



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**

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 ﴿٥٢٢﴾

## صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ

الآية (522) من سورة البقرة

## الإهداء

الشكر لله الذي انعم علي بفضلته وكرمه و يسر لي سبل العلم والمعرفة ... جزاؤنا لله

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

سيدنا محمد ( ﷺ )

إلى ..... نبع العنان الدائم وملاذي الأمن والعضن الدافئ .. من بالروح أفديها

والدتي الحبيبة ( ﷺ )

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

والدي الحبيب ( ﷺ )

إلى ..... من أشد بهم أزمي .. السور الواقية والبلسم الشافي.....

أخوتي وأخواتي الاعزاء سلمهم الله.....

إلى ..... رمز الشموخ ومصدر الحضارات وعنوان التأريخ ..... العراق الجريح

إلى ..... كل الذين رددوا لي دعواته 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 الأخيار وأزواجه أمهات المؤمنين والتابعين ومن تبعهم بإحسان إلى 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 العنبيكي) لاقتراحه موضوع الرسالة وما قدمه من ملاحظات علمية، ولتفضله مشكوراً 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 وشكراً عميقاً 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 (40-0.4 مكغم/ مل)، (20-0.2 مكغم/ مل)، (1-100 مكغم/ مل)، (40-0.4 مكغم/ مل)، (100-0.5 مكغم/ مل)، ومعامل الامتصاص المولاري ( $1.19 \times 10^4$ ,  $2.91 \times 10^4$ ,  $3.36 \times 10^3$ ,  $1.65 \times 10^4$ ),  $5.070 \times 10^3$  لتر. مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup>، وحد الكشف (0.05, 0.01, 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 ( $\lambda_{max}$ ) 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 ( $3.69 \times 10^3$ ,  $4.91 \times 10^3$ ) لتر. مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> ( $2.279 \times 10^4$ ).

$10^4 \times 1.667$  لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup> (  $10^4 \times 1.242$ ,  $10^4 \times 0.377$  ) لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup>  
1 للمزيج الاول والثاني والثالث على التوالي وحد الكشف للأمزجة (0.07, 0.1, 0.12, 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 ( $1.333 \times 10^4$ ،  $3.597 \times 10^4$ ،  $0.4122 \times 10^4$ ،  $1.933 \times 10^4$ ،  $0.556 \times 10^4$ ) لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup>، (0.24, 0.02, 1.18, 0.03, 0.16) مكغم/ مل للباراسيتامول، الكافائين، الكودائين، الايبوبروفين 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	العبارة 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 <sup>2</sup>	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
<b>الفصل الثاني – الجزء العملي</b>		
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 للامزجة	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 والكافاين	9-2-7-2
40	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافاين	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 والكافائين	10-2-3
68	تطبيق الطريقة على مستحضرات صيدلانية للايبوبروفين والكافائين	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

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

66	تقدير العقاقير (المزيج الاول) في العينات الدوائية	15-3
67	دقة الطريقة وضبطها للمزيج الثاني (الايوبروفين مع الكافاين)	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 للكافاين	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

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

77	منحنى المعايرة لعقار الاسبيرين 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،  $\epsilon$ : 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 المتتابعة 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،  $\epsilon$  = معامل الامتصاص المولاري وحداته (لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup>)،  
 $C$  = 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 احتمالا (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<sup>[12]</sup>.

#### 2-3-1- استخدام المنحنى القياسي

حيث تحضر سلسلة من التراكيز المختلفة لمحلول 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<sup>[13]</sup>.

#### 3-3-1- 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:  $C_{std}$ ،  $C_{un}$  هي تراكيز المحلول المجهول والقياسي على التوالي.

$A_{std}$ ،  $A_{un}$  هي امتصاصات المحلول المجهول والقياسي على التوالي<sup>[14]</sup>.

## 1-3-4- 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].

## 1-4- 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 اجراء تصحيح للتقدير الكمي للعديد من المواد الماصة للضوء بعد اجراء 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].



### 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<sup>[21]</sup>، 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<sup>[22]</sup>.

### 1-5-4- التأثير السلبي لمثبطات الألم

#### The negative effect of analgesics

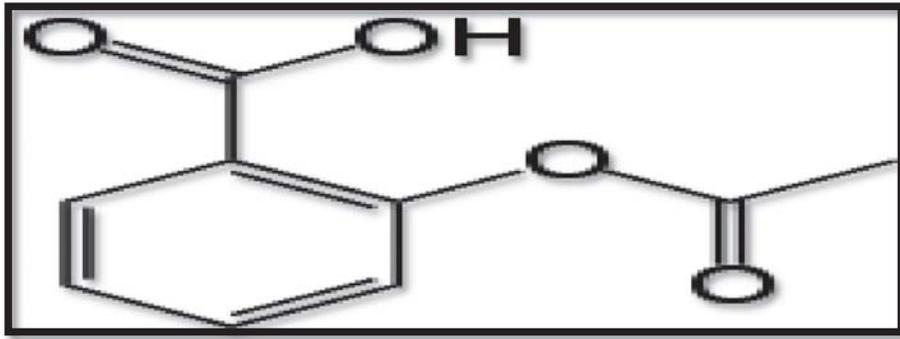
الزيادة في جرعات مثبطات الالام والاستعمال لفترات طويلة لها تسبب آثارا جانبية عدة ، منها :

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<sup>[23,24]</sup>.

### 1-6- الأسبرين (Aspirin)<sup>[25-28]</sup>

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 أنهدريد 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 ينوب بالماء والكحول والكلوروفورم وينصهر عند 135 درجة مئوية.



الشكل (1-1) التركيب الكيميائي للأسبرين<sup>[27]</sup>

## 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 بالتثبيط غير العكسي لأنزيمات الاكسدة الحلقية للصفائح الدموية وبالتالي يحول دون توليد (Thromboxygenase A<sub>2</sub>) المحفز لتراكم الصفائح الدموية<sup>[29-32]</sup>.

## 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 لکروماتوغرافيا 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 اسيتونترايل: 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%)<sup>[33]</sup>.

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)<sup>[34]</sup>.

واستخدم الباحث G. F. Patel واخرون طريقة الطور المعكوس لکروماتوغرافيا 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%)<sup>[35]</sup>.

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)<sup>[36]</sup>.

وطبق الباحث Petr Solich واخرون طريقة مطورة لتقدير الأسبرين في الأقراص الصيدلانية وذلك بوساطة 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)<sup>[37]</sup>.

وقام الباحث US. Ramjith واخرون 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)<sup>[38]</sup>.

وأستخدم الباحث Janhavi R Rao واخرون 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 (1مل/د) ، باستخدام كاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول 230 نانومتر<sup>[39]</sup>.

وقدر الباحث A. Salehi واخرون 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%<sup>[40]</sup>.

وقدر الباحث Vishnu P. Choudhari واخرون الأسبرين في الاقراص 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%)<sup>[41]</sup>.

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) وتراوحت قيمة الاسترجاعية من (99.68-100.05%)<sup>[42]</sup>.

وطور الباحث Ghulam Murtaza واخرون 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)<sup>[43]</sup>.

وطبق الباحث Antoniomolina-Díaz واخرون 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 الخطية بمدى تراكيز من (50-500 ملغم/ لتر) وتراوحت الاسترجاعية من (92.6-105.5%)، ومعامل ارتباط (0.9998)<sup>[44]</sup>.

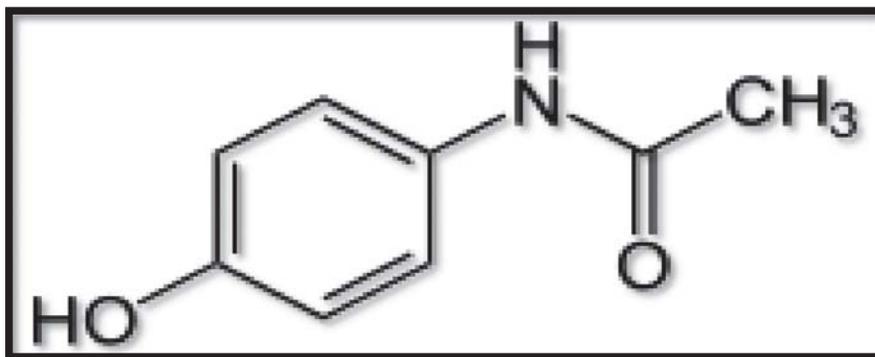
طبق الباحث Hassan H. Hammud وآخرون طريقة طيف الفلورة و كروماتوغرافيا السائل العالي الاداء لتقدير الأسبرين في المستحضرات الصيدلانية، واعتمدت طريقة مطيافية الفلورة على استخدام المشتقات الأولى والثانية من نسبة أطياف الانبعاثات، وكان العمود المستخدم C<sub>8</sub> (250mm x 4.6 mm, particle size 10 m)، والطور 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)<sup>[45]</sup>.

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)<sup>[46]</sup>.

### 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 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> 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<sup>[51]</sup>

## 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)<sup>[53]</sup>.

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%)<sup>[54]</sup>.

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<sup>[55]</sup>.

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 منحني المعايرة عند مدى تراكيز (1- 30) مايكرو غرام /مل وتم التحقق من دقة الطريقة بقياس الاسترجاعية (99.44)<sup>[56]</sup>.

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<sup>[57]</sup>.

وقد قدر الباحث Ahmed Mahdi Saeed عقار الباراسيتامول طيفياً في بعض الاقراص المصنعة في الاسواق العراقية، إذ 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%)<sup>[58]</sup>.

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 الاورثووسفوريك في الماء:الاسيتونترايل بحجوم (70:30) وسرعة جريان 0.2 مل/د وتم الفصل على عمود الطور المعكوس C<sub>18</sub> وعند طول موجي 254 نانومتر واطهر منحنى المعايرة خطية عند مدى التراكيز من (20-180) مايكرو غرام/مل وزمن احتجاز 2.625 د<sup>[59]</sup>.

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 واستخدم طور متحرك مكون من (2.5%) من حامض الخليك ومزيج ماء: ميثانول (85:15) مل وعمود الطور المعكوس C<sub>18</sub> 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<sup>[60]</sup>.

طور الباحث Hemraj Sharma واخرون طريقة بسيطة وسريعة لتصحيح طيف الأشعة فوق البنفسجية للتقدير المتزامن للباراسيتامول وعقاقير اخرى في الجرع الدوائية الصيدلانية والكيميائية باستخدام كاشف الصمام الثنائي diode وتم الكشف عند طول موجي 230 نانومتر وتم اجراء 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%)<sup>[61]</sup>.

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% اورثوفسفوريك 85% و 0.1% ثنائي اثيل أمين 99%) :اسيتونترائل: 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)<sup>[62]</sup>.

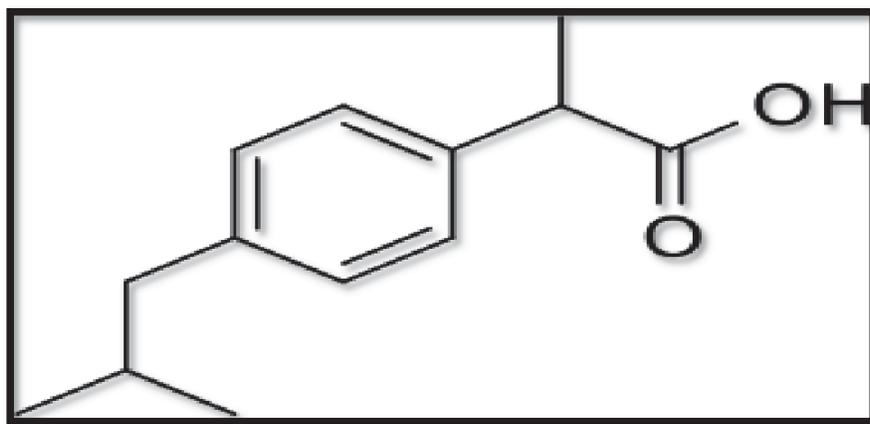
استخدم الباحث V. Lakshmi Narayanan وزميله RP-HPLC لتقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية، باستخدام عمود (C18 column (4.5mm x 250 mm, 5µ) وباستخدام طور متحرك (M0.01 KH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:اسيتونترائل ) بحجوم (15:85)، وسرعة جريان (1 مل/د) وكاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول (265 نانومتر)، وزمن الاحتجاز كان (3.13 د)، وكانت الاسترجاعية (99%)<sup>[63]</sup>.

### 8-1- اليبوبروفين (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  $\alpha$ -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<sup>[67]</sup>

## 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 منحني المعايرة متعدد المتغيرات باستخدام طريقة المربعات الصغرى الجزئية (PLS) method Partial least squares وكانت هذه الطرائق ذات دقة وضبط عالي وكذلك استرجاعية عالية<sup>[70]</sup>.

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  $\pm 3\%$ <sup>[71]</sup>.

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%)<sup>[72]</sup>.

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 وحد الكشف  $0.54^{[73]}$ .

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%<sup>[74]</sup>.

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)<sup>[75]</sup>.

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<sup>[76]</sup>.

استخدم الباحث Jose Raul Medine واخرون طريقة بسيطة وسريعة لتقدير الايبوبروفين في بلازما الفئران بوساطة HPLC، باستخدام عمود فصل  $C_{18}$ ، 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)<sup>[77]</sup>.

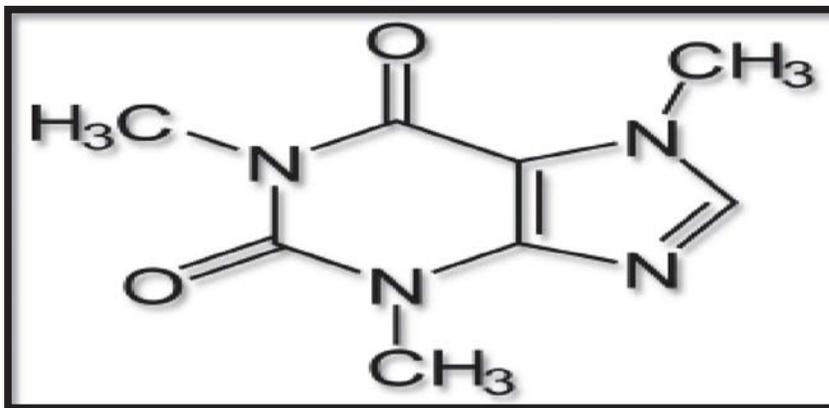
استخدم الباحث Sayed I.M. Zayed وآخرون طريقة مشتقة الطيف وهي طريقة سريعة وبسيطة ومضبوطة لتقدير الايبوبروفين، وتم القياس عند طول موجي اعظم 238.9 نانومتر وكانت التراكيز خطية ضمن مدى تراكيز من (2- 24 مايكروغرام/مل) وحد الكشف كان 0.57 و معامل الارتباط 0.9999 والاسترجاعية 96.83<sup>[78]</sup>.

وقد استخدم الباحث Prasanna Reddy Battu وزميله كروماتوغرافيا الطور المعكوس RP-HPLC لتقدير الايبوبروفين باستخدام عمود Inertsil C18, 5µm، 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<sup>[79]</sup>.

### 9-1- الكافئين (Caffeine)<sup>[80-86]</sup>

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<sup>[80]</sup>

## 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<sup>[87]</sup>.

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

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

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 ( $M^{5-10 \times 6.27-7-10 \times 2.91}$ ) وظهر القطب عديد من المزايا منها الحساسية العالية وحدود الكشف المنخفضة والاسترجاعية العالية وهذه الطريقة استخدمت للتقدير في المستحضرات الصيدلانية و الادرار و مصل الدم<sup>[89]</sup>.

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<sup>[90]</sup>.

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)<sup>[91]</sup>.

قدر الباحث V. Pavlova وزميله الكافئين باستخدام RF-HPLC المطورة باستخدام عمود  $C_8, C_{18}$  عند درجة حرارة 40 درجة مئوية وطور متحرك بأحجام (10:90) حامض اورثوفسفويك (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)<sup>[92]</sup>.

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)<sup>[93]</sup>.

استخدم الباحث D. Agbaba واخرون طريقة HPLC لتقدير الكافئين في الاقراص التجارية وذلك باستخدام عمود  $C_{18}$  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)<sup>[94]</sup>.

وقدر الباحث Xiaoping Li واخرون الكافئين باستخدام HPLC، والعمود المستخدم هو (Agilent Poroshell 120 EC-C18, 4.6 x 50 mm, 2.7  $\mu$ m)، بدرجة حرارة 35م، 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)<sup>[95]</sup>.

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].

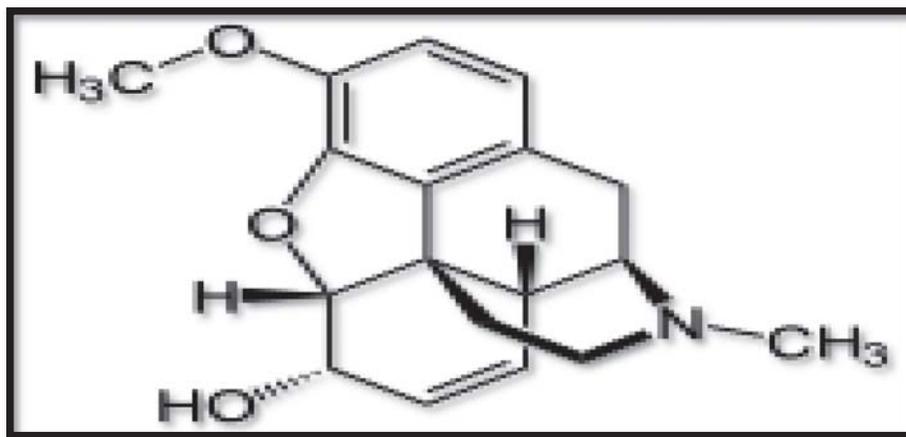
وطبق الباحث Nalawade CC واخرون طريقة الأشعة فوق البنفسجية البسيطة والدقيقة والحساسة لتقدير سترات الكافئين في الأقراص الدوائية، بوساطة طريقة الفرق الطيفي وقد عرض الكافئين أقصى امتصاصية عند طول (272 و 269 نانومتر) في المحلول الحامضي والقاعدي على التوالي، وخضع لقانون لامبرت بير بمدى تراكيز (2.5-15 مايكروغرام/مل) 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 (7.8-10x7- 3.5-10x5) وحد كشف (9.6x10-8) وبهذه الطريقة تم تحديد الكافئين في المستحضرات الصيدلانية [99].

10-1- الكودائين (Codeine)<sup>[100-104]</sup>

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 امنا 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 الألم. 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<sup>[100]</sup>

## 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<sup>[105]</sup>.

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)<sup>[106]</sup>.

طبق الباحث Antoniomolina-Díaz واخرون كروماتوغرافيا السائل لتقدير الكودائين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام كروماتوغرافيا الطور المعكوس وكاشف الأشعة فوق البنفسجية (240 نانومتر) وعمود C<sub>18</sub> 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)<sup>[107]</sup>.

قام الباحث Mojtaba Shamsipur باستخلاص وتقدير فلويدات 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

كشفت (0.2-10 مايكروغرام/مل) والاسترجاعية في عينات الادرار من (84.3-106%) وعامل الارتباط (0.9987)<sup>[108]</sup>.

وقدر الباحث Zunjian Zhang واخرون الكودائين باستخدام كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء وطيف الكتلة لدراسة التكافؤ الحيوي وكانت الطريقة حساسة وسريعة وتم الفصل على عمود C<sub>18</sub> 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<sup>[109]</sup>.

قدر الباحث Robert Meatheral الكودائين كميًا في الدم باستخدام كروماتوغرافيا الغاز- طيف الكتلة (GC-MS) ويتم اضافة 2 ملي لتر من الاسيتونترايل لترسيب البروتينات والمواد الخلية في الدم بعد الطرد المركزي، ويختر 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 النروجين ثم يتم تحليل المستخلصات بإجراء مسح كامل باستخدام تأثير التأين الإلكتروني والطريقة خطية الى (2000 نانوغرام/مل) وحد كشف كمي (10نانوغرام/مل)<sup>[110]</sup>.

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%)<sup>[111]</sup>.

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<sup>[112]</sup>.

طبق الباحث Murat Kartal طريقة حساسة ودقيقة وبسيطة وقابلة للتكرار هي HPLC لتحليل الكودائين في المستحضرات الصيدلانية واستخدم عمود 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%)<sup>[113]</sup>.

**Aim of the study****1 - 11- الهدف من الدراسة**

- 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.