A. P. P., Clausen, D. N., Tarley, C. R. T., Dall'Antonia, L. H., and Sartori, E. R. (2013), "**Simultaneous Square-Wave Voltammetric Determination of Paracetamol, Caffeine and Orphenadrine in Pharmaceutical Formulations Using a Cathodically Pretreated Boron-Doped Diamond Electrode**", *Electroanalysis*, 25(7); pp 1734-1741.
- 100- Švorc, L., Sochr, J., Svítková, J., Rievaj, M., and Bustin, D. (2013), "**Rapid and sensitive electrochemical determination of codeine in**

pharmaceutical formulations and human urine using a boron-doped diamond film electrode", *Electrochimica Acta*, 87; pp 503-510.

101- Thorn, C. F., Klein, T. E., and Altman, R. B. (2009), "**Codeine and morphine pathway**" *Pharmacogenetics and genomics*, 19(7); pp 556-558.

102- Fischer, W., Bernhagen, J., Neubert, R. H., and Brandsch, M. (2010), "**Uptake of codeine into intestinal epithelial (Caco-2) and brain endothelial (RBE4) cells**", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(1); pp 31-42.

103- Hau, V. S., Huber, J. D., Campos, C. R., Davis, R. T., and Davis, T. P. (2004), "**Effect of λ -carrageenan-induced inflammatory pain on brain uptake of codeine and antinociception**", *Brain research*, 1018(2); pp 257-264.

104- Panda, S., Chatterjee, A., Saha, C., Bhattacharjee, S., Bhattacharya, S. K., and Quader, A. S. A. (2004), "**Morphine and codeine in the water extract of poppy straw: a traditional substitution used by drug users in Calcutta, India**", *International Journal of Drug Policy*, 15(3); pp 214-216.

105- Gomez, M. R., Sombra, L., Olsina, R. A., Martínez, L. D., and Silva, M. F. (2005), "**Development and validation of a capillary electrophoresis method for the determination of codeine, diphenhydramine, ephedrine and noscapine in pharmaceuticals**", *Il Farmaco*, 60(1); pp 85-90.

106- Martos, N. R., Diaz, A. M., Navalón, A., Payá, I. D. O., and Vallvey, L. C. (2000), "**Simultaneous spectrofluorimetric determination of (acetyl) salicylic acid, codeine and pyridoxine in pharmaceutical preparations using partial least-squares multivariate calibration**", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(5); pp 837-844.

107-Ramos-Martos, N., Aguirre-Gómez, F., Molina-Díaz, A., and Capitán-Vallvey, L. F. (2001), " **Application of liquid chromatography to the simultaneous determination of acetylsalicylic acid, caffeine, codeine, paracetamol, pyridoxine, and thiamine in pharmaceutical preparations**" , Journal of AOAC International, 84(3); pp 676-683.

108- Shamsipur, M., and Fattahi, N. (2011), " **Extraction and determination of opium alkaloids in urine samples using dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography**", Journal of Chromatography B, 879(28); pp 2978-2983.

109- Hu, Z., Zou, Q., Tian, J., Sun, L., and Zhang, Z. (2011), " **Simultaneous determination of codeine, ephedrine, guaiphenesin and chlorpheniramine in beagle dog plasma using high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection: application to a bioequivalence study**", Journal of Chromatography B, 879(32); pp 3937-3942.

110- Meatherall, R. (2005), " **GC-MS quantitation of codeine, morphine, 6-acetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, and oxymorphone in blood**" , Journal of analytical toxicology, 29(5); pp 301-308.

111- Vijai Anand, P. R., Deepika, N., Sam Solomon, W. D., and Venkatanaryanan, R. (2012), " **RP-HPLC Method development and Validation for Simultaneous determination of Codeine phosphate, Chlorpheniramine maleate and Sodium benzoate in cough syrup formulation**" , Journal of Pharmacy Research, 5(2); pp 949-953.

112-Pournaghi-Azar, M. H., and Saadatirad, A. (2010), "**Simultaneous determination of paracetamol, ascorbic acid and codeine by**

differential pulse voltammetry on the aluminum electrode modified by thin layer of palladium", Electroanalysis, 22(14); pp 1592-1598.

113- Kartal, M. (2001), " **LC method for the analysis of paracetamol, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical preparations**", Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 26(5); pp 857-864.

114- **The United States Pharmacopoeia**, 2005. 28, vol.(1); p 16

115- **British pharmacopoeia**, 1998. Vol.(1); pp 713,994.

116- عوض ، هادي كاظم، سعيد ، صالح محمد ، البدري ، جواد سلمان ، والشلال ،

عبد الكريم هاشم ،(1992). " الاساسيات النظرية للتحليل الكمي الوزني والحجمي للكيمياء

التحليلية اللاعضوية " ، دار الكتب ، جامعة الموصل ، ص 108 – 11.

117- محمد ، فاضل جاسم ،(1989) " التحليل الكيمائي بمطيافية الامتصاص الذري " ، دار

الكتب ، جامعة بغداد ، ص 41 – 5.

118 - Ingram , B.L.(1970). Anal.Chem.;pp 42,1825, (1970) .

119 - Miller , J.C., and Miller , J.N. ,(2000). " Statistics for Chemical Analysis " , 4th Edn. Prentice Hall ,pp 110-123.

120 - Brynn , H.D. ,(2007) " Quality Assurance for The Analytical Chemistry Laboratory " , Oxford University Press Inc. , New York , USA ;pp 39.

Abstract

Abstract

A three Spectrophotometric methods for the determination of paracetamol, caffeine, codeine, ibuprofen and aspirin in standard and in pharmaceutical form.

First Method: Direct estimation of the five drugs individually in its standard condition and in pharmaceutical preparation. The drugs were dissolved in a solvent composed of mixing (water: acetonitrile) in volume (90:10). The maximum absorption wavelengths measured and found 244.8 nm, 272.6 nm, 278 nm, 220.6 nm and 238 nm, concentration range (0.4-40), (0.2-20), (1-100), (0.4-40) and (0.5-100) $\mu\text{g} / \text{ml}$, molar absorption factor (1.19×10^4 , 2.91×10^4 , 3.36×10^3 , 1.65×10^4 and 5.070×10^3) $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, limit of detection (0.05, 0.01, 0.09, 0.05 and 0.06) $\mu\text{g/mL}$ for paracetamol, caffeine, codeine, ibuprofen and aspirin, respectively. The Suggest method has been successfully applied in drug evaluation in pharmaceutical Formulations.

Second Method: determined the Sited drugs by a mixtures method, three mixtures were prepared, the first mixture (Aspirin and Codeine) the second (Ibuprofen and caffeine) and the third (paracetamol and codeine), Measured (λ_{max}) for each mixture were (238, 278nm) ,(223, 272nm) and (243, 278nm) concentration range (0.3-30 $\mu\text{g} / \text{ml}$) for the three mixtures, molar absorption and Limit detection (4.91×10^3 , 3.69×10^3) $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$,(2.279×10^4 , 1.667×10^4) $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, (1.242×10^4 , 0.377×10^4) $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ for the first, second and third mixture respectively. limit of detection for (0.07, 0.1 $\mu\text{g/mL}$) Aspirin and Codeine mixture and (0.06, 0.02 $\mu\text{g/mL}$) for Ibuprofen and caffeine mixture and (0.07, 0.12 $\mu\text{g/mL}$) for paracetamol and codeine mixture . This method was used to estimate drugs in pharmaceutical Formulation.

Abstract

Third method: Multi – mixtures method determination of each drug in mixture containing five drugs with existence other drugs. Concentration range (0.39-39) ,(0.12-10) ,(1.2-30) ,(0.5-25) and (0.57-28.5) $\mu\text{g} / \text{ml}$, molar absorption and Limit detection (1.333×10^4 , 3.597×10^4 , 0.412×10^4 , 1.933×10^4 and 0.556×10^4) $\text{L. mol}^{-1} . \text{Cm}^{-1}$, (0.24, 0.02, 1.18, 0.03 and 0.16) $\mu\text{g} / \text{mL}$, for paracetamol, caffeine, codeine, ibuprofen and aspirin, respectively. The method has been successfully applied in drug evaluation in pharmaceutical Formulation.



*Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Diyala University
College of Science
Department of Chemistry*



Spectrophotometric Determination of Some drugs in Pharmaceutical preparation

A Thesis Submitted to the

The council of the college of Science, University of Diyala

In partial fulfillment of the Requirement for the Degree

of Master in Analytical Chemistry

by

NOOR QASIM AHMED

B.Sc.in Science Chemistry/ Diyala University 2015

Supervised by

Assist. Prof. Dr. Ahmed Mahdi Saeed

1439 *A.H*

2018 *A.D*