

*University of Baghdad  
College of Science  
Dept. of Chemistry*



# **Pharmaceutical Analytical Applications using Flow Injection spectrophotometry**

**A Thesis**

**Submitted To The Collage Of Science University Of BAGHDAD**

**In Partial Fulfillment Of The Requirements For The Master**

**Degree In Chemistry**

**By**

***Zaineb Falah Hassan***

**B.Sc. Baghdad University - 2005**

**Supervised by**

**Prof. Dr. Mouayed Qassim Al-Abachi**

**Ass. Prof. Dr. Anwar Dhieb Mahmod**

**2008 AC**

**1428 AH**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا

وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْسِبُ وَمَنْ

يَتَّكِلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ

سُورَةُ الطَّلَاقِ الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ





إلى الضياء الذي به  
أهتدي

ومن هو لي عوناً ومسنداً

ومثلي الأعلى في أمسي

وغدي إلى أبي الغالي . . . .

إلى النبع الذي سقاني  
ماء الحنان

ومن  
تحت قدميها جعل ربي  
الجنان

ومن أجد فيها عند

الحواف الأمان  
إلى أمي الطيبة . . . .

والى من أعطيتنا  
للحياة لونا

ومن كانتا لي في

حياتي عوناً  
إلى أختي العزيزتين

... مروة ، تور  
زينب فلاح



# شكر و تقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على اشرف خلقه نبينا محمد وعلى آل بيته الطيبين الطاهرين .

\* يسعدني ويشرفني وأنا انهي رسالتي هذه بفضل الله وتوفيقه أن أتقدم بالشكر الجزيل والعرفان للأستاذين الفاضلين الدكتور مؤيد قاسم العباجي والدكتور أنور ذيب لما أبدياه لي من رعاية ومساندة وتوجيه علمي خلال مدة البحث فكان لهما الأثر الطيب والنفع الأعظم .

\* ويطيب لي أن أقدم شكري وامتناني إلى الدكتورة رغد سنان العبيدي ؛ لدعمها وتشجيعها ومتابعتها المتواصلة طوال مدة البحث ، فلها مني كل العرفان والامتنان والى أساتذتي اجمع في قسم الكيمياء .

\* كما أسجل شكري وتقديري الى عمادة كلية العلوم ورئاسة ومنتسبي قسم الكيمياء لتوفيرهم مستلزمات البحث ، واشكر كل من أبدى عوناً ومساعدة لي واطح بالذكر منتسبات المكتبة المركزية .

\* ولا يفوتني أن اشكر زميلاتي : (حمدية و نغم و سرور و سميعة و زهراء) متمنيةً لهن التوفيق والنجاح .

\* أخيراً و عرفاناً بفضلهم عليّ اشكر عائلتي الكريمة وكل من رفع عينيه الى السماء ويديه بالدعاء لي سائلةً الله تعالى أن يجزيهم عني خير الجزاء .

زينب

٢٠٠٨



## الخلاصة

تتضمن الرسالة أربعة فصول رئيسية :-

\* تضمن الفصل الاول مقدمة عن الباراسيتامول وطرائق تقديره ومقدمة عن التحليل بالحقن الجرياني مع عرض لتطبيقاته في التحليل الدوائي باستخدام المكشاف الضوئي فضلاً عن ذكر اهداف هذه الرسالة .

\* تضمن الفصل الثاني مقدمة عن تفاعلات الازوتة والازدواج واهميتها وتطبيقات كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت في تقدير المستحضرات الصيدلانية باستخدام تفاعلات الازوتة والازدواج . كما تضمن الفصل عرضاً مفصلاً لطريقتين طيفيتين (طريقة الدفعة والحقن الجرياني) لتقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية . اعتمدت الطريقتان على تفاعل الازدواج بين الباراسيتامول وكاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي إذ يتكون ناتج برتقالي - احمر ذائب في الماء اظهر اقصى امتصاصية عند طول موجي ٥٢٨ نانومتراً . تم دراسة وتثبيت ظروف التفاعل الفضلى (الكيميائية والفيزيائية) لكلا الطريقتين . بلغ مدى الخطية بين ٠.٥ - ٢٠ و ١ - ١٥٠ مكغم . مل<sup>-١</sup> باراسيتامول باستخدام طريقة الدفعة والحقن الجرياني ، وبحد كشف مقداره ٠.٤٢٥ مكغم . مل<sup>-١</sup> باراسيتامول باستخدام طريقة الدفعة . تمت دراسة تكافؤية الناتج المتكون باستخدام طريقتي النسبة المولية والتغيرات المستمرة ، ووجد انها ١:٢ (كاشف : دواء) . كما درس ثابت استقرار الناتج المتكون ووجد انه ١.٤٣٠ × ١٠<sup>٧</sup> لتر<sup>٢</sup> . مول<sup>-٢</sup> . وقد طبقت طريقتي الدفعة والحقن الجرياني في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية ، وتم مقارنة نتائجهما احصائياً باستخدام اختباري t و F مع نتائج الطريقة القياسية (دستور الادوية البريطاني) عند مستوى ثقة ٩٥ % اذ وجد انه لا يوجد فرق معنوي في دقة ومصادقية كلا الطريقتين .

\* تضمن الفصل الثالث مقدمة عن تفاعلات الازدواج التاكسدي واهميتها في الكيمياء التحليلية مع عرض لتطبيقات كاشف ٤- امينو انتي بايرين في تقدير بعض المركبات العضوية والادوية . كما تضمن الفصل ايضاً عرضاً مفصلاً لطريقتين طيفيتين (طريقة الدفعة والحقن الجرياني) لتقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية . اعتمدت الطريقتان على تفاعل الازدواج التاكسدي بين الباراسيتامول وكاشف ٤- امينو انتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم في الوسط القاعدي اذ يتكون ناتج احمر ذائب في الماء اظهر اقصى امتصاصية عند طول موجي ٤٦١ نانومتراً . تم دراسة وتثبيت ظروف التفاعل الفضلى لكلا الطريقتين . وبلغ مدى الخطية بين ٢ - ١٦ و ١٠٠ - ٧٠٠ مكغم . مل<sup>-١</sup> باراسيتامول وباستخدام طريقة الدفعة والحقن الجرياني على التوالي . وبحد كشف مقداره ٠.١٣٩ مكغم . مل<sup>-١</sup> باراسيتامول باستخدام طريقة الدفعة . تمت دراسة تكافؤية الناتج المتكون باستخدام طريقتي



النسبة المولية والتغيرات المستمرة ووجد انها ١:٢ (كاشف : دواء) . كما درس ثابت الاستقرار للنواتج المتكون وثابت سرعة التفاعل، ووجد انه  $1.1469 \times 10^6$  لتر<sup>٢</sup>. مول<sup>-٢</sup> و  $0.4974$  دقيقة<sup>-١</sup> على التوالي. طبقت طريقتي الدفعة والحقن الجرياني بنجاح في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية ، وتم مقارنة نتائجهما احصائياً باستخدام اختباري  $t$  و  $F$  مع نتائج دستور الادوية البريطاني ، ووجد انه لا يوجد فرق معنوي في دقة ومصادقية كلا الطريقتين مع طريقة دستور الادوية البريطاني عند مستوى ثقة ٩٥ % .

\* الفصل الرابع خصص للاستنتاجات وبيان محاسن الطرائق المطورة ومزاياها ومقارنتها مع الطرائق الموجودة في الادبيات فضلاً عن الآفاق المستقبلية للبحث العلمي الحالي .



## فهرست المواضيع

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
الفصل الاول		
مقدمة عامة		
١	مسكنات اللاّام	١.١
٢	الباراسيتامول	٢.١
2	تركيبه الكيميائي	١.٢.١
2	صفاته	٢.٢.١
٣	نبذة تاريخية	٣.٢.١
٦	الاستطبابات	4.2.1
7	ميكانيكية عمله	5.2.1
7	المدى الطبيعي	6.2.1
8	الهضم والامتصاص	7.2.1
10	تأثيرات الجرعة الزائدة	8.2.1
10	طرائق تقدير الباراسيتامول	٣.١
10	الطرائق الطيفية	١.٣.١
18	الطرائق الكروموتوغرافية	٢.٣.١
20	الطرائق التفلورية	٣.٣.١
22	طرائق البريق الكيميائي	٤.٣.١
22	تحاليل الحقن الجرياني	٤.١
26	ماهية تحاليل الحقن الجرياني	١.٤.١
٣٢	التشتت في تحاليل الحقن الجرياني	٢.٤.١
٣٥	العوامل المؤثرة في تشتت منطقة العينة	٣.٤.١
٣٥	حجم العينة المحقونة	١.٣.٤.١



٣٦	الشكل الهندسي لقناة منظومة FIA	2.3.4.1
٣٦	سرعة الجريان	3.3.4.1
٣٧	تطبيقات FIA	5.1
٤٤	الهدف من الرسالة	6.1
<p align="center"><b>الفصل الثاني</b></p> <p align="center"><b>التقدير الطيفي- الحقن الجرياني للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بوساطة تفاعل الازوتة و الازدواج مع كاشف بارا- نايترو انلين المؤزوت</b></p>		
٤٥	تفاعلات الازوتة	١.٢
٥٠	بارا – نايترو انلين وتطبيقاته في تفاعلات الازوتة والازدواج	١.٢.١
٥٣	الجزء التجريبي	٢.٢
٥٣	الاجهزة المستخدمة	١.٢.٢
٥٣	مكونات منظومة الحقن الجرياني	٢.٢.٢
٥٤	الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة	٣.٢.٢
٥٥	محاليل المواد المستخدمة	٤.٢.٢
٥٦	محاليل المستحضرات الصيدلانية الحاوية على الباراسيتامول	٥.٢.٢
٥٩	النتائج والمناقشة	٣.٢
٥٩	التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج مع بارا نايترو انلين المؤزوت باستخدام نظام الدفعة التقليدي	A.3.2
٥٩	الاختبارات الاولى	١.A.٣.٢
٥٩	ضبط الظروف التجريبية	2.A.٣.٢
٥٩	تأثير حجم الحامض	١.٢.A.٣.٢
٦٠	تأثير الكاشف المؤزوت	٢.٢.A.٣.٢
٦٠	تأثير القاعدة	٣.٢.A.٣.٢
٦١	تأثير تسلسل الاضافة	٤.٢.A.٣.٢



٦٢	زمن تكوين الناتج واستقراريته	٥.٢.A.٣.٢
٦٢	طيف امتصاص الناتج المتكون	٦.٢.A.٣.٢
٦٣	طريقة العمل و المنحني القياسي	٣.A.٣.٢
٦٥	دقة الطريقة المقترحة وتوافقها	٤.A.٣.٢
٦٦	تكافؤية الناتج المتكون	٥.A.٣.٢
٦٨	ثابت استقرار الناتج المتكون	1.5.A.٣.٢
٦٩	تأثير المركبات الدخيلة	6.A.٣.٢
٧٠	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	7.A.٣.٢
٧٢	تقويم نتائج الطريقة المقترحة	٨.A.٣.٢
٧٥	التقدير الطيفي بالحقن الجرياني للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بالازدواج مع بارا نايترو انلين المؤزوت بتقنية الحقن الجرياني	B.٣.٢
٧٦	اختيار الوحدة المتشعبة (ترتيب الاضافة)	١.B.٣.٢
٧٨	دراسة المتغيرات الكيميائية	٢.B.٣.٢
٧٨	تأثير تركيز محلول كاربونات الصوديوم	١.٢.B.٣.٢
٧٨	تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك	٢.٢.B.٣.٢
٧٩	تأثير تركيز بارا- نايتروانلين المؤزوت	٣.٢.B.٣.٢
٨٠	تثبيت الظروف الفيزيائية	٣.B.٣.٢
٨٠	تأثير سرعة الجريان الكلية	١.٣.B.٣.٢
٨٠	تأثير طول ملف التفاعل	٢.٣.B.٣.٢
٨١	تأثير حجم الانموذج المحقن	٣.٣.B.٣.٢
٨٢	حساب التشنت للمقطع الملون	٤.B.٣.٢
٨٢	حساب معدل النمذجة	٥.B.٣.٢
٨٣	طريقة العمل والمنحني القياسي	٦.B.٣.٢



٨٣	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	٧.B.٣.٢
٨٤	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	٨.B.٣.٢
٨٥	تقويم نتائج الطريقة المقترحة	٩.B.٣.٢
٨٧	مقارنة طريقة الدفعة مع طريقة الحقن الجرياني	10.B.٣.٢
<p align="center"><b>الفصل الثالث</b></p> <p align="center"><b>التقدير الطيفي- الحقن الجرياني للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بوساطة تفاعل الازدواج التأكسدي مع ٤- امينوانتي بايرين و بيركبريتات الامونيوم</b></p>		
٨٩	تفاعلات الازدواج التأكسدي	١.٣
٩٦	٤- امينو انتي بايرين وتطبيقاته في تفاعلات الازدواج التأكسدي العضوي	1.1.3
٩٩	الجزء التجريبي	٢.٣
٩٩	الاجهزة المستعملة	١.٢.٣
٩٩	الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة	٢.٢.٣
١٠٠	محاليل المواد المستعملة	٣.٢.٣
١٠١	محاليل المستحضرات الصيدلانية	٤.٢.٣
١٠٢	النتائج والمناقشة	٣.٣
١٠٢	التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج التأكسدي مع ٤ - امينوانتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم باستخدام نظام الدفعة التقليدي	A.٣.٣
١٠٢	الاختبارات الاولى	١.A.٣.٣
١٠٢	ضبط الظروف التجريبية	٢.A.٣.٣
١٠٢	تأثير ترتيب الاضافة	١.٢.A.٣.٣
١٠٣	تأثير حجم كاشف الازدواج	٢.٢.A.٣.٣
١٠٣	تأثير حجم بيركبريتات الامونيوم	٣.٢.A.٣.٣
١٠٤	تأثير القاعدة	٤.٢.A.٣.٣



١٠٥	تأثير درجة الحرارة	٥.٢.٣.٣
١٠٥	زمن تكوين الناتج واستقراريته	٦.٢.٣.٣
١٠٦	حساب ثابت سرعة التفاعل	٧.٢.٣.٣
١٠٦	طيف امتصاص الناتج المتكون	8.2.A.3.3
١٠٧	طريقة العمل و المنحني القياسي	٣.A.٣.٣
١٠٨	دقة الطريقة المقترحة وتوافقها	٤.A.٣.٣
١٠٩	طبيعة الناتج المتكون	٥.A.٣.٣
١١١	ثابت استقرار الناتج المتكون	١.٥.A.٣.٣
١١١	تأثير المركبات الدخيلة	٦.A.٣.٣
١١٢	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	٧.A.٣.٣
١١٤	تقويم نتائج الطريقة المقترحة	٨.A.٣.٣
١١٧	التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج التأكسدي مع كاشف ٤ - أمينوانتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم وبتقنية الحقن الجرياني	B.٣.٣
١١٧	اختيار الوحدة المتشعبة (ترتيب الاضافة)	١.B.٣.٣
١١٩	دراسة المتغيرات الكيميائية	٢.B.٣.٣
١١٩	تأثير تركيز مزيج الاكسدة	1.2.B.3.3
١٢٠	تأثير تركيز كاشف ٤ - أمينوانتي بايرين	2.2..B.3.3
١٢١	تثبيت الظروف الفيزيائية	3.B.3.3
١٢١	تأثير سرعة الجريان الكلية	1.3.B.3.3
١٢٢	تأثير طول ملف التفاعل	2.3.B.3.3
١٢٣	تأثير حجم الانموذج المحقن	٣.٣.B.٣.٣
١٢٣	حساب تشتت المقطع الملون	4.B.3.3
١٢٤	حساب معدل النمذجة	٥.B.٣.٣



١٢٥	طريقة العمل والمنحني القياسي	٦.B.٣.٣
١٢٥	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	٧.B.٣.٣
١٢٦	تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	٨.B.٣.٣
١٢٨	تقويم نتائج الطريقة المقترحة	٩.B.٣.٣
١٣٠	مقارنة طريقة الدفعة مع طريقة الحقن الجرياني	١٠.B.٣.٣
<b>الفصل الرابع</b> <b>الاستنتاجات</b>		
١٣١	الاستنتاجات	1.4
١٣٢	مقارنة الطرائق المقترحة	2.4
١٣٧	الاعمال المستقبلية	
١٣٨	المصادر	



## فهرست الأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
24	منظومة FIA نموذجية	١-١
24	مضخة نموذجية في جهاز FIA	٢-١
٢٤	صمام الحقن في منظومة FIA نموذجية	٣-١
٢٩	نظام FIA من نوع احادي الخط	4-1
٣٠	a - المخطط الجرياني لتقدير الكلوريد بالمطياف الضوئي b - الانتاج المسجل يبين تحليل الكلورايد في المدى 5٧٥ مكغم . مل <sup>-١</sup> من الكلورايد مع الجهاز	5-1
٣٠	نظام FIA من نوع ثنائي الخط	6-1
٣١	نظام FIA عكوس (حقن الكاشف)	7-1
٣١	نظام FIA نوع توقف - جريان	8-1
٣٣	درجة التخفيف في جهاز FIA	9-1
٣٤	نموذج الجريان القطري	10-1
٣٦	a - قمم الاستجابة بوصفها دالة للحجم المحقون من العينة b - تشتت منطقة العينة المحقونة بوصفها دالة لطول انابيب منظومة FIA	11-1
٦٣	طيف امتصاص الناتج المتكون a - محلول ٢٠ مكغم . مل <sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي مقاس مقابل المحلول الصوري b - المحلول الصوري مقاس مقابل الماء المقطر	1-2
٦٤	المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول	٢-٢
٦٦	النسبة المولية لنواتج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف بارا نايترو انلين المؤزوت	٣-٢
٦٧	طريقة جوب (التغيرات المستمرة) لنواتج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت	٤-٢
٧٧	منظومات الحقن الجرياني المطبقة لتقدير الباراسيتامول	٥-٢
٧٨	تأثير تركيز كاربونات الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦-٢



٧٩	تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٧-٢
٧٩	تأثير تركيز محلول بارا نايتروانلين المؤزوت في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٨-٢
٨٠	تأثير سرعة الجريان الكلية في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٩-٢
٨١	تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠-٢
٨١	تأثير حجم الانموذج المحقن في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١١-٢
٨٣	المنحنى القياسي لتقدير الباراسيتامول	١٢-٢
١٠٦	العلاقة بين الزمن و $\log \frac{A_{\infty}}{A_{\infty} - A_t}$ لايجاد ثابت سرعة التفاعل	١-٣
١٠٧	طيف امتصاص الناتج المتكون : a - محلول ١٠ مكغم . مل <sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي مقاس مقابل المحلول الصوري b - المحلول الصوري مقاس مقابل الماء المقطر .	٢-٣
١٠٨	المنحنى القياسي لتقدير الباراسيتامول	٣-٣
١٠٩	النسبة المولية لنواتج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف ٤-امينوانتي بايرين	٤-٣
١١٠	طريقة جوب (التغيرات المستمرة) لنواتج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف ٤-امينوانتي بايرين	٥-٣
١١٨	منظومات الحقن الجرياني المطبقة لتقدير الباراسيتامول	٦-٣
١٢٠	تأثير تركيز محلول بيركبرينات الامونيوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٧-٣
١٢٠	تأثير تركيز محلول هيدروكسيد الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٨-٣
١٢١	تأثير تركيز محلول ٤ - امينو انتي بايرين في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٩-٣
١٢٢	تأثير سرعة الجريان الكلية في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠-٣
١٢٢	تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١١-٣
١٢٣	تأثير حجم الانموذج المحقن في شدة امتصاصية الناتج المتكون	12-3
١٢٥	المنحنى القياسي لتقدير الباراسيتامول	13-3



## فهرست الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
١-١	الطرائق الطيفية المستخدمة لتقدير الباراسيتامول	11
٢-١	الطرائق الكروموتوغرافية المستخدمة لتقدير الباراسيتامول	18
3-1	الطرائق التفلورية المستخدمة لتقدير الباراسيتامول	20
4-1	طرائق البريق الكيميائي المستخدمة لتقدير الباراسيتامول	22
5-1	مقارنة بين الصفات المميزة لكل من FIA ، HPLC و SFA	٢٨
6-1	المستحضرات الصيدلانية المقطرة بواسطة تقنية التحليل بالحقن الجرياني بعد اقترانها مع المطيافية - الفوق بنفسجية - المرئية	٣٨
١-٢	بعض المركبات المقطرة بواسطة تفاعلات الازوتة والازدواج باستعمال كاشف بارا - نايتروانلين المؤزوت	٥١
٢-٢	الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة	٥٤
٣-٢	المستحضرات الصيدلانية المستعملة و مناشئها	٥٧
٤-٢	تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦٠
٥-٢	تأثير حجم محلول بارا- نايتروانلين المؤزوت في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦٠
٦-٢	تأثير نوع القاعدة في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦١
٧-٢	تأثير حجم كاربونات الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦١
٨-٢	تأثير تسلسل الاضافة في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦١
٩-٢	تأثير الزمن في شدة امتصاصية الناتج المتكون	٦٢
١٠-٢	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	٦٦
١١-٢	تأثير مواد السواغ في تعيين ٢٠ مكغم . مل <sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي	٦٩
١٢-٢	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	٧١
١٣-٢	مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	٧٢



١٤-٢	تطبيق اختباري $F, t$ للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	٧٤
١٥-٢	الظروف التجريبية المستخدمة في بداية العمل البحثي	٧٦
١٦-٢	تأثير تغير الترتيبات للوحدة المتشعبة في امتصاصية الناتج المتكون	٧٧
١٧-٢	ملخص القيم الفضلى المستحصلة للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية	٨٢
١٨-٢	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	٨٤
١٩-٢	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	٨٥
٢٠-٢	مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	٨٦
٢١-٢	تطبيق اختباري $F, t$ للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	٨٧
٢٢-٢	مقارنة القيم التحليلية المستحصلة للطريقتين المطورتين لتقدير الباراسيتامول	٨٨
١-٣	تقدير بعض الادوية باستخدام تفاعلات الازدواج التاكسدي	٩١
٢-٣	تحليل بعض الادوية بطريقة الازدواج التاكسدي وباستعمال كاشف الازدواج 4-امينو انتي بايرين .	٩٧
٣-٣	الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة	٩٩
٤-٣	تأثير ترتيب الاضافة في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٣
٥-٣	تأثير حجم كاشف 4-امينو انتي بايرين في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٣
٦-٣	تأثير حجم بيركبريتات الامونيوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٤
٧-٣	تأثير نوع القاعدة في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٤
٨-٣	تأثير حجم هيدروكسيد الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٤
٩-٣	تأثير درجة الحرارة في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٥
١٠-٣	تأثير الزمن في شدة امتصاصية الناتج المتكون	١٠٥
١١-٣	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	١٠٩
١٢-٣	تأثير مواد السواغ في تعيين ١٠ مكغم . مل <sup>-١</sup> من الباراسيتامول	١١١
١٣-٣	تطبيق الطريقة المقترحة في الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية	١١٣



١١٤	مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	١٤-٣
١١٦	تطبيق اختباري $F$ , $t$ للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية	١٥-٣
١١٧	الظروف التجريبية المستخدمة في بداية العمل البحثي	١٦-٣
١١٩	تأثير تغيير الترتيبات للوحدة المتشعبة في امتصاصية الناتج النكون	١٧-٣
١٢٤	ملخص القيم الفضلى المستحصلة للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية	١٨-٣
١٢٦	دقة وتوافق الطريقة المقترحة	١٩-٣
١٢٧	تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية.	٢٠-٣
١٢٨	مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية .	21-3
١٢٩	تطبيق اختباري $F$ , $t$ للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية .	22-3
١٣٠	مقارنة القيم التحليلية المستحصلة للطريقتين المطورتين لتقدير الباراسيتامول	23-3
١٣٣	مقارنة الطرائق الطيفية التقليدية المقترحة لتقدير الباراسيتامول	1-4
١٣٣	مقارنة نتائج الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق الاخرى المعتمدة على تفاعلات الازوتة والازدواج	2-4
١٣٤	مقارنة نتائج الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق الاخرى المعتمدة على تفاعلات الازدواج التاكسدي	3-4
١٣٥	مقارنة طرائق التحليل بالحقن الجرياني المقترحة ضمن الرسالة	4-4
١٣٦	مقارنة نتائج الطرائق المؤتممة المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق الاخرى المعتمدة على تقنية FIA	5-4



قائمة المختصرات	
Full Name	Abbreviation
4-AAP	4-Aminoantipyrine
BP	British Pharmacopoeia
DPNA	Diazotized paraNitroAniline
EDTA	Ethyenediamine Tetra Acetic acid
FC	Flow Cell
FIA	Flow Injection Analysis
GC	Gas Chromotography
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IV	Injection Valve
LC	Liquid Chromatography
MBTH	3-Methylbenzothiazolinone hydrazone
SFA	Sequential Flow Analysis
TLC	Thin Layer Chromotography
UV	Ultra Violet







## 1.1 مسكنات الآلام<sup>(3-1)</sup> (Analgesics)

تعد مسكنات الآلام الاختيار الأول لأغلب المرضى الذين يعانون من أمراض مختلفة إذ تضم عدداً كبيراً من الأدوية والمستحضرات الصيدلانية التي تستعمل لإزالة أو تخفيف شدة الألم ؛ لذا تعد هذه الأدوية من أكثر أنواع الأدوية شيوعاً واستعمالاً .

يمكن تصنيف مسكنات الألم الى مجموعتين رئيسيتين :-

### ١ - مسكنات الآلام قوية المفعول (Potent analgesics)

تشمل عدداً لا بأس به من الأدوية التي تستعمل لعلاج وإزالة الآلام الشديدة والقوية مثل: الآلام الكلوية ، والاصابات الشديدة ، وآلام المخاض ، واحتشاء العضلة القلبية . ومن أهم الأدوية المصنفة ضمن هذا النوع هي : المورفين (Morphin) ، والبثدين (Pethidine) ، والميثادون (Methadone) وغيرها . وتمتاز معظم هذه الأدوية بكونها ذات تأثير مخدر للجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System , CNS)

### ٢ - مسكنات الآلام البسيطة (Mild analgesics)

تظهر هذه الأدوية مفعولاً جيداً لتسكين وإزالة الآلام المتوسطة الى البسيطة الشدة مثل: آلام العضلات ، والتهاب المفاصل ، والاصابات البسيطة ، و وجع الاسنان ، والصداع ، وآلام بعد الولادة . ومن أبرز أدوية هذا النوع هي : الأسبرين (Aspirine) ، و الباراسيتامول (Paracetamol) ، والكوداين (Codeine). إن لفظة Analgesic في حقيقتها ذات أصل اغريقي حيث تتكون من مقطعين هما : an وتعني بدون (with out) و algia وتعني ألم (pain) اما سبب المفعول المهدئ للآلام لهذه الأدوية فيعود الى تأثيرها المباشر في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي .

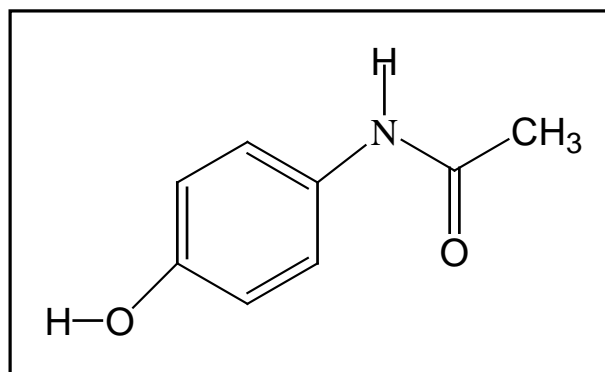


## 2.1 الباراسيتامول (Paracetamol)

يعد الباراسيتامول من أكثر مسكنات الآلام استعمالاً وانتشاراً بسبب كلفته الزهيدة وجودته العلاجية العالية ، وأعراضه الجانبية البسيطة التي يمكن تلafiها بسهولة .

## 1.2.1 تركيبه الكيميائي (4 - 6)

الباراسيتامول (اسيت امينو فين Acet amino phen) هو الاسم الشائع للمركب والمسمى كيميائياً بـ N- اسيتايل- بارا- امينو فينول (N-acetyl- p- aminophenol) أو ٤ - هيدروكسي اسيت انلايد (4-Hydroxy acet anilide) وله التركيب الكيميائي الآتي :-

Paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ )

اشتق اسم الباراسيتامول من تركيبه الكيميائي (Para - acetyl - amino - phenol) ويعد هذا الاسم هو الأكثر شيوعاً لهذا المستحضر في أغلب أنحاء العالم . بينما يعرف في الولايات المتحدة باسم اسيت امينوفين (acetaminophen) .

## 2.2.1 صفاته (7-10)

١- يكون عادةً بهيئة مسحوق بلوري أبيض اللون عديم الرائحة ذا مذاق مر.

٢- وزنه الجزيئي هو ١٥١.١٧ غم / مول .



٣- الذوبانية :- يكون الباراسيتامول قليل الذوبانية في الماء البارد ، وتزداد ذوبانيته في الماء الساخن. يذوب كلياً في الكحولات ، والاسيتون ، والكلوروفورم ، وبروبلين كلايكول ، ويكون غير ذائب أو شحيح الذوبان جداً في كل من : الايثر ، وثنائي كلوروميثان.

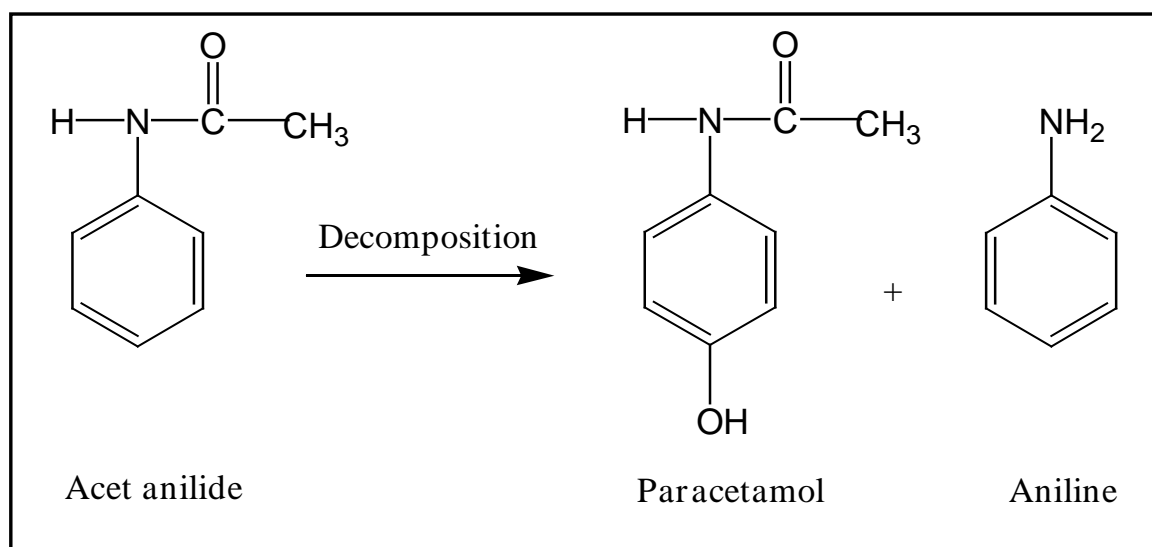
٤- درجة انصهاره تتراوح بين ١٦٩ – ١٧٢ م° .

٥- يحفظ الباراسيتامول في عبوات محكمة الغلق معتمدة بعيدة عن الضوء والرطوبة ؛ وذلك بسبب قابليته العالية لامتصاص الرطوبة من الجو .

٦- مدى الدالة الحامضية لمحاليل الباراسيتامول المائية المشبعة يتراوح بين ٥.٣ – ٦.٥ عند ٢٥ م° . اما قيمة ثابت تفكك الحامض (pKa) هي ٩ – ٩.٥ .

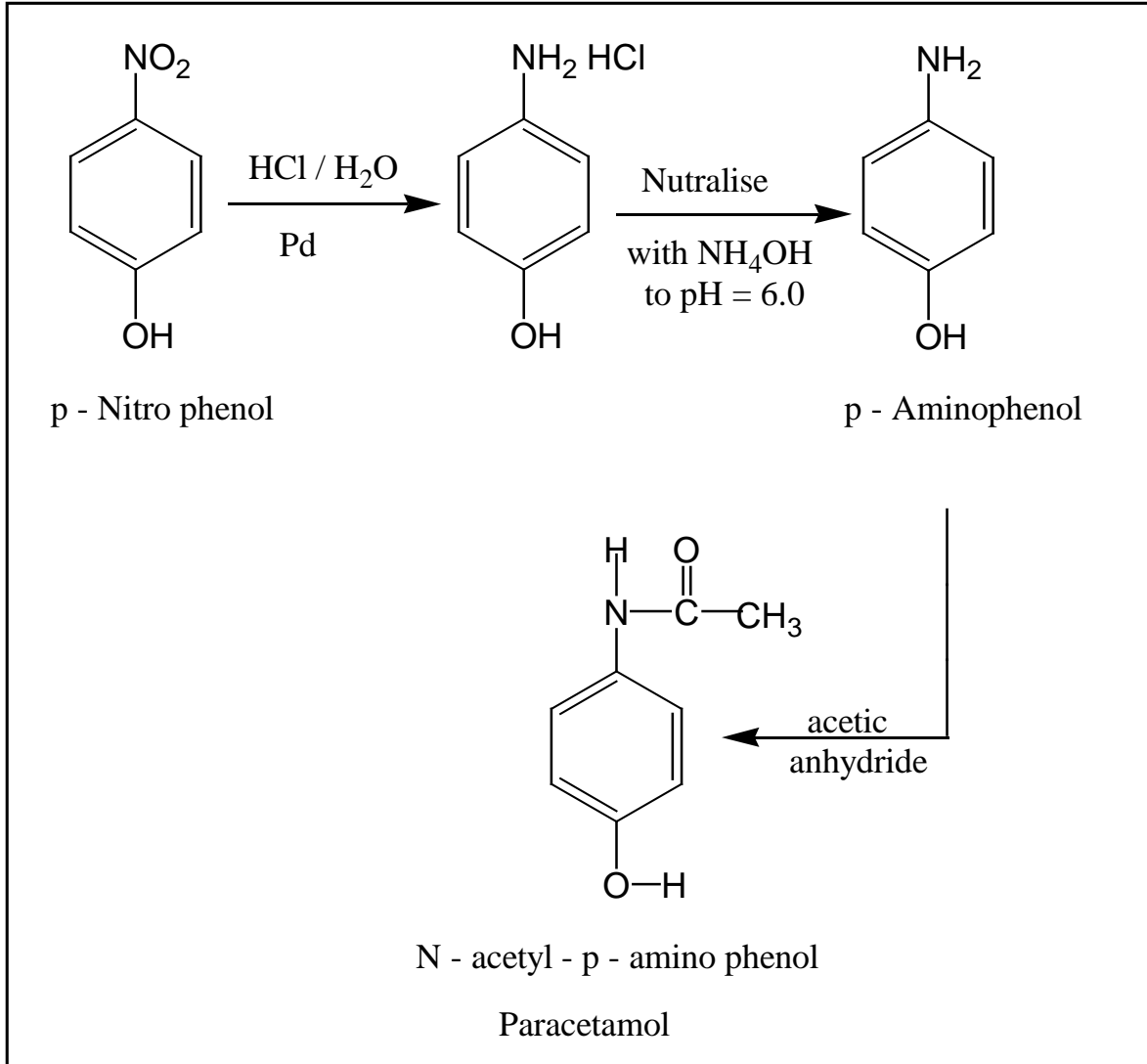
### 3.2.1 نبذة تاريخية

اكتشف مفعول الباراسيتامول المزيل للآلام عن طريق الصدفة قبل اكثر من مئة عام . في البداية كان الاسيت انلايد (Acetanilide) ، وهو مستحضر ذو تركيب كيميائي مشابه جداً لتركيب الباراسيتامول يوصف بوصفه مسكناً للآلام لعدد من الامراض . لكن بعد مدة اكتشفت لهذا الدواء تأثيرات سمية بالغة حتى في حال استعماله بجرعات قليلة . ووجد ان هذا التأثير السام يعود الى ايض الاسيت انلايد داخل الجسم مكوناً الباراسيتامول والانلين ذي التأثير السام . وسرعان ما تبين ان الصفات المزيلة للآلام تعود الى مفعول الباراسيتامول<sup>(11)</sup> .





في العام ١٨٧٨ تمكن مورس (Morse) ولأول مرة من تحضير الباراسيتامول وذلك باختزال مركب بارا- نايترو فينول الى بارا- امينو فينول بوجود البلاديوم وحامض الخليك الثلجي بوصفها عوامل مساعدة ثم مفاعلة هذا الناتج مع انهدريد حامض الخليك كما في المعادلة الاتية<sup>(12)</sup>

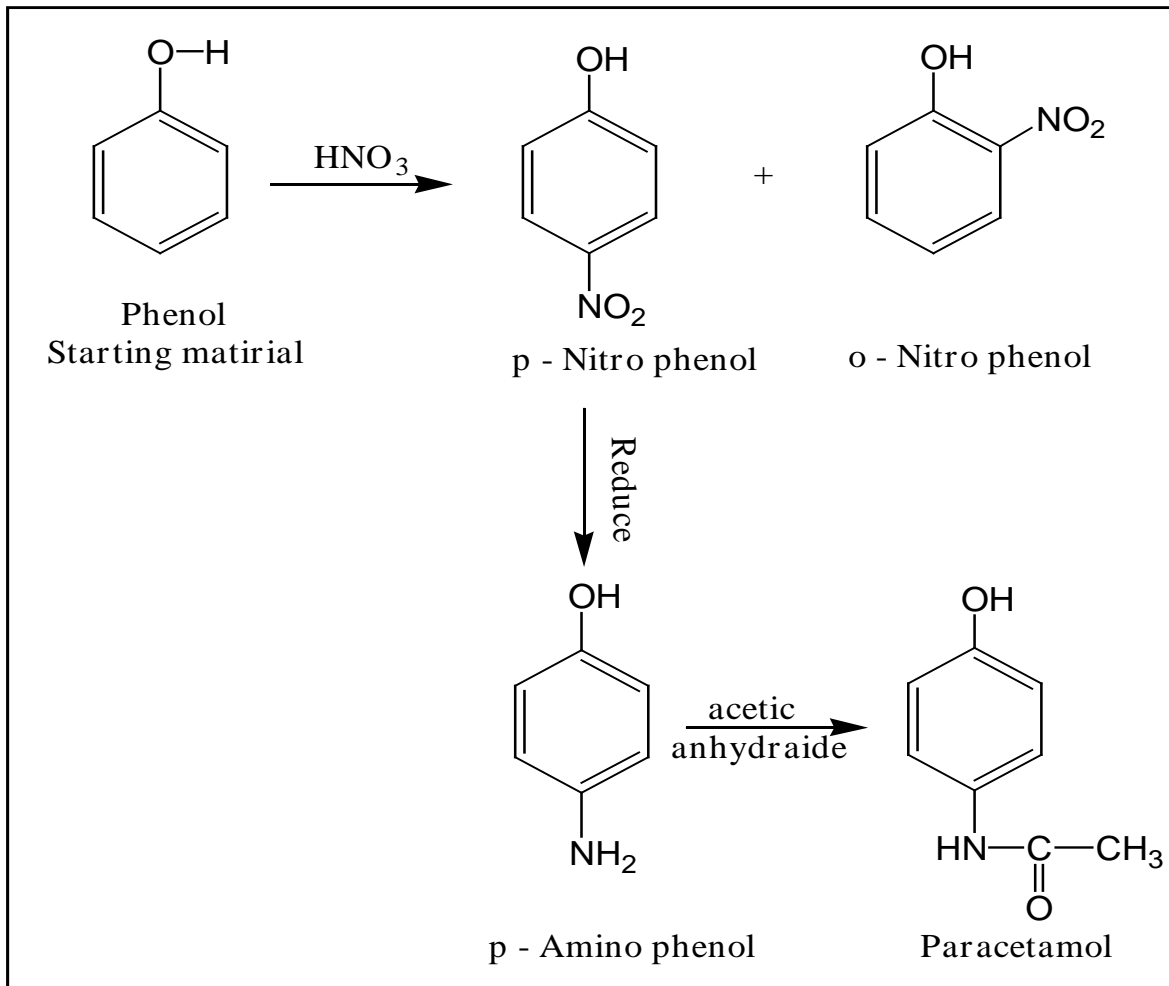


لقد تم تجاهل هذا الاكتشاف لمدة طويلة وبقي الحال كذلك الى عام ١٩٤٨ اذ اكتشف ان الباراسيتامول ليس له أي تأثيرات سمية بعكس الاسيت انلايد . وفي عام ١٩٥٥ عرضت مختبرات نيل ولأول مرة الباراسيتامول بوصفه دواءً جديداً مسكناً للآلام وخافضاً للحرارة وباسم تجاري تايلينول (Tylenol) . وفي عام ١٩٥٦ وجدت اقراص الباراسيتامول (بجرعة ٥٠٠ ملغم) طريقها الى مذاخر الادوية في بريطانيا وباسم تجاري لايزال شائعاً الى يومنا هذا وهو البنادول (Panadol) . وكان اهم مايميز هذا المنتج هو مفعوله اللطيف غير المؤذي للمعدة بينما كانت اغلب مسكنات الآلام في ذلك الوقت ذات تأثيرات مخدشة للمعدة . وفي عام ١٩٦٣ اضيف الباراسيتامول بوصفه مستحضراً صيدلاني



جديد الى دستور الادوية البريطاني (British Pharmacopoeia , BP) ومنذ ذلك الوقت اصبح الباراسيتامول شائع الاستعمال ومعروف بتأثيره الفعال مسكناً للآلام وخافضاً للحرارة والذي يمتاز بأعراضه الجانبية النادرة وعدم تداخل تأثيره مع الادوية الاخرى عند الاستعمال<sup>(13)</sup>.

وبسبب تأثيره العلاجي الممتاز فقد انتشر استعمال الباراسيتامول في العالم بصورة واسعة اذ اصبح واحداً من اكثر الادوية استعمالاً مما يتطلب تحضيره بكميات تجارية ضخمة . ولغرض التحضير التجاري للباراسيتامول يستعمل الفينول مادة اولية اذ تتم نيترته (اضافة مجموعة  $\text{NO}_2$ ) مما يؤدي الى الحصول على مزيج من بارا و اورثو- نايترو فينول ثم يزال النظير اورثو بالتقطير البخاري . بعدها يتم اختزال مجموعة  $\text{NO}_2$  الى مجموعة  $\text{NH}_2$  ، ثم يتم اخيراً استلة بارا- امينو فينول للحصول على الباراسيتامول ، كما في المعادلة الآتية<sup>(11)</sup> :





## 4.2.1 الاستطبابات (Medications)

يصنف الباراسيتامول كيميائياً ضمن مشتقات الانلين اذ تضم هذه العائلة عدداً من الادوية واهمها: اسيت انلايد (Acetanilide) ، و الفيناسيتين (Phenacitine) ، و الباراسيتامول (Paracetamol) . ان هذه المركبات جميعها ذات تأثيرات مسكنة للألام وخافضة للحرارة . اذ يعد الباراسيتامول اهم النواتج التأيضية لكل من الاسيت انلايد والفيناسيتين وهو المسؤول عن التأثيرات المسكنة للألام في كلا المركبين ؛ لذا فقد حل بديلاً عنهما في عدد كبير من بلدان العالم نظراً لما لهذين المركبين من تأثيرات سمية<sup>(1)</sup> . انتشر استعمال الباراسيتامول في مطلع العقد الثامن من القرن الماضي ؛ وذلك بسبب انحسار استعمال الاسبرين (Aspirine) بوصفه خافضاً للحرارة لكل من الرضع واليافعين بسبب تسجيل عدد غير قليل من الحالات المرضية التي عُزز فيها استعمال الاسبرين الاصابة بعدد من الامراض الخطيرة واهمها مرض Reye Syndrome ، واهم اعراض هذا المرض حدوث استسقاء في الدماغ مصحوباً بفشل كلوي<sup>(14)</sup> .

أيضاً يحل الباراسيتامول بديلاً للأسبرين في الحالات الآتية<sup>(15, 16)</sup> :-

١ - المرضى الذين يعانون من امراض معدية مثل القرحة لما للأسبرين من تأثيرات مخدشة لجدار المعدة .

٢ - المرضى المصابين بحالات نزف الدم الوراثي (Hemophelia) وغير الوراثي .

٣ - المرضى الذين لديهم حالات تحسس من ادوية السالسايت أو حالات تقلص القصبات الهوائية .

ان اهم الحالات التي يستعمل فيها الباراسيتامول علاجاً<sup>(17, 18)</sup> :-

١ - الآلام البسيطة الى المتوسطة القوة مثل اوجاع الرأس والأسنان وعسر الطمث .

٢ - يستعمل خافضاً للحرارة خاصةً للأطفال الرضع واليافعين ، كذلك حالات الحمى التي يصاب بها الأطفال بعد عملية التطعيم اذ يمكن اعطاء الطفل جرعة من الباراسيتامول ويفضل ان تكون بشكل شراب فموي (Oral Syringe) .

٣ - علاج نوبات الشقيقة البسيطة الى المتوسطة القوة اذ يعد استعمال مستحضرات الباراسيتامول المركبة مع الكافيين (Caffeine) من اكثر الإجراءات فاعليةً وتأثيراً لمواجهة نوبات الشقيقة.



٤ - بالرغم من ان الباراسيتامول لا يملك تأثيرات مضادة للالتهابات (Anti inflammatory drug) كما في الاسبرين ، لكن بينت الابحاث والدراسات الحديثة ان الباراسيتامول تأثيرات جوهرية في علاج بعض حالات التهاب مفصل الركبة .

ان احد مزايا الباراسيتامول هي امكانية استعماله الآمن من النساء الحوامل من دون وجود خطر حدوث حالات اجهاض أو تشوهات خلقية في الأجنة . كذلك فقد اصبح من المؤكد ان استعمال الباراسيتامول ليس له أي تأثيرات جانبية خلال مدة الرضاعة الطبيعية نظراً لأن طرحه الى الحليب يكون بتركيز ضئيلة جداً (18 ، 19) .

### 5.2.1 ميكانيكية عمله (٢٠٠١، ٢١) (Mechanism of Action)

إن ميكانيكية عمل الباراسيتامول ليست واضحة لحد الآن لكن يبدو ان مفعوله المزيل للآلام يعود الى قابليته ومفعوله المثبط لأنزيم (Prostaglandin Synthitase) ، وهو الأنزيم المسؤول عن عملية التخليق الحيوي للبروستكلاندينات في الجهاز العصبي المركزي . اذ ان هذه المركبات هي المسؤولة عن الشعور بالآلام . بينما يكون مفعوله ضئيلاً جداً لتثبيط تخليق هذه المركبات في الجهاز العصبي المحيطي ؛ لذا فإن تأثيراته المضادة للالتهاب تكون محدودة جداً لعدم امكانية تثبيط تخليق البروستكلاندينات الداخلة في التفاعلات المضادة للالتهابات . اما مفعول الباراسيتامول الخافض للحرارة (Antipyretic action) فيعود الى تأثيره في مركز تنظيم الحرارة في الجسم والموجودة في القسم المتوسط من الدماغ (Hypothalamic heat regulation center) ؛ اذ يؤدي ذلك بالنتيجة الى تبديد الحرارة عن طريق التعرق وتمدد الاوعية الدموية .

### 6.2.1 المدى الطبيعي (Theraputic doses)

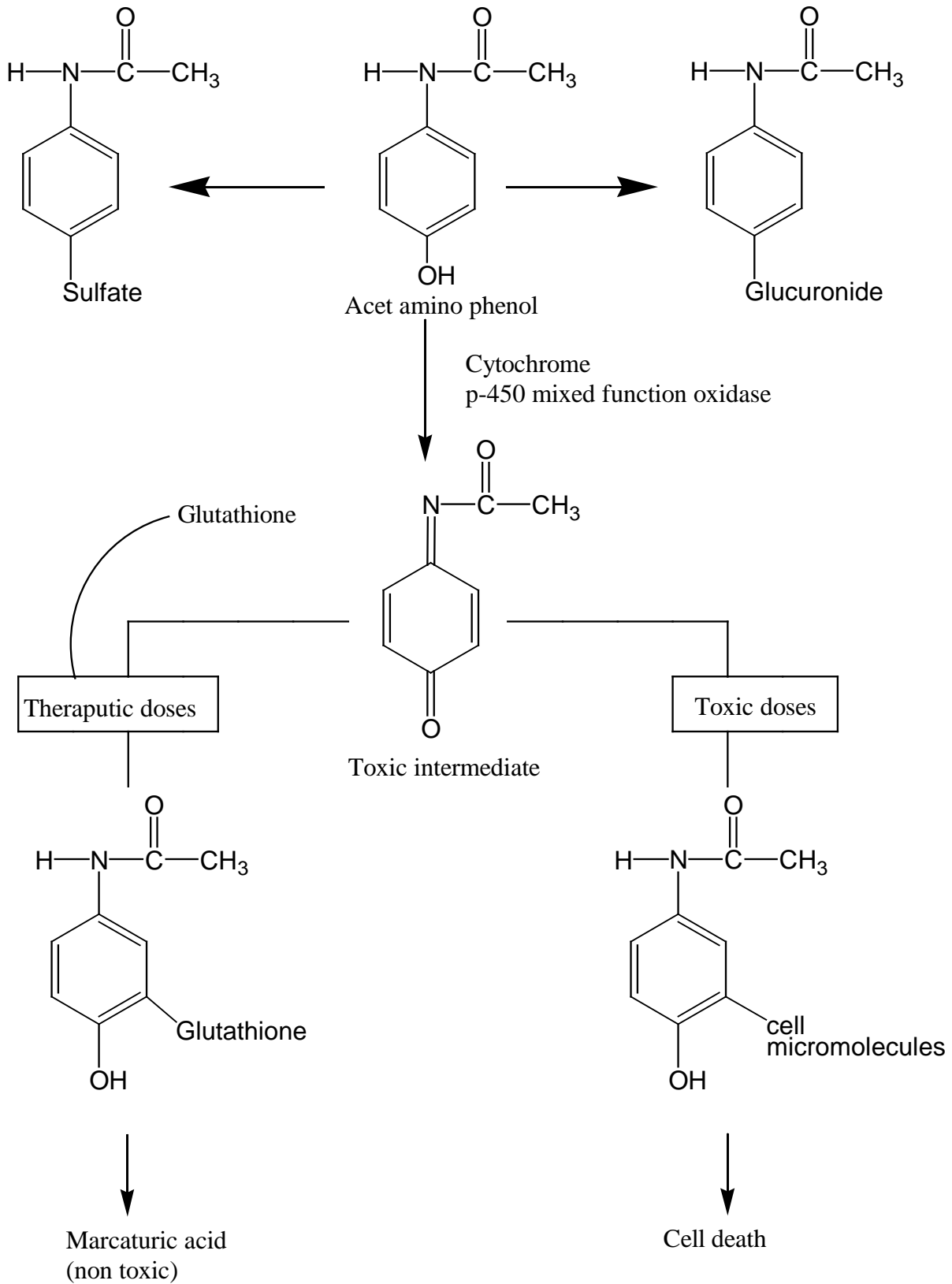
تؤدي الجرعات الكبيرة من الباراسيتامول الى الاصابة بتلف الكبد ؛ لذا يفضل ان تكون الجرعة المستعملة للعلاج بين ٠.٥ - ١ غم . وتزداد عند الضرورة لتصل الى ٤ غم من الباراسيتامول (22) . وفي حالة استعمال الباراسيتامول للأغراض العلاجية وعلى المدى الطويل يجب ان لا تزيد الجرعة القصوى عن ٢.٦ غم يومياً علماً ان كمية الجرعة ذات التأثير العلاجي غير السام تختلف باختلاف الفئات العمرية للمرضى ، ويكون من الممكن تكرار هذه الجرعات كل ٤ - ٦ ساعات يومياً (23) .



## ٧.٢.١ الهضم والامتصاص (Metabolism and Absorption)

تؤخذ معظم المستحضرات الصيدلانية الحاوية على الباراسيتامول عن طريق الفم ، وسرعان ما يمتص الدواء من الجهاز الهضمي وان ما يقارب ٥٠ % منه يرتبط و يتأصر مع بروتينات البلازما . ويبلغ عمر النصف للباراسيتامول في البلازما حوالي ساعتين <sup>(24)</sup> . وتحت الظروف الاعتيادية (الجرعات العلاجية) فإن ٩٠ – ٩٥ % من الباراسيتامول في الكبد يتأيض جزئياً بواسطة الانزيمات التي يطرحها هذا العضو واهمها (Microsomal enzymes) اذ يتحول الباراسيتامول الى مركبات اسيت امينوفين الكبريتية والسكرية (Acetaminophene sulfate and Glucuronide) ، وهذه مركبات غير فعالة دوائياً سرعان ما تستخلص الى الكليتين اذ يتم التخلص منها بواسطة الادرار كونها ذائبة في الماء <sup>(25)</sup> . ان احد نواتج تأيض الباراسيتامول واكثرها خطورة هو مركب N- اسيتايل بنزوكوينون ايمين (N- acetyl-benzo quinon emine) ، والذي ينتج من عملية اكسدة الباراسيتامول . في حالة الجرعات الاعتيادية من الباراسيتامول يقترن هذا المركب مع مجاميع السفاهيدريل الموجودة في الحامض الاميني الكلوتاثايون في بروتينات الكبد مكوناً مركبات غير سامة يتم طرحها عن طريق الادرار <sup>(20, 26)</sup> . ويمكن تمثيل عملية تأيض الباراسيتامول بالمخطط الآتي <sup>(21)</sup> :







## 8.2.1 تأثيرات الجرعات الزائدة (Over doses effects)

ان استعمال الباراسيتامول ضمن حدود الجرعات العلاجية يعطي نتائج جيدة وبسرعة ملحوظة ، لكن يجب ان يتم الانتباه لخطورة الجرعات الزائدة من الباراسيتامول اذ تمثل هذه الجرعات تهديداً لحياة المريض نظراً لحدوث حالات تسمم في الكلية والكبد (27 ، 28) . يحدث تسمم الكبد نتيجةً لإستنزاف كل الكلوتاثايون الحر الموجود في الكبد بصورة حرة ؛ وذلك اما بسبب اصابة الكبد بالأمراض المختلفة أو في حالات الادمان الكحولي مما يؤدي لإنخفاض مستوى الكلوتاثايون في الكبد لذا فإن مركب N-اسيتايل- بنزو كوينون ايمين . سيتأصر مع مجاميع السلفاهيدريل الموجودة في بروتينات الخلايا الكبدية . وقد وجد انه على الاقل ٣٠ قرصاً أي ما يكافئ (١٠ – ١٥) غراماً من الباراسيتامول يمكن ان تسبب تسمماً كبدياً شديداً قد يمثل خطراً على حياة المريض (29) .

ومن الممكن انقاذ المرضى المصابين بتسمم الكبد بسبب الجرعات العالية من الباراسيتامول بإعطائهم مزيلات تسمم انتقائية للباراسيتامول وتدعى (Antidotes) ، واهم هذه المزيلات هي الاسيتايل سيستائين (Acetyl cysteine) ، وميثايونين (Methionine) (30) . اذ تبدأ هذه المواد بالتأصر مع نواتج تأييض الباراسيتامول السامة عند بداية تكوينها لكن يشترط ان تؤخذ بعد (١٠ – ١٢) ساعة من تناول الجرعة السامة . وتكون مزيلات التسمم هذه اما بشكل اقراص أو حقن وريدية (31 – 33) .

## 3.1 طرائق تقدير الباراسيتامول

### 1.3.1 الطرائق الطيفية :-

وتصنف عادةً الى صنفين رئيسيين :-

اولاً :- التفاعلات المتضمنة التقدير المباشر للباراسيتامول عن طريق تفاعله مع كواشف عضوية مختلفة وتكوين نواتج ملونة يمكن قياسها طيفياً .

ثانياً :- الطرائق غير المباشرة وتتضمن التحلل المائي الحامضي أو القاعدي للباراسيتامول الى بارا – امينوفينول ثم مفاعلة ناتج التحلل المائي مع كواشف عضوية مختلفة أو مع عوامل مؤكسدة مختلفة لتكوين نواتج ملونة يمكن قياسها طيفياً .

ويبين الجدول الآتي الطرائق الطيفية المستعملة لتقدير الباراسيتامول .



جدول (١-١) الطرائق الطيفية المستخدمة لتقدير الباراسيتامول .

المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتكرير مكغم.مل <sup>-١</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٣٤	المستحضرات الصيدلانية	-----	٥٢٠	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط القاعدي ثم يفاعل بارا - امينو فينول الناتج مع كلوريد هيدروكسيل امين بوجود $\text{FeCl}_3$ و $\text{HCl}$ لتكوين معقد احمر
٣٥	المستحضرات الصيدلانية	٧٥ - ٠	٥٢٠	يحلل الباراسيتامول مائياً باستعمال حامض $\text{HClO}_4$ ، ثم مفاعلة بارا - امينو فينول الناتج مع كاشف ٤- ثنائي مثيل امينو سينامالديهيد وبوجود ثلاثي كلوريد حامض الخليك لتكوين ناتج احمر .
٣٦	المستحضرات الصيدلانية	١.٥ - ٠.٥	٥٢٠	يتفاعل الباراسيتامول مع كاشف ٢-نايروانلين المؤزوت لتكوين صبغة حمراء
٣٧	المستحضرات الصيدلانية	٣٦ - ٤	٤٠٠	يتفاعل الباراسيتامول مع $\text{NaNO}_2$ في الوسط الحامضي لتكوين مشتق النايترزو الاصفر ثم تضاف ايونات $\text{Co}^{2+}$ لتكوين معقد مخلي لزيادة الاستقرار.
		٨٠٠ - ١٠٠	٥٣٥	تضاف ايونات $\text{Co}^{2+}$ الثنائية لتكوين معقد مخلي مع مشتق النايترزو وتقاس امتصاصية المعقد المتكون .
٣٨	مصل الدم	٦٠ الى	٦٢٠	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط الحامضي ثم يفاعل بارا - امينو فينول الناتج من التحلل المائي مع كاشف الفينول في الوسط القاعدي لتكوين صبغة الاندوفينول . $\text{RSD} \% = ٠.٤$
٣٩	اقراص	-----	٢٦٢	يعامل محلول الباراسيتامول مع $\text{NaOH}$ (٠.٠١ مولاري) وتقاس الامتصاصية



المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٤٠	المستحضرات الصيدلانية	-----	٤٢٦	يزدوج الباراسيتامول مع كاشف ٢- نايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي . RSD % اقل من ٠.٥
			٤٠٠	يضاف محلول CuSO <sub>4</sub> الى صبغة الأزو الناتجة من تفاعل الباراسيتامول مع كاشف ٢- نايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي . يحمض المحلول ثم يستخلص باستعمال CHCl <sub>3</sub> وتقاس الامتصاصية . RSD % اقل من ٠.٥
			٤٤٢	يحضر معقد النحاس المخلي المحضر في الكلوروفورم ويمزج مع محلول ثنائي ثايو كاربمات وتقاس امتصاصية الناتج . RSD % اقل من ٠.٥
٤١	المستحضرات الصيدلانية	٥٠ - ١٠	٤٧٥	يتفاعل الباراسيتامول مع كاشف البنزوكائين المؤزوت بوجود محلول ثلاثي مثيل امين لتكوين صبغة ذات لون برتقالي - احمر . RSD % = ١.٥
٤٢	المستحضرات الصيدلانية	٣٠٠ - ٠	٤٤٤	يؤكسد الباراسيتامول بوساطة ٢- ايودايل بنزوات في الوسط الحامضي لتكوين ناتج ذي لون اصفر - برتقالي . معامل الامتصاص المولاري = ٦٥١ لتر . مول <sup>-١</sup> . سم <sup>-١</sup> .
٤٣	مصل الدم	٢٥٠ الى	٦٢٠	يحلل الباراسيتامول مائياً لمدة ٣٥ دقيقة ثم يفاعل بارا- امينو فينول الناتج مع محلول الكاشف المكون من الفينول - الامونيا بنسبة (7:3) وتقاس الامتصاصية بعد ٤٥ دقيقة . ويشترط ضبط pH عند ٩.٢ - ٩.٥



المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتكرير مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٤٤	المستحضرات الصيدلانية	$10^{-2} \times (1-0.2)$	٥١٥	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط القاعدي ثم يفاعل بارا-امينو فينول الناتج مع كاشف ٤-نايتروزو انتي بايرين مكوناً صبغة حمراء تستقر عند اضافة الايثانول .
٤٥	المستحضرات الصيدلانية	$10^{-2} \times (1-0.2)$	٣٥٥	تتم نيترة الباراسيتامول بتفاعله مع $HNO_3$ بوجود $H_2SO_4$ اذ يتكون مشتق ثنائي النايترو يفاعل مع الاسيتون (كاشف نيوكليوفيلي) في الوسط القاعدي لاعطاء ناتج ملون
٤٦	الباراسيتامول في ادوية البرد والسعال والانفلونزا	١٦٠-٣٠	٤١٠	يؤكسد الباراسيتامول بوساطة $Ce(SO_4)_2$ في وسط حامضي من $H_2SO_4$ . مع التسخين الى ٨٠ م° . يستقر التفاعل بعد ٧٥ دقيقة . معامل الامتصاص المولاري = $811.21$ لتر . مول <sup>-1</sup> سم <sup>-1</sup> .
٤٧	المحاليل المائية للباراسيتامول	٢٤-٢.٤	٣٤٥	يتحلل الباراسيتامول مائياً ثم يفاعل بارا-امينو فينول الناتج مع الكلورانييل في الوسط القاعدي لتكوين معقد انتقال شحنة عند $pH = 9$ معامل الامتصاص المولاري = $4 \times 10^3$ لتر . مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup> .
٤٨	المستحضرات الصيدلانية	الى ٤٠٠	٥٨٠	يسخن محلول العينة مع $K_2Cr_2O_7$ و $H_2SO_4$ (١٢ مولاري) لمدة ١٥ دقيقة . يبرد المزيج وتقاس الامتصاصية . معامل الامتصاص المولاري = $1620$ لتر . مول <sup>-1</sup> سم <sup>-1</sup> يؤدي وجود الاسبرين وحامض الاسكوربيك لظهور خطأ موجب عالي .



المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٤٩	اقراص وشراب	١٠ الى	٥٣٥	يتفاعل الباراسيتامول مع كاشف ٣- مثيل بنزوثيازولين- ٢- اون هيدرازون بوجود كبريتات السيريوم الامونياكية ومحلول بفر يحتوي NaOH و Na <sub>2</sub> EDTA و H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> . يستخلص المحلول بواسطة CHCl <sub>3</sub> ويخفف ثم تقاس امتصاصية المستخلص .
٥٠	اقراص وكبسول وشراب	٢٥ - ٠.٢٥	٥١٠	يتفاعل الباراسيتامول مع محلول معقد ( ١, ١٠- فينانثرولين - Fe <sup>3+</sup> ) بدرجة ٥٠°م ويراقب تفاعل الاكسدة - الاختزال طيفياً . حد الكشف = ٨٠ نانوغرام . مل <sup>-1</sup> . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA . معدل النمذجة ٦٠ نموذج \ ساعة ، RSD = ٢.٦ %
٥١	باراسيتامول نقي و اقراص	الى ٦	٦٧٠	يتفاعل الباراسيتامول مع مولبيدات الامونيوم في الوسط الحامضي
٥٢	التراكيب الصيدلانية	٢٠ - ٠.٢	٦٣٠	يؤكسد الباراسيتامول بواسطة K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] ثم يفاعل N-(هيدروكسيد فنيل) - بارا- بنزوكوينون إيمين مع كاشف الفينول في وسط قاعدي . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA . معدل النمذجة ٤٢ نموذج \ ساعة . RSD = ٠.٦ %
٥٣	المحاليل المائية	٦.٤ - ٠.٤	٥٩٠	تفاعل ازدواج تاكسدي مع كاشف هيدروكلوريد بروميثازين بوجود هايپوكلوريد الصوديوم OCl <sup>-</sup> لتكوين ناتج اخضر مزرق. RSD = ١.٦١ %



المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٥٤	المستحضرات الصيدلانية	٢ - ٠.٣	٤٣٢	مفاعلة الباراسيتامول مع كاشف سلفاسيتاميد الصوديوم المؤزوت اذ تتكون صبغة أزو برتقالية - صفراء . معامل الامتصاص المولاري = $7.62 \times 10^4$ لتر. مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup>
٥٥	شراب واقراص وكبسول وتحاميل	٤.٧٩ - ١.٠٦	٦٠٨	يتفاعل بارا- امينو فينول الناتج من التحلل المائي القاعدي للباراسيتامول مع كاشف ٨- كوينولين بوجود KIO <sub>4</sub> بوصفه عاملاً مؤكسداً. اذ تتكون صبغة الاندوفينول اجري التفاعل باستعمال تقنية التحليل بالحقن الجرياني (FIA) . معدل النمذجة ٧٠ نموذج \ ساعة. %RSD = ٠.٨ - ٤
٥٦	المستحضرات الصيدلانية	-----	٥٨٠ أو ٥٥٠	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط الحامضي ثم يؤكسد بارا- امينوفينول الناتج من التحلل المائي بواسطة ثنائي كرومات البوتاسيوم لتكوين معقد بنفسجي اللون .
٥٧	الادرار	١٠٠ - ٢	٥٥٠	يحلل الباراسيتامول انزيمياً بعدها يفاعل بارا- امينو فينول مع كاشف الريسورسينول بوجود Mn <sup>+2</sup> اذ تتكون صبغة الاندوفينول . تعاني الطريقة من تأثير المتداخلات الذي يسببه اورثو- امينوفينول . %RSD = ٣.٣٥
٥٨	المستحضرات الصيدلانية	٢٠ - ١	٥٧٠	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط الحامضي ثم مفاعلة الناتج مع كاشف ٢،١- نفتاكوينون- ٤ - سلفونات في الوسط القاعدي. معامل الامتصاص المولاري = $1.12 \times 10^4$ لتر. مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup>



المصدر	ملخص الطريقة	الطول الموجي $\lambda$ (نم)	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	التطبيقات
٥٩	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط القاعدي ثم يفاعل باراً-امينوفينول الناتج مع كاشف ٦,٤,٢- ثلاثي مثيل انلين عند pH = ٩.٥ . أجري التفاعل باستعمال تقنية FIA . معامل الامتصاص المولاري = ٢٠٠ لتر . مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup> . RSD % = ٠.٦	٤٥٠	-----	المستحضرات الصيدلانية
٦٠	يؤكسد الباراسيتامول بوساطة بيروكسي ثنائي الكبريتات في الوسط القاعدي لتكوين صبغة صفراء . معامل الامتصاص المولاري = ٦.٥٥ × ١٠ <sup>٣</sup> لتر.مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup> .	٣١٥	٣٠ - ٥	المستحضرات الصيدلانية
٦١	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط القاعدي باستعمال فرن الامواج المايكروية ثم يزدوج باراً-امينوفينول الناتج مع كاشف اورثو-كريسول بوجود NaOH لتكوين ناتج ذائب ازرق. RSD % = ٢.٤	٦٢٠	٢٠ - ٠.٦	المستحضرات الصيدلانية
٦٢	يفاعل الباراسيتامول مع NaOCl لتكوين N-اسيتايل - باراً- بنزو كوينون إيمين . ويفاعل الاخير مع ساليسلالات الصوديوم في الوسط القاعدي لتكوين صبغة الاندوفينول . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA معدل النمذجة ٨٠ نموذج \ ساعة . RSD % اقل من ١	٦٤٠	١٠٠ - ١	التركيب الصيدلانية بشكل مساحيق ومحاليل
٦٣	يؤكسد الباراسيتامول بوساطة K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] ثم يفاعل الناتج مع الفينول بوجود الامونيا كوسط قاعدي اذ تتكون صبغة الاندوفينول الزرقاء . اجري التفاعل باستعمال تقنية التحليل الجرياني المتقطع (SFA). معدل النمذجة ٢٧ نموذج \ ساعة. RSD % = ١.٢	٦٣٠	٦٠ الى	المستحضرات الصيدلانية



المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	ملخص الطريقة
٦٤	المستحضرات الصيدلانية	١٠ - ١٠٠	٢٧٢	اجري التفاعل باستعمال منظومة FIA تحتوي على ملف مايكروبي وخليّة جريان معبأة بمادة السليكا جل نوع (C <sub>18</sub> )
٦٥	أقراص وتحاميل	٠.٣ - ١٨	٦٠٩	يحلل الدواء مائياً في الوسط الحامضي ثم مفاعلة بارا-امينوفينول الناتج من التحلل مع كاشف اورثو-كريسول في الوسط القاعدي . $\%RSD = ٠.٢١ - ١.٥$
٦٦	أقراص وتحاميل	٢ - ٤٤	٦١٢	تفاعل ازدواج تأكسدي باستعمال كاشف اورثو-كريسول بوجود NaIO <sub>4</sub> عاملاً مؤكسداً في الوسط القاعدي . $\%RSD = ٠.٢٧ - ٠.٧٨$
٦٧	أقراص ومحاليل فموية	١٨٠ - ٣٠٠	٤٣٠	نترزة الدواء باستعمال NaNO <sub>2</sub> و HCl ثم التفاعل مع قاعدة. اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA بمعدل نمذجة ١٢٠ نموذج \ ساعة. $\%RSD = ١.٠$
٦٨	أقراص ومحاليل معلقة وشراب	٤٠٠ - ١٠٠٠	٤٣٠	نترزة الدواء باستعمال NaNO <sub>2</sub> في وسط حامضي ثم تفاعل مشتقات النايترزو مع NaOH باستعمال تقنية FIA وبمعدل نمذجة ٦٠ نموذج \ ساعة .
٦٩	مصل الدم و المستحضرات الصيدلانية	٠.٥ - ٢٠	٥١٠	يؤكسد الدواء بوساطة Fe <sup>3+</sup> بوجود 10,1- فينانثرولين بوصفه دليلاً ويتابع التفاعل طيفياً . $\%RSD = ٣.٤٧$
٧٠	المستحضرات الصيدلانية	٥ - ٢٥	٦٤٠	يفاعل الباراسيتامول مع NaOCl لتكوين N-اسيتايل-بنزوكوينون إيمين ثم يفاعل هذا الناتج مع ساليسلالات الصوديوم في الوسط القاعدي . اذ تتكون صبغة الاندوفينول . تم استعمال تقنية FIA . معدل النمذجة ٦٠ نموذج \ ساعة . $\%RSD = ١.٥$



## 2.3.1 الطرائق الكروموتوغرافية :

استعملت طرائق كروموتوغرافية المختلفة لتقدير الباراسيتامول في مختلف المستحضرات الصيدلانية بنجاح بالرغم من وجود ادوية اخرى مرافقة وباستخدام اعمدة فصل واطوار متحركة واجهزة تحسس مختلفة<sup>(72,71)</sup> وكما موضح في الجدول (٢-١)

جدول (٢-١) : الطرائق الكروموتوغرافية المستعملة لتقدير الباراسيتامول

نوع الطريقة الكروموتوغرافية	ملخص الطريقة	الطول الموجي λ (نم)	المدى الخطي للتكرير مكغم.مل <sup>-١</sup>	التطبيقات	المصدر
HPLC	تذاب الاقراص في ١٥ % اسيتونتريل ويمرر المحلول خلال عمود معبأ بالسيليكا جل مع استعمال فوسفات رباعي بيوتيل امونيوم بوصفه طوراً متحركاً في المحلول ١٥ % اسيتونتريل مع تعديل pH الى ٧.٥ . RSD = ٠.٧ %	٢٥٤	٠.١ - ٠.٣	اقراص	٧٣
HPLC	يستعمل طور متحرك (ميثانول - بفر pH = ٣) بنسبة (٥٠:٤٠) وعمود معبأ بمادة السيليكا جل .	----	-----	مصل وبلازما الدم	٧٤
HPLC	يقدر الباراسيتامول في مزيج مع فوسفات الكودايين باجراء عملية الفصل باستعمال عمود معبأ بمادة السيليكا جل نوع (C <sub>18</sub> ) مع طور متحرك متكون من كبريتات البوتاسيوم وثلاثي اثيل امين (pH = ٢.٣٥) وميثانول . RSD = ٢.٠ %	٢١٤	٠ - ٠.٨	اقراص وكبسول	٧٥
HPLC	يستعمل عمود معبأ بمبادل ايوني موجب وطور متحرك (اسيتونتريل - بفر كبريتات الاثلين ثنائي امين pH = ٤.٥٢) . ويستعمل عمود معبأ بمادة السيليكا جل نوع (C <sub>18</sub> ) باستعمال بفر الخلات pH = ٦.٠ بوصفه طوراً متحركاً . RSD % اقل من ١.٥	٢١٦	٨٠ - ١٢٠	ادوية البرد والزكام	٧٦



نوع الطريقة الكروماتوغرافية	ملخص الطريقة	الطول الموجي λ (نم)	المدى الخطي للتراكيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	التطبيقات	المصدر
HPLC	يستعمل عمود معبأ بمادة السليكا جل وطور متحرك. (هيدروكسيد الامونيوم - ميثانول - ثنائي كلوروميثان) طورت هذه الطريقة لفصل الباراسيتامول عن البروبوكسيفين بأقل من ٥ دقائق .	٢٤٤	٨٠٠ - ٢٠٠	المستحضرات الصيدلانية	٧٧
HPLC	يقدر الباراسيتامول في مزيج مع الاسبرين و الكافيين و هيدروكلوريد البروبوكسيفين باستعمال عمود معبأ بمادة السليكا جل نوع (RPC <sub>8</sub> ) مع طور متحرك (خلات الصوديوم-ميثانول) بنسبة (١٧:٣) . RSD % ١.٠ =	-----	٧.٥ - ٢.٥	المستحضرات الصيدلانية	٧٨
HPLC	يستعمل عمود معبأ بمادة السليكا جل نوع (C <sub>18</sub> ) وباستعمال طور متحرك (إيثانول - - ماء - رباعي هيدروفيوران) بنسبة (٢٠: ٢٠: ٥٥ : ٥)	٢٤٥	-----	الادوية المختلفة	٧٩
HPLC	يستعمل طور متحرك من (اورثو فوسفات بوتاسيوم ثنائي الهيدروجين - حامض الخليك - ٢ - بروبانول) بنسبة (١٠٠ : ٠.١ : ٠.٧٥)	٢٥٤	٥٠٠ - ٥ ٢٥ - ٥	بلازما الدم والادرار	٨٠
TLC	يتم استعمال السليكا جل نوع C <sub>18</sub> بوصفه طوراً ثابتاً ومزيج متكون من ثلاثي كلوروميثان - ميثانول - امونيا بنسبة ١٠ : ٢.٥ : ٠.١ كطور متحرك .	-----		المستحضرات الصيدلانية	٨١
G.C	يشخص طيفياً بواسطة اطياف اشعة UV وباستعمال اعمدة مناسبة . RSD % = ٤.٩	٢٤٩	-----	اقراص	٨٢
L.C	يقدر الباراسيتامول في مزيج مع ٤- امينو فينول و ٤- كلورواسيتانلايد ويتم استعمال طور متحرك مكون من اسيتو نتريل- بفر فوسفات البوتاسيوم pH = ٥.٥ بنسبة (٢٠ : ٨٠) . حد الكشف = ٠.١ مكغم.مل <sup>-1</sup> .	٢٤٤	٥٠ - ١	المستحضرات الصيدلانية	٨٣



### 3.3.1 الطرائق التفلورية :

هناك بعض الطرائق التفلورية المستعملة لتقدير الباراسيتامول كما مبين في جدول (٣-١).

جدول (٣-١) الطرائق التفلورية المستعملة لتقدير الباراسيتامول

المصادر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-١</sup>	الطول الموجي $\lambda$ (نم)		ملخص الطريقة
			الانبعاث	الاثارة	
٨٤	المستحضرات الصيدلانية	-----	٤٩٠	٣٥٠	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط الحامضي ثم يفاعل بارا-امينوفينول الناتج مع كاشف بنزائل امين عند ٧٥°م في الوسط القاعدي لتكوين ناتج متفلور .
٨٥	المستحضرات الصيدلانية	-----	٤٢٥	٣٣٧	يؤكسد الباراسيتامول بواسطة $K_3[Fe(CN)_6]$ في وسط قاعدي لتكوين مركب متفلور بلون بنفسجي مزرق وتزداد شدة الفلورة باضافة ثنائي مثيل فورماميد .
٨٦	المحاليل الحيوية	(٢ - ١٦٠) $\times 10^3$	٥٥٢	٤٦٧	١- نايپرو - ٢ - نفثول بوجود $HNO_3$ وكمية من $NaNO_2$ لتكوين مركب متفلور تقاس شدة فلورته في وسط ثلاثي كلوروميثان. RSD = ٤.٣ %
٨٧	الادوية المضادة للبرد	٠.٦ - ٠.٥	٥٣٠	٣٩٤	يحلل الباراسيتامول مائياً في الوسط الحامضي لتكوين ٤-امينوفينول الذي يؤكسد بواسطة $Ce(SO_4)_2 \cdot 2(NH_4)_2SO_4$ ويُسمح للناتج بالتفاعل مع كاشف ٣-امينو كوينولين - ٢ - ثايون بوجود $H_2O_2$ وحامض $H_2SO_4$ المخفف وعند جعل المحلول قاعدي تحدث الفلورة.



المصادر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)		ملخص الطريقة
			الانبعاث	الاثارة	
٨٨	المستحضرات الصيدلانية	٠.٠٤ - ١٧.٦	٤٢٧	٣٣١	يؤكسد الباراسيتامول بواسطة $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-3}$ المحتجز على راتنج مبادل ايوني سالب معبأ في عمود ثم يفاعل ناتج الاكسدة مع كاشف $\text{N}_2\text{N}$ -ثنائي مثيل فورماميد . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA.
٨٩	اقراص وتحاميل	٠.٥ - ١٥	٤٢٦	٢٤١	دراسة حركية لقياس السرعة الابتدائية للتغير في شدة الفلورة للمركب الناتج من اكسدة الباراسيتامول باستعمال $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-3}$ . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA بطريقة توقف جريان . $\text{RSD} \% = ٢.٥$
٩٠	اقراص	٠.١ - ٠.٤	٤٧٨	٤٤٦	يفاعل الباراسيتامول مع اثيل اسيتو اسيتات اذ يكون هذا المركب متفلور بدرجة عالية بوجود $\text{H}_2\text{SO}_4$ بوصفه عاملاً مساعداً لتكوين مركب كومارينيك . حد الكشف = ٥٧ نانوغرام . مل <sup>-١</sup>
٩١	اقراص وكبسول	١٠٠ - ٤٠٠	٣٨٢	٣٣٣	تقدير مباشر للباراسيتامول دون الحاجة الى المعالجة المسبقة للعينات . $\text{RSD} \% =$ اقل من ٢.٧



### 4.3.1 طرائق البريق الكيميائي :

استخدمت طرائق البريق الكيميائي لتقدير الباراسيتامول كما مبين في جدول (١-٤).

جدول (4-1) : طرائق البريق الكيميائي المستعملة لتقدير الباراسيتامول

المصدر	التطبيقات	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-١</sup>	ملخص الطريقة
٩٢	اقراص	١٠ - ١.٠	يقاس البريق الكيميائي الناتج من تفاعل الباراسيتامول مع Ce (IV) في الوسط الحامضي (HClO <sub>4</sub> ). RSD. = ٢.٢ %
٩٣	تراكيب دوائية مختلفة	١٢.٥ - ٢.٥	يقدر الباراسيتامول بطريقة غير مباشرة باكسدته بواسطة [Fe(CN) <sub>6</sub> ] <sup>3-</sup> ثم متابعة التأثير المثبط للتفاعل بين اللومينال و H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
٩٤	المستحضرات الصيدلانية	٥٠ - ٠.٣	يقدر الباراسيتامول بواسطة قياس البريق الكيميائي الناتج من اختزال مركب ثلاثي (٢,٢ - ثنائي برديدل) روثنيوم (III) ، وهذا يتم الحصول عليه من اكسدة ثلاثي (٢,٢ - ثنائي برديدل) روثنيوم (II) بواسطة KMnO <sub>4</sub> في وسط حامضي (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) المخفف وبوجود الباراسيتامول . اجري التفاعل باستعمال تقنية FIA معدل النمذجة ٩٠ نموذج \ ساعة حد الكشف = ٠.٢ مكغم . مل <sup>-١</sup> . RSD = ١.١ %

### 4.1 تحاليل الحقن الجرياني (Flow Injection Analysis , FIA)

يعد استعمال أنظمة التحليل المؤتمتة إحدى الوسائل والطرائق المتبعة لتحسين جودة ودقة بعض الخطوات التحليلية التي يتم انجازها يدوياً ويمكن ايجاز اهم فوائد عملية الاتمته بالنقاط الآتية<sup>(٩٥)</sup> :

١ - فيما عدا الكلفة العالية للمعدات والاجهزة المستخدمة وكلفة نصب المنظومة يمكن القول : ان عملية الاتمته تعمل على تقليل تكاليف العملية التحليلية من حيث سهولة التشغيل ، وقلة انتاج النفايات ، وتجنب الاخطاء البشرية للمحلل من خلال السيطرة العالية.

٢ - سرعة انجاز عمليات التحليل المختلفة.

٣ - الدقة العالية.



هنالك نوعان من التحاليل المؤتمتة (96) :

١- تحاليل الدفعات :- يتم تحليل العينات بشكل دفعات اذ تبقى العينات منفصلة أو معزولة (سيطرة آلية وتجنب تلوث العينات).

٢- التحاليل المستمرة :- يتم قياس بعض المتغيرات الفيزيائية والكيميائية لكل من العينة والنواتج بطريقة مستمرة اذ يتم تقديم العينة الى تيار حامل يجري بصورة مستمرة دون تقطع (ادوات ابسط وجودة تحليل اكبر).

تعد تحاليل الحقن الجرياني (FIA) احد تقنيات الجريان المستمر اذ تكون مناسبة ومثالية للتحاليل السريعة المؤتمتة للعينات والنماذج السائلة . سجلت هذه التقنية للمرة الاولى عام ١٩٧٥ ، واستمرت البحوث على هذه التقنية مما ادى لنشر اكثر من 10,000 ورقة بحث خلال المدة بين عام ١٩٧٥ - ٢٠٠٠ (97,98).

عرفت تقنية تحاليل الحقن الجرياني (FIA Technique) من قبل العالمين (Hansen و Ruzika) إذ نالا عنها براءات اختراع عدة في كل من الولايات المتحدة الاميركية و الدانيمارك . لتنتقل ومنذ ذلك الوقت تقنية تحليلية جديدة سرعان ما اصبحت ذات انتشار وقبول واسعين . هناك ثلاث مزايا يعزى اليها الانتشار الواسع والكبير لهذه التكنولوجيا الجديدة وهي (99) :

- ١- ان المبادئ الاساسية لهذه التقنية سهلة الفهم والتطبيق.
- ٢- ان الادوات واجزاء منظومة FIA يمكن ان يتم تجميعها بسهولة من المعدات أو المكونات الجاهزة الرخيصة والبسيطة .

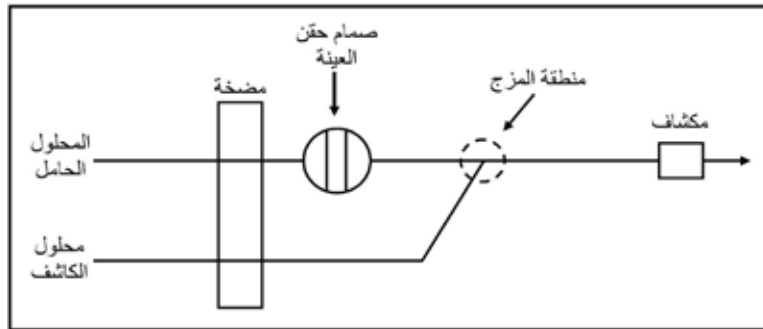
٣- توفير وسائل مختلفة لأتمتة عدد كبير من طرائق العمل لتجارب الكيمياء التحليلية التقليدية.

لقد جاء ابتكار هذه التقنية نتيجة لمحاولات عديدة بذلت لأجل ايجاد طريقة تسمح بمعالجة عدد كبير من النماذج خلال وقت قصير نسبياً . وقد بين العلماء ان هناك عوامل يمكن عدها أساساً لتقنية FIA وهي (100) :

- ١- إزالة الفقاعات الهوائية من التيار التحليلي الجاري.
- ٢- اختزال نصف القطر الداخلي لأنابيب منظومة التفاعل.
- ٣- الحقن الدقيق والمضبوط لحجوم محسوبة ودقيقة من العينات داخل التيار الحامل الجاري.

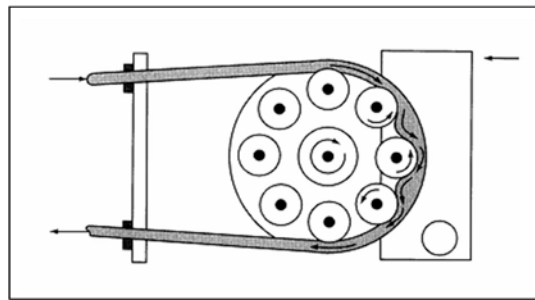


ان المكونات الاساسية في ابسط جهاز تحليل حقن جرياني (شكل ١-١) هي (102,101) :



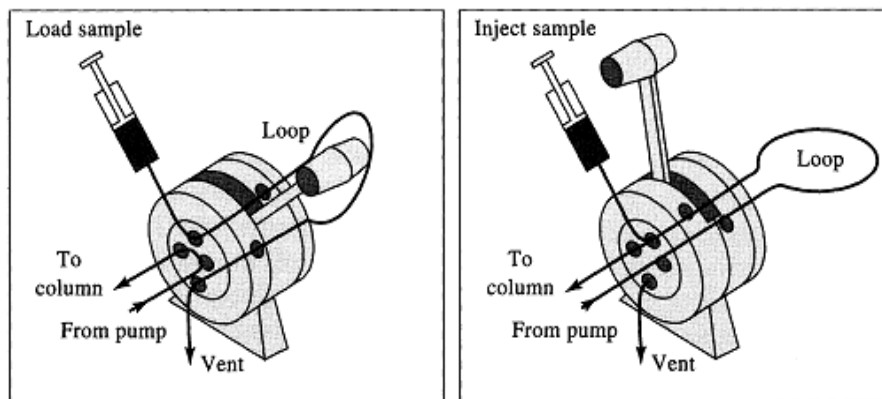
شكل (١-١) : منظومة FIA نموذجية .

١- منظومة دفع لإيصال وتوزيع التيار الحامل ومحاليل الكواشف وتكون هذه عادةً مضخة أو مجموعة مضخات تمعجية (شكل ٢-١) ونموذجياً بسرور مختلفة تتراوح بين  $10^{-4}$  - ٤٠ مل . دقيقة<sup>-١</sup> .



شكل (٢-١) : مضخة نموذجية في جهاز FIA

٢- وسيلة أو اداة تستخدم لتقديم حجور صغيرة تتراوح بين ١٠ - ١٠٠ مايكرو لتر من العينات في تيار حامل جاري أو تيار الكواشف . ان وسيلة الحقن الاكثر استعمالاً هي صمام الحقن شكل (٣-١).



شكل (٣-١) : صمام الحقن في منظومة FIA نموذجية .



ان صمام الحقن (Injection Valve , IV) يمكن ان يعمل يدوياً أو كهربائياً . وفي انظمة حقن اخرى تتضمن استخدام محقنة (Syringe) أو محول ملف لولبي أو صمامات لولبية مزدوجة . ان الغرض من استخدام صمام الحقن هو :-

- ١- يسمح بادخال حجوم محددة ومضبوطة من المادة المحللة في كل مرة .
- ٢- يُمكن من الادخال السريع للعينات في التيار الحامل الجاري وعادةً تتراوح هذه الحجوم المحقونة بين ٥ - ٢٠٠ مايكرو لتر .
- ٣- مجموعة من انابيب وملفات التفاعل: يتم استعمال مجموعة من الانابيب وباقطار داخلية صغيرة عادةً تكون اقل من ٠.١ - ١ ملم ذلك للمحافظة على شروط الجريان والسيطرة على تشتت منطقة العينة. وتستعمل عادةً انابيب مصنوعة من مواد خاملة كيميائياً مثل التفلون. ويمكن استخدام انابيب كلوريد البولي فاينيل ولمدى واسع من التفاعلات الكيميائية.
- هناك انواع مختلفة من ملفات التفاعل وان الغاية من استخدام ملف التفاعل هي لإجراء عملية تشتت لمنطقة العينة (sample zone) ، مما يؤدي لتفاعلها مع مكونات التيار الحامل مكونةً اصنافاً يمكن ان يتم تحسسها والكشف عنها باستعمال انواع مختلفة من المكاشيف.
- ٤- مكشاف: يتم استعمال واحدة أو اكثر من اجهزة الكشف التي يمكن ان تتحسس التغيرات في الامتصاصية او الفلورة او البريق الكيميائي او الامتصاص الذري أو الانبعاث الذري او الدالة الهيدروجينية أو جهد القطب أو التوصيلية الكهربائية .
- ان تحسس المكشاف للأصناف المتكونة يظهر عادةً بشكل قمة (peak) ويعتمد كل من ارتفاع ومساحة القمة على تركيز المادة المحللة في العينة .
- ان مصطلح (حقن) الوارد في تسمية الحقن الجرياني جاء من كون ادخال العينات يتم باستعمال محقنة ، اذ تحقن العينات وباستعمال صمام خاص لهذا الغرض داخل تيار حامل جاري من الكاشف .
- وبالمقارنة مع الطرائق التقليدية اليدوية (manual methods) يلاحظ الآتي (103) :
- ١- تحل المضخة في نظام التحليل بالحقن الجرياني محل خبير المختبر أو الكيميائي الذي يقوم باستخدام هذه الادوات المختبرية في الطرائق التقليدية .
- ٢- تعمل خطوط الانابيب بوصفها حاويات للمحاليل وكفتوات ناقلة .
- ٣- صمام الحقن يخدم بوصفه ماصة مايكروية تسمح باضافة حجوم متشابهة ومتطابقة من العينات .



### 1.4.1 ماهية تحاليل الحقن الجرياني

ان فهم المبادئ الاساسية لتحاليل الحقن الجرياني سهل جداً لكن وفي الوقت نفسه فإن تعريفها يعد من الامور الصعبة للغاية بسبب تنوع واختلاف الجوانب المتعددة لهذه التقنية . وعلى العموم فإن نوعين من التعاريف تستعمل لهذا الغرض .

الاول : التعريف الاكاديمي :- معلومات تجمع من درجة انحدار أو ميل التركيز الناتج من حقن مائع ما ينتشر في تيار حامل مستمر غير متقطع .

الثاني : التعريف الصناعي :- وهو الاكثر استعمالاً ومثالية وينص على الآتي:

**FIA** : هي تقنية أو تكنولوجيا تحليلية بسيطة متعددة الجوانب والتطبيقات تستخدم لأتمتة التحاليل الكيميائية ، وتعتمد على المعالجة الباردة الفيزيائية والكيميائية لمنطقة الانموذج المُشتتة ضمن تيار حامل جاري والتي يتم الكشف عنها لاحقاً باستخدام مكشاف مناسب .

وعادةً يفضل المهتمين بالمرفق التحليلي للـ FIA التعريف الصناعي . ان هذه التقنية تقدم ما هو ابعد بكثير من اتمتة واقعية لتحاليل الكيمياء الرطبة (Wet Chemistry) <sup>(104)</sup> .

وضع التعريف لـ FIA من قبل Růžicka و Hansen على النحو الآتي <sup>(105)</sup> : ” طريقة تعتمد على حقن عينة سائلة في تيار من سائل مناسب يتدفق بصورة مستمرة غير متقطعة اذ تكون العينة المحقونة منطقة تنتقل لاحقاً باتجاه المكشاف الذي يسجل بصورة مستمرة الامتصاصية أو أي متغير فيزيائي آخر يتغير باستمرار نتيجة لمرور مادة العينة خلال خلية الجريان “ . الا ان هذا التعريف سرعان ما عد ملغياً وتم استبعاده.

عرف Fang <sup>(106)</sup> الـ FIA على انها تقنية تحاليل جريانية تنجز بواسطة المعالجة الباردة لمناطق العينة والكاشف في تيار جاري تحت ظروف ثرموديناميكية غير متوازنة.

ان مفهوم FIA يعتمد على ثلاثة عوامل هي <sup>(105)</sup>:

١ - تطابقية حجوم العينة المحقونة .

٢ - امكانية السيطرة على تشتت منطقة العينة المحقونة.

٣ - تطابقية زمن حقن العينات خلال نظام الجريان.

وفيما عدا المكشاف فإن المنظومة تكون جاهزة ومنذ لحظة التشغيل ومباشرة عند تقديم النماذج للتحليل.



تقدم تقنية الحقن الجرياني عدداً من الفوائد المتميزة <sup>(107)</sup>:

- ١- اختزال حجوم العينات المطلوبة لإنجاز التحليل (اعتيادياً ١٠ - ٥٠ مايكرولتراً) مع تقليل استهلاك الكواشف و النفايات لأبعد حد .
- ٢- معدل نمذجة عالٍ يتراوح بين ٥٠ - ٣٠٠ عينة في الساعة مما يؤدي لتقليل وقت التحليل ، و يبلغ مدى وقت التحليل ٣ - ٦٠ ثانية. ان سبب ذلك هو الاداء الميكانيكي لعملية التحليل.
- ٣- سهولة تشغيل المنظومة من تحليل لآخر. اذ ان الاجزاء المتعددة يمكن ان تجمع بسهولة ويمكن كذلك تبديلها بسهولة.
- ٤- الدقة العالية أي ان قيم الانحراف القياسي النسبي المئوي تكون عادةً اقل من ٢ % ، مع مرونة اداء عالية.
- ٥- من الممكن القول : ان اهم فوائد FIA فضلاً لما سبق هي : التكرارية ،التطابقية العالية ،الجيدة للنتائج المستحصلة التي يمكن انجازها دون صعوبات كبيرة ومن دون تخصيص مبالغ مالية كبيرة لإنجاز التحليل.

ان هذه العوامل مجتمعة ادت الى تطوير غير مسبوق في تقنية FIA بالمقارنة مع أي تقنية اخرى .

ان ابسط جهاز تحليل حقن جرياني يشابه ظاهرياً جهاز كروموتوغرافية السائل ذات الاداء العالي (HPLC) اذ ابدل العمود بملف التفاعل ، بينما بقية اجزاء الجهاز تبقى كما هي في الحالتين . وهذا ما يفسر تسمية FIA بـ (HPLC بدون عمود وضغط عالٍ) . وقد ادت الخبرة الواسعة مع HPLC الى تصميم المحلل الجرياني المستمر غير المتجزء <sup>(108)</sup>.

في الآونة الاخيرة تم اجراء عدد من التحديثات على انظمة وتقنية FIA التقليدية ، واحد هذه التحديثات هي تحاليل الجريان التتابعي (Sequential Flow Analysis , SFA) ، وقد وضعت للمرة الاولى عام ١٩٩١ من قبل Rūzica و Marshal وأهم فوائد هذه التقنية هي <sup>(109)</sup>:

- ١- تقليل استهلاك الكواشف ففي تجارب FIA التقليدية يستعمل وعلى الاقل ١ مل من الكاشف لكل قياس بينما يستهلك SFA ٥٠ مايكرولتراً.
- ٢- ان انابيب الجريان المتفرعة تكون بسيطة وصمام حقن اختياري ومضخة ضاغطة ومكشاف مناسب يربط الانابيب المتفرعة . ان الانابيب نفسها يمكن ان تستعمل لتفاعلات مختلفة بتبديل برنامج أو طريقة الجريان و احياناً طريقة الضخ.



٣- يحل الصمام الاختياري أو الانتقائي محل صمام الحقن اذ يعد وسيلة لإختيار عينات وتيارات جريان مختلفة .

٤- ان مكونات منظومة SFA تكون سهلة التكيف مع المختبر والدراسات الميدانية وغيرها . فضلاً عن كل ذلك فإن SFA تتمتع بكل فوائد وميزات FIA.

ويمكن إجراء مقارنة بين الصفات المميزة لكل من : FIA و HPLC و SFA وكما مبين في جدول (٥-١).

جدول (٥-١) : مقارنة بين الصفات المميزة لكل من FIA ، HPLC و SFA .

المتغير Parameter	FIA	HPLC	SFA
طريقة ادخال العينة	حقن	حقن	ترذيد
حجم العينة	مايكرو لتر	مايكرو لتر	مل
التيار التحليلي	غير متقطع	غير متقطع	متقطع
قطر الانابيب المتفرعة	اقل من ١ ملم	اقل من ١ ملم	١ - ٢ ملم
ظروف المزج	انسيابي	انسيابي	مضطرب

ان منظومات FIA الحديثة <sup>(110)</sup> تتكون عادةً من مضخة تمعجية متعددة القنوات وصمام حقن وملفات تفاعل ومكشاف مناسب ، وبوصفه مكوناً اضافياً يمكن ان يحصل الجريان في بعض الأنظمة عبر مسخن لزيادة سرعة التفاعل الكيميائي ، واعمدة لإختزال النماذج ومزيلات الفقاعات الهوائية مع مرشحات للحصول على انتقال دقيق.

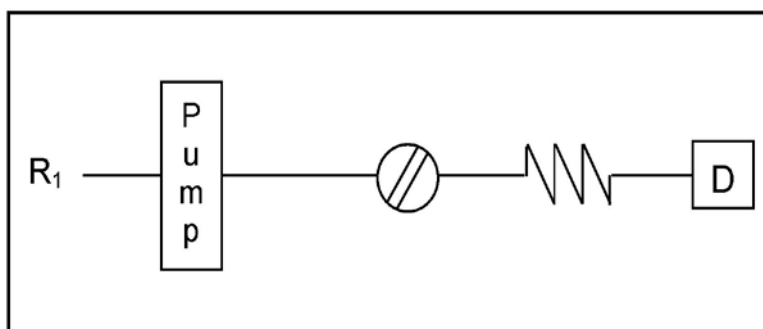
في منظومة FIA <sup>(111)</sup> فإن سرعة الجريان التقليدية هي ١ مل \ دقيقة وحجم العينة ١٠٠ مايكرو لتر \ عينة ، اما معدل النمذجة فيكون ٢ نموذج \ دقيقة.

ان منظومات FIA يمكن ان تصمم وترتب باشكال واساليب مختلفة كثيرة جداً ، واعتماداً على نوع التطبيق المقترح اذ تلعب التفاعلات الكيميائية دوراً اساسياً في معظم طرائق وتطبيقات FIA نظراً



لأن الحصول على تفاعلات ملائمة لطرائق FIA يعد تحدياً حقيقياً ؛ ذلك ان الطرائق التقليدية تعتمد على اساس التوازن الكيميائي بينما لا يشترط الوصول لهذا التوازن في طرائق FIA (112 , 113) .

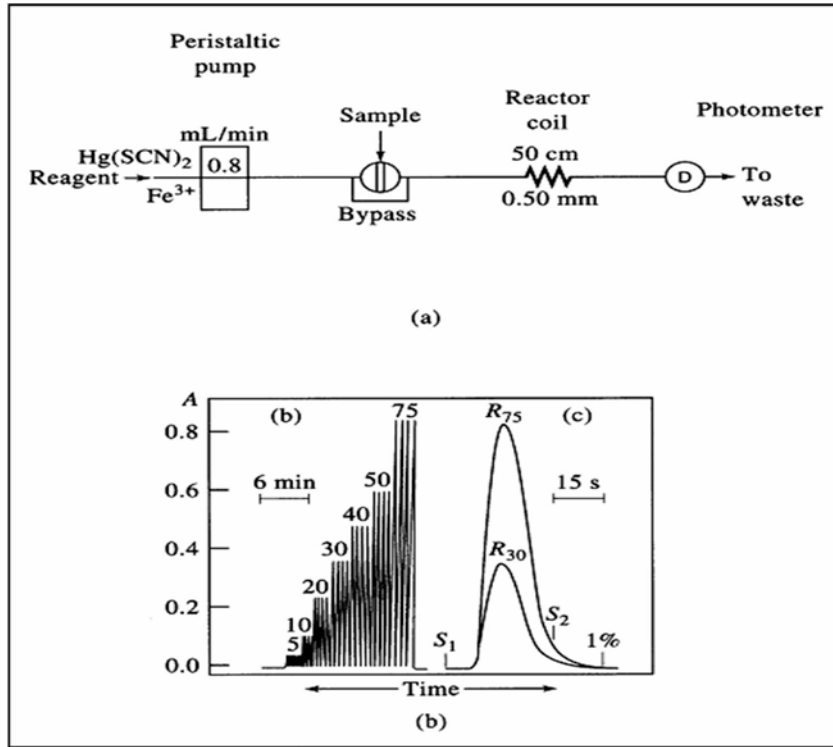
في ايسط شكل لمنظومة FIA (شكل ٤-١) فإن تيار يحتوي على الكاشف يضخ خلال المنظومة ويتم حقن حجم العينة في هذا التيار اذ تنشئت محدثةً امتزاجاً للكاشف مع منطقة العينة مؤدية بذلك لحدوث تفاعل كيميائي بين المادة المحللة والكاشف ، وتمر هذه المنطقة خلال مكشاف . ان هذا الترتيب يعرف بنظام FIA احادي الخط (Single Line Manifold)



شكل (٤-١) : نظام FIA من نوع احادي الخط

استخدم هذا النظام وبنجاح في التقدير الطيفي لأيون الكلوريد (96 , 114) وكما مبين في شكل (٥-١) ؛ اذ يعتمد التحليل على تحرر ايونات الثايوسيانات من مركب ثايوسيانات الزئبق  $\text{Hg(SCN)}_2$  (II) وتفاعلها اللاحق مع ايون الحديد الثلاثي (III) من ثم قياس الامتصاصية للناتج الاحمر المتكون عند  $\lambda = 480$  نانومتراً . ان ارتفاع قمة الامتصاصية الناتجة يكون متناسباً مع تركيز الكلورايد في العينة أو النموذج و كما مبين في شكل (5-1 b).



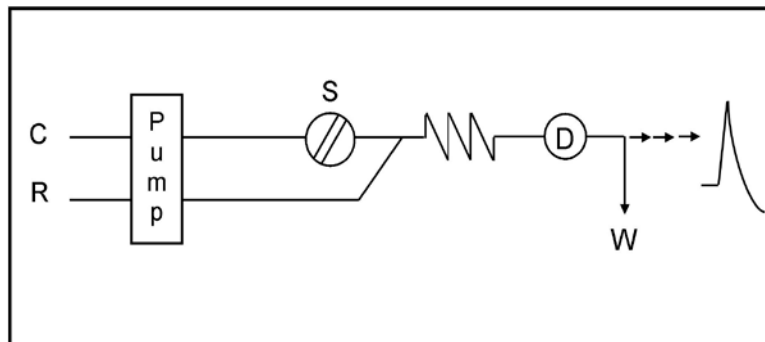


شكل (١-٥) : (a) المخطط الجرياني لتقدير الكلوريد بالمطياف الضوئي

(b) الانتاج المسجل يبين تحليل الكلورايد في المدى 5٧٥ مكغم . مل<sup>-١</sup> من الكلورايد مع الجهاز

فضلاً عن النظام الاحادي الخط فإن تشكيلة واسعة من الانظمة متعددة الخطوط أو الانابيب يمكن ان تستعمل.

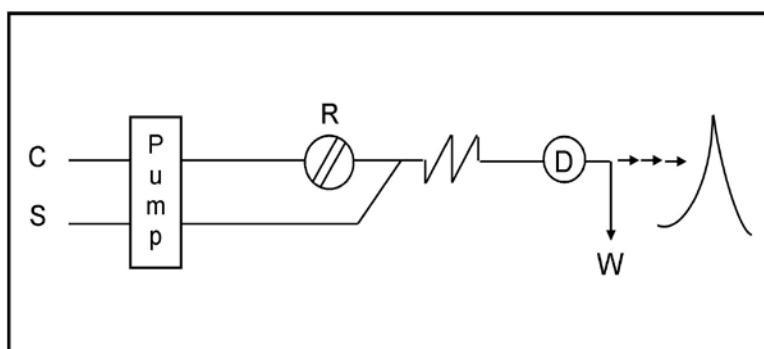
ان منظومة FIA ثنائية الخط Two Line Manifold (شكل ١-٦) هي الاكثر شيوعاً واستعمالاً. اذ يتم حقن العينة في تيار حامل داخلي ثم تدمج لاحقاً مع الكاشف . ان هذا يجهز مزج موحد للكاشف مع العينة وعلى طول منطقة العينة .



شكل (١-٦) : نظام FIA من نوع ثنائي الخط



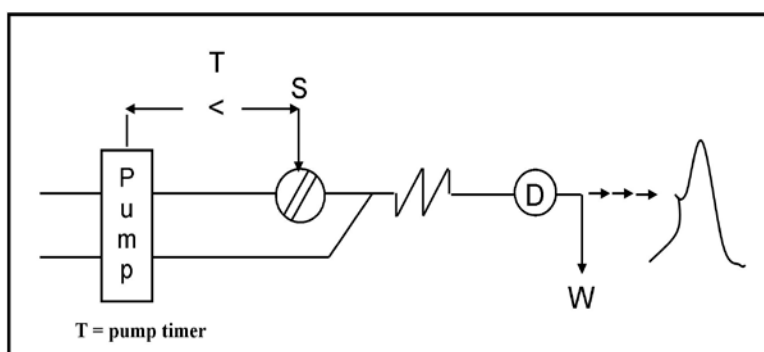
في بعض الحالات التي تتطلب الاستهلاك الاقتصادي للكواشف أو عند وجود عدد وافر أو كبير من العينات كما في المراقبة المستمرة للماء القذر ؛ يتم اللجوء الى تحاليل الحقن الجرياني العكوس (شكل ٧-١) ، إذ يتم حقن الكاشف داخل تيار جاري من العينة يضخ بصورة مستمرة . ان هذه الطريقة تتبع في حال استعمال كواشف غالية الثمن مع انتاج اقل للنفايات اضافةً لإمكانية عمل تقديرات عدة مختلفة لمحلل الانموذج ذاته (115 , 116 , 117) ، كما وطبقت هذه التقنية وبنجاح لتقدير الاوكسجين الذائب في المياه الطبيعية حيث تمتاز الطريقة بسرعتها قياساً مع الطرق الاخرى اذ بلغ معدل النمذجة ٤٨ عينة \ ساعة (118) .



شكل (٧-١) : نظام FIA عكوس (حقن الكاشف)

ان النظام ثنائي الخط وبانواعه المختلفة يوفر حساسية وجودة اداء افضل بالمقارنة مع النظام منفرد الخط . وهذا ما يفسر تفضيل هذا النظام لانجاز التفاعلات الكيميائية البسيطة .

في طريقة توقف - جريان ، فإن المضخة تتوقف لمدة معلومة ولمدة زمنية محددة مسبقاً بعد الحقن مما يسمح بحصول تفاعل اكبر بين العينة والكواشف . ويلاحظ ان القمة الناتجة تشمل قمة متزايدة بثبات رُكبت على القمة التي يتم الحصول عليها قبل بدء التوقف (شكل ٨-١) .



شكل (٨-١) : نظام FIA نوع توقف - جريان



ان نموذج توقف – جريان يعزز من حساسية الطريقة التحليلية المستندة الى تفاعلات ذات حركات بطيئة<sup>(115)</sup>. كذلك يمكن تمييز اشارة المادة المحللة عن اشارة الخلفية في العينات التي لها محلول صوري واسع ، كذلك يمكن الحصول على معلومات حركية مهمة للتفاعل باستخدام ميل القمة المستحصلة خلال مدة التوقف . وقد استعمل هذا النوع من FIA في تقدير الفينولات في عينات بيئية مثل المياه وغيرها<sup>(117, 119)</sup>.

#### 2.4.1 التشتت في تحاليل الحقن الجرياني (Dispersion in FIA)

يتوقف نجاح عملية التحليل بواسطة FIA على ثلاث مبادئ وهي<sup>(120)</sup> :-

١ - تطابقية زمن الحقن.

٢ - تطابقية حجم العينة المحقونة.

٣ - السيطرة على تشتت منطقة العينة.

نظراً لأن طول الانابيب المتفرعة في منظومة FIA يبقى ثابتاً ، وان سرعة جريان تيار الكاشف أو التيار الحامل لا تتغير الا قليلاً خلال انتقال منطقة العينة من صمام الحقن وصولاً الى المكشاف ؛ لذا فإن مدة انتقال منطقة العينة والمزج ستكون ذات تكرارية عالية . اما المبدء الثاني فيسهل تحقيقه باستخدام صمام الحقن مع وصلة حقن (Injection loop) ذات حجوم معلومة ومحددة ؛ لذا فإن المبدء الثالث يعد عاملاً حرجاً لنجاح التحليل باستعمال FIA .

عند تصميم أية منظومة FIA ينصب الاهتمام على امرين هما :

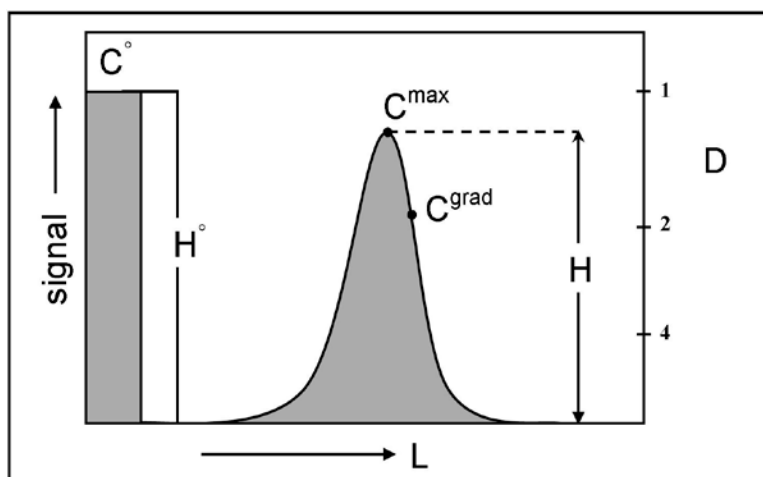
١ - كمية محلول العينة الاصلي التي تخفف في طريقها باتجاه المكشاف .

٢ - الوقت الذي تستغرقه منطقة العينة لقطع المسافة من صمام الحقن وصولاً الى مقرئة المكشاف .

يعرف معامل التشتت (Dispersion coefficient , D)<sup>(114)</sup> على انه النسبة بين التركيز قبل حدوث التخفيف في جزء المائع الذي يعطي القراءة التحليلية وبعدها. وفي معظم طرائق FIA فإن مقرئة التحليل تعتمد على ارتفاع القمة ومن ثم على التركيز في نطاق الجزء الوهمي من المائع الذي يقابل قمة المنحني المسجل  $C_{max}$  التي ترتبط مع التركيز الاصلي لمحلول النموذج المحقن  $C_0$  بالمعادلة الاتية:

$$D = C_0 / C_{max} = H_0 / H_{max} = A_0 / A_{max}$$





شكل (٩-١) : درجة التخفيف في جهاز FIA

يعد التشتت في تقنية FIA سلاحاً ذا حدين <sup>(121)</sup> فهو من جهة يحث على حدوث التفاعل بين المادة المُحلَّلة والكاشف ، والذي يؤثر في زيادة حساسية الطريقة التحليلية . ومن جهة أخرى فإن التشتت يؤدي الى حدوث عملية تخفيف تؤدي بدورها لخفض الحساسية وتزيد من اتساع مساحة القمة التحليلية. وبصورة عامة فإن تأثير التفاعل الكيميائي السائد يؤدي لزيادة صافية في الحساسية مع زيادة التشتت الحاصل ، لكن وفي بعض النقاط فإن التخفيف يكون هو العامل المؤثر والسائد مما يؤدي الى تناقص وانحدار في حساسية الطريقة التحليلية ؛ لذا فإنه عند تطوير طريقة جديدة لتقدير مادة ما باستعمال تقنية FIA فلا بد ان يتم ايجاد الظروف التي تعطي افضل توازن بين تأثيرات التفاعل الكيميائي والتخفيف ، وهذا هو الجزء الابرز للسيطرة على التشتت لتحقيق الاهداف المنشودة في تقنية FIA .

هنالك نوعان من التشتت في نظام FIA هما :-

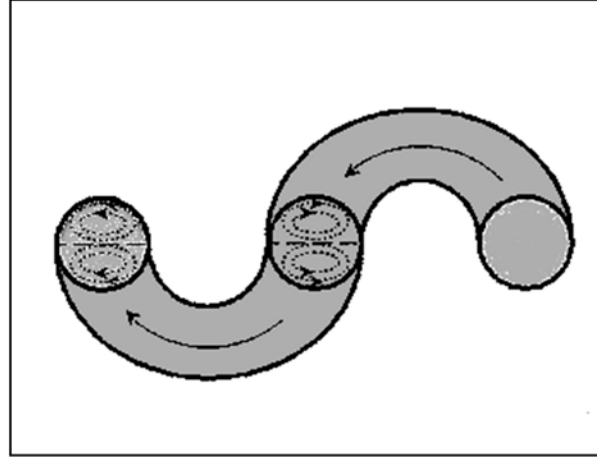
\* التشتت المحوري (Axial Dispersion)

\* التشتت القطري (Radial Dispersion)

يحدث التشتت المحوري في اتجاه جريان التيار ويؤدي لحدوث تخفيف واتساع في القمة التحليلية اكبر مما يسببه التشتت القطري . وفي انظمة FIA التقليدية فإن منطقة عينة محقونة بطول ١ سم يمكن ان تمتد بحيث يصبح طولها أكثر من ١ م نتيجة للتشتت الحاصل أثناء المرور باتجاه المكشاف . ويسود التشتت المحوري ويظهر تأثيره بوضوح في الأنابيب والقنوات المستقيمة.



أما التشنت القطري فينتج بتأثير جريان التيار والذي يتجه اعتيادياً باتجاه الجريان لذا فإنه يسبب حدوث المزج مع اقل قدر من التخفيف والانتساع في مساحة القمة التحليلية . ان الانحناءات في مسار الجريان مثل الانابيب الملفوفة والمفاعلات المعقودة تؤدي لحساسية اكبر وقم اقل اتساع . يوضح الشكل (10-1) نموذج التشنت القطري الحاصل نتيجة الانحناءات في مسار الجريان .



شكل (١٠-١) : نموذج الجريان القطري

ويتضح من الشكل انه عندما ينعكس اتجاه الجريان فإن نموذج التشنت أو الجريان القطري سينعكس باتجاهه. وان هذا الانعكاس يؤثر وبشدة وكفاءة في مزج منطقة العينة مع التيار الحامل (الكاشف الناقل) مع اقل تخفيف لهذه المنطقة مما يؤثر وبوضوح على شكل القمة التحليلية .

هناك نوعين من القوى الدافعة والمؤثرة في عملية تشنت منطقة العينة المحقونة في التيار الحامل وهما:

١- قوة الانتشار الجزيئي (Molecular Diffusion)

٢- قوة الحمل (Convection).

تكون قوة الحمل عادةً هي السائدة ، بينما يمكن اهمال تأثير قوة الانتشار الجزيئي في اغلب الأحوال. إن هذا التأثير يحدث نتيجة الاختلافات الخطية لسرعة جريان كميات ضئيلة من مائع يتحرك أو يغير موقعه في مناطق مختلفة على طول المحاور القطرية للانابيب والقنوات ، وبسبب الجريان الثانوي الذي ينشأ بواسطة قوى الطرد المركزي العمودية على اتجاه الجريان في القنوات غير المستقيمة.



وعلى وجه العموم فإن أنظمة FIA تصنف الى أنظمة تشتت عالٍ و متوسط ، و قليل اعتماداً على درجة تشتت منطقة العينة المحقونة (102 , 119).

١- أنظمة FIA التي لها قيم تشتت  $1 < D < 3$  تصنف على انها ذات تشتت قليل أو محدود وتفضل لاجل تحقيق حساسية تحليلية عالية بالتناسق مع المكاشيف ذات الحساسية العالية . مثل الاقطاب الانتقائية الايونية ، والمطيافية الذرية اذ يكون اقل تخفيف للعينة امراً مطلوباً ومهماً .

٢- أنظمة FIA وفيها  $3 < D < 10$  تصنف على انها متوسطة التشتت . وهي شائعة الاستعمال حيثما تطلب عملية مزج مميزة لمنطقة العينة مع الكاشف ، كما في الانظمة التي يستعمل فيها مكشاف من نوع مطياف ضوئي أو مكشاف تفلوري .

٣- اما أنظمة التشتت العالي اذ  $D < 10$  فتستعمل في الحالات التي تتطلب فيها اجراء مزج شديد لمنطقة العينة مع الكواشف ، مثل تسحيحات الحقن الجرياني .

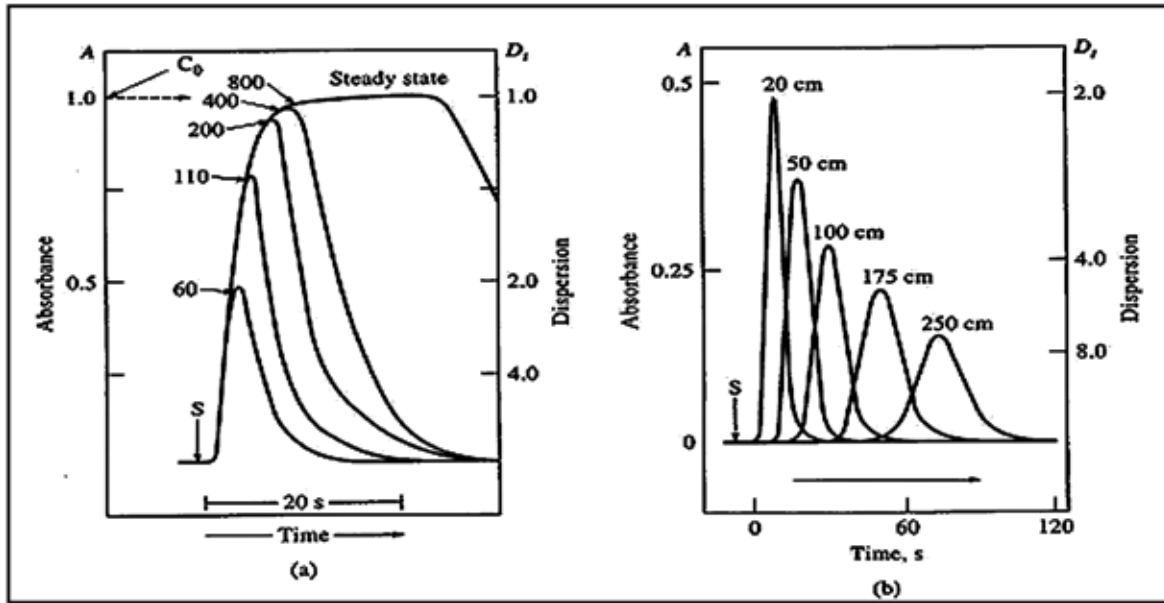
#### 3.4.1 العوامل المؤثرة في تشتت منطقة العينة :

ان درجة التشتت ومن ثم ارتفاع القمة المسجلة يحدد بوساطة عدد من العوامل (96 , 122) ومنها :  
حجم العينة المحقونة ، والشكل الهندسي لقنوات الجريان واطوالها ، وسرعة الجريان .

##### 1.3.4.1 حجم العينة المحقونة :

ان حجم منطقة المائع المحقون يعد من العوامل المهمة المؤثرة في عملية التشتت . اذ يقل التشتت مع زيادة حجم العينة المحقونة (شكل a ١-١١). اذ مع الحجوم الكبيرة من العينات (٨٠٠ ميكرو لتر) لن يكون هناك امتزاج ففي هذه الحالة فإن منطقة العينة لن تتأثر بالمزج الداخلي مع الوسط الناقل (123).  
ومن الجدير بالذكر ان تشتت منطقة العينة يزداد بزيادة المسافة التي تقطعها ، أي مع زيادة طول الانابيب يزداد وقت الانتشار ، بينما يكون هناك وقت اقل لحدوث الانتشار في الانابيب ذات الاطوال القصيرة .





شكل (١-١١) : (a) قمم الاستجابة بوصفها دالة للحجم المحقون من العينة

(b) تشتت منطقة العينة المحقونة بوصفها دالة لطول انابيب منظومة FIA.

#### 2.3.4.1 الشكل الهندسي لقناة منظومة FIA

في منظومة FIA تستعمل عادة ملفات تفاعل مايكروية بشكل ملفات أو منحنيات أكثر من الانابيب المستقيمة ، والغرض من ذلك هو لزيادة درجة المزج أو التشتت القطري بواسطة حدوث جريان ثانوي نتيجة لقوى الطرد المركزي عند مرور المحلول خلال المناطق الملتوية ، وهذا يؤدي الى حدوث مزج قطري في منطقة العينة المحقونة ويقل بذلك التشتت المحوري . ويزداد تشتت منطقة العينة مع زيادة الاقطار الداخلية للانابيب او القنوات اذ ان قيمة  $D$  تتناسب طردياً مع مربع قطر انبوب الجريان ، لذا فإن مضاعفة قطر الانبوب تزيد من حجم العينات والكواشف المطلوبة لاربعة اضعاف .

#### 3.3.4.1 سرعة الجريان :

بين كل من Hansen و Rūzica<sup>(14)</sup> ان حدوث التشتت يكون اقل عند سرعة الجريان البطيئة . ان سبب ذلك هو ان تقليل سرعة الجريان يزيد من قوة أو زمن احتباس العينة قبل انتقالها الى المكشاف وفي هذه الحالة فإن التفاعل بين العينة والكاشف عادةً يصل الى حالة الاتزان ومن ثم فإن الاستجابة أو الاشارة التحليلية (ارتفاع القمة) ستكون اعلى عند سرعة الجريان الابطأ . وعادةً فإن التشتت يتأثر بتغيرات سرعة الجريان ضمن المدى ١.٦ – ٤ مل . دقيقة<sup>-١</sup> .



## 5.1 تطبيقات FIA :-

ان اكثر من ثلاثين عاماً من التطور السريع لتقنيات FIA ادت الى تطبيقات مختلفة وفي جوانب عديدة من الكيمياء التحليلية الروتينية . اذ ادت البساطة الملفتة للنظر في ميكانيكية معالجة العينات وحتى مع اكثر المواد تعقيداً والاختصار المميز لوقت التحليل بالمقارنة مع الطرائق التقليدية الى زيادة الاهتمام بهذه التقنية ليس فقط في مجال الابحاث التحليلية المختبرية انما في مجال البحوث الطبية <sup>(124)</sup> و الزراعية <sup>(125)</sup> و الصناعية <sup>(126)</sup> والبيئية <sup>(127)</sup> .

في مجال البيئة كانت اهم تطبيقات FIA هي تحاليل الماء <sup>(128, 129, 130, 131)</sup> اذ تتضمن دراسات مختلفة على عينات المياه من مصادر متعددة . حيث امكن معالجة مئات العينات وخلال اوقات قصيرة. تعد تحاليل السيطرة النوعية للمستحضرات الصيدلانية تحدٍ حقيقي لأي محلل كيميائي مما يفرض ايجاد طرائق تحليلية سريعة ومؤتمتة ؛ وهذا يتعلق بتقدير محتوى المستحضر من المكون العلاجي الرئيس أو دراسة حركات اطلاقه من المستحضر. وقد أسهمت تقنية FIA وبشكل واضح في اتمتة طرائق تحليل المستحضرات الصيدلانية باشكالها المختلفة (اقراص وحقن وتحاميل وشراب) ويظهر ذلك جلياً في عدد البحوث التي استعملت تقنية FIA ؛ في محاليل المستحضرات الصيدلانية <sup>(124, 132, 133)</sup> .

وقد تم تقدير المستحضرات الصيدلانية باستعمال طرائق ومكاشيف متنوعة ، لكن تبقى طرائق المطيافية هي أوسع انتشاراً لتقدير المستحضرات الصيدلانية في تقنية FIA ذلك بسبب تعددية استعمالها وكلفتها القليلة <sup>(134)</sup> . ويوضح جدول (١-٦) بعض المستحضرات الصيدلانية المقدرة بهذه الطريقة .



جدول (٦-١) : المستحضرات الصيدلانية المقطرة بواسطة تقنية التحليل بالحقن الجرياني بعد اقترانها مع مطيافية UV - Vis

المصدر	الدواء	ملخص الطريقة	الطول الموجي (λ) نم	المدى الخطي للتركيز لمكغم.مل <sup>-١</sup>	معدل النمذجة ساعة <sup>-١</sup>	التطبيق
١٣٥	ازونيازيد Isoniazid	تكوين معقد بين الدواء وايون الفناديوم الخماسي في وسط حامضي (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	٤٢٠	٢٠٠ - ٠	٣٦٠	اقراص
١٣٦	كودايين Codeine	استخلاص سائل - سائل بوساطة CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	٣٥٥	١.٥٨٧ - ٢٨٥.٦٦	٦٠	اقراص
١٣٧	حامض الاسكوربيك Ascorbic acid	اختزال ايون الحديد الثلاثي بوساطة الدواء لتكوين ايون الحديد الثنائي والذي يكون مع 10,1 فينانثرولين معقد احمر	٥١٠	٤٠٠ - ١٠٠	١٠٠	المستحضرات الصيدلانية
١٣٨	سلفون اميد Sulphonamid	تفاعل ازدواج تاكسدي مع كاشف ٤ - N - مثيل امينوفينول لتكوين ناتج ملون تقاس امتصاصيته	-----	-----	٧٠	المستحضرات الصيدلانية
	سلفاسيت اميد Sulphacet amid					
	سلفاميثا كسازول Sulpha methoxazole					
١٣٩	الاسبرين Aspirine	تكوين معقد بين ناتج التحلل المائي القاعدي للدواء وايون الحديد الثلاثي في وسط حامضي (HNO <sub>3</sub> )	-----	٢٥٠ - ٢٥	----	اقراص



المصدر	الدواء	ملخص الطريقة	الطول الموجي (λ) نم	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	معدل النمذجة ساعة <sup>-1</sup>	التطبيق
١٤٠	ريسيريبن Reserepine	يؤكسد الدواء أولاً بواسطة MnO <sub>2</sub> المطمور في جدران انابيب مفاعل من التايكون (Tygon) ويتم مراقبة امتصاصية الناتج المتكون ويحفز التفاعل بواسطة ايون المنغنيز الثنائي	٣٨٥	-----	-----	المستحضرات الصيدلانية
١٤١	اوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline	تكوين معقد بين الدواء وايون الحديد الثلاثي	٤٣٥	٨٠ - ١٠	١٧	كبسول
١٤٢	حامض الاسكوربيك Ascorpic acid	تفاعل الدواء مع معقد Co <sup>+</sup> EDTA في وسط ٥ % ثنائي اثيل امين	----	(٣.٥٢ - ٨٨.٠٥) ١٠.٢ ×	----	المستحضرات الصيدلانية
١٤٣	دوكسي سايكلين Doxycycline	يفاعل الدواء مع ايون النحاس الثنائي لتكوين معقد ملون ويستعمل محلول قاعدي كتيار حامل.	٣٩٥	(٤.٦٢٥ - ٣٧.٠ ١٠.٣ ×	١٢٨	المستحضرات الصيدلانية
	اوكسي تتراسايكلين Oxytetracycline			(٠.٤٦ - ٣٦.٨٣ ١٠.٣ ×		
١٤٤	دوبامين Dopamine	يتم اكسدة الدواء بواسطة ميتا بيرايودات .	----	٣٧.٩٢٠	١٣٠	المستحضرات الصيدلانية
١٤٥	ادرنالين Adrenaline	التحلل المائي للدواء في الوسط القاعدي	٣٩٠	٣٦.٦٤٠	١٣٠	المستحضرات الصيدلانية
	دوبامين Dopamine			٣٧.٩٢٠		



المصدر	الدواء	ملخص الطريقة	الطول الموجي (λ) نم	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	معدل النمذجة ساعة <sup>-1</sup>	التطبيق
١٤٦	فولتارين Voltarine	استخلاص سائل - سائل بعد تفاعل الدواء مع الاكردين الاصفر	٤١٢	٨٠ - ٣	٤٠	اقراص
١٤٧	الأسبرين Aspirine	تحلل مائي للدواء في الوسط القاعدي ثم مفاعلة حامض الساليك المتحرر مع ايون الحديد الثلاثي لتكوين معقد ملون	٥٢٥	٢٥٠ - ٢٥	٩٠	اقراص
١٤٨	ايون الخارصين الثنائي Zinc (II)	تكوين معقد بين ايون الخارصين الثنائي و ١- (٢- برديل آزو)- ٢- نفتول المثبت على مبادل ايوني موجب ومثبت في خلية جريان	-----	٠.٤ - ٠.٠٢	٣٨	المستحضرات الصيدلانية
١٤٩	ديكلوفيناك الصوديوم Sodium Diclofinac	احتباس الدواء على سيفاديكس (QAE A-25) مبادل ايوني سالب والذي يستعمل سائداً صلباً في خلية الجريان	٢٨١	٠.٠٠٦ - ١.٣٣٣ ٠.٠١٦ - ٠.٣٦٦ (٠.٤١٦) (١٦.٨ ١٠ <sup>-٣</sup> ×		اقراص وحقن وكبسول
١٥٠	ثايمين Thiamine	تفاعل ترسيبي مع حامض سيليكوتنكستيك (Silicotungestic acid) في وسط حامضي لتكوين عالق سيليكوتنكستات الثايمين	٤٢٠	٠.٣ - ٠.٠٥	٩٠	اقراص وحقن



المصدر	الدواء	ملخص الطريقة	الطول الموجي (λ) نم	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-1</sup>	معدل النمذجة ساعة <sup>-1</sup>	التطبيق
١٥١	لاكتات Lactate	تفكك الدواء بوجود $UO_2$ وايون الحديد الثلاثي ثم تفاعل الناتج مع ايون الحديد الثنائي مع الفيروين ( $Fe^{2+}$ ) و 10,1- فينانثرولين).	٥٦٢	٩٠ - ٠.٣	٣٠	المستحضرات الصيدلانية
١٥٢	الهيبارين Heparine	تفاعل الدواء مع صبغة الثيازين (Thiazine dye)	----	١٢.٠ - ٠.٠	----	المحاليل
١٥٣	حامض الاسكوربيك Ascorbic acid	اختزال بواسطة الدواء للمعدن 10,1- فينانثرولين - الحديد الثنائي الى (10,1- فينانثرولين - الحديد الثلاثي).	٥١٠	٥٠.٠ - ٠	٢٠٠	المستحضرات الصيدلانية
١٥٤	هايدروكلوريد بايريدوكسين Pyridoxine hydrochloride	تفاعل الدواء مع كاشف ٤- حامض السلفانيلك المؤزوت في وسط من كلوريد N- اسيتايل بريدينوم	٤٥٠	١٠.٢٨٠ - ٢٠٥.٦	٦٠	المستحضرات الصيدلانية



المصدر	التطبيق	معدل النمذجة ساعة <sup>-١</sup>	المدى الخطي للتركيز مكغم.مل <sup>-١</sup>	الطول الموجي (λ) نم	ملخص الطريقة	الدواء
١٥٥	حقن	٤٥	٢٥٠٠ - ٢٠٠	٥١٠	اكسدة الدواء المحلل مائياً في الوسط القاعدي بوساطة ايون الحديد الثلاثي ثم تفاعل ايون الحديد الثنائي المتحرر مع 10,1 فينانثرولين لتكوين معقد الفروين	سيفوتاكسيم Cefotaxime
			٢٥٠٠ - ٣٠٠			سيفروكسيم Cefuroxime
			١٥٠٠ - ١٠٠			سيفتراكسون Ceftriaxone
			٢٥٠٠ - ٢٥٠			سيفتزاكسيم Ceftizaxime
	محاليل معلقة		٤٠٠ - ٤٠			سيفاكثور Cefactore
			٢٠٠٠ - ٨٠			سيفكسيم Cefixime
	كبسول		٥٠٠ - ٤٠			سيفالكسين Cefalexine
١٥٦	المستحضرات الصيدلانية	----	١٦.٢ - ١.٤		استخلاص سائل – سائل بعد تفاعل الدواء مع البروموكريسول الاخضر	ليدوكاين Lidocaine
١٥٧	اقراص وحقن	٦٠	١.٢٦٢ – ٥٠٤.٦	٣٣٠	تكوين معقد بين الدواء وايون النحاس الثنائي عند pH = ٥.٩	سيميتيدين Cimitidine
١٥٨	المستحضرات الصيدلانية	١٠٠	١٠ - ١	٤٣٠	تكوين معقد بين ايون الزئبق الثنائي مع كاشف بارا- نايترو بنزوكسو- سلفامات (NBS) وباستعمال HNO <sub>3</sub> بوصفه تياراً حاملاً.	ايون الزئبق الثنائي Hg (II)



المصدر	الدواء	ملخص الطريقة	الطول الموجي (λ) نم	المدى الخطي للتركيز لمكغم.مل <sup>-1</sup>	معدل النمذجة ساعة <sup>-1</sup>	التطبيق
١٥٩	هيدروكلوريد الرانيتدين Ranitidine hydrochloride	أكسدة الدواء بواسطة ايون الحديد الثلاثي ثم تفاعل ايون الحديد الثنائي المتحرر مع $K_3[Fe(CN)_6]$ لتكوين معقد أزرق عند ٥٤٥ م	٨٠٠	٨٠ - ٢	----	اقراص
١٦٠	اموكسيسيلين Amoxicilline	تحلل الدواء مائياً في الوسط القاعدي ثم اختزال اليود المتكون من اكسدة ايون اليوديد في الوسط الحامضي	٤٦٠	٦٠٠ - ٥٠	٧٠	كبسول ومحاليل عالقة
	امبيسلين Ampiciline			٤٥٠ - ٧٠		كبسول
	سيفالكسين Cephalexine			٥٥٠ - ٣٠		
	سيفرادين Cephadrine			٣٥٠ - ٥٠		
١٦١	ايزوبروتيرينول Isoproterenol	يستعمل مفاعل طور صلب يحتوي على $MnO_2$ مثبت على راتنج متعدد الاستر	٤٩٢	٣.٦٢٤ - ٧٢.٤٨٠	٦٠	المستحضرات الصيدلانية
١٦٢	البزموث Bi	يفاعل البزموث مع ايون اليوديد في وسط $(H_2SO_4)$ لتكوين معقد بنفسجي اللون	٤٩٠	-----	١٢٠	المستحضرات الدوائية
١٦٣	أوفلوكساسين Ofloxacin	تكوين معقد بين الدواء وايون الحديد الثلاثي في وسط حامضي $(H_2SO_4)$	٤٢٠	٢٨٩ - ١.٨	----	المستحضرات الصيدلانية
١٦٤	مثيل دوبا Methyldopa	تكوين معقد بين الدواء وايون الموليبيدات	٤١٠	٢٠٠ - ٥٠	٢١٠	المستحضرات الصيدلانية
١٦٥	ديازيبام Diazepam	تقدير الدواء في الوسط الحامضي (HCl)	٣٦٠	١١٠ - ٢	١٠٠	كبسول و اقراص



## 6.1 الهدف من الرسالة

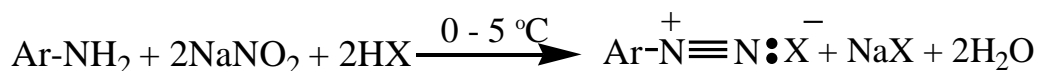
الهدف من الرسالة هو تطوير طرائق طيفية حساسة وبسيطة لتقدير الباراسيتامول (الواسع الاستعمال كمسكن للألام) وكما مبين ادناه :

١. اقتراح طرائق طيفية بسيطة وسريعة ومباشرة لتقدير الباراسيتامول والمعتمدة على نوعين من التفاعلات هما : تفاعلات الازوتة والازدواج ، وتفاعلات الازدواج التاكسدي العضوي. ومن ثم متابعة نواتج هذه التفاعلات بواسطة جهاز مطياف الاشعة فوق البنفسجية - المرئية المتصل بمنظومة حقن جرياني .
٢. دراسة الكواشف العضوية واللاعضوية المناسبة التي تعطي افضل النتائج لاتمام هذا النوع من التفاعلات .
٣. دراسة المتغيرات الكيميائية والفيزيائية المقترحة في التفاعل لأجل الوصول الى افضل الظروف اللازمة لتطوير طرائق ذات حساسية ودقة عاليتين .
٤. امكانية تطبيق الطرائق المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية ومقارنة نتائج الطرائق المطورة مع الطرائق الطيفية المنشورة في الادبيات ومع نتائج الطريقة القياسية (دستور الادوية البريطاني) .

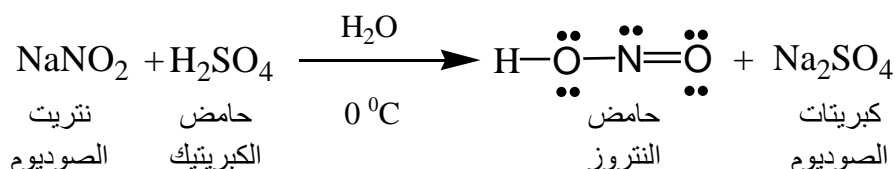


## 1.2 تفاعلات الازوتة

تعرف عملية مفاعلة الامين الاولي مع حامض النتروز بالازوتة (Diazotization) ونتيجةً لهذا التفاعل يتكون ايون الديازونيوم<sup>(166)</sup>.



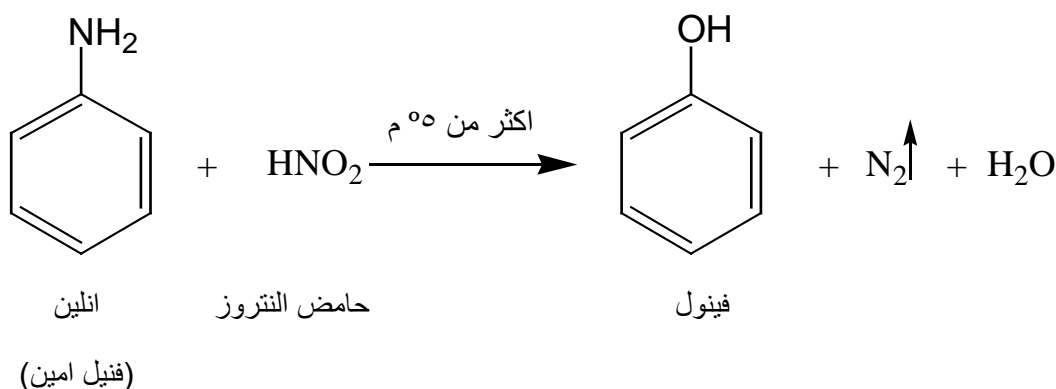
ان حامض النتروز المستعمل في تفاعلات الازوتة يعد من حوامض برونشتد متوسطة القوة اذ له قيمة  $\text{pK}_a = 3.3$  ، ويمتاز بكونه غير مستقر في درجات الحرارة الاعتيادية ؛ لذا يحضر في المحاليل المائية عند درجات حرارة واطئة نسبياً وذلك بمعاملة المحلول المائي لنتريت الصوديوم مع حامض معدني قوي مثل حامض الكبريتيك او الهيدروكلوريك<sup>(167)</sup>.



تعد تفاعلات الازوتة احد التفاعلات الباعثة للحرارة وان معظم املاح الديازونيوم هي مركبات غير مستقرة ، لذا لابد من السيطرة على درجة الحرارة وبحذر<sup>(168)</sup> . وقد وجد ان تفاعل الامينات الاروماتية الاولى تختلف نواتجه باختلاف درجات الحرارة وعلى النحو الآتي<sup>(169)</sup> :

## ١ - عند درجات الحرارة أعلى من ٥٥ °م

في هذه الحالة يتم الحصول على ناتج زيتي اسود يكون غنياً بالفينول مع انبعاث غاز النتروجين كما موضح في ادناه.





## ٢- عند درجات الحرارة الواطئة

تجري عملية الازوتة عادةً في درجات حرارية واطئة (لاتزيد عن ٥٠ م) على ان يتم استعمال الاملاح الناتجة انياً اذ لايمكن خزنها نظراً لعدم استقراريتها.

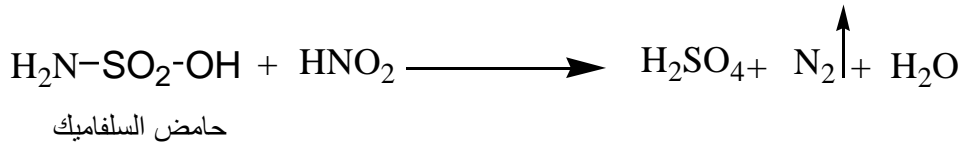
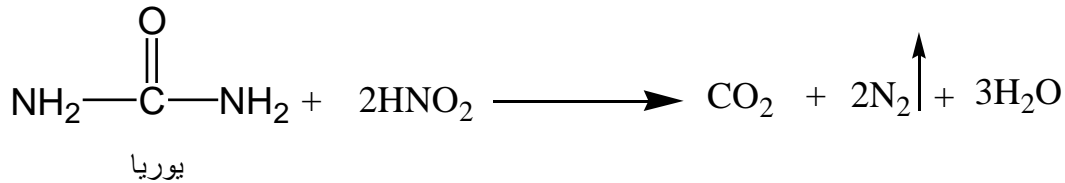
ان اجراء عملية الازوتة في الدرجات الحرارية الواطئة تعود اهميته الى الاسباب الاتية<sup>(170)</sup> :-

اولاً ان استقرارية حامض النتروز تزداد في مثل هذه الدرجات الحرارية الواطئة.

ثانياً ان استقرارية معظم مركبات الديازو تكون عالية في درجة الصفر المئوي .

ولوحظ انه في حالات معينة فان مركب الديازو يكون مستقراً نوعاً ما ؛ لذا قد تستخدم درجات حرارية عالية لاجراء عملية الازوتة تتراوح بين ١٠ - ١٥ م .

يفضل عادةً عدم اضافة زيادة من نترت الصوديوم ، وذلك ان هذه الزيادة في محلول الديازو قد تسبب تكون نسبة عالية من الملوثات مما يؤثر في محاليل الديازو؛ وعليه يمكن تحطيم هذه الزيادة من النترت باستخدام اليوريا أو حامض السلفاميك وحسب المعادلات الاتية :

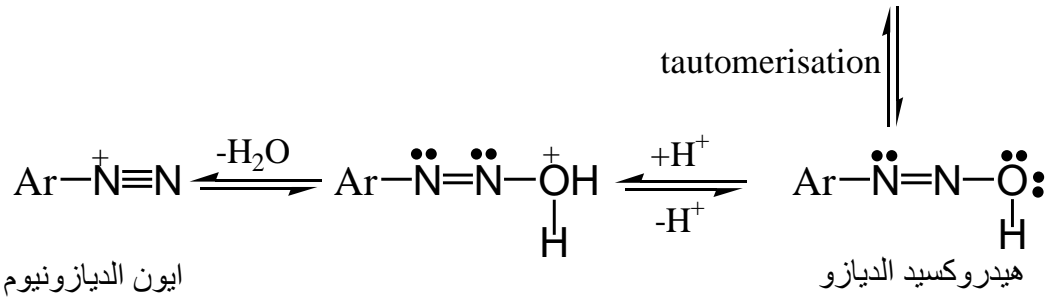
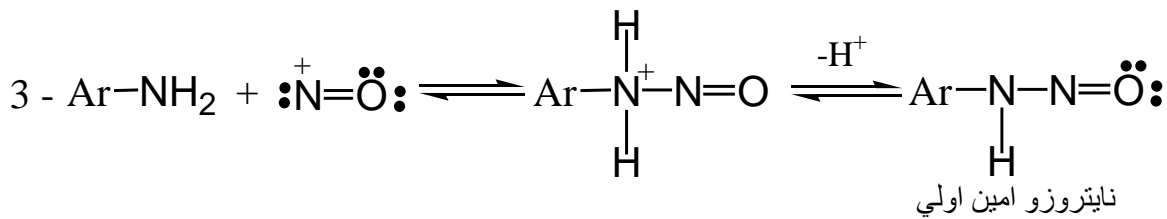
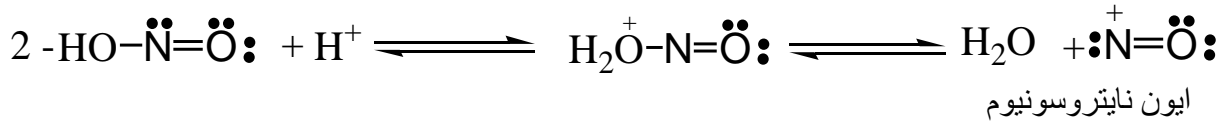
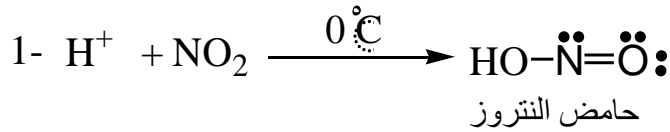


ويكون التفاعل عادةً اسرع باستعمال حامض السلفاميك.

ان املاح الديازونيوم الجافة هي مواد صلبة ومعظمها مواد متفجرة ، وتكون عملية عزل هذه الاملاح بطيئة نسبياً . وبالنظر لعدم استقرارية املاح الديازونيوم ؛ لذا فهي تستخدم بعد تحضيرها في المحلول مباشرة خاصةً وان اغلبها يذوب في الماء<sup>(170)</sup> .



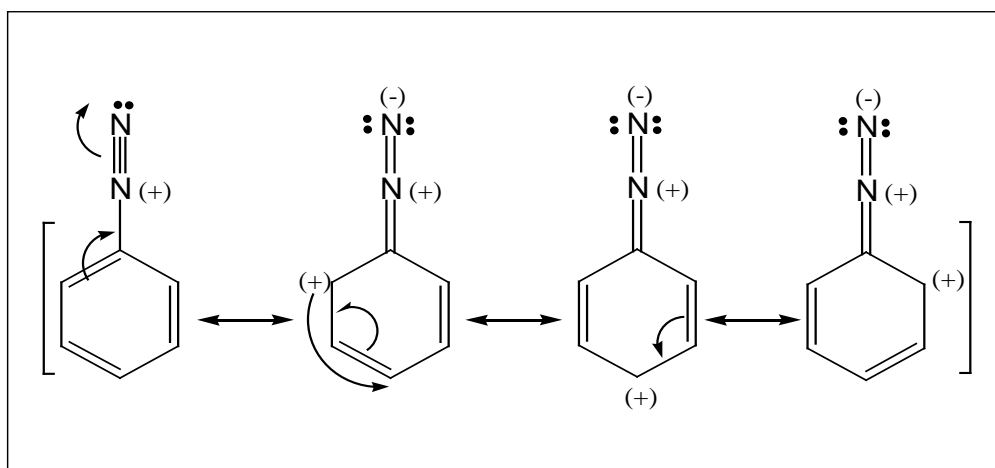
اقتُرحت ميكانيكية تفاعل الازوتة على النحو الآتي<sup>(171)</sup> :-



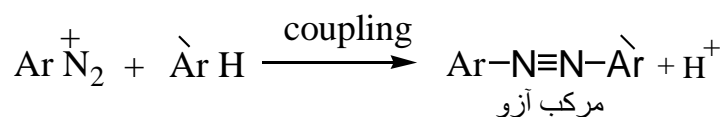
في الاونة الاخيرة امكن تحضير املاح ديازونيوم في المحاليل المائية بغياب المذيبات العضوية عن طريق اختزال مركبات النايتر والاروماتية و المذابة في المحلول المائي بواسطة الهيدروجين بوصفه عامل اختزال وبوجود العوامل المساعدة المناسبة . اذ تم الحصول على مركب اميني اروماتي والذي تتم مفاعله مع حامض النتروز عند الدرجات الحرارية الواطئة مما يؤدي الى تكوين املاح الديازونيوم الذائبة في المحاليل المائية<sup>(172)</sup> .

ان ملح الديازونيوم الاروماتي يكون اكثر استقرارية من ملح الديازونيوم الاليفاتي ، وسبب ذلك يعزى الى وجود ظاهرة الرنين (Resonance) في الاملاح الاروماتية كالاتي<sup>(173)</sup> :





تعد املاح الديازونيوم واحدة من اهم المركبات الفعالة حيث تعاني نوعين من التفاعلات (174 , 175):  
النوع الاول يعرف بتفاعلات الاحلال حيث يفقد النتروجين بشكل غاز ويحل محله على الحلقة الاروماتية ذرة او مجموعة ذرات ( OH ، و CN ، و H ) ، أما النوع الآخر فيعرف بتفاعلات الازدواج لاملاح الديازونيوم .

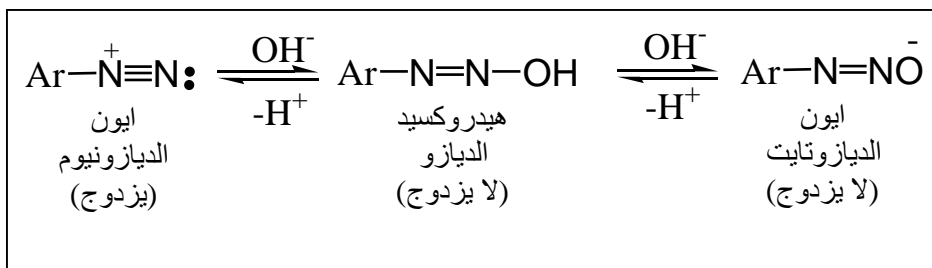


في تفاعلات الازدواج فان املاح الديازونيوم ذات الخواص الالكتروفيلية (الباحثة عن الالكترونات) تهاجم النواة الاروماتية العالية الفعالية فقط . وتزداد فعالية الازدواج مع وجود مجاميع معوضة ذات سالبية كهربائية عالية مثل مجاميع ( -NH<sub>2</sub> ، و -OH ، و -NHR ، و -NR<sub>2</sub> ) خصوصاً في الموقع بارا او اورثو بالنسبة لمجموعة الديازونيوم ، لكن يحتمل ان وجود مثل هذه المجاميع في تركيب المركب المزدوج سيعمل على اعاقه الازدواج . ان هذا النوع من الازدواج يدعى ازدواج الآزو .

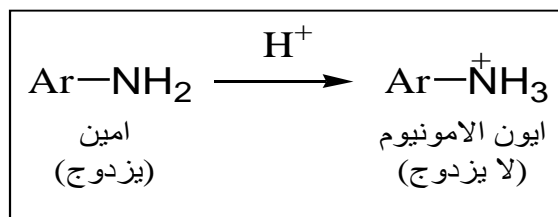
ان اصل كلمة آزو (Azo) هو آزوت (Azote) إذ تشير هذه اللفظة الى الاسم الفرنسي القديم للنتروجين والذي اشتق من الكلمة الاغريقية (176) α (not) + Zoe (to live) .

تعد الدالة الهيدروجينية واحدة من اهم العوامل الاساسية المسيطرة على عملية الازدواج هذه . حيث لابد ان يتم ضبط قيمة الدالة الهيدروجينية للمحلول لمنع حدوث عملية تفكك مركب الديازو . ففي حالة المحاليل شديدة القاعدية (pH < 10) تتكون ايونات الديازوتات (Diazotate ions) غير القابلة للازدواج وحسب المعادلة الآتية (177):





اما في المحاليل شديدة الحامضية ( $\text{pH} > 5$ ) فان الامين الاولي يصبح غير فعال (178).

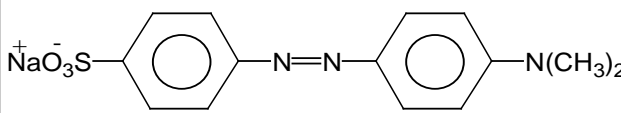
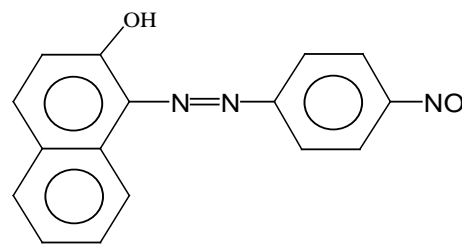


ان عملية تحديد قيمة  $\text{pH}$  الفضلى لحدوث عملية الازدواج تعتمد بالدرجة الاولى على فعالية المركبات ومثال ذلك فان عملية ازدواج املاح الديازونيوم مع الفينولات تحدث في وسط قاعدي حيث يتحول الفينول الى ايون الفينوكسايد الاكثر فاعلية .

اما الامينات الاروماتية الاولى فانها تزوج مع املاح الديازونيوم في الوسط المتعادل او الضعيف الحامضية ولكن التفاعل يكون ابطا مما في الفينولات (166 , 179).

ان اهم ما يميز مركبات الازو هو الوانها الزاهية البراقة والتي تتفاوت بين الاصفر ، البرتقالي ، الاحمر والازرق واحياناً الاخضر اعتماداً على تركيب و طبيعة المواد المتفاعلة . وبسبب هذه الخاصية فان لمركبات الازو اهمية بالغة اذ يشيع استعمالها بوصفها اصباغ . اذ ان مايقارب نصف الاصباغ المستعملة في هذه الايام في مجال الصناعة هي في حقيقتها صبغات أزو . وان بعض دلائل حامض - قاعدة المستعملة في المختبرات ما هي الا مركبات أزو كما مبين في المثالين الآتيين (174).

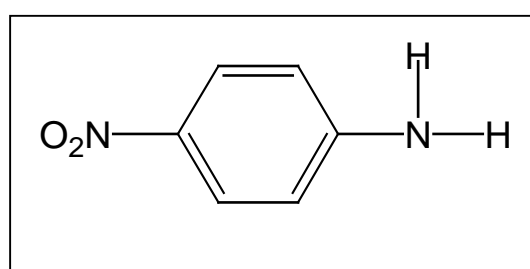


 <p>- Methyl orange - دليل حامض - قاعدة احمر في الوسط الحامضي - اصفر في الوسط القاعدي</p>	 <p>- para red - صبغة حمراء</p>
--	---

وتعزى هذه الالوان الى ارتباط أزو  $N=N$  الذي يجعل الحلقين مرتبطتين ، وهذا يمد نظام الكترونات  $\pi$  المنتشرة ، ويمكن من امتصاص الضوء في المنطقة المرئية . وبسبب هذه الالوان فان مركبات الأزو تكون ملائمة للاستعمال في تقدير كميات ضئيلة جداً من المركبات العضوية . اما طيفياً عن طريق قياس امتصاصياتها او بولارغرافياً بقياس تيار الانتشار (id) عند  $E_{1/2}$  معينة <sup>(180)</sup>.

### 1.2.1 بارا - نايتروانلين وتطبيقاته في تفاعلات الازوتة والازدواج

يعد مركب بارا - نايتروانلين واحداً من اهم المركبات واكثرها شيوعاً واستعمالاً في تفاعلات الازوتة والازدواج ويمتلك التركيب الكيميائي الآتي <sup>(181)</sup> :-



بارا - نايتروانلين ( $C_6H_6N_2O_2$ )

الوزن الجزيئي ١٣٨ غم.مول<sup>-١</sup>

استخدم هذا المركب ، وبعد ازوتته في تقدير العديد من المركبات والمستحضرات الصيدلانية وكما مبين في الجدول (١-٢)



جدول (١-٢) بعض المركبات المقدرة بوساطة تفاعلات الازوتة والازدواج باستعمال كاشف بارا -  
نايتروانلين المؤزوت.

المصدر	الملاحظات	معامل الامتصاص المولاري لتر. مول <sup>-١</sup> . سم <sup>-١</sup>	الطول الموجي (نم)	الوسط	الدواء او المركب
١٨٢	طبق التفاعل على النماذج البيئية حيث درس تأثير المتداخلات ويستعمل كذلك لتقدير ايون النتريت	-----	-----	-----	N- (١- نفتيل) اثيلين ثنائي الامين (NED)
١٨٣	$3 - 0.3 = \% \text{ RSD}$	$10^4 \times 4$	٥١٠	-----	N,N- ثنائي مثيل انلين
	$2 - 0.9 = \% \text{ RSD}$	$10^4 \times 4.3$	٥٢٢	حامضي	١- نفتيل امين
	تتكون صبغة أزو ثنائية $3 - 1.1 = \% \text{ RSD}$	$10^4 \times 4.8$	٥٣٣	-----	ثنائي فنيل امين
	يستعمل مركب ثنائي فنيل امين بوصفه عامل ازدواج $7 - 0.5 = \% \text{ RSD}$	-----	٥٣٥	حامضي	ايون النتريت ( $\text{NO}_2^-$ )
١٨٤	تتكون صبغة أزو ذات لون اصفر	$10^4 \times 2.32$	٤٢٠	خلات الصوديوم	بايرون
١٨٥	يتفاعل الدواء مع الكاشف المؤزوت ثم تفاعل صبغة الأزو مع ايون الزنبق الثنائي لتكوين معقد احمر ذائب	$10^4 \times 4.6$	٥٣٠	محلول بفر الفوسفات $\text{pH}^8 =$	هيدروكلوريد البابريدوكسين
١٨٦	لون صبغة الأزو اصفر	$10^4 \times 1.3$	٣٨٠	حامضي $\text{pH} = 2$	٤- امينو انتي بايرين



المصدر	الملاحظات	معامل الامتصاص المولاري لتر. مول <sup>-1</sup> . سم <sup>-1</sup>	الطول الموجي λ (نم)	الوسط	الدواء او المركب
١٨٧	لون صبغة الأزو اصفر - مخضر	$10^4 \times 3.17$	٤٠٢	NaOH	ادرنالين
		$10^4 \times 2.67$	٤٠٠		هيدروكلوريد نور ادرينالين
		$10^4 \times 3.54$	٤٠١		مثيل دوبا
٥٤	لون صبغة الأزو احمر	$10^4 \times 3.46$	٥٠٥	NaOH و ايثانول	انلين
	لون صبغة الأزو اصفر غامق	$10^4 \times 3.6$	٤٠٤	NaHCO <sub>3</sub>	حامض الفوليك
	لون صبغة الأزو اصفر فاتح	$10^4 \times 3.56$	٤٠٢	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	حامض الاسكوربيك
	لون صبغة الأزو اصفر	$10^4 \times 1.94$	٤١٥	KOH	ثايمين
١٨٨	يستخدم التفاعل لتقدير الالبومين في نماذج الدم والادرار ، ويستخدم كلوريد سيانيل بريدينوم خافضاً للشد السطحي	-----	٥٣٠	قاعدى	البومين
١٨٩	تم استخدام تقنية FIA في التحليل	$10^3 \times 4.613$	٤٧٨	NaOH	اموكسيسيلين

يتضمن هذا الفصل عرضاً مفصلاً لطريقة مباشرة وسريعة لتقدير الباراسيتامول عن طريق تفاعل الازوتة والازدواج مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي ومن ثم اتمة التفاعل باستخدام تقنية الحقن الجرياني وتطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية المختلفة (حقن - اقراص - تحاميل).



## 2.2 الجزء التجريبي

### 1.2.2 الأجهزة المستخدمة

- مطياف الأشعة فوق البنفسجية – المرئية مزدوج الحزمة
- (Double beam UV – Vis recording spectrophotometer shimadzu UV – 260) مع خلايا من الكوارتز ذات مسار ضوئي طوله ١ سم .
- ميزان حساس نوع (Sartorius BL.210S).
- منظومة الحقن الجرياني (Flow injection system).
- ١- مضخة تمعجية (Peristaltic pump , P) وهي من نوع :  
(Ismatec , labortechnik – Analytik , CH-8152 , Glatbrugg - Zurich – Switzerland)
- ٢- صمام الحقن (Injection valve , IV) وهو من نوع – (Rheodyne , Altex 210 , supelco – U.S.A)
- ٣- خلايا الجريان (Flow Cells , FC) الخاصة من الكوارتز ذات منفذين ومسار ضوئي طوله ١ سم وحجم داخلي ٥٠ مايكرو لترأ.
- ٤- الأنابيب الناقلة للمواد الكيميائية تشمل:
- ١- أنابيب مرنة مرتبطة بالمضخة التمعجية لضخ المحاليل مصنوعة من بوليمر متعدد الفاينيل (polyvinyl) ذات قطر داخلي ٠.٨ ملم.
- ٢- ملف التفاعل (Reaction coil , RC) والمؤلف من أنابيب التفلون (Teflon) ذات قطر داخلي ٠.٥ ملم.
- ٣- نقاط الربط : إذ تستخدم قناة ربط من البلاستيك بشكل حرف T ويقطر داخلي ٠.٥ ملم.
- ٤- محقنة لحقن الانموذج ذات حجم ١ مل ، وتكون من المتوافر في الأسواق المحلية (محاقن طبية).

### 2.2.2 مكونات منظومة الحقن الجرياني

تتكون منظومة الحقن الجرياني من وحدتين أساسيتين هما:

أ- وحدة التفاعل

تمثل منظومة التفاعل الوحدة الأساسية التي يتم فيها حدوث التفاعل اللوني ، و تتكون من المضخة التمعجية التي تعمل على سحب و ضخ المحاليل الكيميائية من الدوارق التي تحتويها عبر الأنابيب الناقلة



المصنوعة من مادة بوليمر متعدد الفاينيل ذات القطر المتساوي (٠.٨ ملم) إذ تلتقي الخطوط بواسطة التوصيلات بشكل حرف T (مصنوعة من البلاستيك). كما تشمل المنظومة صمام الحقن الذي يربط خط التيار الناقل لمحلول الكاشف ، ويستعمل لإدخال حجوم استعادية مناسبة للإنموذج داخل التيار الناقل الجار دون إعاقة سريانية . ويتكون الصمام من جزء مركزي ذي فجوة يتم من خلاله حقن العينة التي تملئ وصلة الإنموذج المتصلة بالصمام والتي تحدد حجم الإنموذج المحقن من طولها وقطرها .

يتم استعمال الصمام بوضعيتين مختلفتين الأولى وضعية الإملاء (يعبأ بالإنموذج بواسطة محقنة طبية) و الأخرى وضعية الضخ أو الدفع إلى التيار الناقل وذلك بعد تدوير مفتاح الصمام إذ ينجراف الإنموذج المحقون ذي الحجم المحدد بواسطة تيار ناقل ليمتزج مع بقية الكواشف و تكوين ناتج ملون أثناء مروره بملف التفاعل (يختلف طوله حسب طبيعة وسرعة التفاعلات).

#### ب - وحدة القياس

يتم في هذه الوحدة قياس امتصاصية الناتج المتكون من امتزاج الكواشف مع الإنموذج إذ يتم تحويل ناتج التفاعل اللوني إلى خلية من السليكا ذات منفذين الأول لدخول الناتج وقياس إمتصاصيته والآخر لخروجه موضوعة في جهاز المطياف الضوئي.

### 3.2.2 الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة

استخدمت الكواشف والمواد الكيميائية المثبتة مناشئها ونقاوتها في الجدول الاتي :

الجدول (٢-٢) الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة

الاسم الكيميائي	الصيغة الكيميائية	النقاوة %	اسم الشركة
الباراسيتامول (paracetamol)	$C_8H_9NO_2$	Pure	SDI
بارا-نايترو انلين (p-Nitroaniline)	$C_6H_6O_2N_2$	Pure	Fluka
نتريت الصوديوم (Sodium nitrite)	$NaNO_2$	٩٩.٠	Merk
إيثانول (Ethanol)	$C_2H_5OH$	٩٩.٠	B.D.H
كربونات الصوديوم (Sodium carbonate)	$Na_2CO_3$	٩٩.٥	B.D.H
حامض الهيدرو كلوريك (Hydrochloric acid)	HCl	36.0	B.D.H



## 4.2.2 محاليل المواد المستعملة :-

محلول الباراسيتامول (٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>)

حضر بإذابة ٠.١٠٠٠ غم من المادة النقية في ٢٠ مل من الايثانول مع التحريك الجيد . ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة ٢٠٠ مل

المحاليل المستعملة في التقدير الطيفي للباراسيتامول (نظام الدفعة)محلول بارا نايتروانلين المؤزوت (٣ × ١٠<sup>-٣</sup> مولاري)

حضر بإذابة ٠.٠٢٠٧ غم من بارا- نايتروانلين في ٢٠ مل من الايثانول مع التحريك الجيد لزيادة الذوبانية ، وبعد التبريد اضيف إليه ٣ مل من محلول حامض الهيدروكلوريك القياسي (٠.٨ مولاري). برد المزيج إلى درجة الصفر المئوي في حمام ثلجي ، ثم اضيف اليه ٣ مل من محلول نترت الصوديوم (٥ × ١٠<sup>-٢</sup> مولاري) مع التحريك المستمر ، وبعد مرور ٥ دقائق ينقل المحلول إلى قنينة حجمية سعة ٥٠ مل ويكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر البارد.

محلول كاربونات الصوديوم (٠.١ مولاري)

حضر بإذابة ٥.٢٩٩٥ غم من كاربونات الصوديوم في الماء المقطر ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ٥٠٠ مل.

محلول نترت الصوديوم (٥ × ١٠<sup>-٢</sup> مولاري)

حضر بإذابة ٠.١٧٢٥ غم من نترت الصوديوم في الماء المقطر البارد ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ٥٠ مل. وتم الحصول على التركيز ٣ × ١٠<sup>-٣</sup> مولاري بسحب ٣ مل في كل مرة .

المحاليل المستعملة في تقدير الباراسيتامول باستخدام طريقة الحقن الجريانيمحلول بارا- نايتروانلين المؤزوت (٤ × ١٠<sup>-٣</sup> مولاري)

حضر بإذابة ٠.٠٢٧٦ غم من بارانايتروانلين في ١٠ مل من الايثانول ، ثم اضيف اليه ٢٠ مل من الماء الساخن و ٣ مل من محلول حامض الهيدروكلوريك القياسي (٠.٨ مولاري) ثم سخن المزيج في حمام مائي (٤٠ °م) ثم برد المزيج إلى الصفر المئوي باستعمال حمام ثلجي . و اضيف اليه ٤ مل من



محلول نترتيت الصوديوم ذي التركيز ٠.٠٥ مولاري مع التحريك ، ثم اكمل الحجم بالماء المقطر البارد في قنينة حجمية سعة ٥٠ مل.

### محلول كاربونات الصوديوم (١ مولاري)

حضر بإذابة ١٠.٥٩٩٠ غم من كاربونات الصوديوم في ١٠٠ مل من الماء المقطر. وحضرت تراكيز مختلفة من القاعدة بالتخفيف البسيط من المحلول المركز (١ مولاري).

### 5.2.2 محاليل المستحضرات الصيدلانية الحاوية على الباراسيتامول

استعملت مجموعة من المستحضرات الصيدلانية بشكل اقراص و تحاميل و حقن ومن مناشيء مختلفة وكما مبين في الجدول الاتي:



جدول (٢-٣) المستحضرات الصيدلانية المستعملة و مناقشتها

المستحضر الصيدلاني	المحتويات	الشركة المنتجة
Paracetamol tablets (10 tablets)	500 mg Paracetamol	Troge - Hamburg
Paracetol tablets (10 tablets)	500 mg Paracetamol	SDI - Iraq
Algesic tablets (10 tablets)	350 mg Paracetamol 50 mg Caffeine 10 mg Codien phosphate	SDI - Iraq
Emidol tablets (12 tablets)	500 mg Paracetamol	Global pharma UAE
Coldin tablets (10 tablets)	500 mg Paracetamol 5 mg Promethazin.HCL 5 mg Phenyl pherine.HCL	SDI - Iraq
Kanagesic tablets (10 tablets)	450 mg Paracetamol 35 mg Orphendrine citrate	MKP Kanawati Medical Products Damascuss - Syria
Panatol tablets (12 tablets)	500 mg Paracetamol	Global pharma UAE
Ultramol Suppositories (4 Suppositories)	250 mg Paracetamol	Medico Labs. Homs - Syria
Hayamol - injection (5 ml)	375 mg Paracetamol	Ibn Hayyan pharmaceutical / Homs - Syria



حضرت محاليل المستحضرات الصيدلانية (جدول ٢-٣) على النحو الآتي:

### محاليل الاقراص (٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>)

تم بدقة وزن (١٠-١٢) من أقراص الباراسيتامول (جدول ٢-٣) ثم طحنت جيدا واخذ منها وزن يعادل ٠.١٢٥ غم من الباراسيتامول اذيب في ٢٠ مل من الايثانول ، وأكمل الحجم إلى ٢٥٠ مل بالماء المقطر ، رشح المحلول الناتج مرتين متتاليتين واستعمل الراشح للتقدير.

### محاليل التحاميل (٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>)

تم وزن ٤ تحاميل بدقة ثم مزجت جيدا واخذ من المزيج وزن يعادل ٠.١٢٥ غم من الباراسيتامول النقي ثم اذيب في ١٠ مل من الايثانول و كمية من الماء الساخن ، ثم رشحت وغسلت البقايا على ورقة الترشيح بمزيج من الايثانول (١٠ مل) والماء الساخن ، ثم اكمل حجم الراشح إلى العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة ٢٥٠ مل .

### محاليل الحقن (٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>)

تم سحب حجم مقداره ١.٧ مل من محلول الحقنة (٥ مل يحتوي على ٣٧٥ ملغم باراسيتامول). ثم اضيف اليه ٢٠ مل من الايثانول ثم خفف بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة ٢٥٠ مل .

تم الحصول على التراكيز المخففة لمحاليل المستحضرات الصيدلانية بالتخفيف بالماء المقطر للمحاليل المحضرة أعلاه.



### 3.2 النتائج والمناقشة

A.3.2 التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج مع بارا- نايتروانلين المؤزوت بواسطة نظام الدفعة التقليدي .

#### 1.A.3.2 الاختبارات الاولى

لوحظ انه عند مزج محلول الباراسيتامول مع كاشف بارانايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي تتكون صبغة أزو ذات لون احمر ذائبة في الماء اعطت اقصى امتصاصية عند طول موجي ٥٢٨ نانومتراً ، في حين اظهر المحلول الصوري امتصاصية قليلة عند الطول الموجي نفسه .

لإجل تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير الباراسيتامول وللحصول على صبغة أزو ذات لون غامق ومستقر ، فقد درست أفضل الظروف للتفاعل (شدة اللون للناتج المتكون ومعدل سرعة الازدواج واستقرارية الناتج المتكون) من إجراء عدد من التجارب المبدئية بالطرائق الطيفية التقليدية قبل البدء باتمته الطريقة.

#### 2.A.3.2 ضبط الظروف التجريبية

تم إجراء التجارب اللاحقة باستعمال ١ مل من محلول ذي تركيز ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول القياسي في حجم نهائي ٢٥ مل ، وقيست الامتصاصية للمحاليل عند الطول موجي ٥٢٨ نانومتراً مقابل المحلول الصوري مباشرة .

#### 1.2.A.3.2 - تأثير حجم الحامض

من المعلوم ان تفاعل الازوتة (تكوين ايون موجب) يحدث في محيط حامضي ، وقد اختير حامض الهيدروكلوريك (٠.٨ مولاري) لإجراء عملية الازوتة ، وقد دلت المعطيات التجريبية على أن أعلى امتصاصية يمكن الحصول عليها هي باستعمال ٣ مل من الحامض أعلاه لتحضير بارا- نايتروانلين المؤزوت  $3 \times 10^{-3}$  مولاري ، واختير هذا الحجم لإجراء عملية الازوتة عند تقدير الباراسيتامول كما مبين في الجدول (٢-٤).



جدول (٢-٤) تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك في شدة امتصاصية الناتج المتكون

٦	٥	٤	٣	٢	١	حجم حامض الهيدروكلوريك (مل) بتركيز ٠.٨ مولاري
٠.٠١٣	٠.٠٠٨	٠.٢٣٨	٠.٣٢١	٠.٢١٤	٠.١٤٢	الامتصاصية

### 2.2.A.3.2 - تأثير الكاشف المؤزوت

لإيجاد أفضل كاشف ازدواج فقد تم اختبار عدد من الكواشف المؤزوتة (٤-٤) امينو انتي بايرين و بارا تولويدين و ٤- امينو اسيتو فينون وبارا امينو فينول) وبوجود الأوساط الحامضية والقاعدية والمتعادلة ، وقد تبين أن بارا- نايتروانلين المؤزوت يعطي الظروف الفضلى ؛ لذا تم اختياره ككاشف مؤزوت للازدواج . وتم دراسة أفضل حجم من بارا- نايتروانلين المؤزوت (١.٠ - ٧.٠) مل و بتركيز  $3 \times 10^{-3}$  مولاري . ووجد أن ٤ مل هو الحجم الأفضل لذا استعمل هذا الحجم في التجارب اللاحقة.

جدول (٢-٥) تأثير حجم محلول بارا- نايتروانلين المؤزوت في شدة امتصاصية الناتج المتكون

٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	حجم بارا- نايتروانلين المؤزوت (مل)
٠.١٠٣	٠.١٣٦	٠.١٣٠	٠.٣٩٠	٠.٣٥٤	٠.٢٤٨	٠.١٢٨	الامتصاصية

### 3.2.A.3.2 - تأثير القاعدة

لوحظ بالتجربة انه ليس للمحاليل المتعادلة أو الحامضية القدرة على إظهار لون الناتج الأحمر المتكون على عكس المحاليل القاعدية التي تستطيع إظهار اللون بسرعة ؛ لذا تم دراسة تأثير عدد من القواعد ووجد إن كاربونات الصوديوم تعطي أفضل النتائج (جدول (٢-٦)). تم أيضا دراسة أفضل حجم (١.٠-٦.٠) مل من كاربونات الصوديوم بتركيز ٠.١ مولاري ، ووجد (الجدول (٢-٧)) أن ٣ مل هو الحجم الأفضل وقد استعمل هذا الحجم في التجارب اللاحقة .



جدول (٦-٢) تأثير نوع القاعدة في شدة امتصاصية الناتج المتكون

NH <sub>4</sub> OH	NaOH	KOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	نوع القاعدة (٠.١ مولاري)
٠.٠٠٣	٠.٢٣٧	٠.٢٧٣	٠.٤٤٠	الامتصاصية

جدول (٧-٢) تأثير حجم كاربونات الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

٦	٥	٤	٣	٢.٥	٢	١	حجم كاربونات الصوديوم (مل) بتركيز ٠.١ مولاري
٠.٣٢٠	٠.٣٣٦	٠.٣٦٠	٠.٤٤٠	٠.٣٩٥	٠.١٢١	٠.٠٤٠	الامتصاصية

## 4.2.A.3.2 تأثير تسلسل الإضافة

في هذه الدراسة تم مزج محاليل الباراسيتامول والبارا نايتروانلين المؤزوت بوجود كاربونات الصوديوم بتسلسلات مختلفة ، ويبين الجدول (٨-٢) ان الترتيب (I) يعطي أعلى امتصاصية للناتج المتكون . عليه اختيار هذا الترتيب في التجارب اللاحقة.

محلول الباراسيتامول (D) + محلول كاشف بارا نايتروانلين المؤزوت (R) + كاربونات الصوديوم (B)

جدول (٨-٢) تأثير تسلسل الاضافة في شدة امتصاصية الناتج المتكون

III	II	I	التسلسل
R + B + D	B + D + R	D + R + B	ترتيب الاضافة
٠.٠٦٩	٠.٣٨٤	٠.٤٥٠	الامتصاصية



### 5.2.A.3.2 زمن تكوين الناتج واستقراريته

تم دراسة تأثير الوقت اللازم لظهور لون الناتج وتحت ظروف العمل الفضلى التي تم التوصل إليها. تبين النتائج ان الناتج الملون يكون مستقراً منذ بداية تكوينه . ويبقى مستقراً لمدة لا تقل عن ساعتين (الجدول (٢ - ٩)).

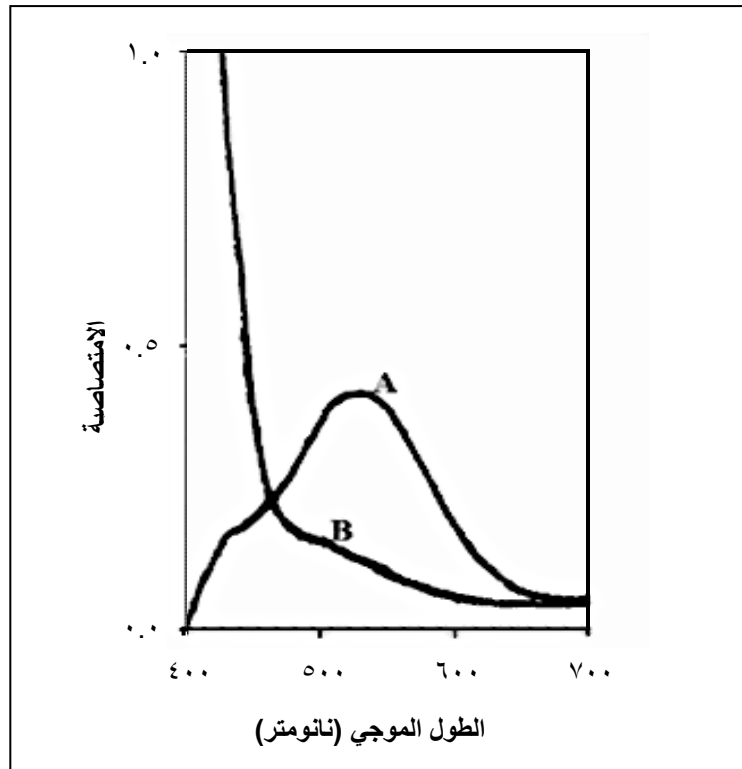
جدول (٩-٢) تأثير الزمن في شدة امتصاصية الناتج المتكون

الزمن (دقيقة)	٥	١٠	١٥	٢٠	٢٥	٣٠	٣٥
الامتصاصية	٠.٤٤٠	٠.٤٣١	٠.٤٣٤	٠.٤٣٤	٠.٤٣٣	٠.٤٣٦	٠.٤٣٣
الزمن (دقيقة)	٤٠	٥٠	٦٠	٧٠	٨٠	٩٠	١٢٠
الامتصاصية	٠.٤٣٣	٠.٤٣٢	٠.٤٣٤	٠.٤٢٦	٠.٤٢٥	٠.٤٢١	٠.٤١٥

### 6.2.A.3.2 طيف امتصاص الناتج المتكون

قبل تحضير منحنى المعايرة تم اختيار الطول الموجي لإعلى امتصاصية تحت ظروف العمل الفضلى التي تم التوصل إليها في التجارب السابقة ، وقيست الامتصاصية ضد المحلول الصوري في مدى طول موجي بين ٤٠٠ - ٧٠٠ نانومتراً ، ثم رسم طيف امتصاص المحلول الصوري ضد الماء المقطر ، وقد اظهر المركب الملون أعلى امتصاصية له عند طول موجي مقداره ٥٢٨ نانومتراً ، كما وجد في الاختبارات الأولية وتم استعماله في التجارب اللاحقة.





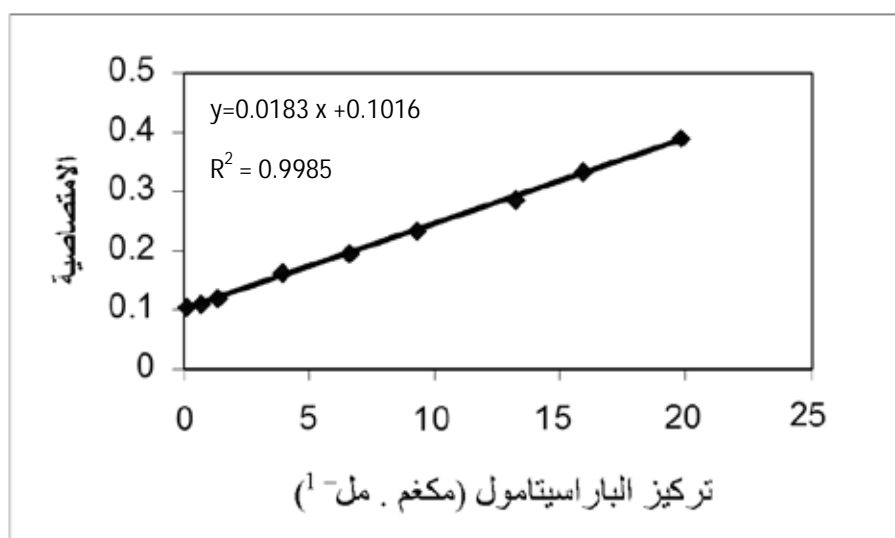
شكل (٢-١) طيف امتصاص الناتج المتكون

A: محلول 20 مكغم.مل<sup>-1</sup> من الباراسيتامول النقي مقاس مقابل المحلول الصوري  
B: المحلول الصوري مقاس مقابل الماء المقطر

### 3.A.3.2 طريقة العمل و المنحني القياسي

إلى سلسلة من قناني حجمية سعة (٢٥ مل) تحتوي على حجوم متزايدة (٠.١ - ٠.٢٥ مل) و (٠.١ - ١ مل) من محلول الباراسيتامول القياسي ذي التركيز ١٠٠ و ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-1</sup> على التوالي ، اضيف ٤ مل من محلول بارا- نايتروانلين المؤزوت (  $3 \times 10^{-2}$  مولاري) و ٣ مل من محلول كاربونات الصوديوم (٠.١ مولاري) ، ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر ومزجت جيداً. ثم قيست امتصاصية المحاليل مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي ٥٢٨ نانومتراً. رسم المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول (شكل ٢-٢) ، ووجد ان مدى التركيز الذي يطيع قانون بير هو (٠.٥ - ٢٠) مكغم.مل<sup>-1</sup>.





شكل (٢-٢) المنحنى القياسي لتقدير الباراسيتامول

تم حساب معامل الامتصاص المولاري<sup>(96)</sup> ووجد انه يساوي  $2.766 \times 10^3$  لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> ، كما تم حساب دلالة ساندل (Sandell's Index , S) ووجد انها تساوي  $5.465 \times 10^{-2}$  مكغم.سم<sup>-2</sup> حسب العلاقة الآتية<sup>(190)</sup>:

$$S = M/\epsilon$$

إذ ان :

$M$  = الوزن الجزيئي للمادة المراد تقديرها (غم . مول<sup>-1</sup>) .

$\epsilon$  = معامل الامتصاص المولاري للناتج الملون (لتر . مول<sup>-1</sup> . سم<sup>-1</sup>) .

وكذلك حسبت قيمة حد الكشف (Detection limit , DL) للطريقة من العلاقة الآتية<sup>(191)</sup> :

$$D.L = 3.3 s / b$$

إذ ان :-

$$s = \frac{\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}}{n} \quad . \quad (n=10) \quad s = \text{الانحراف القياسي للمحلول الصوري}$$

$$x_i = \text{قيمة القراءة التحليلية للمحلول الصوري} , \quad \bar{x} = \text{معدل القراءات} = \frac{\sum x_i}{n} ,$$

$n$  = عدد القراءات = 10 ،  $b$  = ميل الخط المستقيم حسب قانون بير.

وقد وجد ان قيمة حد الكشف = 0.425 مكغم . مل<sup>-1</sup> للباراسيتامول.



## 4.A.3.2 دقة الطريقة المقترحة وتوافقها

تم حساب ضبط الطريقة المتمثلة بالخطأ النسبي (Relative Error , % E) والاسترداد (Recovery , Rec.) ، وتوافق الطريقة المتمثل بالانحراف القياسي النسبي (Relative standard deviation , RSD) باستعمال المعادلات الآتية<sup>(192)</sup> ومن قياس ثلاث تراكيز مختلفة للباراسيتامول تحت الظروف الفضلى والمبينة في طريقة العمل حيث تبين من النتائج التي تم التوصل إليها جدول (٢-١٠) إن الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين .

$$E \% = [(O - T) / T] \times 100 \quad \dots (1-2)$$

إذ ان :-

O = معدل القيمة التحليلية المقاسة

T = القيمة الحقيقية.

$$Rec \% = E \% + 100 \quad \dots (2-2)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \dots (3-2)$$

إذ ان :-

s = الانحراف القياسي (Standard deviation)

$$RSD \% = (s / \bar{x}) \times 100 \quad \dots (4-2)$$

إذ ان :-

$$\bar{x} = \text{معدل قراءات القيم} \quad (\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n})$$

n = عدد القراءات



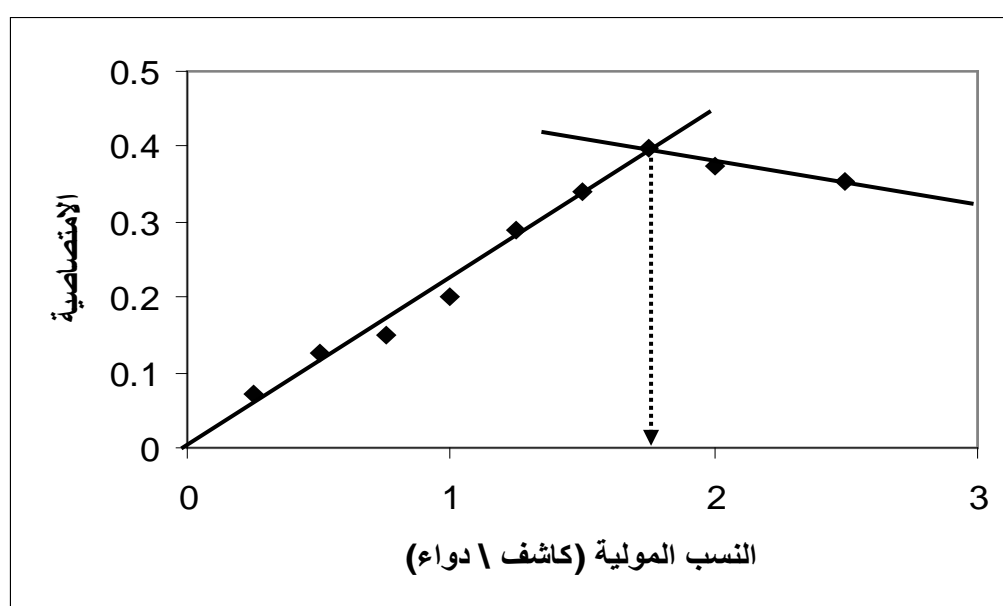
الجدول (٢-١٠) دقة وتوافق الطريقة المقترحة

الانحراف القياسي النسبي المئوي (RSD%)	الاسترداد المئوي (Rec.%)	الخطأ النسبي المئوي (E%)	تركيز الباراسيتامول (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	
			المستحصل*	المضاف
١.٢٤٢٠	١٠٠.٣٦٤١	+ ٠.٣٦٤١	١٢.٠٤٣٧	١٢
٢.١٠٤٠	٩٩.٨٦٣١	- ٠.١٣٦٨	١٥.٩٧٨١	١٦
٢.٥٤١٩	٩٩.٢٨٩٥	- ٠.٧١٠٥	١٩.٨٥٧٩	٢٠

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .

## 5.A.3.2 تكافؤية الناتج المتكون

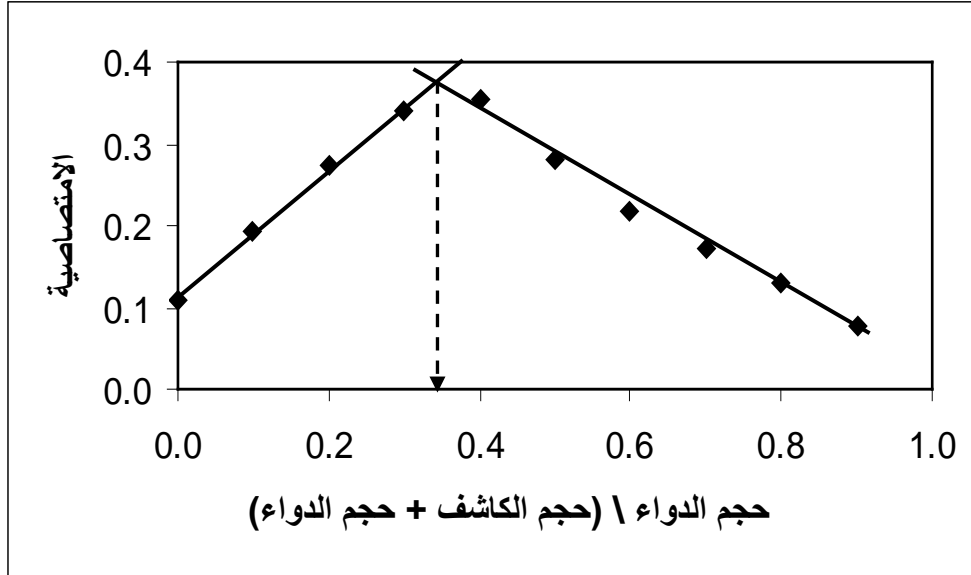
لأجل التعرف على نسبة الباراسيتامول الى الكاشف في المركب المتكون بين الباراسيتامول والكاشف بارانايتروانلين المؤزوت فقد طبقت طريقتا النسبة المولية (Mole ratio) والتغيرات المستمرة (طريقة جوب) (Continuous variation, Job)<sup>(190)</sup>. اذ تم إجراء الطريقة الاولى باضافة حجوم متزايدة (٠.٥ - ٢.٢٥ مل) من كاشف بارانايتروانلين المؤزوت (٣ × ١٠<sup>-٣</sup> مولاري) إلى حجم ثابت من الباراسيتامول (٢ مل من التركيز ٣ × ١٠<sup>-٣</sup> مولاري) في حجم نهائي ٢٥ مل وبإتباع الخطوات نفسها المثبتة تحت المنحني القياسي ورسمت النتائج التي تم الحصول عليها كما في الشكل (٢-٣).



الشكل (٢-٣) النسبة المولية لناتج تفاعل ازواج الباراسيتامول مع كاشف بار- انايترانلين المؤزوت

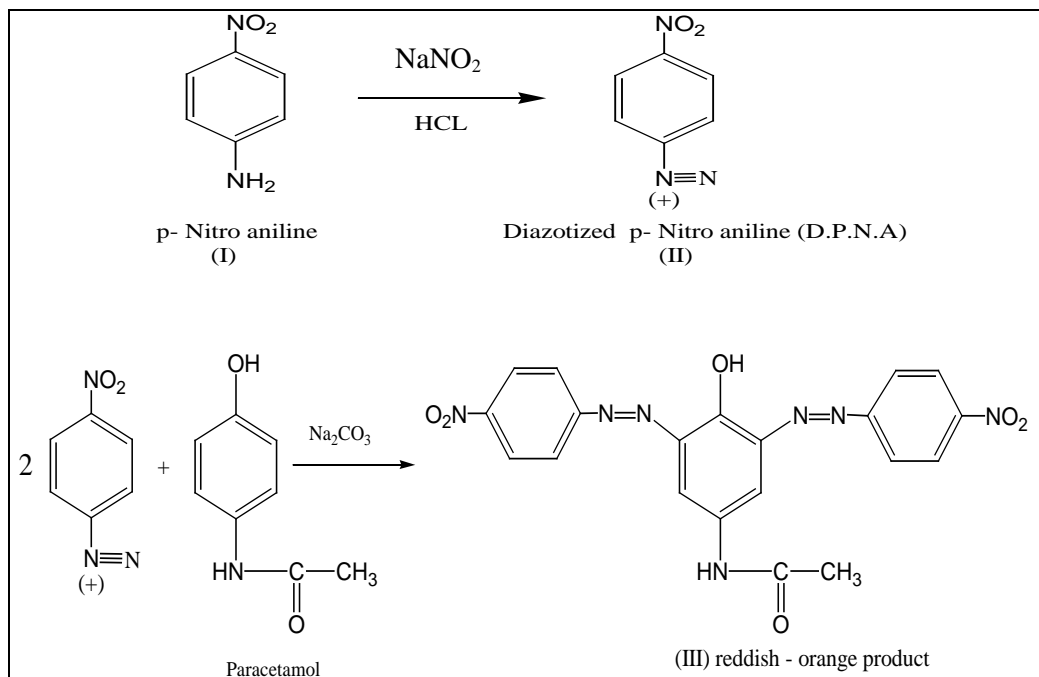


أما الطريقة الثانية فتضمنت إضافة حجوم متناقصة (٥ - ٠.٥ مل) من كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت ( $3 \times 10^{-3}$  مولاري) إلى حجوم متزايدة (٠ - ٤.٥ مل) من الباراسيتامول ( $3 \times 10^{-3}$  مولاري). اذ يكون الحجم الكلي لكل من الباراسيتامول و الكاشف ٥ مل ، وإتباع الخطوات المثبتة نفسها تحت المنحني القياسي ، رسمت النتائج التي تم الحصول عليها في الشكل (٢-٤).



الشكل (٢-٤) طريقة جوب (التغيرات المستمرة) لنتائج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت

أكدت كل من الطريقتين إن نسبة ارتباط الباراسيتامول إلى البارا نايتروانلين المؤزوت هي ٢:١ (R:D) ، لذا فإن التفاعل يمكن أن يتبع المعادلة الآتية :-





### 1.5.A.3.2 ثابت استقرار الناتج المتكون

اعتمادا على طريقتي النسبة المولية والتغيرات المستمرة المذكورة سابقا يكون المركب الناتج ( $R_2D$ ) من تفاعل الباراسيتامول ( $D$ ) مع كاشف بارا نايتروانلين المؤزوت ( $R$ ) بنسبة ١:٢ كما في المعادلة الآتية:



ويمكن كتابة معادلة ثابت الاستقرار على النحو الآتي :

$$K = [R_2D] / [(R)^2 (D)]$$

ولإيجاد قيمة ثابت الاستقرار  $K$  يجب حساب درجة التفكك  $\alpha$  من المعادلة الآتية:

$$\alpha = (Am - As) / Am \dots\dots\dots (5 - 2)$$

إذ ان :-

$As$  = امتصاصية المركب المتكون عند تراكيز متكافئة من الدواء والكاشف

$Am$  = امتصاصية المركب المتكون بوجود وفرة من الكاشف (٥ اضعاف) .

وعلى هذا الأساس يمكن حساب ثابت الاستقرار من المعادلة الآتية :

$$K = (1-\alpha) / 4\alpha^3 C^2 \dots\dots\dots (6-2)$$

اذ ان:

$C$  = التركيز النهائي للناتج الذي هو في الأساس تركيز الباراسيتامول المتفاعل مع بارا نايتروانلين المؤزوت.

يتم حساب ثابت استقرار المركب الناتج <sup>(190)</sup> من تحضير محاليل تحتوي كميات متكافئة (Stoichiometric amount) (١مل من  $3 \times 10^{-3}$  مولاري) من الباراسيتامول وكاشف بارا-نايتروانلين المؤزوت وبإتباع الخطوات المثبتة تحت المنحني القياسي . يكون الناتج المتكون تحت هذه الظروف في حالة تفكك ؛ لذا فان إمتصاصيته قليلة ( $As$ ) وكانت قيمته التي هي معدل لثلاث قراءات تساوي ٠.٠٨٥ أيضا تم تحضير محاليل مماثلة تحوي على التركيز نفسه ( $3 \times 10^{-3}$  مولاري) من الباراسيتامول لكن



بوجود وفرة من الكاشف (٥ اضعاف) وبتتابع خطوات المنحني القياسي اذ يرتبط المعقد بصورة اكبر تحت هذه الظروف ، ونحصل على امتصاصية عالية ( $A_m$ ) وكانت قيمتها التي هي معدل لثلاث قراءات تساوي ٠.٢٩٧ . تم حساب قيمة درجة التفكك  $\alpha$  التي كانت قيمتها تساوي ٠.٧١٣٨ ، بعدها تم حساب قيمة ثابت الاستقرار K حسب المعادلة (٢-٦) ، ووجد ان قيمته تساوي (١.٤٣٠ × ١٠<sup>٧</sup>) لتر<sup>٢</sup> . مول<sup>-٢</sup>

### 6.A.3.2 تأثير المركبات الدخيلة

بغية التأكد من انتقائية الطريقة بهدف تطبيقها في التحليلات الروتينية للمستحضرات الصيدلانية للباراسيتامول حيث تم إضافة زيادة من هذه المواد الدخيلة (مواد السواغ) انفراديا إلى ٢٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول وبنسبة زيادة ١٠ مرات أكثر من تركيز المادة المحللة وعملت الخطوات نفسها المذكورة تحت المنحني القياسي. تشير النتائج المدونة في الجدول (٢-١١) إلى عدم وجود تداخل ملحوظ لهذه المواد في تفاعل الباراسيتامول مع الكاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت ، مما يؤكد إمكانية تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية.

جدول (٢-١١) تأثير مواد السواغ في تعيين ٢٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي

مواد السواغ (٢٠٠ مكغم . مل <sup>-١</sup> )	Starch	Lactose	Talc	Mg-stearate	Poly vinyl pyro lidone
تركيز الباراسيتامول المستحصل (مكغم.مل <sup>-١</sup> ) *	١٩.٨٦٣	٢٠.٣٦٥	١٩.٩١٠	١٩.٩٥٤	٢٠.٥٤٣
الخطأ المئوي	-0.685	١.٨٢٥	-0.450	-0.230	٢.٧١٥
الاسترداد المئوي	٩٩.٣١٥	١٠١.٨٢٥	٩٩.٥٥٠	٩٩.٧٧٠	١٠٢.٧١٥

\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات .



### 7.A.3.2 تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

حضرت محاليل الحقن والأقراص والتحاميل كما مبين في السابق ، وتم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الباراسيتامول على مستحضراته الصيدلانية حيث حضر التركيز ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> ، و سحب حجمين مختلفين ٠.٥ و ١ مل للحصول على التراكيز ١٠ و ٢٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> على التوالي . وطبقت خطوات العمل نفسها المثبتة تحت المنحني القياسي . ادرجت النتائج التي تم الحصول عليها ضمن الجدول (٢-١٢) والتي تبين مدى جودة و نجاح الطريقة المقترحة لتطبيقها على المستحضرات الصيدلانية الحاوية على الباراسيتامول.



جدول (٢-١٢) تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

الانحراف القياسي النسبي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم.مل <sup>-١</sup> )		المستحضرات الصيدلانية
			المأخوذ	المستحصل*	
١.٤٠٠	٩٩.٦٨٦	-0.314	٩.٩٦٨	١٠	Paracetamol tablets
٠.٦٨٠	٩٩.٩٥٠	-0.050	١٩.٩٩٠	٢٠	
٠.٤٥٨	١٠٠.٠٦٢	٠.٠٦٢	١٠.٠٠٦	١٠	Paracetamol tablets
٠.٨٢٥	١٠٠.١٣٣	0.133	٢٠.٠٢٦	٢٠	
١.١٣٧	٩٨.٧٥٠	-1.250	٩.٨٧٥	١٠	Algesic tablets
٠.٣٥٤	٩٩.٥٥٤	-0.446	١٩.٩١٠	٢٠	
١.٢٢٦	١٠٠.٦١٥	٠.٦١٥	١٠.٠٦٠	١٠	Emidol tablets
١.٢٠٠	١٠٠.٦٦٨	٠.٦٦٨	٢٠.١٣٣	٢٠	
١.٣٤٠	٩٨.٧٨٠	-1.220	٩.٨٧٠	١٠	Coldin tablets
١.٧٩٠	١٠٠.٦٤٥	0.645	٢٠.١٢٩	٢٠	
١.٨٠٩	٩٩.٦٨٩	-0.311	٩.٩٦٠	١٠	Kanagesic tablets
١.٤٠٧	١٠١.٣١٢	١.٣١٠	٢٠.٢٦٠	٢٠	
١.٧٢٠	١٠٠.٩٠٩	٠.٩٠٩	١٠.٠٩١	١٠	Panatol tablets
٠.٥٧٠	١٠١.٩٨٠	١.٩٨٠	٢٠.٣٩٠	٢٠	
٣.٨٩٠	١٠١.٦٨٩	١.٦٨٩	١٠.١٦٠	١٠	Ultramol Suppositories
١.٦٥١	١٠٠.٤٥٠	٠.٤٥٠	٢٠.٠٩٠	٢٠	
٠.٩١٠	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	١٠.٠٠٠	١٠	Hayamol – injection
١.٥٠٠	١٠٢.٤١٠	٢.٤١٠	٢٠.٤٨٠	٢٠	

\*كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .



### 8.A.3.2 تقويم نتائج الطريقة المقترحة

لمعرفة مدى دقة وصلاحيّة التطبيق التحليلي للطريقة المقترحة فقد اجريت مقارنة بين الطريقة التحليلية المقترحة مع الطريقة القياسية لتقدير الباراسيتامول والواردة في دستور الادوية البريطاني (British pharmacopoeia , Bp)<sup>(193)</sup> وادرجت نتائج الطريقتين كلتيهما في الجدول (٢-١٣) .

جدول (٢-١٣) مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الاسترداد المئوي		المستحضرات الصيدلانية
الطريقة المقترحة *	الطريقة القياسية **	
٩٩.٨٣٩	١٠٠.٠٠	Pure Paracetamol
٩٩.٨١٨	٩٩.٦٢٧	Paracetamol tablets
١٠٠.٠٩٨	١٠٠.١٩٢	Paracetol tablets
٩٩.١٥٢	١٠٠.٧٧٧	Algesic tablets
١٠٠.٦٤٢	١٠٠.٨١٣	Emidol tablets
٩٩.٧١٣	٩٨.٩٧٨	Colden tablets
١٠٠.٥٠١	١٠٠.٠٠	Kanagesic tablets
١٠١.٤٤٥	١٠٠.٠٠	Panatul tablets
١٠٠.٠٦٩	١٠٠.١٨٦	Ultramol Suppositories
١٠١.٢٠٥	١٠١.١٢٨	Hayamol – injection

\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات .

\*\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .



ويمكن الحكم فيما اذا كان هناك فرق معنوي واضح بين الطريقتين ام لا باستخدام الاختبارين الآتيين<sup>(١٩٤)</sup>:

### ١. اختبار t:

\* يستخدم اختبار t للمقارنة بين مصداقية طريقتين اذ تحسب قيمة t التجريبية من المعادلة الآتية :-

$$\pm t = \frac{(\bar{x})_1 - (\bar{x})_2}{S_p} * \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} \quad \dots\dots\dots (7-2)$$

إذ ان :-

$n_2, n_1$  : عدد القراءات للطريقة المقترحة والقياسية على التوالي.

$(\bar{x})_2, (\bar{x})_1$  : معدل الاسترداد المئوي للطريقة المقترحة والقياسية على التوالي.

$S_p$  : الانحراف القياسي المشترك للطريقتين (Pooled Standard Deviation) ويحسب من المعادلة الآتية :

$$S = \sqrt{\frac{S(x_i - \bar{x})_1^2 + S(x_i - \bar{x})_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad \dots\dots\dots (8-2)$$

### ٢. اختبار F.

يستخدم اختبار F لمعرفة فيما اذا كان هناك فرق معنوي بين دقة نتائج الطريقة المقترحة والطريقة القياسية اذ تستخدم المعادلة الآتية :

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad \dots\dots\dots (9-2)$$

إذ ان :-

$s_1^2, s_2^2$  : مربع الانحراف القياسي للطريقة الاولى والثانية على التوالي .

وتحسب قيمة  $s_i^2$  من المعادلة الآتية :



$$s_i^2 = \frac{S(x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \dots\dots\dots (10-2)$$

اذ ان:

$x_i$  : قيمة قراءة تحليلية معينة ،  $\bar{x}$  : معدل قيم القراءات ، n : عدد القراءات

جدول (14-2) تطبيق اختباري t , F للمقارنة بين دقة ومصداقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الطريقة القياسية		الطريقة المقترحة		المستحضرات الصيدلانية
$(x_i - \bar{x})_2^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_2$	$(x_i - \bar{x})_1^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_1$	
0.028	100.000	0.168	99.838	Pure Paracetamol
0.294	99.627	0.184	99.818	Paracetamol tablets
0.0005	100.192	0.023	100.098	Paracetol tablets
0.368	100.777	1.201	99.152	Algesic tablets
0.413	100.813	0.155	100.642	Emidol tablets
1.421	98.978	0.286	99.713	Colden tablets
0.028	100.000	0.063	100.501	Kanagesic tablets
0.028	100.000	1.432	101.445	Panatul tablets
0.0003	100.186	0.032	100.069	Ultramol Suppositories
0.917	101.128	0.915	101.205	Hayamol – injections
$S(x_i - \bar{x})_2^2 = 3.502$	$(\bar{x}_i)_2 = 100.1701$	$S(x_i - \bar{x})_1^2 = 4.462$	$(\bar{x}_i)_1 = 100.2481$	



وبتطبيق المعادلة (2-8) يمكن الحصول على قيمة الانحراف القياسي المشترك للطريقتين ويساوي (٠.٢٢١٧) ، وبتعويض هذه القيمة في المعادلة (2-7) نحصل على قيمة  $t$  التجريبية التي تساوي ٠.٧٨٦٦ ، ولما كانت قيمة  $t$  التجريبية اقل من قيمة  $t$  الجدولية المساوية قيمتها الى ٢.١٠١ عند مستوى ثقة ٩٥ % ، وعند  $n_1 + n_2 - 2 = 18$  من درجات الحرية . عليه تعد الطريقتان متشابهتين في المصادقية .

وعند تعويض قيمتي التباين  $S(x_i - \bar{x})^2$  للطريقة المقترحة والقياسية في معادلة التباين  $S_i^2$  نحصل على:

$$0.4958 = S_1^2 \quad , \quad 0.3892 = S_2^2$$

ويتم ايجاد قيمة  $F$  التجريبية على النحو الآتي :

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} = \frac{0.4958}{0.3892} = 1.2738$$

وعند مقارنة قيمة  $F$  التجريبية مع القيمة الجدولية والمساوية الى ٤.٠٣٣ عند مستوى ثقة ٩٥ % ، يتضح ان  $F$  الجدولية اعلى من قيمة  $F$  التجريبية ؛ لذا لا يوجد فرق معنوي بين دقة الطريقتين.

### B.3.2 التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بالازدواج مع بار- نايتروانلين المؤزوت بتقنية الحقن الجرياني

بعد تحديد أفضل الظروف لتفاعل ازدواج الباراسيتامول مع بار- نايتروانلين المؤزوت بوجود كاربونات الصوديوم بالطريقة الطيفية التقليدية (نظام الدفعة) تمت اتمة التفاعل بتقنية الحقن الجرياني بوساطة منظومة الحقن الجرياني المذكورة آنفاً (فقرة ٢.٢.٢) ، ولدراسة أفضل الظروف العملية وللحصول على طريقة طيفية مؤتمتة وسريعة لتقدير الباراسيتامول ؛ تمت دراسة تأثير تراكيز المواد الداخلة في التفاعل وسرعة جريان خطوط المحاليل وحجم الإنموذج المحقن وطول ملف التفاعل من تأثيرها في شدة امتصاصية الناتج المتكون . وقد استعملت في البداية ظروف تجريبية معينة لخصت في الجدول (٢-١٥) اذ تم اجراء التجارب اللاحقة باستعمال ٥٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول وقيست الامتصاصية عند طول موجي ٥٢٨ نانومتراً .



جدول (٢-١٥) الظروف التجريبية المستعملة في بداية العمل البحثي

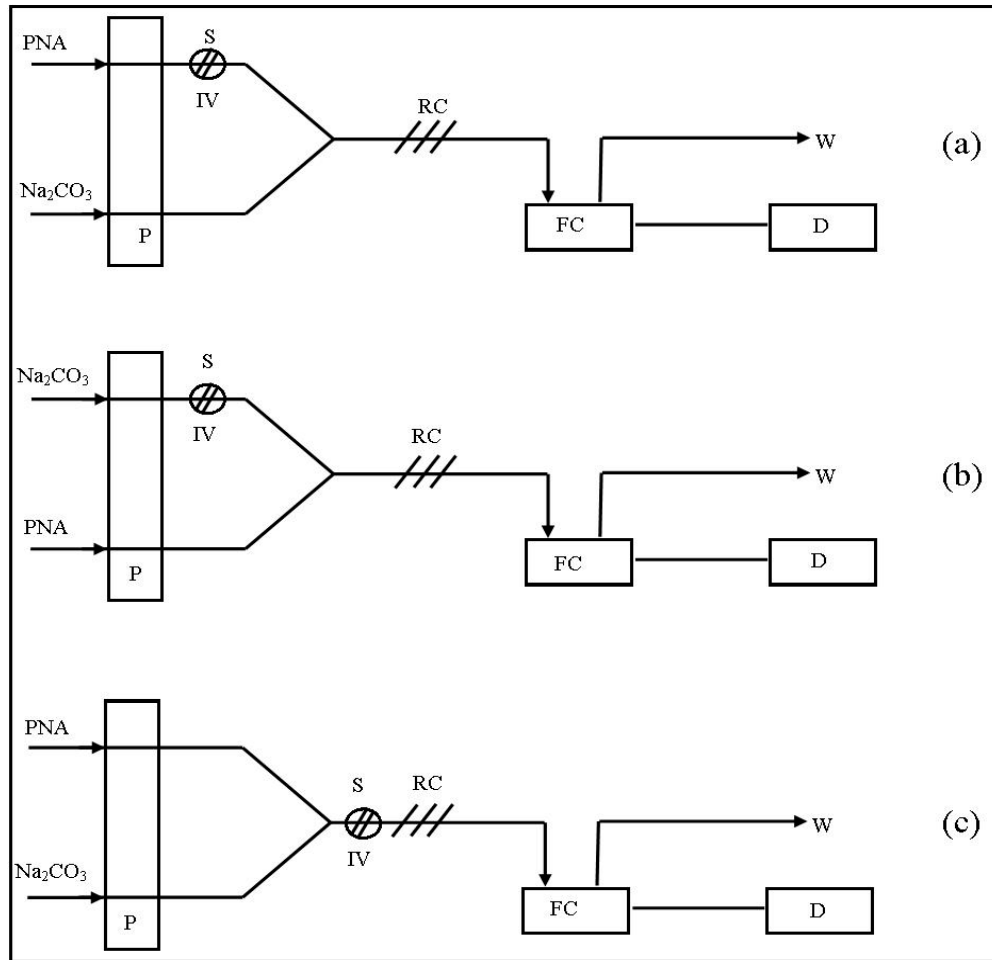
القيمة	المتغير
$3 \times 10^{-3}$ مولاري	تركيز الكاشف المؤزوت (DPNA)
٠.١ مولاري	تركيز القاعدة $\text{Na}_2\text{CO}_3$
٣ مل	حجم الحامض HCL ٠.٨ مولاري
٢.٤ مل . دقيقة <sup>-١</sup>	سرعة الجريان الكلية
١٠٠ سم	طول ملف التفاعل
١٠٠ مايكرو لتر.	حجم الانموذج المحقن

## 1.B.3.2 اختيار الوحدة المتشعبة (ترتيب الاضافة)

في البداية تم اختيار الوحدة المتشعبة بالاعتماد على طبيعة التفاعل اذ رتبت الوحدة المتشعبة بترتيبات مختلفة شكل (٢-٥) . وبينت النتائج في الجدول (٢-١٦) ان الوحدة المتشعبة لمنظومة الحقن الجرياني المبينة في الشكل (2-5-a) اعطت أعلى امتصاصية من بين الترتيبات الأخرى ؛ لذا استخدمت لامتمة تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع بارا نايتروانلين المؤزوت .

تملئ الدوارق بمحاليل بارا نايتروانلين المؤزوت و كاربونات الصوديوم ، ويتم ضخها عبر الأنابيب بوساطة مضخة تمعجية . يتم حقن الإنموذج عبر صمام الحقن ليلتقي مع محلول الكاشف المؤزوت عند جريانه في وصلة الإنموذج ليمتزج معه . وعند الوصول إلى نقطة الربط يبدأ التفاعل آنفاً مع كاربونات الصوديوم وعبر ملف التفاعل ليبدأ تكوين الناتج (قبل وصوله إلى خلية القياس) ، والذي تقاس امتصاصيته عند دخوله خلية القياس عند الطول الموجي ٥٢٨ نانومتراً في جهاز المطياف الضوئي.





الشكل (٢-٥) منظومات الحقن الجرياني المطبقة لتقدير الباراسيتامول

في الشكل: S = العينة

W = التصريف

FC = خلية الجريان

D = المكشاف

RC = ملف التفاعل

P = المضخة التمعجية

IV = صمام الحقن

جدول (٢-١٦) تأثير تغيير الترتيبات للوحدة المتشعبة في امتصاصية الناتج المتكون

الوحدة المتشعبة	a	b	c
الامتصاصية *	٠.١٧٦	٠.٠٨٦	٠.١٤٨

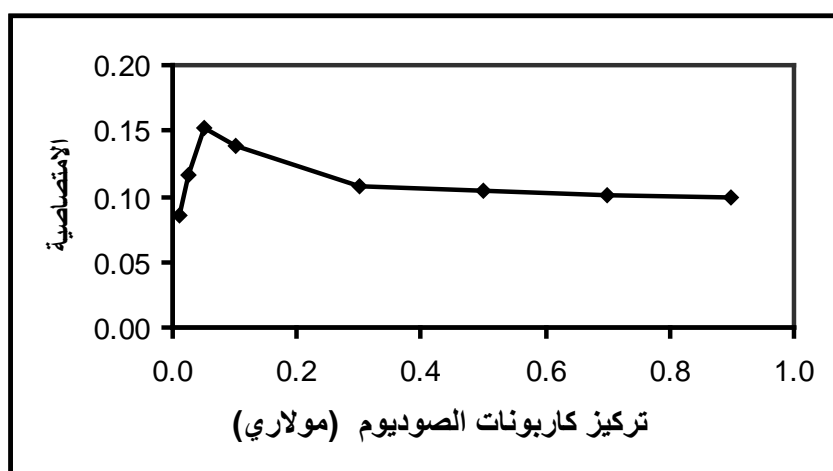
\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات .



## 2.B.3.2 دراسة المتغيرات الكيميائية

## 1.2.B.3.2 تأثير تركيز محلول كربونات الصوديوم

أثبتت التجارب أن التفاعل يعتمد بشكل أساسي على تركيز محلول القاعدة ؛ لذا تم اختيار تأثير سلسلة من تراكيز مختلفة من كربونات الصوديوم تراوحت بين (٠.٠١ – ٠.٩) مولاري ، وأثبتت النتائج التي تم التوصل إليها شكل (٦-٢) أن شدة الامتصاصية تزداد مع زيادة تركيز القاعدة ولغاية وصولها للتركيز  $١٠^{-٢} \times ٥$  مولاري ثم تبدأ بالانخفاض ؛ لذا اختير التركيز الأفضل ٠.٠٥ مولاري واستعمل هذا التركيز في التجارب اللاحقة .

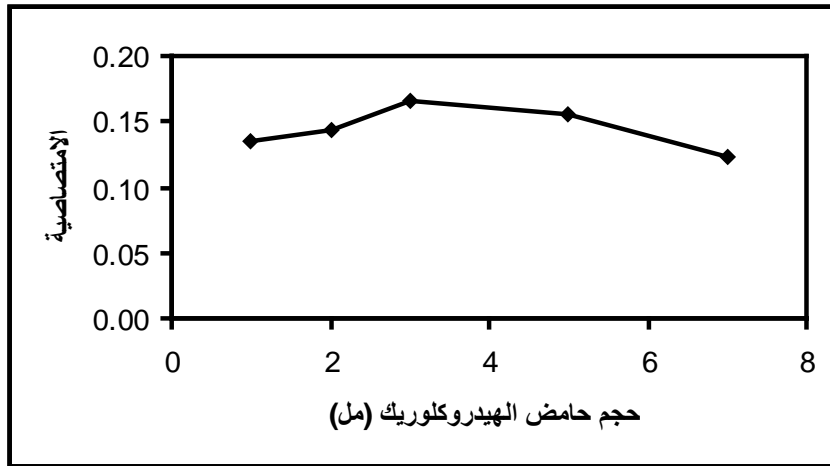


شكل (٦-٢) تأثير تركيز كربونات الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

## 2.2.B.3.2 تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك

تم دراسة تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك (٠.٨ مولاري) اللازم لتحضير الكاشف المؤزوت باستعمال حجوم مختلفة تراوحت بين (١ – ٧) مل وأكدت النتائج الموضحة في الشكل (٧-٢) . إن أفضل حجم يعطي أعلى امتصاصية هو ٣ مل ، واستعمل هذا الحجم في التجارب اللاحقة .

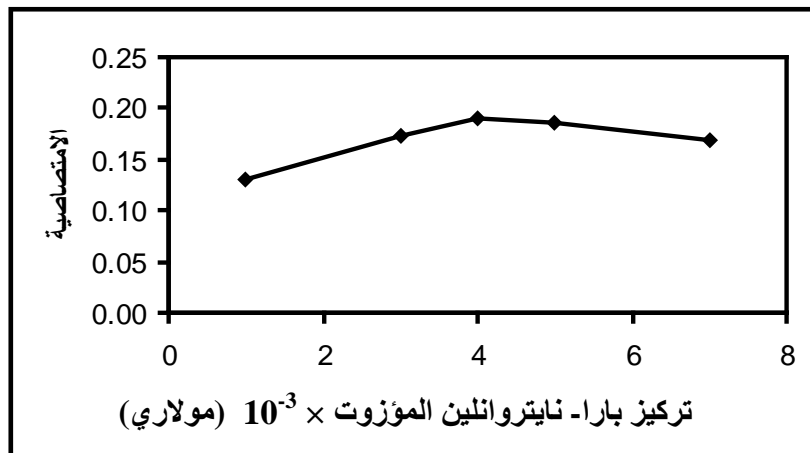




شكل (٧-٢) تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك ٠.٨ مولاري في شدة امتصاصية الناتج المتكون

### 3.2.B.3.2 تأثير تركيز بارا-نايتروانلين المؤزوت

حضرت محاليل اولية من كاشف الاقتران المؤزوت بتركيزات مختلفة تراوحت بين  $(1 \times 10^{-3})$  -  $(7 \times 10^{-3})$  مولاري وتم دراسة تأثيرها في شدة امتصاصية الناتج الملون ، واثبتت النتائج التي تم التوصل اليها (شكل (٨-٢)) ان شدة الامتصاصية تزداد مع زيادة تركيز الكاشف لغاية وصولها إلى تركيز  $4 \times 10^{-3}$  مولاري ، وعلى هذا الاساس تم اختيار هذا التركيز في التجارب اللاحقة .



شكل (٨-٢) تأثير تركيز محلول بارا-نايتروانلين المؤزوت في شدة امتصاصية الناتج المتكون

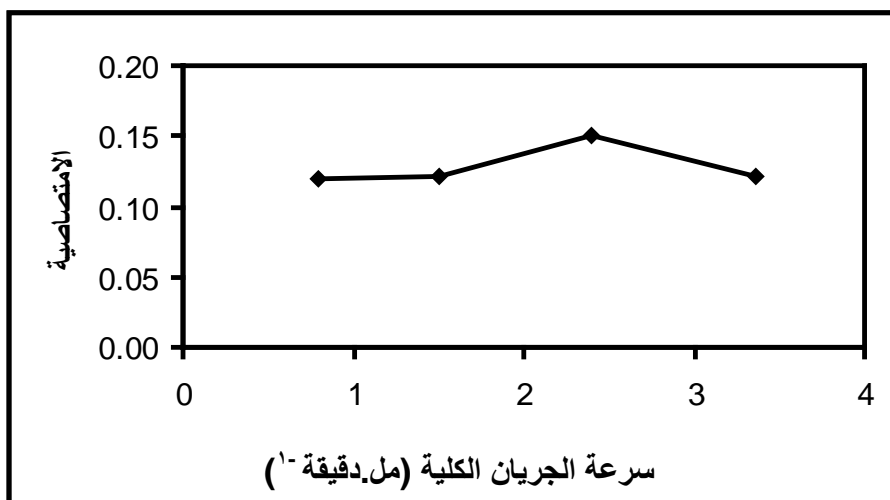


## 3.B.3.2 تثبيت الظروف الفيزيائية

بالاستناد إلى التجارب السابقة تم تثبيت تراكيز المواد الكيميائية الداخلة في التفاعل عند قيمها الفضلى . ونظراً لأهمية دراسة المتغيرات الفيزيائية من خلال تأثيرها في حساسية التفاعل ومعدل النمذجة ؛ لذا تمت دراسة كل من هذه المتغيرات وكما يأتي :

## 1.3.B.3.2 تأثير سرعة الجريان الكلية

تم دراسة تأثير سرعة الجريان الكلية عن طريق استعمال سرع جريان مختلفة من منظم سرعة المضخة التمعجية وتراوحت سرع الجريان من ٠.٨ الى ٣.٣٦ مل.دقيقة<sup>-١</sup> ، وبينت النتائج (شكل ٢-٩) إن شدة الامتصاصية تزداد بصورة قليلة مع زيادة سرعة الجريان حتى تصل إلى سرعة ٢.٤ مل . دقيقة<sup>-١</sup> ثم تبدأ بالانخفاض مع زيادة سرعة الجريان . عليه تم اختيار السرعة ٢.٤ مل . دقيقة<sup>-١</sup> في التجارب اللاحقة كونها تعطي أفضل امتصاصية مقارنة مع بقية السرع.

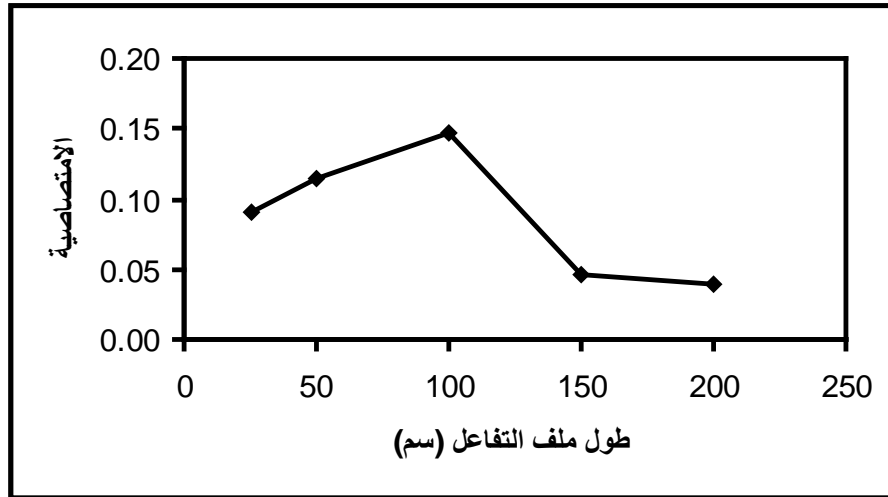


شكل (٢-٩) تأثير سرعة الجريان الكلية في شدة امتصاصية الناتج المتكون

## 2.3.B.3.2 تأثير طول ملف التفاعل

تم دراسة تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج المتكون باستعمال ملفات تفاعل بأطوال مختلفة تراوحت بين (٢٥-٢٠٠) سم ، وبينت النتائج (شكل ٢-١٠) أن طول ملف التفاعل ١٠٠ سم أعطى أفضل امتصاصية واستعمل في التجارب اللاحقة.

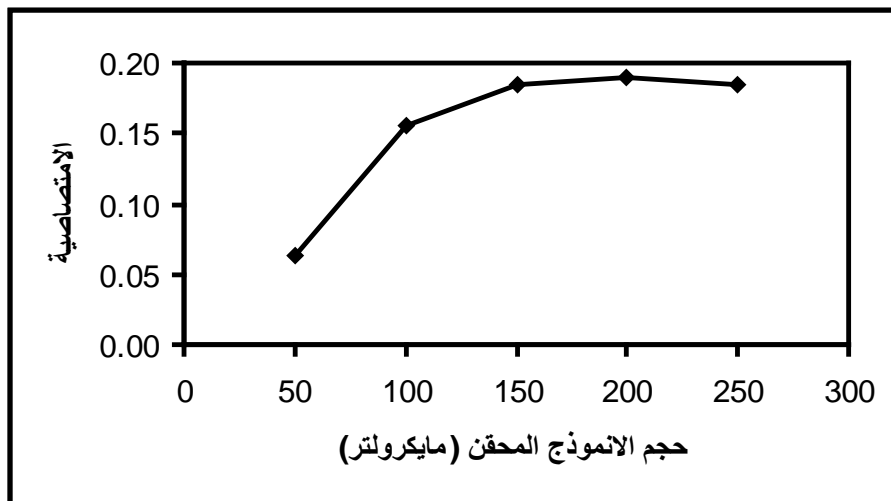




شكل (١٠-٢) تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج المتكون

### 3.3.B.3.2 حجم الإنموذج المحقن

إن لحجم الإنموذج المحقن تأثير كبير في حساسية التفاعل ، لذا فقد تم دراسة تأثير هذا المتغير في شدة الامتصاصية باستعمال وصلات حجمية مختلفة لإنموذج الباراسيتامول تراوحت قيمها بين (٥٠-٢٥٠) مايكرو لتر. بعد تثبيت تراكيز المواد المتفاعلة عند التراكيز الفضلى المختارة وسرعة الجريان الكلية الفضلى لخطي الكواشف وطول ملف التفاعل . لوحظ أن شدة الامتصاص (شكل ١١-٢) تزداد بزيادة الإنموذج المحقن الممثل بوصلة الإنموذج لحين الوصول إلى الحجم ١٥٠ مايكرو لتر بعدها تبقى الامتصاصية ثابتة تقريباً ، لذا اختير هذا الحجم للحصول على حساسية عالية .



شكل (١١-٢) تأثير حجم الإنموذج المحقن في شدة امتصاصية الناتج المتكون



## 4.B.3.2 حساب التشنت للمقطع الملون

تم حساب نسبة التشنت لمقطع انموذج الباراسيتامول وذلك عن طريق امرار مزيج لمحلولي كاربونات الصوديوم (٠.٠٥ مولاري) ، ومحلول الباراسيتامول (٥٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) خلال مجرى احد خطي الانبوبين ليمتزج مع محلول بارا- نايتروانلين المؤزوت ( $4 \times 10^{-3}$  مولاري) في ملف التفاعل حيث يبدأ التفاعل ويكتمل خلال ملف التفاعل ، ويتم الحصول على امتصاصية مستمرة (A<sub>٠</sub>) لتركيز ثابت من الباراسيتامول وكانت قيمتها ٠.٢٢٦ . اعيدت التجربة بحقق انموذج الباراسيتامول بالتركيز نفسه المستعمل اعلاه وعلى محلول جارٍ لكاربونات الصوديوم وحده ، وتم الحصول على امتصاصية (A<sub>max</sub>) بشدة مقدارها ٠.١٩٥ وهي اقل من شدة الامتصاصية التي ظهرت في التجربة الاولى بسبب حدوث التشنت الناتج من مزج مقطع الانموذج مع التيار الناقل اذ تحدث حالتى التنافذ والحمل . تم حساب مقدار التشنت باستعمال المعادلة المذكورة في الفقرة (2.3.1) وبلغ مقداره ١.١٤٧٢.

## 5.B.3.2 حساب معدل النمذجة

تم حساب معدل النمذجة للتفاعل بعد تثبيت الظروف الفيزيائية والكيميائية بحساب الزمن من لحظة الحقن حتى ظهور قيمة الامتصاصية القصوى لذلك التركيز . اذ وجد ان الزمن اللازم لظهور الامتصاصية القصوى هو ٢٠.٧ ثانية ؛ بذلك يكون معدل النمذجة هو ١٧٣ نموذج \ الساعة .

تم تلخيص القيم الفضلى للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية المستحصلة من التجارب السابقة كما مبين في الجدول (١٧-٢)

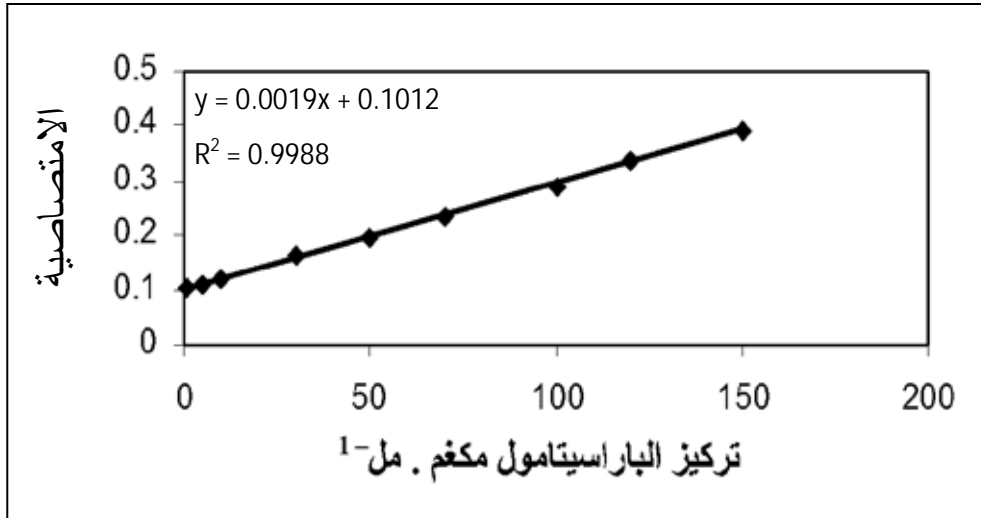
جدول (١٧-٢) ملخص القيم الفضلى المستحصلة للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية

القيمة الفضلى	المتغير
$4 \times 10^{-3}$ مولاري	تركيز الكاشف المؤزوت (DPNA)
0.05 مولاري	تركيز القاعدة Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
٣ مل	حجم الحامض HCl (٠.٨ مولاري)
٢.٤ مل.دقيقة <sup>-١</sup>	سرعة الجريان الكلية
١٠٠ سم	طول ملف التفاعل
١٥٠ مايكرو لتر.	حجم الانموذج المحقق



## 6.B.3.2 طريقة العمل والمنحني القياسي

لتحضير منحني المعايرة القياسي لتقدير الباراسيتامول بوساطة تفاعل الازدواج مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت ( $4 \times 10^{-3}$  مولاري) بوجود كاربونات الصوديوم (0.05 مولاري). تم استعمال الظروف والمتغيرات الفضلى المبينة في الجدول (١٧-٢) اذ حضرت سلسلة من محاليل الباراسيتامول تراوحت تراكيزها بين (١ - ١٥٠) مكغم.مل<sup>-١</sup> ، وقيست الامتصاصية لخمس قراءات متتالية لكل تركيز عند طول موجي ٥٢٨ نانومتراً. رسم المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول (شكل ١٢-٢) ووجد ان مدى التركيز الذي يطيع قانون بير هو (١ - ١٥٠) مكغم.مل<sup>-١</sup> بعده يحصل انحراف سلبي عن قانون بير .



شكل (١٢-٢) المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول

## 7.B.3.2 دقة وتوافق الطريقة المقترحة

فحصت دقة الطريقة وتوافقها عن طريق الاسترداد المئوي والانحراف القياسي النسبي المئوي ، اذ حقنت ثلاثة تراكيز مختلفة (٧٠ ، و ١٢٠ ، و ١٥٠) مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول عند الظروف الفضلى المثبتة في الجدول (١٧-٢) اذ قيس الامتصاصية لخمس قراءات متتالية لكل تركيز ، وثبتت النتائج في الجدول (١٨-٢) التي تشير إلى أن الطريقة ذات دقة وتوافقية جيدتين.



جدول (٢-١٨) دقة وتوافق الطريقة المقترحة

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم.مل <sup>-١</sup> )	
			المستحصل*	المضاف
١.٥٦٣٤	١٠٠.٢٢٥٥	٠.٢٢٥٥	٧٠.١٥٧٨	٧٠
٠.٧٧٥٥	١٠٢.٣٤٥٠	٢.٣٤٥٠	١٢٢.٧٨٩٤	١٢٠
٠.٧٩٦٤	١٠١.٨٥٩٤	١.٨٥٩٤	١٥٢.٧٨٩٤	١٥٠

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات

## 8.B.3.2 تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

حضرت محاليل الحقن والأقراص والتحاميل كما مبين في الفقرة (5.2.2) حيث تم تحضير تراكيز مخففة من الأدوية (٧٠ و ١٢٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) من الباراسيتامول لكل مستحضر بسحب حجمين مختلفين (١٤ و ٢٤ مل) من محلول ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> والتخفيف إلى العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل. ثم عوملت المحاليل باستعمال الظروف الفضلى المبينة في الجدول (٢-١٧). لخصت النتائج الخاصة بتقدير الباراسيتامول في الجدول (٢-١٩)، وقد بينت بوضوح نجاح الطريقة المؤتمتة في تقدير الباراسيتامول في مستحضراته الصيدلانية.



جدول (٢-١٩) تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم.مل <sup>-١</sup> )		المستحضرات الصيدلانية
			المأخوذ	المستحصل*	
١.٩٥٣	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	٧٠.٠٠٠	٧٠	Paracetamol tablets
١.٣٩٣	١٠٠.٨٨٨	٠.٨٨٨	١٢١.٠٦٦	١٢٠	
١.٣٢٩	١٠٠.٦٤٩	٠.٦٤٩	٧٠.٤٥٤	٧٠	Paracetol tablets
٠.٨٣٨	١٠٠.٨٧٣	0.873	١٢١.٠٤٨	١٢٠	
٢.٣٤٨	١٠١.٣٣٣	١.٣٣٣	٧٠.٩٣٣	٧٠	Algesic tablets
١.٣٨٨	٩٩.١٠٧	-0.893	١١٨.٩٢٨	١٢٠	
١.٠١٣٤	١٠٠.٦٤٥	٠.٦٤٥	٧٠.٤٥١	٧٠	Emidol tablets Global pharma U.A.E
٠.٥٣٥	١٠٢.٩١٦	٢.٩١٦	١٢٣.٥٠٠	١٢٠	
٣.٤٤٣	١٠٠.٧١٩	٠.٧١٩	٧٠.٥٠٣	٧٠	Coldin tablets
٢.٤١٣	٩٨.٧٩٥	-1.205	١١٨.٥٥٤	١٢٠	
٢.٣٨٧	٩٨.٥٩٢	-1.408	٦٩.٠١٤	٧٠	Kanagesic tablets
١.٢٥٨	١٠٢.٦٢٠	٢.٦٢٠	١٢٣.١٤٤	١٢٠	
٢.١١٢	٩٨.٤٠٠	-1.600	٦٨.٨٨٠	٧٠	Panatol tablets
١.٢٨٣	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	١٢٠.٠٠٠	١٢٠	
١.٩٤٤	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	٧٠.٠٠٠	٧٠	Ultramol Suppositories
١.٥٧٢	١٠٠.٨٨٨	٠.٨٨٨	١٢١.٠٦٦	١٢٠	
١.٣٩٨	٩٨.٦٢٠	-1.379	٦٩.٠٣٤	٧٠	Hayamol – injection
١.١٤٠	٩٩.٥٦٨	-0.431	١١٩.٤٨٢	١٢٠	

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .



## 9.B.3.2 تقويم نتائج الطريقة المقترحة.

لإختبار مدى جودة الطريقة المقترحة ونجاحها تم مقارنة نتائج تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المقترحة مع نتائج تقديره باستخدام الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الأدوية البريطاني وكما مبين في الجدول (٢٠-٢) .

جدول (20-2) مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الاسترداد المئوي		المستحضرات الصيدلانية
الطريقة القياسية **	الطريقة المقترحة *	
١٠٠.٠٠	١٠١.٤٧٦	Pure Paracetamol
٩٩.٦٢٧	١٠٠.٤٤٤	Paracetamol tablets
١٠٠.١٩٢	١٠٠.٧٦١	Paracetol tablets
١٠٠.٧٧٧	١٠٠.٢٢٠	Algesic tablets
١٠٠.٨١٣	١٠١.٢٨٠	Emidol tablets
٩٨.٩٧٨	٩٩.٧٥٧	Colden tablets
١٠٠.٠٠	١٠٠.٦٠٦	Kanagesic tablets
١٠٠.٠٠	٩٩.٢٠٠	Panadol tablets
١٠٠.١٨٦	١٠٠.٤٤٤	Ultramol Suppositories
١٠١.١٢٨	٩٩.٠٩٤٧	Hayamol injection

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات ، \*\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات

استعمل اختبار F و t للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية (الجدول ٢١-٢) وباستعمال المعادلات المذكورة في الفقرة (8.A.3.2) اذ وجد من اختبار F ان قيمة F التجريبية (١.٦١١٧) اقل من قيمة F الجدولية (٤.٠٣٣) عند مستوى ثقة ٩٥ % وعند  $n=1$  من درجات الحرية. ووجد من اختبار t ان قيمة t التجريبية (٠.٤٩٦١) اقل من قيمة t الجدولية التي



تساوي (٢.١٠١) عند مستوى ثقة ٩٥ % وعند  $n_1 + n_2 - 2 = 18$  من درجات الحرية أكدت نتائج اختباري  $t$  ,  $F$  انه لا يوجد فرق معنوي واضح بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية .

جدول (21-2) تطبيق اختباري  $t$  ,  $F$  للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الطريقة القياسية		الطريقة المقترحة		المستحضرات الصيدلانية
$(x_i - \bar{x})_2^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_2$	$(x_i - \bar{x})_1^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_1$	
0.028	100.000	1.317	101.476	Pure Paracetamol
0.294	99.627	0.013	100.444	Paracetamol tablets
0.0005	100.192	0.187	100.761	Paracetamol tablets
0.368	100.777	0.012	100.220	Algesic tablets
0.413	100.813	0.905	101.280	Emidol tablets
1.421	98.978	0.326	99.757	Colden tablets
0.028	100.000	0.077	100.606	Kanagesic tablets
0.028	100.000	1.273	99.200	Panatul tablets
0.0003	100.186	0.013	100.444	Ultramol Suppositories
0.917	101.128	1.521	99.095	Hayamol – injections
$S(x_i - \bar{x})_2^2 = 3.502$	$(\bar{x}_i)_2 = 100.170$	$S(x_i - \bar{x})_1^2 = 5.646$	$(\bar{x}_i)_1 = 100.328$	

### 10.B.3.2 مقارنة طريقة الدفعة مع طريقة الحقن الجرياني

يلخص الجدول (٢٢-٢) مقارنة بين القيم التحليلية المستحصلة من الطريقتين (الدفعة والحقن الجرياني) لتقدير الباراسيتامول بوساطة تفاعل الازدواج مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت في وسط قاعدي من كاربونات الصوديوم ، ويتضح من المقارنة أن طريقة الدفعة تمتاز بحساسيتها العالية وذات دقة وتوافقية جيدة ، بينما تقدم تقنية الحقن الجرياني زيادةً إلى الدقة والتوافقية مدى خطي واسع وسرعة



نمذجة اكبر ، وطبقت الطريقتان بنجاح في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بإشكالها المختلفة .

جدول (٢-٢٢) مقارنة القيم التحليلية المستحصلة للطريقتين المقترحتين لتقدير الباراسيتامول

المعطيات التحليلية	طريقة الدفعة	طريقة الحقن الجرياني
معادلة الخط المستقيم	$y = 0.0183 x + 0.1016$	$y = 0.0019 x + 0.1012$
مدى الخطية (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	20 – 0.5	150 – 1
مربع معامل الارتباط ( $R^2$ )	٠.٩٩٨٥	٠.٩٩٨٨
الانحراف القياسي النسبي	١.٩٦٣	١.٠٤٥
معدل الاسترداد المئوي	٩٩.٣٨٦	١٠١.٤٧٦
معدل النمذجة لكل ساعة	١٢	١٧٣



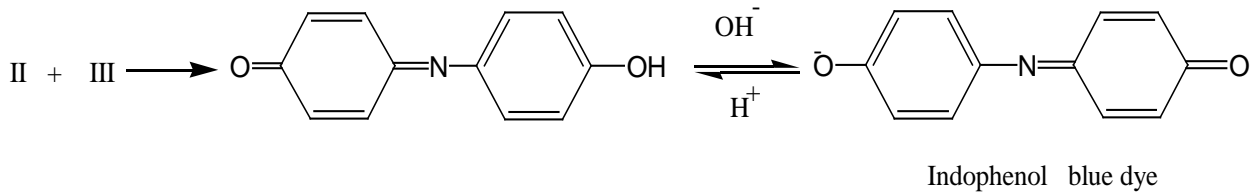
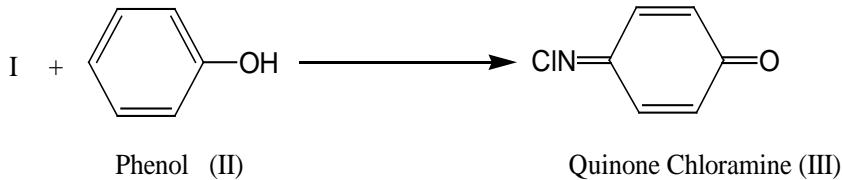
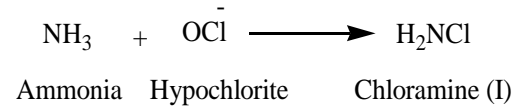
## Oxidative Coupling Reactions

## 1.3 تفاعلات الازدواج التاكسدي

يتضمن تفاعل الازدواج التاكسدي ازدواج مادتين عضويتين أو أكثر بوجود عامل مؤكسد مناسب وفي ظروف تفاعل ملائمة إذ تحدث عملية أكسدة لهذه المواد مما يؤدي لتكوين مركبات وسطية تتفاعل مع بعضها لتعطي ناتجاً ملوناً يمكن قياسه طيفياً ؛ وبذلك يمكن الإفادة من هذه التفاعلات لإغراض التقدير الكمي للعديد من المركبات .

سُجل تفاعل الازدواج التاكسدي الأول عام ١٨٥٩ من قبل العالم Berthelot<sup>(195)</sup> ؛ لذا سمي التفاعل باسمه ، وكذلك يعرف باسم تفاعل الاندوفينول ، ويتضمن هذا التفاعل مفاعلة كاشف الفينول مع ايونات الامونيوم بوجود الهايوكلوريت بوصفه عاملاً مؤكسداً عامل مؤكسد وفي وسط قاعدي . إذ لوحظ تكون لون ازرق غامق هو لون صبغة الاندوفينول التي أعطت أقصى امتصاصية لها عند  $\lambda_{\max} = 630 \text{ nm}$  نانومتراً .

ويرجح أن التفاعل يتبع الميكانيكية الآتية<sup>(196)</sup>:



أثبتت الدراسات أن هنالك العديد من العوامل المؤثرة في تفاعلات الازدواج التاكسدي ، واهم هذه العوامل:



١- درجة الحرارة: تعمل الحرارة على تنشيط بعض التفاعلات غير المحفزة إذ يمكن أن تصل الحرارة المستعملة في هذه التفاعلات إلى ١٠٠ م<sup>(66)</sup>. بينما تجري اغلب هذه التفاعلات في درجة حرارة المختبر (٢٥ م)، وهذا عادةً يجعل التحليل أكثر بساطة دون الحاجة إلى السيطرة على درجات الحرارة (197).

٢- وسط التفاعل: يمكن لتفاعلات الازدواج التاكسدي أن تتم في أوساط حامضية أو قاعدية أو متعادلة تبعاً لظروف التفاعل، وطبيعة المواد المتفاعلة، واستقرارية النواتج الملونة المتكونة (198).

٣- وجود العامل المساعد: وجد أن بعض الايونات مثل ايون الكروم الثنائي، وايون المنغنيز الثنائي، وايون الحديد الثنائي يمكن أن تسلك كعوامل مساعدة في الكثير من تفاعلات الازدواج التاكسدي (199).

وقد تم الاستفادة من تفاعلات الازدواج التاكسدي بشكل كبير في تقدير العديد من المركبات التي لها أهمية في مجال الزراعة والأغذية والبيئة والبتترول باستخدام التقنيات التحليلية المختلفة مثل: الطرائق الطيفية (200)، والكروماتوغرافية (201)، وتحليل الحقن الجرياني (202، 203).

وجدت لتفاعلات الازدواج التاكسدي وبسبب ما تتمتع به من المزايا وأهمها السرعة، والسهولة، والحساسية العالية، والدقة، والتكرارية الجيدة تطبيقات كثيرة في مجال تقدير المستحضرات الصيدلانية وباستعمال كواشف عضوية مختلفة وعوامل مؤكسدة مناسبة وكما مبين في الجدول (٣-١).



الجدول (٣-١): تقدير بعض الأدوية باستعمال تفاعلات الازدواج التاكسدي

المصدر	الدواء	الكاشف	العامل المؤكسد	طبيعة الوسط	الطول الموجي (نم)	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-١</sup> )	الملاحظات
204	سلفا كوينيديين	فينول	NaOCl	NaOH	٤٥٠	-----	تفاعل مباشر مع الكاشف عند ٤٥ ُم لمدة ١٠ دقائق
٢٠٥	ريسوسينول	٤-امينو فينول	-----	NaOH	٥٨٥	-----	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٠٦	هيدروكلوريد الفينيل فرين	٤-امينو فينول	-----	قاعدى	٦٤٠	الى ٨٠	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٠٧	فيورات الديلوكسانيد	فينول	-----	NaOH	٦٣٠	٨ - ١	تحلل مائي للدواء في الوسط الحامضي اولا لتكوين ٤-امينوفينول
٢٠٨	نايترو فيورانتيون	اورسينول	-----	قاعدى	٤٣٥	١٢ - ٢	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٠٩	مثيل دوبا	اورسينول	-----	NaOH	٤١٥	٧ - ١	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢١٠	حامض الفوليك	فينول	NaOCl	NaOH	٦١٠	١٧٥ - ٢٥	اختزال الدواء اولا بوساطة مسحوق الخارصين ثم مفاعلة الناتج مع الكاشف
٢١١	اوكتيفين بيوتازون	فينول	-----	NaOH	٦٣٥	٤٠ - ٨	تحلل مائي للدواء في الوسط الحامضي لمدة ٤٥ دقيقة ثم مفاعلة الناتج مع الكاشف
٢١٢		اورثو-كريسول		محلول بفر 10.2 = pH	٦٠٠	٢٥ - ١	التحلل المائي للدواء في الوسط الحامضي ثم مفاعلة ٤-امينوفينول الناتج مع الكاشف



المصدر	الملاحظات	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-1</sup> )	الطول الموجي (نم)	طبيعة الوسط	العامل المؤكسد	الكاشف	الدواء
٢١٣	أكسدة الدواء أولاً لتكوين الفورمالديهايد الذي يزدوج مع الكاشف	٠.٨ - ٤.٨	٦٣٠ - ٦٧٠	-----	NaIO <sub>4</sub>	MBTH	رايبو فلافين
٢١٤	يحلل الدواء مائياً في الوسط الحامضي لمدة ٤٠ دقيقة ثم مفاعلة الناتج مع الكاشف بعدها تستخلص صبغة الاندوفينول بوساطة البيوتانول	٣٠ الى	٦٢٤	قاعدي	-----	ثايمول	اوكسيفين بيوتازون
٢١٥	تفاعل مباشر مع الكاشف	٦ - ١٤	٦٣٠	-----	NaIO <sub>4</sub>	MBTH	حامض الاسكوربيك
٢١٦	تفاعل مباشر مع الكاشف	١ - ٥٠	-----	-----	OCI <sup>-</sup>	انثلين	اورثو- كريسول ميثا- كريسول
٢١٧	يحلل الدواء مائياً في الوسط القاعدي لمدة ٣٠ دقيقة ويعادل الناتج قبل ازواجه بالكاشف	٢.٥ - ٢٠	٥٤٠	اسيتون	NaIO <sub>4</sub>	MBTH	اسيت آزولامايد
٢١٨	تفاعل مباشر مع الكاشف	-----	٥٩٠ ٥٢٠	٣.٥ % CH <sub>3</sub> COOH	OCI <sup>-</sup>	هيدرو كلوريد البروميثازين	الانثلين ٤- امينو بنزويك اسيد سلفانيلك اسيد ٤-امينو اسيتوفين بارا - نايتروانثلين



المصدر	الملاحظات	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-1</sup> )	الطول الموجي (نم)	طبيعة الوسط	العامل المؤكسد	الكاشف	الدواء
٢١٩	تفاعل مباشر مع الكاشف	-----	٦١٠	٣.٥ % CH <sub>3</sub> COOH	OCI <sup>-</sup>	هيدرو كلوريد البروميثازين	سلفوناميد
٢٢٠			٦١٤	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> مخفف	بنزويل بيروكسيد	فينوثيازين	
٢٢١			٥٥٠	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	٤-امينو -N,N ثنائي اثيل انلين	
٢٢٢	تفاعل مباشر مع الكاشف	٠.٢ - ٤	٦٠٤	CH <sub>3</sub> COOH	OCI <sup>-</sup>	هيدرو كلوريد البروميثازين	دابسون
٢٢٣	تفاعل مباشر مع الكاشف	٠.٨ - ١٤	-٤٨٠ ٤٩٠	-----	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	DMPD	كلورامفينيكول
٢٢٤	تفاعل مباشر مع الكاشف	١٦ - ١	٥٦٠	-----	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	حامض السلفانيلك	بايروكاتيكول
		٢٣ - ١	٤٩٥				ليفودوبا
		٤٠ - ١.٥	٤٩٠				مثيل دوبا
		١١ - ٢	٤٩٥				دوبا مين
٦٦	تفاعل مباشر مع الكاشف	٤٠ - ٢	٦٠٠	-----	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .9H <sub>2</sub> O	فينوثيازين	هيدروكلوريد ميتوكلوبراميد
٢٢٥	تفاعل مباشر مع الكاشف	٤٠ - ٢	٣٥٠	-----	KIO <sub>3</sub>	اورثو-امينو فينول	حامض الفوليك
٢٢٦		١٤ - ٠.٨	-٤٨٠ ٤٩٠		Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .9H <sub>2</sub> O	كاتيكول	



المصدر	الملاحظات	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-1</sup> )	الطول الموجي (نم)	طبيعة الوسط	العامل المؤكسد	الكاشف	الدواء
٢٢٧	تفاعل مباشر مع الكاشف	٢٥ - ٠.٥	٦٠٠	-----	N- برومو سكسيناميد	حامض السلفانيليك	هيدروكلوريد البروميثازين
	تفاعل مباشر مع الكاشف ثم يخفف المزيج بـ $\text{CHCl}_3$	٧٥ - ٢	٥١٠		$(\text{NH}_4)_4 [\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$	بارا - نايتروانلين	
٢٢٨	تفاعل مباشر مع الكاشف	٢٤ - ١	٦٠٠	HCl	$\text{NaIO}_4$	فينوثيازين	حامض الفوليك
٢٢٩		٢٤ - ١	٦٠٠			هيدروكلوريد البروميثازين	
٢٣٠	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال تقنية (FIA)	٥٠ - ١	٤٨٠	----	$\text{NaIO}_4$	بارا - تولويدين	مثيل دوبا
		٥٠ - ٢					هيدروكلوريد الدوبامين
		٧٠ - ٥					ادرينالين
٢٣١	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و FIA على التوالي	٤٠ - ٢	٦٦٠	$\text{NH}_4\text{OH}$	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	-N,N ثنائي مثيل فنلين ثنائي الامين	اموكسيسيلين
		٧٠٠ - ١٠					

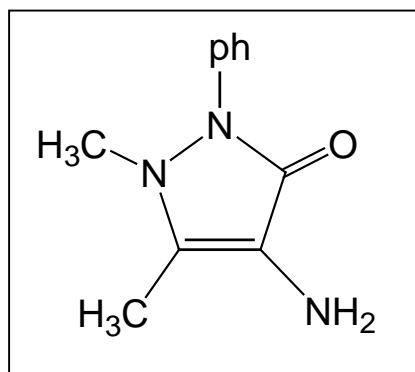


المصدر	الملاحظات	المدى الخطي للتراكيز <sup>١</sup> مكغم.مل <sup>-١</sup>	الطول الموجي (λ) نم	طبيعة الوسط	العامل المؤكسد	الكاشف	الدواء
232	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال تقنية FIA	٦٠٠ - ٥	٦٦٥	----	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	ثايورييا	مثيل دوبا
		٦٠ - ١	٦٥٥				ادرنالين
		٤٠٠ - ٥					
	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	٥٠ - ١	٦٦٥				هيدروكسيد الدوبامين
		٦٠٠ - ٥					
	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	٤٠ - ١	٤٧٦	-----	$\text{NaIO}_4$	٣- امينو بريدن	مثيل دوبا
		٦٠ - ٣					
		٤٠ - ١	٤٩٠				ادرنالين
		١٠٠ - ٣					
		٢٠ - ١	٤٨٨				هيدروكسيد الدوبامين
		٤٠ - ٣					
233	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	٢٦ - ٢	٥٠٠	-----	$\text{NaIO}_4$	بايرو - كاتيول	سلفاسيتاميد صوديوم
		٦٠ - ٢					
		٢٦ - ٢					سلفاميثوكسازول
		٦٠ - ٢					
	اختزال الدواء أولاً بمسحوق الزنك ثم مفاعلة الناتج مع الكاشف مباشرةً باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	٢٢ - ١	٥٠٠	-----	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$		كلورامفينيكول
		٤٠٠ - ١٠					
		٢٤ - ١	٥١٠				نايترازيبام
		١٣٠ - ١٠					



### 1.1.3 ٤ - امينو انتي بايرين وتطبيقاته في تفاعلات الازدواج التاكسدي العضوي

٤ - امينوانتي بايرين (٤ - امينو فينازون) هو الاسم المعطى للمركب الكيميائي ٤ - امينو-5،١-ثنائي مثيل بايرازول - ٣ - اون<sup>(234)</sup>. وينتمي الى مجاميع البايروزولونات التي تشير الى تلك المركبات ذات الحلقة الخماسية والتي تحتوي ذرتي نيتروجين وعلى اصرة مزدوجة واحدة وكما موضح ادناه:



٤ - امينوانتي بايرين

(الوزن الجزيئي = ٢٠٣ غم.مول<sup>-١</sup>)

يعد ٤ - امينو انتي بايرين من المركبات واسعة الاستعمال في الصناعة اذ يستعمل في تحضير الالصبغ وبوصفه مواداً ملونة للاطعمة . لكن اهم استعمالاته كانت في مجال تصنيع وتحضير العديد من المستحضرات الصيدلانية<sup>(235)</sup> كونه يعد من اهم خافضات الحرارة في حالات الحمى التي لاتستجيب لادوية الساليسيليت كالاسبرين<sup>(236)</sup>.

لكاشف ٤ - امينوانتي بايرين اهمية كبيرة في تفاعلات الازدواج التاكسدي العضوي اذ يمكن استعماله في تقدير العديد من المستحضرات الصيدلانية المختلفة وكما مبين في جدول (٣ - ٢).



الجدول (٢-٣) : تحليل بعض الادوية بطريقة الازدواج التأكسدي وباستعمال كاشف ٤ - امينو انتي

بايرين

المصدر	الدواء	العامل المؤكسد	الوسط	الطول الموجي (نم)	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-١</sup> )	الملاحظات
٢٣٧	هايدروكلوريد الفنيل فرين				١٢ - ٠.٣	
٢٣٨	اوكتيفين بيوتازون	$K_3[Fe(CN)_6]$	$Na_2CO_3$	٥٠٠	٤٨ - ٨	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٣٩	اموكسيسيلين				٥٠ - ٥	
٢٤٠	هيدروكلوريد لابتالول	$K_3[Fe(CN)_6]$	قاعدى	٥١٠	١٥ - ٢.٥	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٤١	نابروكسين	$K_3[Fe(CN)_6]$	بريدى	٤٨٠	٢٥ - ٢.٥	تحلل الدواء مائياً في الوسط الحامضى أولاً ثم مفاعلة الناتج مع الكاشف
٢٤٢	تتراسايكلين	$K_3[Fe(CN)_6]$	-----	٤٣٥	١٢٠ - ٤٠	تفاعل مباشر مع الكاشف
	اوكتي تتراسايكلين			٤٤٠	١٦٠ - ٤٠	
٦٦	هيدروكلوريد الفنيل فرين	$NaIO_4$	-----	٥٠٠	٣٦ - ١	تفاعل مباشر مع الكاشف
٢٤٣	مثيل دوبا	-----	$NaOH$	٥٠٠	٢٨ - ٠.٤	تفاعل مباشر مع الكاشف



المصدر	الملاحظات	المدى الخطي للتراكيز (مكغم.مل <sup>-1</sup> )	الطول الموجي (نم)	الوسط	العامل المؤكسد	الدواء
٢٤٤	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال تقنية FIA	٢٥ - ٧٥٠	٥٠٩	-----	NaIO <sub>4</sub>	هيدروكلوريد الفينيل فرين
٢٤٥	تفاعل مباشر مع الكاشف	١٧.٥-٠.٥	٥٠٣	-----	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	
٢٤٦	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال نظام FI يحتوي عمود معبأ بمراتنج تبادل ايوني	٣٠ - ١٦٠	٥٠٠	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
٢٤٧	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال FIA	٠ - ٧٤.١	٥٠٠	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	سلباتامول
٢٤٨	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال تقنية FIA	٠.٥ - ٤٠	٥٠٥	-----	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	هيدروبروميد الفينو يترول
١٩٠	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	١ - ٦٠ ١ - ١٢٠	٥١٠	NaOH	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	اموكسيسيلين
٢٣١	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال تقنية FIA	٥ - ٢٠٠	٥٠٠	NaOH	-----	مثيل دوبا
	تفاعل مباشر مع الكاشف باستعمال طريقة الدفعة و تقنية FIA على التوالي	١ - ٣٥	٥٠٩			ادرنالين
		١٠ - ١٠٠	٤٩٦			هيدروكلوريد دوبامين
		١ - ٢٠				
		٥ - ٥٠				



يتضمن الفصل الحالي عرضاً مفصلاً لطريقة طيفية مباشرة وبسيطة لتقدير الباراسيتامول في مستحضراته الصيدلانية من تفاعل الازدواج التأكسدي مع الكاشف ٤-امينانتي بايرين بوجود بير كبريتات الامونيوم في الوسط القاعدي من ثم اتمتة التفاعل بتقنية التحليل بالحقن الجرياني .

## 2.3 الجزء التجريبي

### 1.2.3 الاجهزة المستعملة

تم استعمال نفس الاجهزة المذكورة في الفصل الثاني الفقرة (1.2.2)

### 2.2.3 الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة

تم استعمال مواد الكيميائية من مناشئ مختلفة كما مبين في الجدول (٣-٣)

جدول (٣.٣) الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة

اسم الشركة	النقاوة	الصيغة الكيميائية	الاسم الكيميائي
SDI	نقي	$C_8H_9NO_2$	الباراسيتامول النقي (Paracetamol)
Fluka	٩٩.٠ %	$C_{11}H_{13}N_3O$	٤-امينو انتي بايرين (4-Aminoantipyrine)
BDH	٩٨.٠ %	$NH_4S_2O_8$	بيركبريتات الامونيوم (Ammonium persulfate)
Merck	٩٨.٠ %	$NaOH$	هيدروكسيد الصوديوم (Sodium hydroxide)
BDH	99.9 %	$C_2H_5OH$	ايثانول (Ethanol)



## 3.2.3 محاليل المواد المستعملة

محلول الباراسيتامول (٥٠٠ مايكروغرام . مل<sup>-١</sup>)

حضر بإذابة ٠.٠٥٠٠ غم من المادة النقية في ٢٠ مل من الايثانول مع التحريك الجيد . ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل

المحاليل المستخدمة لتقدير الباراسيتامول بالطريقة الطيفية الاعتيادية (نظام الدفعة)

محلول ٤- امينو أنتي بايرين ( $٣ \times ١٠^{-٢}$  مولاري)

حضر بإذابة ٠.٦٠٩٠ غم من الكاشف في ٢٥ مل من الماء المقطر ، مع التحريك و اكمل الحجم إلى العلامة بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل .

محلول بيركبريتات الامونيوم ( $١ \times ١٠^{-٢}$  مولاري)

حضر بإذابة ٠.٥٧٠٥ غم من بيركبريتات الامونيوم في الماء المقطر ، و اكمل الحجم إلى العلامة بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ٢٥٠ مل .

محلول هيدروكسيد الصوديوم ( $٥ \times ١٠^{-٢}$  مولاري)

حضر بإذابة ٠.٥٠٠٠ غم من القاعدة في الماء المقطر و اكمل الحجم إلى العلامة بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ٢٥٠ مل .

المحاليل المستعملة في تقدير الباراسيتامول بتقنية الحقن الجرياني

محلول ٤- امينو أنتي بايرين ( $٦ \times ١٠^{-٢}$  مولاري)

حضر بإذابة ١.٢١٨٠ غم من الكاشف في الماء المقطر ، و اكمل الحجم بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل ، حضرت تراكيز مخففة من الكاشف بالتخفيف البسيط للمحلول المركز ( $٦ \times ١٠^{-٢}$  مولاري).



### محلول هيدروكسيد الصوديوم (١ مولاري)

حضر بإذابة ١٠ غم من القاعدة في ٢٥٠ مل من الماء المقطر . اذ اخذ من هذا التركيز حجوم مختلفة وتم مزجها مع العامل المؤكسد لتحضير أمزجة الأكسدة .

### محلول الأكسدة .

يحضر باخذ ٣٠ مل من تركيز  $1.5 \times 10^{-2}$  مولاري من محلول بيركبريتات الامونيوم و ٢٥ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم ذو التركيز  $6 \times 10^{-2}$  مولاري . وينقلان الى قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل ويخفف المحلول الناتج الى العلامة بالماء المقطر ، وتحضر المحاليل الباقية بالطريقة نفسها وبأخذ حجوم مختلفة من المادتين للحصول على التراكيز المطلوبة .

### محاليل المواد الدخيلة .

حضرت محاليل المواد الدخيلة (٥٠٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) بإذابة ٠.٢٥٠٠ غم من كل مادة في الماء المقطر، وأكمل الحجم إلى ٥٠ مل بالماء المقطر .

### 4.2.3 محاليل المستحضرات الصيدلانية

استعمل مستحضر الباراسيتامول بشكل حقن وأقراص وتحاميل ومن مناشيء مختلفة وكما مبين في الجدول (٢-٢) وحضرت محاليل الحقن والأقراص والتحاميل بالطريقة نفسها المذكورة في الفصل الثاني فقرة (٥.٢.٢) .



### 3.3 النتائج والمناقشة

A.3.3 التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج التأكسدي مع ٤ - امينو أنتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم باستخدام نظام الدفعة التقليدي .

#### 1.A.3.3 الاختبارات الأولية

لوحظ انه عند مزج محلول الباراسيتامول مع كاشف ٤- امينو انتي بايرين وبوجود العامل المؤكسد بيركبريتات الامونيوم ، وفي الوسط القاعدي يتكون ناتج ذائب ذو لون برتقالي محمر اظهر اقصى امتصاصية عند طول موجي ٤٦١ نانومتراً ، في حين اظهر المحلول الصوري امتصاصية قليلة جداً عند الطول الموجي نفسه .

ولإجل تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير الباراسيتامول تم دراسة الظروف الفضلى للتفاعل (شدة لون الناتج ومعدل سرعة الازدواج واستقرارية الناتج المتكون فضلاً عن اقل قيمة امتصاصية ممكنة للمحلول الصوري).

#### 2.A.3.3 ضبط الظروف التجريبية

تم إجراء التجارب اللاحقة باستخدام ٠.٥ مل من محلول ذي تركيز ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول القياسي في حجم نهائي ٢٥ مل ، وقيست الامتصاصية للمحاليل عند الطول موجي ٤٦١ نانومتراً مقابل المحلول الصوري بعد ٥٠ دقيقة من بدء التفاعل .

#### 1.2.A.3.3 تأثير ترتيب الإضافة

مزجت في هذه الدراسة محاليل الباراسيتامول و ٤- امينوانتي بايرين وبيركبريتات الامونيوم بوجود هيدروكسيد الصوديوم وبترتيب إضافة مختلف ، ويوضح الجدول (٣-٢) ان الترتيب (I) المذكور ادناه يعطي أفضل امتصاصية واقل قيمة للمحلول الصوري والذي استعمل في التجارب اللاحقة.

محلول الباراسيتامول (D) + محلول العامل المؤكسد (O) + محلول هيدروكسيد الصوديوم (B) + محلول كاشف ٤ - امينو أنتي بايرين (R)



جدول (٤-٣) تأثير ترتيب الإضافة في شدة امتصاصية الناتج المتكون

الرقم	I	II	III	IV	V	VI	VII
ترتيب الإضافة	D +O+B+R	D+B+O+R	D+O+R+B	D+B+R+O	D+R+O+B	R+O+D +B	B +R+O+D
الامتصاصية	0.145	٠.١٤٣	٠.٠٠٤	٠.١٣٧	٠.٠٠٣	٠.١٠٧	٠.٠٣٢

## 2.2.A3.3 تأثير حجم كاشف الازدواج

تم إجراء تجارب عدة لاختيار أفضل حجم من محلول كاشف ٤- امينو أنتي بايرين (٠.٥ - ٤ مل) ذي التركيز (٣ × ١٠<sup>-٢</sup> مولاري) وقد وجد (الجدول (٥-٣)) ، أن ١.٥ مل هو أفضل حجم من الكاشف والذي يحقق الظروف الفضلى للتفاعل والذي استعمل في التجارب اللاحقة.

جدول (٥-٣) تأثير حجم كاشف ٤- امينو أنتي بايرين في شدة امتصاصية الناتج المتكون

حجم كاشف الازدواج (مل) (٣ × ١٠ <sup>-٣</sup> مولاري)	٠.٥	١.٠	١.٥	٢.٠	٢.٥	٤.٠
الامتصاصية	٠.١٤٩	٠.١٧٧	٠.١٩٥	٠.١٨٠	٠.١٦٣	٠.١١٧

## 3.2.A.3.3 تأثير حجم بيركبريتات الامونيوم

وجد تجريبياً أن أفضل عامل مؤكسد يعطي أفضل شدة امتصاصية هو بيركبريتات الامونيوم ؛ لذلك تم إجراء تجارب عدة لاختيار أفضل حجم من محلول العامل المؤكسد (٣.٠ - ٧.٠ مل) ذي التركيز (١ × ١٠<sup>-٢</sup> مولاري) ، ووجد من النتائج (جدول ٦-٣) أن ٥ مل هو الحجم الأفضل الذي يعطي أفضل امتصاصية وأقل قيمة للمحلول الصوري والذي استعمل في التجارب اللاحقة.



جدول (٦-٣) تأثير حجم بيركبريتات الامونيوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

٧.٠	٦.٥	٦.٠	٥.٥	٥.٠	٤.٥	٤.٠	٣.٥	٣.٠	حجم بيركبريتات الامونيوم (مل) ( $1 \times 10^{-2}$ مولاري)
٠.٠٧٨	٠.٢١٧	٠.٤٠٦	٠.٤٨٧	٠.٤٩١	٠.٤٥٩	٠.٣٩١	٠.٣٠٤	٠.١٩٦	الامتصاصية

## 4.2.A.3.3 تأثير القاعدة

وجد من التجارب المختبرية أن اللون الناتج يتكون في الوسط القاعدي فقط ؛ لذلك تم اختبار عدد من القواعد ووجد ان هيدروكسيد الصوديوم يعطي أفضل النتائج (جدول ٧-٣) . كما تم دراسة أفضل حجم (٤.٠-٥.٠ مل) من هيدروكسيد الصوديوم بتركيز  $5 \times 10^{-2}$  مولاري ، ووجد من النتائج المدونة في الجدول (٨-٣) ان أفضل حجم يعطي أعلى امتصاصية واقل قيمة للمحلول الصوري هو ٢ مل ، وقد استعمل هذا الحجم في التجارب اللاحقة .

جدول (٧-٣) تأثير نوع القاعدة في شدة امتصاصية الناتج المتكون

NH <sub>4</sub> OH	KOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaOH	نوع القاعدة ( $5 \times 10^{-2}$ مولاري)
٠.٠٣٨	٠.٤٧٨	٠.٣٠٠	٠.٤٩٩	الامتصاصية

جدول (٨-٣) تأثير حجم هيدروكسيد الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

٤.٠	٣.٠	٢.٥	٢.٠	١.٥	١.٠	٠.٥	حجم هيدروكسيد الصوديوم (مل) ( $5 \times 10^{-2}$ مولاري)
٠.٠٦٠	٠.٣١٦	٠.٤٠٩	٠.٤٩١	٠.١٣٤	٠.٠٠٨	٠.٠٠٤	الامتصاصية



### 5.2.A.3.3 زمن تكوين الناتج واستقراريته

تم دراسة تأثير الوقت اللازم لإظهار لون الناتج وتحت ظروف العمل الفضلى التي تم التوصل إليها ووجد ان الناتج الملون يصل الى اقصى امتصاصية له بعد مدة ٥٠ دقيقة ويبقى مستقراً لمدة لا تقل عن ساعتين كما مبين في جدول (٩-٣) .

جدول (٩-٣) تأثير الزمن في شدة امتصاصية الناتج المتكون

الزمن (دقيقة)	٥	١٠	١٥	٢٠	٢٥	٣٠	٣٥	٥٠
الامتصاصية	٠.١٢٣	٠.١٦٠	٠.٢١٩	٠.٢٩٠	٠.٣٤١	٠.٣٨٩	٠.٤٤١	٠.٥٠٠
الزمن (دقيقة)	٦٠	٧٠	٨٠	٩٠	١٠٠	١١٠	١٣٠	١٨٠
الامتصاصية	٠.٥٠٤	٠.٥١٠	٠.٥٠٦	٠.٤٩٧	٠.٤٩٥	٠.٤٨٥	٠.٤٧٠	٠.٤٣٣

### 6.2.A.3.3 تأثير درجة الحرارة

تم دراسة تأثير درجات الحرارة (٠ و ٢٥ و ٥٠ م°) في تفاعل الازدواج التاكسدي إذ تم قياس امتصاصية الناتج المتكون بعد ٥٠ دقيقة من بدء التفاعل عند طول موجي ٤٦١ نانومتراً . وقد بينت الدراسة (جدول ١٠-٣) ان الامتصاصية وصلت اقصاها عند درجة حرارة المختبر (٢٥ م°) وتقل عند زيادة درجة الحرارة (٥٠ م°) ،اما عند درجة حرارة ٠ م° فيكون التفاعل بطيئاً واقل حساسية ؛ لذلك تم اجراء التجارب اللاحقة عند درجة حرارة المختبر .

جدول (١٠-٣) تأثير درجة الحرارة في شدة امتصاصية الناتج المتكون

درجة الحرارة (م°)	٠	٢٥	٥٠
الامتصاصية	٠.١٣٥	٠.٤٩٢	٠.٢٧٨



## 7.2.A.3.2 حساب ثابت سرعة التفاعل

بعد الحصول على القيم الفضلى للمتغيرات المختلفة تم حساب ثابت سرعة التفاعل المقترح وذلك عن طريق قياس التغير الحاصل في الامتصاصية مع الزمن وتركيز ثابت من الباراسيتامول (١٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) وتم حساب قيمة k للمرتبة الاولى الكاذبة في درجة حرارة المختبر (٢٥ ْم) من العلاقة الآتية (196) :

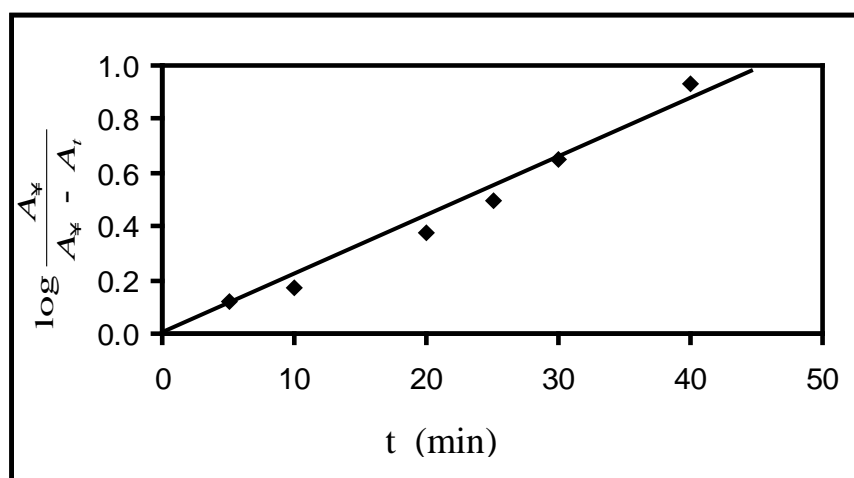
$$\log \frac{A_{\infty}}{A_{\infty} - A_t} = \frac{k}{2.303} \cdot t$$

إذ ان:

$A_{\infty}$  : امتصاصية الناتج المتكون عند زمن ٥٠ دقيقة ،  $t$  : الزمن بوحدة الدقيقة

$A_t$  : امتصاصية الناتج المتكون عند أي زمن (t) ، k : ثابت سرعة التفاعل للمرتبة الاولى الكاذبة

وقد وجد ان قيمة k تساوي 0.4974 دقيقة<sup>-١</sup> .



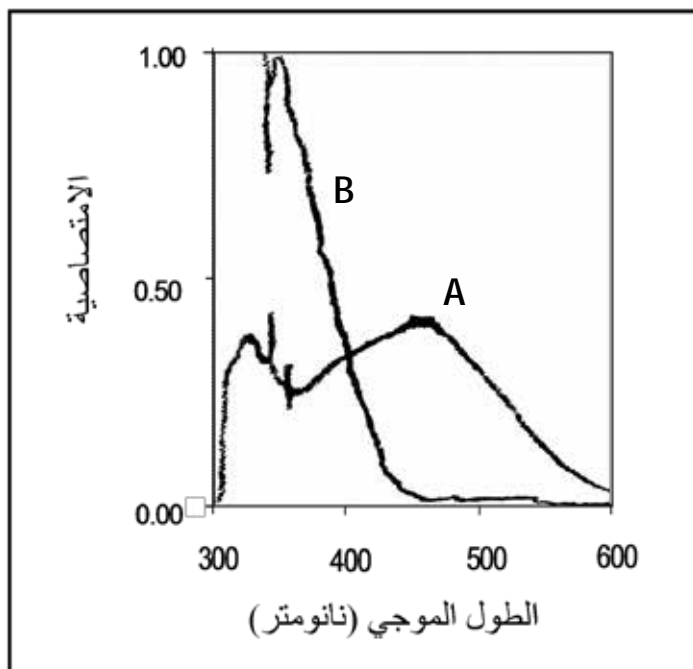
شكل (١-٣) العلاقة بين الزمن و  $\log \frac{A_{\infty}}{A_{\infty} - A_t}$  لايجاد ثابت سرعة التفاعل

## 8.2.A.3.3 طيف امتصاص الناتج المتكون

قبل تحضير منحنى المعايرة تم اختبار الطول الموجي لأعلى امتصاصية تحت ظروف العمل الفضلى التي تم التوصل إليها في التجارب السابقة ، وقيست الامتصاصية ضد المحلول الصوري بعد ٥٠ دقيقة في مدى طول موجي بين (٣٠٠ - ٦٠٠) نانومتراً ، ثم رسم طيف امتصاص المحلول



الصوري ضد الماء المقطر، وقد اظهر المركب الملون أعلى امتصاصية له عند الطول الموجي ٤٦١ نانومتراً ، كما وجد في الاختبارات الأولية وتم استعماله في التجارب اللاحقة .



شكل (٢-٣) طيف امتصاص الناتج المتكون

(A) محلول ١٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي مقاس مقابل المحلول الصوري.

(B) المحلول الصوري مقاس مقابل الماء المقطر .

### 3.A.3.3 طريقة العمل والمنحني القياسي

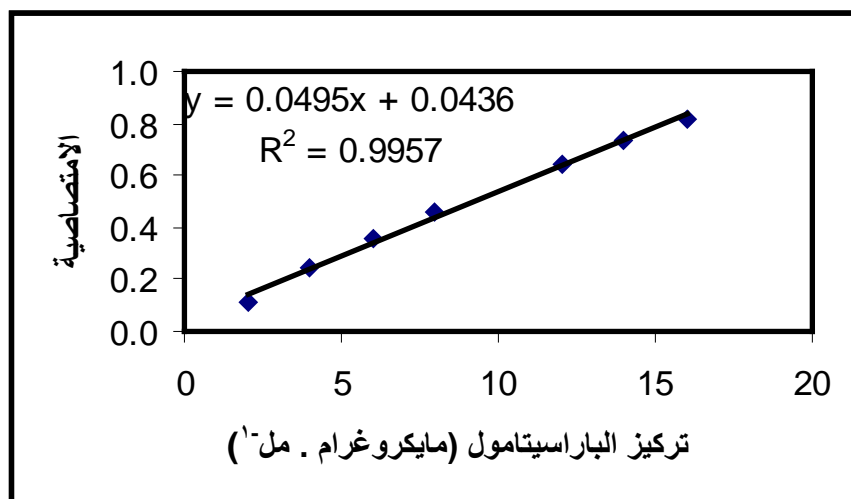
إلى سلسلة من قناني حجمية سعة (٢٥ مل) تحتوي على حجومات متزايدة (٠.٠٥ - ٠.٨ مل) من محلول الباراسيتامول القياسي ذي التركيز ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> ، اضيف ٥ مل من محلول بيركبريتات الامونيوم (  $1 \times 10^{-2}$  مولاري ) ، و ٢ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم (  $5 \times 10^{-2}$  مولاري ) ، و ١.٥ مل من محلول ٤-امينو انتي بايرين (  $3 \times 10^{-2}$  مولاري ) ، ثم اكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر ومزجت جيداً ، وبعد ٥٠ دقيقة قيست امتصاصية المحاليل مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي ٤٦١ نانومتراً.

رُسم المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول (شكل ٣-٣) ووجد ان مدى التركيز الذي يطيع قانون

بير هو (٢-١٦) مكغم.مل<sup>-١</sup> بعده يحصل انحراف سلبي عن قانون بير.



تم حساب معامل الامتصاص المولاري للناتج المتكون ووجد انه يساوي  $7.4829 \times 10^3$  لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> . و دلالة ساندل تساوي  $2.02 \times 10^{-2}$  مكغم.سم<sup>-2</sup> . اما قيمة حد الكشف فكانت تساوي 0.139 مكغم.مل<sup>-1</sup> للباراسيتامول .



شكل (٣-٣) المنحنى القياسي لتقدير الباراسيتامول

#### 4.A.3.3 دقة الطريقة المقترحة وتوافقها

تحت الظروف الفضلى والمبينة في طريقة العمل تم اختبار دقة وتوافق الطريقة وذلك من خلال قياس ثلاثة تراكيز مختلفة للباراسيتامول ، وبإتباع طريقة العمل المثبتة تحت المنحنى القياسي. وباستعمال المعادلات المذكورة في الفقرة (4.A.3.2) ، وتبين النتائج التي تم التوصل اليها (جدول ٣-١) ان الطريقة ذات دقة وتوافقية عاليتين.



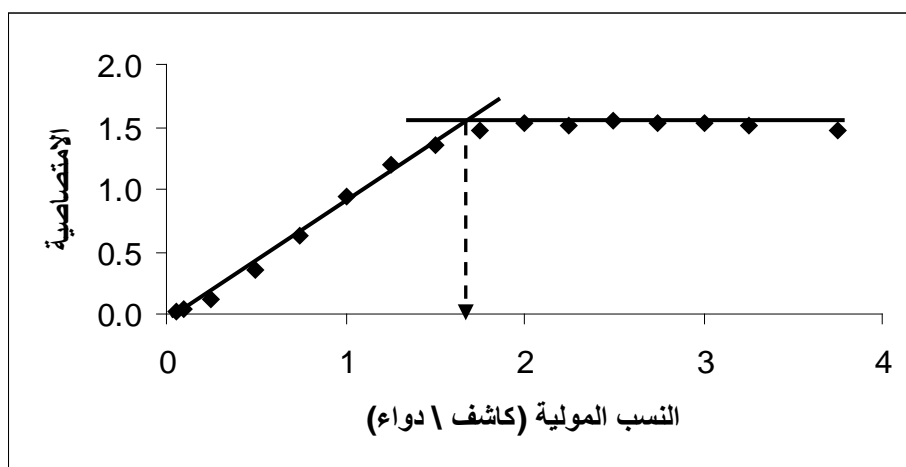
الجدول (١١-٣) دقة وتوافق الطريقة المقترحة

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	
			المستحصل*	المضاف
١.٠٩٧٥	٩٩.٦٩٥	- 0.305	٣.٩٨٧٨	٤
٠.٥٣٧٠	١٠١.٢٤٥٠	١.٢٤٥٠	١٢.١٤٩٤	١٢
٠.٤٦٥٨	٩٩.٤٨٠	- 0.5200	١٣.٩٢٧٢	١٤

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .

### 5.A.3.3 طبيعة الناتج المتكون

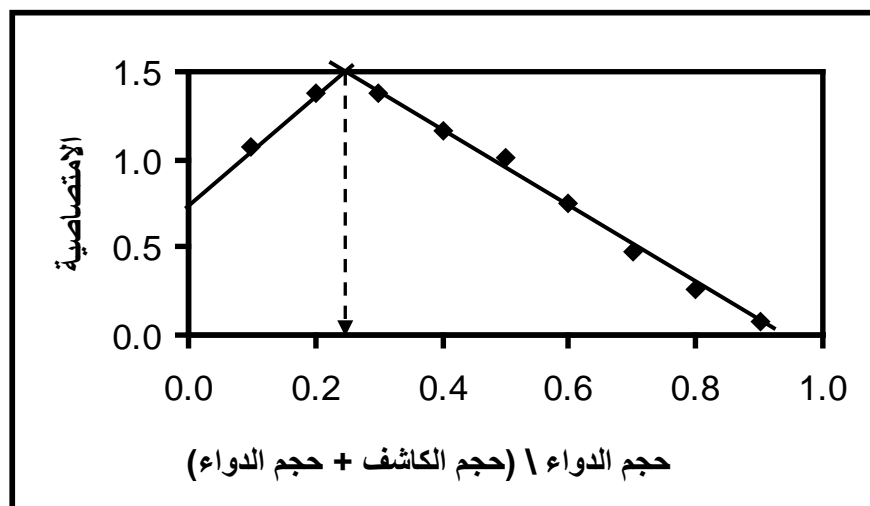
لأجل التعرف على نسبة الباراسيتامول الى الكاشف ٤- امينوانتي بايرين في الناتج المتكون ، تم تطبيق طريقتا النسبة المولية والتغيرات المستمرة (طريقة جوب) اذ اجريت الطريقة الأولى بإضافة حجوم متزايدة (٠.١ - ٧.٠ مل) من كاشف ٤- امينو انتي بايرين ( $1 \times 10^{-2}$  مولاري) إلى حجم ثابت من الباراسيتامول (٢ مل من التركيز  $1 \times 10^{-2}$  مولاري) في حجم نهائي ٢٥ مل . وبإتباع الخطوات نفسها المثبتة تحت المنحني القياسي رسمت النتائج التي تم الحصول عليها كما في الشكل (٣-٤) .



الشكل (٣-٤) النسبة المولية لناتج تفاعل ازواج الباراسيتامول مع كاشف ٤- امينوانتي بايرين

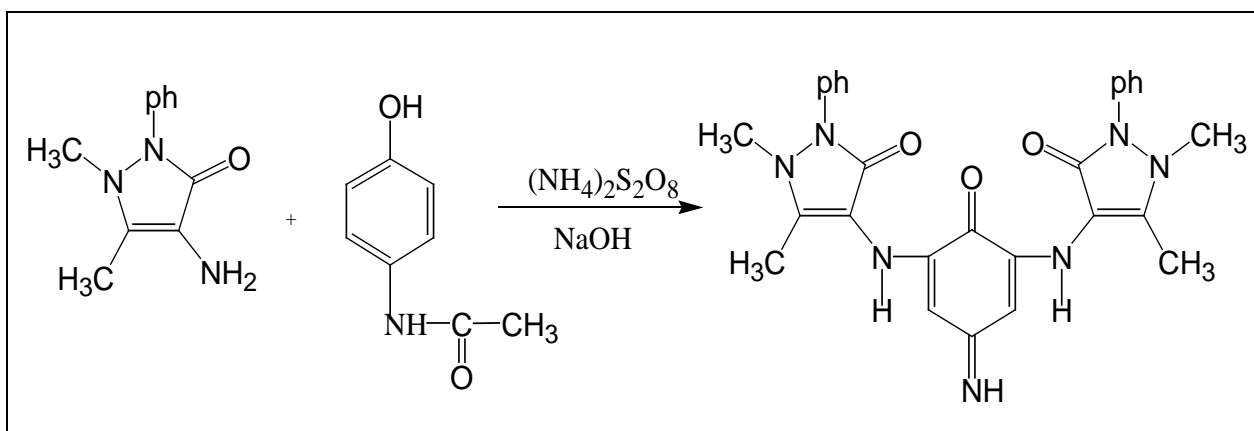


أما الطريقة الثانية فتضمنت إضافة حجوم متناقصة (٠.٥-٠ مل) من كاشف ٤-امينو انتي بايرين ( $1 \times 10^{-2}$  مولاري) إلى حجوم متزايدة (٠.٥-٠ مل) من الباراسيتامول ( $1 \times 10^{-2}$  مولاري) بحيث يكون الحجم الكلي لكل من الباراسيتامول و الكاشف ٥ مل بإتباع الخطوات نفسها المثبتة تحت المنحني القياسي ، ثم رسمت النتائج التي تم الحصول عليها كما في الشكل (٣-٥).



الشكل (٣-٥) طريقة جوب (التغيرات المستمرة) لنتائج تفاعل ازدواج الباراسيتامول مع كاشف ٤-امينو انتي بايرين .

أكدت كلا الطريقتين أن نسبة ارتباط الباراسيتامول إلى ٤-امينو انتي بايرين هي ١:٢ (R:D) ، لذا فإن التفاعل يمكن أن يتبع المعادلة الآتية :-





## 1.5.A.3.3 ثابت استقرار الناتج المتكون

تم حساب ثابت الاستقرار (K) للناتج المتكون بالاعتماد على نتائج طريقتي النسبة المولية والتغيرات المستمرة التي أظهرت أن نسبة ارتباط الباراسيتامول إلى الكاشف هي (2:1) ، وكما مبين في الفصل الثاني (1.5.A.3.2) حسب درجة التفكك ( $\alpha$ ) لتركيز  $5 \times 10^{-3}$  مولاري من الباراسيتامول ووجد أنها تساوي  $0.87645$  ( $As = 0.106$  و  $Am = 0.858$ ) (معدل لثلاث قراءات) ، ومن ثم حسب قيمة ثابت الاستقرار ووجد أنها تساوي  $K = 1.14695 \times 10^6$  لتر<sup>2</sup>. مول<sup>-2</sup>.

## 6.A.3.3 تأثير المركبات الدخيلة

من أجل التأكد من انتقائية الطريقة بهدف تطبيقها في التحليلات الروتينية للمستحضرات الصيدلانية ، درس تأثير بعض مواد السواغ التي يمكن أن تدخل في تركيبة بعض المستحضرات الصيدلانية للباراسيتامول . إذ تم إضافة زيادة من هذه المواد الدخيلة انفراديا إلى ١٠ مكغم.مل<sup>-1</sup> من الباراسيتامول النقي وبنسبة زيادة ١٠ مرات أكثر من تركيز المادة المحللة وعوملت الخطوات المذكورة نفسها تحت المنحني القياسي . تشير النتائج (جدول ٣-١٢) إلى عدم وجود تداخل ملحوظ لهذه المواد في تفاعل الباراسيتامول مع الكاشف ٤-امينو انتي بايرين ؛ مما يؤكد إمكانية تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية.

جدول (٣-١٢) تأثير مواد السواغ في تعيين ١٠ مكغم.مل<sup>-1</sup> من الباراسيتامول

الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول المستحصل* (مكغم.مل <sup>-1</sup> )	مواد السواغ (١٠٠ مكغم . مل <sup>-1</sup> )
١٠٠.٤٢٤٠	٠.٤٢٤٠	١٠.٠٤٢٤	Starch
٩٩.١٥٤٠	- 0.8460	٩.٩١٥٤	Lactose
٩٩.٧٨٨	- 0.2120	٩.٩٧٨٨	Talc
١٠٠.٢١٣٠	٠.٣١٢٠	١٠.٠٢١٣	Mg-stearate
١٠٠.٨٥٤٠	٠.٨٥٤٠	١٠.٠٨٥٤	Poly vinyl pyro lidone

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .



### 7.A.3.3 تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية.

حضرت محاليل الحقن والأقراص والتحاميل كما مبين في الفقرة (٥.٢.٢) ، وتم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الباراسيتامول على مستحضراته الصيدلانية المختلفة اذ تم سحب ٠.٥ و ٠.٨ مل من التركيز ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول لكل مستحضر من المستحضرات المدروسة في حجم نهائي ٢٥ مل للحصول على التراكيز ١٠ و ١٦ مكغم.مل<sup>-١</sup> باراسيتامول ، ثم عوملت المحاليل باتباع الخطوات المثبتة نفسها تحت المنحني القياسي . اكدت النتائج التي تم الحصول عليها (جدول ٣-١٣) على امكانية تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية .



جدول (٣-١٣) تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول مكغم.مل <sup>-١</sup>		المستحضرات الصيدلانية
			المستحصل*	المضاف	
٠.٨٨٩٩	١٠٠.٥٧٢٥	٠.٥٧٢٠	١٠.٠٥٧٢	١٠	Paracetamol tablets
٠.٩٣٤٥	١٠٢.٣٢١٨	٢.٣٢١٨	١٦.٣٧١٥	١٦	
٠.٦٤٧٦	٩٩.٢٢٤٠	- 0.7760	٩.٩٢٢٤	١٠	Paracetamol tablets
٠.٥٣٥٦	١٠٠.٠٠٠	0.000	١٦.٠٠٠	١٦	
٠.٧٤٦٣	١٠٠.١٩٥٠	٠.١٩٥٠	١٠.٠١٩٥	١٠	Algesic tablets
٠.٣٤٧٢	١٠٠.٠٠٠	0.000	١٦.٠٠٠	١٦	
٠.٢٥٣٢	١٠٠.٨٣٦٠	٠.8360	١٠.٠٨٣٦	١٠	Emidol tablets
٠.١٥٩٢	١٠٠.٦٨٠٠	٠.٦٨٠٠	١٦.١٠٨٨	١٦	
٠.٦٦٥٢	٩٩.١٦٦٠	- 0.8340	٩.٩١٦٦	١٠	Coldin tablets
٠.٣٥٢٠	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	١٦.٠٠٠	١٦	
٠.٢٩١٥	٩٩.٦٦٤٠	- 0.3360	٩.٩٦٦٤	١٠	Kanagesic tablets
٠.٢٤٥١	٩٩.٧٧٧٣١	- 0.2268	١٥.٩٦٣٧	١٦	
٠.٢٦٩٨	٩٩.٦٤٧٠	- 0.3530	٩.٩٦٤٧	١٠	Panatol tablets
٠.٣٠١٨	١٠٠.١١٦٨	٠.١١٦٨٧	١٦.٠١٨٧	١٦	
٠.٣٧٦٩	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	١٠.٠٠٠	١٠	Ultramol Supp.
٠.٥٤١٢	١٠١.٦٢٩٣	١.٦٢٩٣	١٦.٢٦٠٧	١٦	
٠.٧٤٦١	١٠٠.٦٩٥٠	٠.٦٩٥٠	١٠.٠٦٩٥	١٠	Hayamol – injection
٠.٤٣٠٧	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	١٦.٠٠٠	١٦	

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات .



## 8.A.3.3 تقويم نتائج الطريقة المقترحة

لاختبار مدى فعالية الطريقة المقترحة ونجاحها تم مقارنة نتائج تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المقترحة مع نتائج تقديره باستخدام الطريقة القياسية (دستور الأدوية البريطاني) وكما مبين في الجدول (٣-١٤)

جدول (٣- ١٤) مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الاسترداد المئوي		المستحضرات الصيدلانية
الطريقة المقترحة *	الطريقة القياسية **	
100.140	١٠٠.٠٠	Pure Paracetamol
١٠١.٤٤٧	٩٩.٦٢٧	Paracetamol tablets
٩٩.٦١٢	١٠٠.١٩٢	Paracetamol tablets
١٠٠.٠٩٧	١٠٠.٧٧٧	Algesic tablets
١٠٠.٧٥٨	١٠٠.٨١٣	Emidol tablets
٩٩.٥٨٣	٩٨.٩٧٨	Colden tablets
٩٩.٧١٨	١٠٠.٠٠	Kanagesic tablets
٩٩.٨٨٢	١٠٠.٠٠	Panatul tablets
١٠٠.٨١٥	١٠٠.١٨٦	Ultramol Suppositories
١٠٠.٣٤٨	١٠١.١٢٨	Hayamol – injection

\* كل قيمة هي معدل لخمس قراءات.

\*\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات.



استعمل اختبار  $F$  و  $t$  للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية (جدول ٣-١٥) وباستعمال المعادلات المذكورة في الفقرة (8.A.3.2) اذ وجد من اختبار  $F$  ان قيمة  $F$  التجريبية (١.٠٥٣٦) اقل من قيمة  $F$  الجدولية (٤.٠٣٣) عند مستوى ثقة ٩٥% وعند  $9 = 1 - n$  من درجات الحرية. وكذلك وجد من اختبار  $t$  ان قيمة  $t$  التجريبية (٠.٧٦١٤) اقل من قيمة  $t$  الجدولية (٢.١٠١) عند مستوى ثقة ٩٥% وعند  $18 = 2 - n_2 + n_1$  من درجات الحرية. أكدت نتائج اختباري  $F$ ,  $t$  انه لا يوجد فرق معنوي واضح بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية.



جدول (٣- ١٥) تطبيق اختباري t , F للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الطريقة القياسية		الطريقة المقترحة		المستحضرات الصيدلانية
التغاير $(x_i - \bar{x})_2^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_2$	التغاير $(x_i - \bar{x})_1^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_1$	
0.028	100.000	0.010	100.140	Pure Paracetamol
0.294	99.627	1.457	101.447	Paracetamol tablets
0.0005	100.192	0.394	99.612	Paracetamol tablets
0.368	100.777	0.020	100.097	Algesic tablets
0.413	100.813	0.268	100.758	Emidol tablets
1.421	98.978	0.431	99.583	Colden tablets
0.028	100.000	0.273	99.718	Kanagesic tablets
0.028	100.000	0.128	99.882	Panadol tablets
0.0003	100.186	0.330	100.815	Ultramol Suppositories
0.917	101.128	0.012	100.348	Hayamol – injections
$S(x_i - \bar{x})_2^2 = 3.502$	$(\bar{x}_i)_2 = 100.1701$	$S(x_i - \bar{x})_1^2 = 3.324$	$(\bar{x}_i)_1 = 100.240$	



### B.3.3 التقدير الطيفي للباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية من خلال تفاعل الازدواج التاكسدي مع كاشف ٤ - امينو انتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم وبتقنية الحقن الجرياني

بعد تحديد الظروف الفضلى لتفاعل الازدواج التاكسدي للباراسيتامول مع ٤ - امينو انتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم بوصفها عاملاً مؤكسداً في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم بالطريقة الطيفية التقليدية (نظام الدفعة) . تمت اتمة التفاعل بتقنية الحقن الجرياني المذكورة .

ولدراسة أفضل الظروف العملية وللحصول على طريقة طيفية مؤتمتة وسريعة لتقدير الباراسيتامول . تمت دراسة المتغيرات الكيميائية والفيزيائية المؤثرة في التفاعل . استخدمت في البداية الظروف التجريبية المبينة في الجدول (٣-١٦) ، و تم اجراء التجارب اللاحقة باستعمال ٥٠0 مايكروغرام . مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول النقي ، وقيست الامتصاصية عند طول موجي ٤٦١ نانومتراً .

جدول (٣-١٦) الظروف التجريبية المستعملة في بداية العمل البحثي

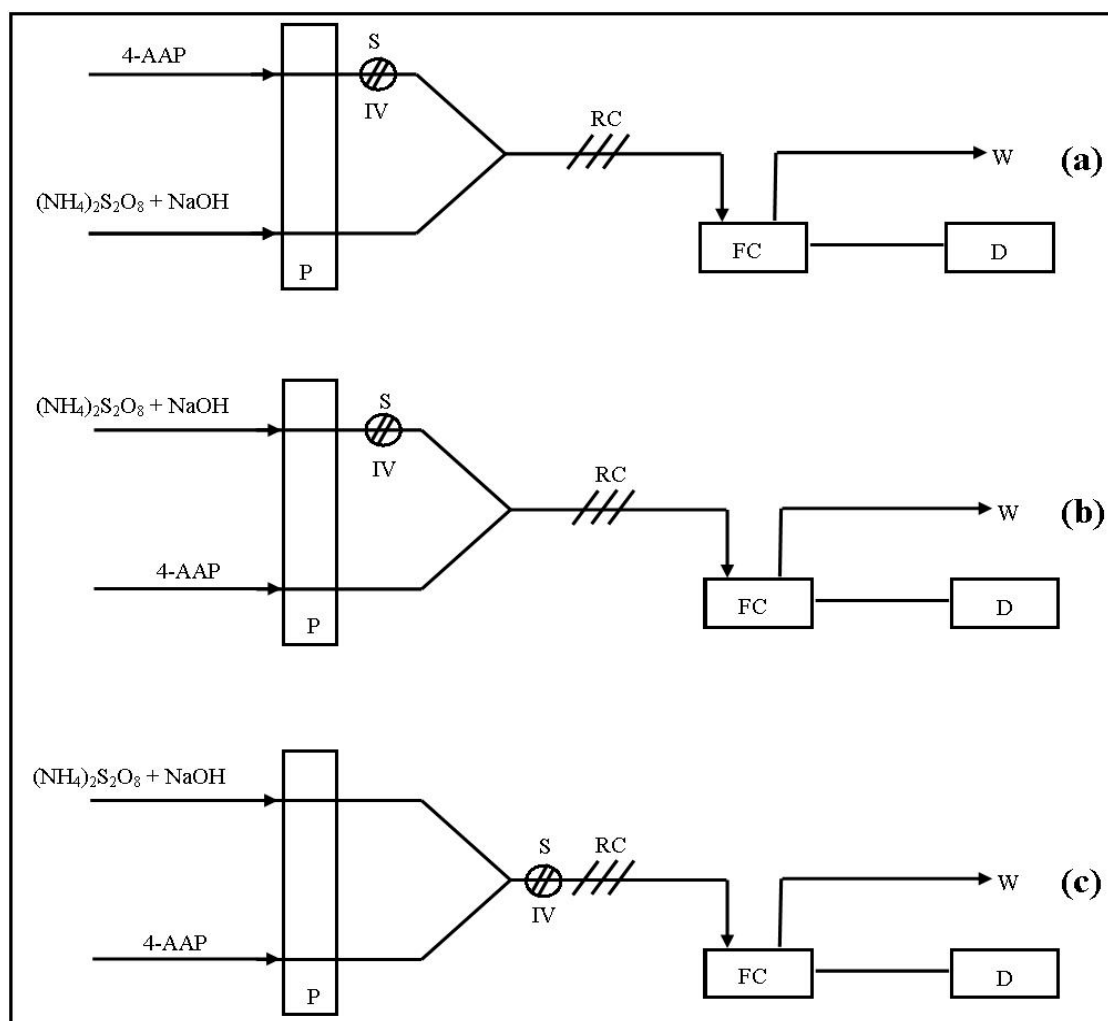
القيمة	المتغير
$5 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز ٤ - امينوانتي بايرين
$1 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز بيركبريتات الامونيوم
$5 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز هيدروكسيد الصوديوم
1.5 مل . دقيقة <sup>-١</sup>	سرعة الجريان الكلية
200 سم	طول ملف التفاعل
١٥٠ مايكروليتر.	حجم الانموذج المحقن

### 1.B.3.3 اختيار الوحدة المتشعبة . (ترتيب الاضافة)

تم اختيار الوحدة المتشعبة بالاعتماد على طبيعة التفاعل اذ رتبنا الوحدة المتشعبة بترتيبات مختلفة (شكل (٣-٦)) ، ولاحظ من النتائج المبينة في الجدول (٣-١٧) ان أعلى امتصاصية تم الحصول عليها هي باستخدام الوحدة a اذ تملئ دوارق الكواشف بمحاليل ٤ - امينوانتي بايرين ومزيج الاكسدة المتكون



من هيدروكسيد الصوديوم وبيركبريتات الامونيوم ويتم ضخها عبر الأنابيب بواسطة المضخة التمعجية ومن ثم يتم حقن إنموذج من محلول الباراسيتامول عبر صمام الحقن ليلتقي مع محلول الكاشف الناتج عند التقاء خطي الكاشف ومزيج الأكسدة عند جريانه في وصلة الإنموذج ليمتزج معهم ويبدأ التفاعل ، وعبر ملف التفاعل يتكون الناتج الملون (قبل وصوله إلى خلية القياس) ومن ثم تقاس امتصاصيته عند دخوله خلية القياس ذات المنفذ ، وعند طول موجي ٤٦١ نانومتراً في جهاز المطياف الضوئي .



الشكل (٦-٣) منظومات الحقن الجرياني المطبقة لتقدير الباراسيتامول

في الشكل :

S = العينة ، W = التصريف ، FC = خلية الجريان

D = المكشاف ، IV = صمام الحقن ، RC = ملف التفاعل ، P = المضخة التمعجية



جدول (٣-١٧) تأثير تغير الترتيبات للوحدة المتشعبة في امتصاصية الناتج المتكون

الامتصاصية *	الوحدة المتشعبة
0.246	A
٠.٢٣٠	B
٠.٠٧١	C

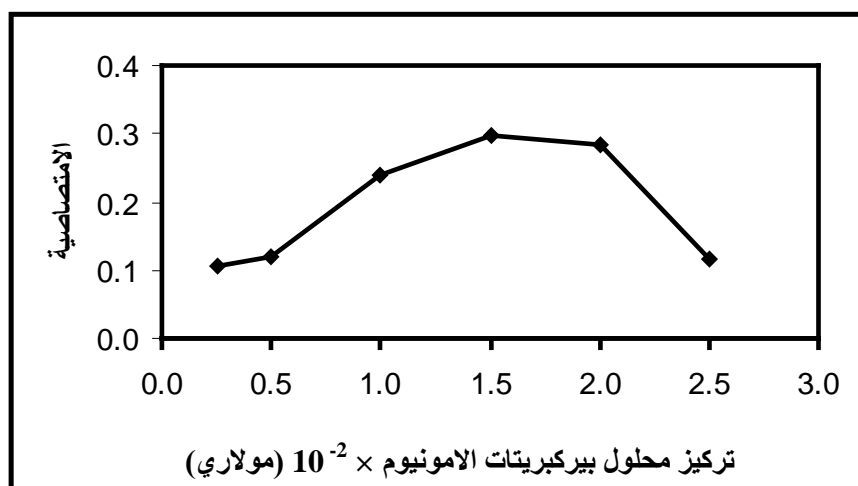
\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات .

### 2.B.3.3 دراسة المتغيرات الكيميائية

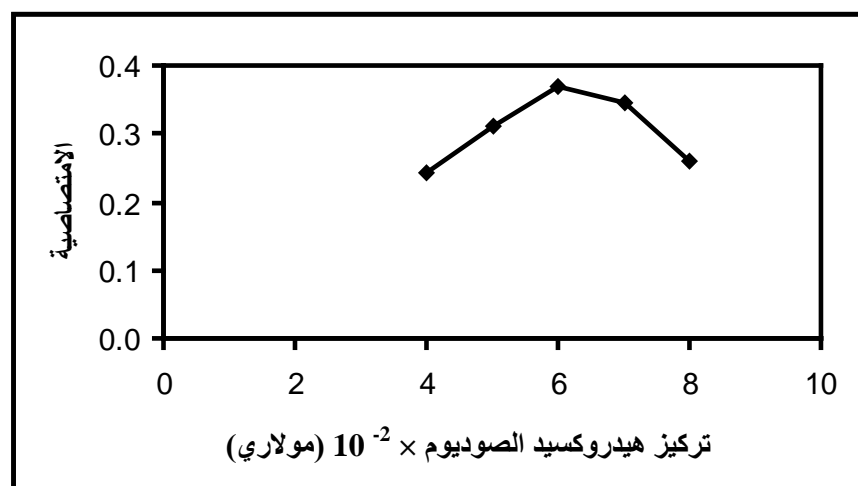
#### 1.2.B.3.3 تأثير تركيز مزيج الاكسدة

لوحظ من التجارب الطيفية ان تفاعل الازدواج التاكسدي بين الباراسيتامول و كاشف ٤ - امينوانتي بايرين يعتمد على تفاعل الاكسدة في الوسط القاعدي ؛ لذلك تم اختبار عدد من مزيجات الاكسدة المتكونة من تراكيز مختلفة من كلا المادتين (بيركبريتات الامونيوم وهيدروكسيد الصوديوم) اذ تم دراسة التركيز الافضل لكل مادة بتغيير تركيز احدهما وتثبيت الاخرى وباستخدام الظروف التجريبية المذكورة في الجدول (٣-١٦) وقد بينت النتائج (شكل ٣-٧ و ٣-٨ ) ان اعلى شدة امتصاصية يمكن الحصول عليها في مزيج يحتوي على  $10^{-3} \times 10$  مولاري بيركبريتات الامونيوم و  $10^{-2} \times 6$  مولاري هيدروكسيد الصوديوم واستعمل هذا المزيج في التجارب اللاحقة .





شكل (٣-٧) : تأثير تركيز محلول بيركبريتات الامونيوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

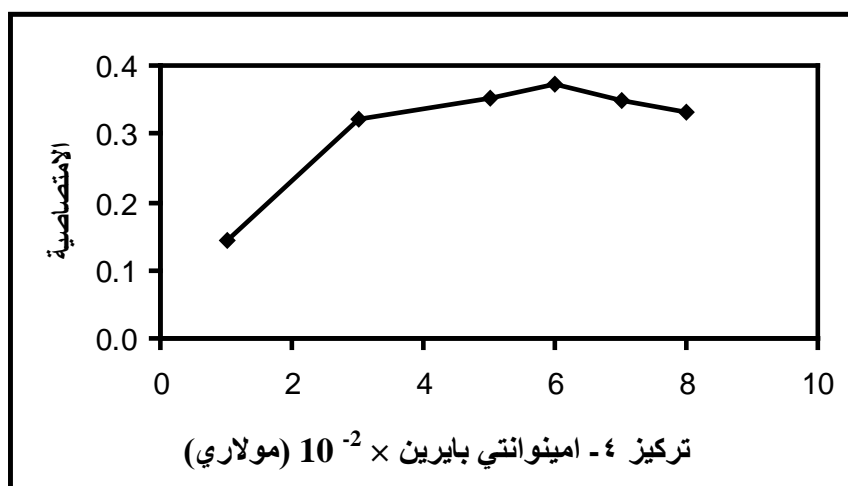


شكل (٣-٨) : تأثير تركيز محلول هيدروكسيد الصوديوم في شدة امتصاصية الناتج المتكون

### 2.2.B.3.3 تأثير تركيز كاشف ٤ - امينو انتي بايرين

تم تحضير محاليل اولية من كاشف الازدواج بتركيزات مختلفة تراوحت بين ( $1 \times 10^{-2}$  -  $8 \times 10^{-2}$  مولاري) من ٤ - امينو انتي بايرين ، وتمت دراسة تأثيرها في شدة امتصاصية الناتج المتكون ، اذ بينت النتائج التي تم التوصل إليها ان شدة الامتصاصية تزداد مع زيادة تركيز الكاشف لغاية وصولها الى تركيز  $6 \times 10^{-2}$  مولاري وتقل بعد هذا التركيز ؛ لذا تم اختيار التركيز  $6 \times 10^{-2}$  مولاري من ٤ - امينو انتي بايرين في التجارب اللاحقة .





شكل (٣-٩) تأثير تركيز محلول ٤-امينوانتي بايرين في شدة امتصاصية الناتج المتكون

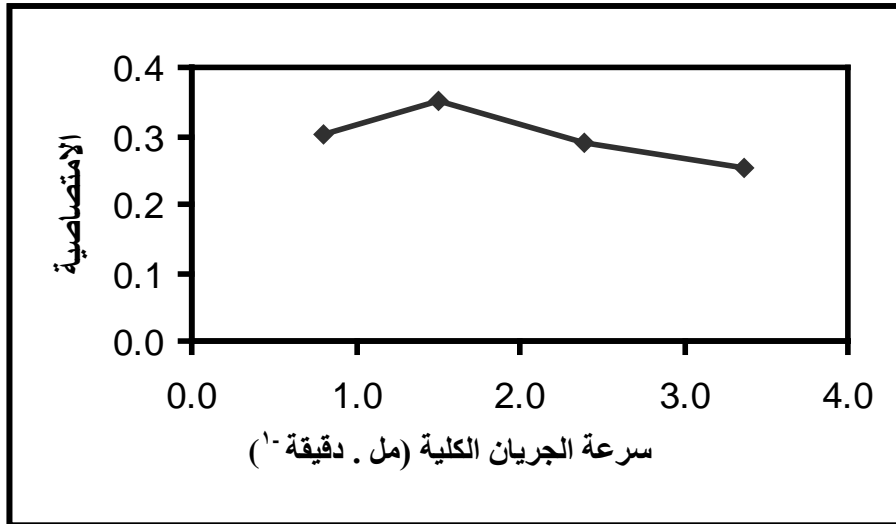
### 3.B.3.3 تثبيت الظروف الفيزيائية

استناداً إلى التجارب السابقة تم تثبيت تراكيز المواد الكيميائية الداخلة في التفاعل عند قيمها الفضلى. ونظراً لأهمية دراسة المتغيرات الفيزيائية عن طريق تأثيرها في حساسية التفاعل ومعدل النمذجة فقد تمت دراسة كل من هذه المتغيرات على حدة وكما يأتي:

### 1.3.B.3.3 تأثير سرعة الجريان الكلية

تم دراسة تأثير سرعة الجريان الكلية من استعمال سرع جريان مختلفة بمساعدة منظم سرعة المضخة التمعجية المستعملة وتراوح قيم سرع الجريان من ٠.٨ الى ٣.٣٦ مل . دقيقة<sup>-١</sup> . وبينت النتائج (شكل ٣-١٠) أن شدة الامتصاصية تزداد مع زيادة سرعة الجريان الى ان تصل إلى سرعة ١.٥ مل . دقيقة<sup>-١</sup> ، بعدها تبدأ بالانخفاض مع زيادة السرعة . عليه تم اختيار السرعة ١.٥ مل . دقيقة<sup>-١</sup> (٠.٧٥ مل . دقيقة<sup>-١</sup> لكل خط) في التجارب اللاحقة كونها تعطي أفضل امتصاصية .

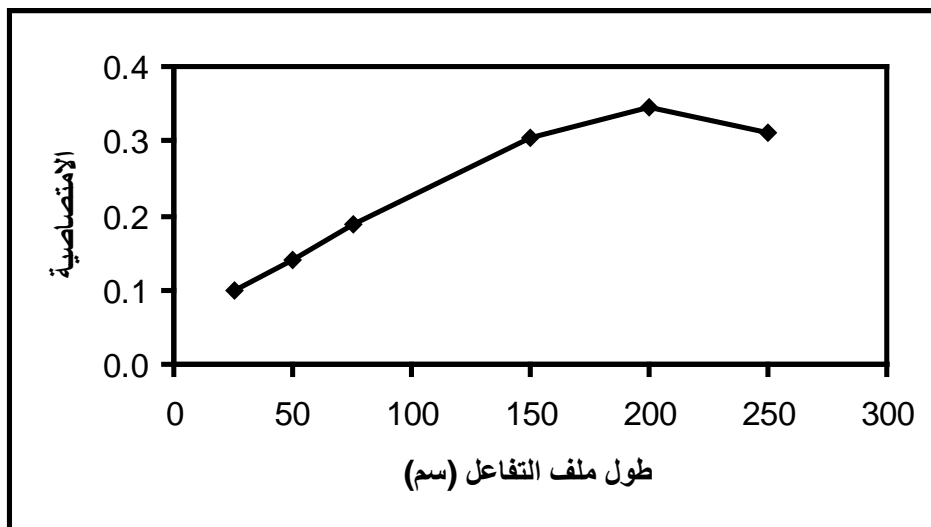




شكل (٣-١٠) تأثير سرعة الجريان الكلية في شدة امتصاصية الناتج المتكون

### 2.3.B.3.3 تأثير طول ملف التفاعل

تم دراسة تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج الملون باستخدام ملفات تفاعل بأطوال مختلفة تراوحت بين (٢٥-٢٥٠) سم. بينت النتائج (شكل ٣-١١) أن طول ملف التفاعل ٢٠٠ سم أعطى أعلى امتصاصية واستعمل في التجارب اللاحقة .

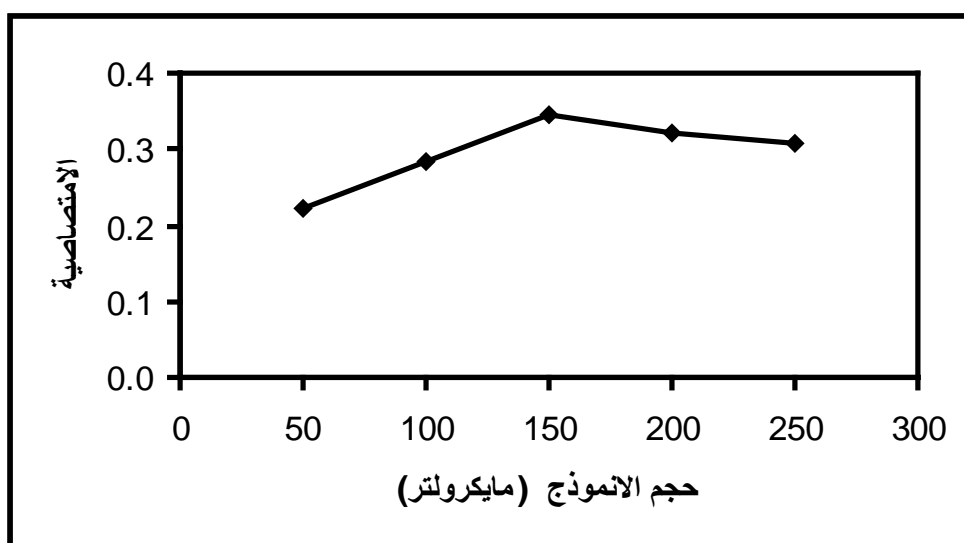


شكل (٣-١١) تأثير طول ملف التفاعل في شدة امتصاصية الناتج المتكون



## 3.3.B.3.3 تأثير حجم الإنموذج المحقن

تم دراسة تأثير حجم الإنموذج المحقن في شدة امتصاصية الناتج المتكون وباستخدام وصلات حجمية مختلفة لإنموذج الباراسيتامول تراوحت قيمها بين (٥٠-٢٥٠) مايكرو لتر . وذلك بعد تثبيت المتغيرات الفيزيائية والكيميائية الأخرى جميعها. ولوحظ من الشكل (٣-١٢) أن شدة الامتصاصية تزداد مع زيادة حجم الانموذج المحقن الممثل بوصلة الانموذج لحين الوصول إلى الحجم ١٥٠ مايكرو لتر بعدها تقل الامتصاصية . لذا تم اختيار حجم الانموذج المحقن ١٥٠ مايكرو لتر في التجارب اللاحقة.



شكل (٣-١٢) تأثير حجم الانموذج المحقن في شدة امتصاصية الناتج المتكون

## 4.B.3.3 حساب التشتت للمقطع الملون

تم حساب نسبة التشتت لمقطع انموذج الباراسيتامول وذلك عن طريق امرار مزيج لمحلولي ٤ - امينوانتي بايرين ( $6 \times 10^{-2}$  مولاري) ومحلول الباراسيتامول (٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) خلال مجرى احد خطي الانبوبين ليمتزج مع مزيج محلول بيركبريتات الامونيوم ( $1.5 \times 10^{-2}$  مولاري) ومحلول هيدروكسيد الصوديوم ( $6 \times 10^{-2}$  مولاري). اذ يبدأ التفاعل ويكتمل خلال ملف التفاعل ، ويتم الحصول على امتصاصية مستمرة ( $A_0$ ) لتركيز ثابت من الباراسيتامول وكانت قيمتها ٠.٦٨٤ ، اعيدت التجربة بحقن انموذج الباراسيتامول بالتركيز نفسه المستعمل اعلاه وبحجم ١٥٠ مايكرو لتر بالطريقة الاعتيادية اذ يتم الحقن خلال المحلول الجاري الناتج من التقاء محلولي الكاشف والاكسدة ويتم الحصول على امتصاصية ( $A_{max}$ ) مقدارها ٠.٣٦٨ وهي اقل من قيمة الامتصاصية ( $A_0$ ) بسبب حدوث التشتت



الناتج من مزج مقطع الانموذج مع التيار الناقل اذ تحدث حالتى الحمل التنافذ . تم حساب مقدار التشتت باستخدام المعادلة المذكورة في الفقرة (2.3.1) وبلغ مقداره ١.٨٥٨

### 5.B.3.3 حساب معدل النمذجة

تم حساب معدل النمذجة للتفاعل بعد تثبيت ظروفه الفيزيائية والكيميائية وذلك بحساب الزمن من لحظة الحقن الى ظهور اقصى قيمة للامتصاصية لذلك التركيز. اذ وجد ان الزمن اللازم لظهور هذه الامتصاصية هو ١٨٠ ثانية ؛ وبذلك يكون معدل النمذجة هو ٢٠ نموذجاً في الساعة.

ويمكن تلخيص القيم العظمى للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية المستحصلة التي استخدمت لاحقاً كما مبين في الجدول (٣-١٨):

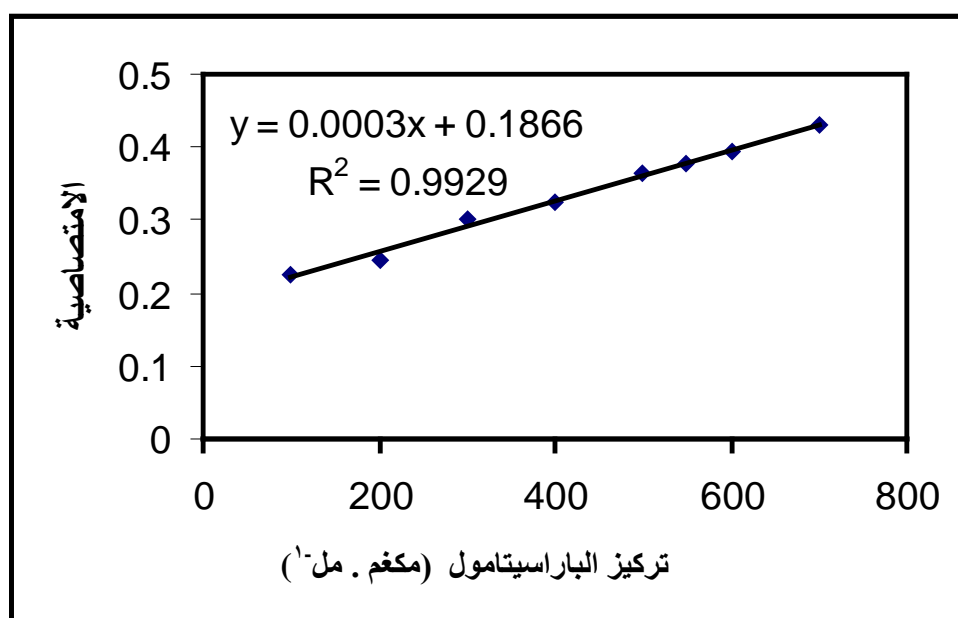
جدول (٣- ١٨) ملخص القيم الفضلى المستحصلة للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية

القيمة	المتغير
$6 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز ٤- امينوانتي بايرين
$1.5 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز بيركبريتات الامونيوم
$6 \times 10^{-2}$ مولاري	تركيز هيدروكسيد الصوديوم
١.٥ مل . دقيقة <sup>-١</sup>	سرعة الجريان الكلية
٢٠٠ سم	طول ملف التفاعل
١٥٠ مايكرو لتر.	حجم الانموذج المحقن



## 6.B.3.3 طريقة العمل والمنحني القياسي

استعملت الظروف والمتغيرات الفضلى المبينة في الجدول (٣-١٨) لتحضير منحني المعايرة لتقدير الباراسيتامول بواسطة تفاعل الازدواج التأكسدي مع كاشف ٤-امينو انتي بايرين ( $6 \times 10^{-2}$  مولاري) باستعمال بيركبريتات الامونيوم ( $1.5 \times 10^{-2}$  مولاري) عاملاً مؤكسداً وبوجود هيدروكسيد الصوديوم ( $6 \times 10^{-2}$  مولاري) بوصفه وسطاً قاعدياً باستعمال منظومة الحقن الجرياني شكل (٣-٦) حضرت سلسلة من محاليل الباراسيتامول تراوحت تراكيزها بين ١٠٠-٧٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>. وتم حقنها عبر صمام الحقن وبحجم ١٥٠ مايكرو لتر ، وقيست الامتصاصية لكل تركيز عند طول موجي ٤٦١ نانومتراً. رسم المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول (شكل ٣-١٣) ، ووجد ان مدى التركيز الذي يطيع قانون بير هو (١٠٠ - ٧٠٠) مكغم.مل<sup>-١</sup>.



شكل (٣-١٣) المنحني القياسي لتقدير الباراسيتامول

## 7.B.3.3 دقة وتوافق الطريقة المقترحة

فحصت دقة وتوافق الطريقة من الاسترداد المئوي والانحراف القياسي النسبي المئوي اذ حقنت ثلاثة تراكيز مختلفة (٢٠٠ و ٥٠٠ و ٧٠٠) مكغم.مل<sup>-١</sup> من الباراسيتامول ، وقيست الامتصاصية لاربعة قراءات متتالية ولكل تركيز ، وثبتت النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام المعادلات المذكورة آنفاً (فقرة (4.A.3.2)) في الجدول (٣-١٩) والتي تشير الى ان الطريقة ذات دقة وتوافق عاليين .



جدول (٣-١٩) دقة وتوافق الطريقة المقترحة

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم.مل <sup>-١</sup> )	
			المستحصل*	المضاف
٠.٦٥٨٠	١٠١.٦٣٩	١.٦٣٩	٢٠٣.٢٧٨	٢٠٠.٠٠٠
٠.٥٠٤١	٩٩.٤٥٠	- 0.549	٤٩٧.٢٥٢	٥٠٠.٠٠٠
٠.٣٠٠٦	٩٩.٧٦٧	- 0.232	٦٩٨.٣٧٢	٧٠٠.٠٠٠

\* كل قيمة هي معدل لأربع قراءات

## 8.B.3.3 تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

تم تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بشكل اقراص وتحاميل وحقن ؛ اذ تم تحضير محاليل الاقراص والتحاميل والحقن كما مبين في الفقرة (٥.٢.٢) ، وتم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الباراسيتامول على المستحضرات الصيدلانية المختلفة اذ تم تحضير تراكيزين (٢٥٠ ، ٥٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup>) من الباراسيتامول لكل مستحضر . وبطريقة العمل نفسها المثبتة تحت المنحني القياسي التي ذكرت آنفاً . وادرجت النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول (٣-٢٠) التي تبين امكانية تطبيق الطريقة المؤتمتة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية.



جدول (٣-٢٠) تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية

الانحراف القياسي النسبي المئوي	الاسترداد المئوي	الخطأ النسبي المئوي	تركيز الباراسيتامول (مكغم.مل <sup>-١</sup> )		المستحضرات الصيدلانية
			المأخوذ	المستحصل*	
٠.٥٤٤	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	٢٥٠.٠٠٠	٢٥٠	Paracetamol tablets
٠.٤٧٨	١٠١.٩٧١	١.٩٧١	٥٠٩.٨٥٩	٥٠٠	
٠.٤٧٤٤	٩٩.٣٣٣	- 0.666	٢٤٨.٣٣٣	٢٥٠	Paracetamol tablets
٠.٦٧٢١	١٠١.٦٨٠	1.680	٥٠٨.٤٠٣	٥٠٠	
٠.٧٠٧٨	٩٨.٠٠٠	- 2.000	٢٤٥.٠٠٠	٢٥٠	Algesic tablets
٠.٣٨٢١	١٠٣.٦٤١	3.641	٥١٨.٢٠٧	٥٠٠	
٠.٤٣١٤	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	٢٥٠.٠٠٠	٢٥٠	Emidol tablets
١.٤٨٢٠	١٠٠.٠٠٠	٠.٠٠٠	٥٠٠.٠٠٠	٥٠٠	
٠.٨٤١٤	٩٩.٦٦٦	- 0.333	٢٤٩.١٦٦	٢٥٠	Coldin tablets
١.٤٠٤٤	٩٩.١٦٤	- 0.835	٤٩٥.٨٢١	٥٠٠	
١.١٧٩٤	١٠٠.٦٦٨	٠.٦٦٨	٢٥١.٦٧٢	٢٥٠	Kanagesic tablets
١.٢٩٨٨	٩٩.٤٤١	- 0.558	٤٩٧.٢٠٦	٥٠٠	
٠.٥١٥٨	٩٩.٣٢٨	- 0.671	٢٤٨.٣٢٢	٢٥٠	Panatol tablets
١.٠٩٠٨	٩٨.٣١٩	- 1.680	٤٩١.٥٩٦	٥٠٠	
٠.٧٢٤٨	١٠٠.٣٣٦	٠.٣٣٦	٢٥٠.٨٤١	٢٥٠	Ultramol Supp.
١.٤٢٥٧	١٠٠.٥٦٣	٠.٥٦٣	٥٠٢.٨١٦	٥٠٠	
٠.٢٧٥٦	١٠٠.٣٣٨	٠.٣٣٨	٢٥٠.٨٤٧	٢٥٠	Hayamol – injection
١.٨٧١٥	١٠٠.٨٤٥	٠.٨٤٥	٥٠٤.٢٢٥	٥٠٠	

\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات .



## 9.B.3.3 تقويم نتائج الطريقة المقترحة

لاختبار مدى جودة الطريقة المقترحة ونجاحها تم مقارنة نتائج تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المقترحة مع نتائج تقديره بالطريقة القياسية المعتمدة (دستور الأدوية البريطاني)، وكما مبين في الجدول (٣-٢١).

جدول (٣- ٢١) مقارنة الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الاسترداد المئوي*		المستحضرات الصيدلانية
الطريقة القياسية	الطريقة المقترحة	
١٠٠.٠٠	100.285	Pure Paracetamol
٩٩.٦٢٧	١٠٠.٩٨٦	Paracetamol tablets
١٠٠.١٩٢	١٠٠.٥٠٧	Paracetamol tablets
١٠٠.٧٧٧	١٠٠.٨٢١	Algesic tablets
١٠٠.٨١٣	١٠٠.٠٠٠	Emidol tablets
٩٨.٩٧٨	٩٩.٤١٥	Colden tablets
١٠٠.٠٠	١٠٠.٠٥٥	Kanagesic tablets
١٠٠.٠٠	٩٨.٨٢٤	Panadol tablets
١٠٠.١٨٦	١٠٠.٤٤٩	Ultramol Suppositories
١٠١.١٢٨	١٠٠.٥٩٢	Hayamol injections.

\* كل قيمة هي معدل لاربعة قراءات.



استعمل اختبار  $F$  و  $t$  للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية (الجدول ٣-٢٢) وباستخدام المعادلات المذكورة في فقرة (8.A.3.2). وجد من اختبار  $F$  ان قيمة  $F$  التجريبية التي تساوي (١.١١٠٧) اقل من قيمة  $F$  الجدولية (٤.٠٣٣) عند مستوى ثقة ٩٥ % وعند  $n = 9$  من درجات الحرية. وكذلك وجد من اختبار  $t$  ان قيمة  $t$  التجريبية التي تساوي 0.2437 اقل من قيمة  $t$  الجدولية (٢.١٠١) عند مستوى ثقة ٩٥ % ، وعند  $18 = 2 - n_2 + n_1$  من درجات الحرية أكدت نتائج اختباري  $F$  ,  $t$  انه لا يوجد فرق معنوي بين دقة ومصادقية الطريقتين .

جدول (٣- ٢٢) تطبيق اختباري  $t$  ,  $F$  للمقارنة بين دقة ومصادقية الطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية

الطريقة المقترحة		الطريقة القياسية		المستحضرات الصيدلانية
الاسترداد المئوي $(x_i)_1$	$(x_i - \bar{x})_1^2$	الاسترداد المئوي $(x_i)_2$	$(x_i - \bar{x})_2^2$	
١٠٠.٢٨٥	0.008	100.000	0.028	Pure Paracetamol
100.986	0.628	99.627	0.294	Paracetamol tablets
100.507	0.098	100.192	0.0005	Paracetamol tablets
100.821	0.394	100.777	0.368	Algesic tablets
100.000	0.037	100.813	0.413	Emidol tablets
99.415	0.605	98.978	1.421	Colden tablets
100.055	0.019	100.000	0.028	Kanagesic tablets
98.824	1.874	100.000	0.028	Panatul tablets
100.449	0.065	100.186	0.0003	Ultramol Suppositories
100.592	0.159	101.128	0.917	Hayamol – injections
$(\bar{x}_i)_1 = 100.193$	$S(x_i - \bar{x})_1^2 = 3.891$	$(\bar{x}_i)_2 = 100.170$	$S(x_i - \bar{x})_2^2 = 3.502$	



### 10.B.3.3 مقارنة طريقة الدفعة مع طريقة الحقن الجرياني

تم تلخيص ومقارنة بعض القيم التحليلية المستحصلة من كلا الطريقتين وكما ملاحظ في الجدول (23-3) ادناه ، فقد اكدت نتائج طريقة الدفعة فوائد عديدة ومنها الحساسية العالية والدقة والتوافقية الجيدتين ، في حين تقدم طريقة الحقن الجرياني اضافة للدقة والتوافقية مدى خطية واسع وسرعة نمذجة اكبر فيما نجحت الطريقتان في تقدير الباراسيتامول في المستحضرات الصيدلانية .

جدول (٢٣-٣) مقارنة القيم التحليلية المستحصلة للطريقتين المطورتين لتقدير الباراسيتامول

المعطيات التحليلية	طريقة الدفعة	طريقة الحقن الجرياني
معادلة الخط المستقيم	$y = 0.0495 x + 0.0436$	$y = 0.0003 x + 0.1866$
مدى الخطية (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	16 – 2	700 – 100
مربع معامل الارتباط ( $R^2$ )	0.9957	0.9929
الانحراف القياسي النسبي المئوي	0.7001	0.4875
معدل الاسترداد المئوي	100.140	100.285
معدل النمذجة لكل ساعة	1.2	20



## 1-4 الاستنتاجات

تم في هذه الرسالة تطوير طريقتان تحليليتان لتقدير الباراسيتامول بصورته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية تضمنت نوعين من التفاعلات هما تفاعلات الازوتة والازدواج وتفاعلات الازدواج التاكسدي بين الباراسيتامول وعدد من الكواشف العضوية في الوسط القاعدي وبتقنيتي المطيافية الضوئية والتحليل بالحقن الجرياني .

تضمنت الطريقة الاولى استعمال تفاعلات الازوتة والازدواج في تقدير الباراسيتامول وذلك بازدواج الباراسيتامول مع كاشف بارا- نايتروانلين المؤزوت في الوسط القاعدي ، اذ تتكون صبغة أزو حمراء ذائبة لها اقصى امتصاصية عند طول موجي ٥٢٨ نانومتراً . اذ يتم متابعة التفاعل طيفياً (نظام الدفعة التقليدي) وطريقة الحقن الجرياني وكان مدى الخطية للتقنيتين بين ٠.٥ - ٢٠ و ١ - ١٥٠ مكغم.مل<sup>-1</sup> على التوالي . وقد تميزت الطريقة بالبساطة والدقة والتوافقية ، اذ بلغ معدل الاسترداد المئوي ٩٩.٣٨٦ و ١٠١.٤٧٦ % للطريقتين على التوالي . اما قيمة الانحراف القياسي النسبي المئوي فكانت ١.٩٦٣ و ١.٠٤٥ للطريقتين على التوالي . كذلك امكن الحصول على معدل نمذجة جيد جداً مقداره ١٧٣ نموذج بالساعة بواسطة تقنية الحقن الجرياني .

اما الطريقة الثانية فقد تضمنت تفاعل الازدواج التاكسدي بين الباراسيتامول وكاشف ٤-امينو انتي بايرين بوجود بيركبريتات الامونيوم كعامل مؤكسد وهيدروكسيد الصوديوم كوسط للتفاعل اذ يتكون ناتج برتقالي محمر ذائب يظهر اقصى امتصاصية عند ٤٦١ نانومتراً . كما تم دراسة هذا التفاعل بتقنيتي المطيافية الضوئية التقليدية (طريقة الدفعة) وطريقة الحقن الجرياني وقد بلغ مدى الخطية بين ٢ - ١٦ و ١٠٠ - ٧٠٠ مكغم.مل<sup>-1</sup> . واعطت الطريقة اضافةً للحساسية العالية (معامل الامتصاص المولاري لطريقة الدفعة ٧.٤٨٢٩ × ١٠<sup>٣</sup> لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup>) دقة وتوافقية عاليتين اذ بلغ معدل الاسترداد المئوي ١٠٠.١٤٠ و ١٠٠.٢٨٥ ومقدار الانحراف القياسي النسبي المئوي ٠.٧٠٠١ و ٠.٤٨٧ للطريقتين على التوالي.

تميزت الطرائق الطيفية المقترحة بكونها طرائق مباشرة اضافةً لإستقرارية الناتج المتكون لمدة لا تقل عن ١٢٠ دقيقة وهذه مدة كافية لإجراء عدة قياسات تحليلية كما تميزت بالبساطة بالمقارنة مع طرائق اخرى تحتاج الى ظروف خاصة كالسيطرة على الاس الهيدروجيني للمحلول<sup>(43)</sup> او السيطرة على درجات الحرارة<sup>(46)</sup> او الاستخلاص<sup>(49)</sup> اذ جرت جميع التفاعلات في درجة حرارة المختبر . كما تميزت بحساسية عالية فقد بلغ معامل الامتصاص المولاري ٢.٧٦٦ × ١٠<sup>٣</sup> و ٧.٤٨٢٩ × ١٠<sup>٣</sup> لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> للطريقة الاولى والثانية على التوالي . وقد تم تقويم الطريقتين الطيفيتين من خلال



استخدام اختباري  $t$  و  $F$  وقورنت نتائج الاسترداد المئوي لكل من الطريقتين مع نتائج الطريقة القياسية (دستور الادوية البريطاني) لتقدير الباراسيتامول ووجد ان كلاً من الطريقتين متشابهتين مع الطريقة القياسية .

اما طرائق الحقن الجرياني وهي طرائق مؤتمتة للطرائق الطيفية المدروسة فقد تميزت بدقة وتكرارية عاليتين كما تميزت بمعدل نمذجة كبير ١٧٣ و ٢٠ عينة بالساعة للطريقتين على التوالي . اضافة لمديات الخطية بين ١ - ١٥٠ و ١٠٠ - ٧٠٠ مكغم.مل<sup>-١</sup> للطريقتين على التوالي . وقد تم تقويم طريقتي الحقن الجرياني من خلال اختباري  $t$  و  $F$  وقورن الاسترداد المئوي لكل من الطريقتين مع نتائج الطريقة القياسية لتقدير الباراسيتامول بصورته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية ووجد ان كلاً من الطريقتين لا تختلف معنوياً مع الطريقة القياسية من حيث الدقة والمصادقية .

#### 2.4 مقارنة الطرائق المقترحة

تم مقارنة الطرائق الطيفية التقليدية والمقترحة لتقدير الباراسيتامول مع بعضها البعض اذ تم مقارنة الطريقتين المعتمدتين على تفاعلات الازوتة والازدواج والاخرى المعتمدة على تفاعل الازدواج التاكسدي وتبين المقارنة من خلال جدول ٤-١ ان الطريقة الطيفية المعتمدة على ازدواج الباراسيتامول مع كاشف ٤-امينو انتي بايرين قد اعطت حساسية عالية ودقة وتوافق جيدين ومدى خطية جيد . ولقد تم مقارنة الطريقتين الطيفيتين مع عدد من الطرائق الطيفية المستعملة لتقدير الباراسيتامول في الادبيات اذ اوضحت المقارنة (جدول ٤ - ٢ و ٤ - ٣) ان الطرائق الجديدة المقترحة مباشرة وسريعة وذات خطية جيدة بالاضافة لكونها ذات دقة وتوافق عاليتين كما انها لا تحتاج الى الاستخلاص او السيطرة على الاس الهيدروجيني للمحلول وعلى درجة حرارة اذ تجري بدرجة حرارة الغرفة .



الجدول (٤-١) مقارنة الطرائق الطيفية التقليدية المقترحة لتقدير الباراسيتامول

طريقة الدفعة		الطريقة التحليلية
٤- امينو انتي بايرين + $\text{NaOH} + (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	بارا- نايتروانلين المؤزوت + $\text{Na}_2\text{CO}_3$	المتغيرات التحليلية
٤٦١	٥٢٨	الطول الموجي (نم)
١٦ - ٢	٢٠ - ٠.٥	مدى الخطية (مكغم . مل <sup>-١</sup> )
$١٠.٣ \times ٧.٤٨٢٩$	$١٠.٣ \times ٢.٧٦٦$	معامل الامتصاص المولاري (لتر. مول <sup>-١</sup> . سم <sup>-١</sup> )
٠.٧٠٠	١.٩٦٣	الانحراف القياسي النسبي المئوي
١٠٠.١٤٠	٩٩.٣٨٦	معدل الاسترداد المئوي
0.139	٠.٤٢٥	حد الكشف (مكغم . مل <sup>-١</sup> )

جدول (٤-٢) مقارنة نتائج الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق الأخرى المعتمدة على تفاعلات الازوتة والازدواج

المصدر	المدى الخطي للتركيز (مكغم.مل <sup>-١</sup> )	الطول الموجي (نم)	نوع الكاشف المؤزوت المستعمل
٣٦	١.٥ - ٠.٥	٥٢٠	٢- نايتروانلين
٤١	٥٠ - ١٠	٤٧٥	البنزوكائين
٥٤	٢ - ٠.٣	٤٣٢	سلفاستيتاميد الصوديوم
الطريقة المقترحة	٢٠ - ٠.٥	٥٢٨	بارا- نايتروانلين



جدول (٤-٣) مقارنة نتائج الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق الأخرى المعتمدة على تفاعلات الازدواج التاكسدي

الكاشف	نوع التفاعل	الطول الموجي (نم)	المدى الخطي للتركيز (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	الانحراف القياسي النسبي المئوي	المصدر
الفينول	تفاعل غير مباشر يتضمن التحلل المائي للدواء في الوسط الحامضي	٦٢٠	٦٠ الى	٤.٠١	٣٨
٤- نايترورزو انتي بايرين	تفاعل غير مباشر يتضمن التحلل المائي للدواء في الوسط القاعدي	٥١٥	$(١ - ٠.٢) \times ١٠.٣$	-----	٤٤
هيدروكسيد بروميثازين	تفاعل مباشر باستعمال $\text{OCI}^-$ كعامل مؤكسد	٥٩٠	٦.٤ - ٠.٤	١.٦١	٥٣
الريسورسينول	تفاعل غير مباشر يتضمن التحلل الانزيمي للدواء	٥٥٠	١٠٠ - ٢	٣.٣٥	٥٧
اورثو كريسول	تفاعل غير مباشر يتضمن التحلل المائي القاعدي للدواء	٦٢٠	٢٠ - ٠.٦	٢.٤	٦١
اورثو كريسول	تفاعل غير مباشر يتضمن التحلل المائي للدواء في الوسط الحامضي باستعمال $\text{NaIO}_4$ كعامل مؤكسد	٦٠٩	١٨ - ٠.٣	١.٥ - ٠.٢١	٦٥
اورثو كريسول	تفاعل مباشر باستعمال $\text{NaIO}_4$ كعامل مؤكسد	٦١٢	٤٤ - ٢	٠.٧٨ - ٠.٢٧	٦٦
٤- امينو انتي بايرين	تفاعل مباشر باستعمال $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ كعامل مؤكسد	٤٦١	١٦ - ٢	٠.٧٠٠١	الطريقة المقترحة



وبعد ذلك تم اتمتة الطرائق الطيفية المقترحة باستعمال تقنية الحقن الجرياني لما تتميز به هذه التقنية من سرعة وبساطة وقلة كلفة وحساسية جيدة ومدى خطية واسع اضافة لمعدل النمذجة الكبير وبزمن قصير مقارنة بالطرائق التقليدية . فضلاً عن كون هذه الطريقة ذات تطابقية وتكرارية عاليتين. تم مقارنة طرائق التحليل بالحقن الجرياني المقترحة بعضها مع بعض (جدول ٤-٤) .

الجدول (٤-٤) مقارنة طرائق التحليل بالحقن الجرياني المقترحة ضمن الرسالة

طريقة الحقن الجرياني		الطريقة التحليلية
٤- امينو انتي بايرين + $\text{NaOH} + (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	بارا- نايترو انلين المؤزوت + $\text{Na}_2\text{CO}_3$	المتغيرات التحليلية
٤٦١	٥٢٨	الطول الموجي (نم)
٧٠٠ - ١٠٠	١٥٠ - ١	مدى الخطية (مكغم . مل <sup>-١</sup> )
$y = 0.0003 x + 0.1866$	$y = 0.0019 x + 0.1012$	معادلة الخط المستقيم
١٠٠.٢٨٥	١٠١.٤٧٦	معدل الاسترداد المئوي
٠.٤٨٧	١.٩٦٣	الانحراف القياسي النسبي المئوي

وقد تم مقارنة النتائج التي تم الحصول عليها من الطريقتين المقترحتين مع نتائج عدد من الطرائق المستعملة لتقدير الباراسيتامول باستعمال تقنية FIA وكما موضح في الجدول (٤-٥) .



جدول (٤-٥) مقارنة نتائج الطرائق المؤتممة المقترحة لتقدير الباراسيتامول مع نتائج عدد من الطرائق

الآخري المعتمدة على استعمال تقنية FIA

نوع الكاشف المستعمل	العامل المؤكسد	نوع التفاعل	الطول الموجي (نم)	المدى الخطي للتركيز (مكغم . مل <sup>-١</sup> )	% RSD	معدل النمذجة (نموذج . ساعة <sup>-١</sup> )	المصدر
محلول معقد (10,1) - فينانثرولين - (III) Fe	-----	مباشر - تفاعل اكسدة واختزال	٥١٠	- ٠.٢٥ ٢٥	٢.٦	٦٠	٥٠
الفينول	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	مباشر - تفاعل ازدواج تاكسدي	٦٣٠	- ٠.٢٠ ٢٠	٠.٦	٤٢	٥٢
٨- هيدروكسي كوينولين	KIO <sub>4</sub>	غير مباشر - تحلل مائي للدواء في الوسط القاعدي . تفاعل ازدواج تاكسدي .	٦٠٨	- ١.٦ ٤.٧	- ٠.٨ ٤.٠	٧٠	٥٥
ساليسلالات الصوديوم	NaOCl	مباشر - تفاعل ازدواج تاكسدي	٦٤٠	١٠٠ - ١	اقل من ١.٠	٨٠	٦٢
٤- نايترو انلين المؤزوت	-----	مباشر - تفاعل ازوتة وازدواج	٥٢٨	١٥٠ - ١	١.٩٦٣	١٧٣	الطريقة المقترحة (1)
٤- امينو انتي بايرين	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	مباشر - تفاعل ازدواج تاكسدي	٤٦١	- ١٠٠ ٧٠٠	٠.٤٨٧	٢٠	الطريقة المقترحة (2)



## الاعمال المستقبلية

١. تطبيق الطرائق المطورة في هذه الرسالة على نماذج الدم والادرار .
٢. اتمتة العديد من الطرائق التحليلية المستعملة لتقدير الباراسيتامول بوساطة تقنية الحقن الجرياني للحصول على حساسية ودقة وسرعة عالية في التحليل .
٣. امكانية استعمال الكواشف العضوية واللاعضوية المستعملة في هذه الرسالة لتقدير ادوية اخرى تحتوي مجاميع فينولية او امينية .
٤. امكانية استحداث تفاعلات جديدة لتقدير الباراسيتامول بتقنية الحقن الجرياني.
٥. امكانية دراسة حركات التفاعلات المدروسة بطريقة توقف – جريان وحساب معدلات سرع هذه التفاعلات .



## المصادر :-

- 1- W. C. Bowman , M. J. Rand , “ Text book of Pharmacology ” , 2nd Ed., Blackwell Scientific Publication , London , 1990 .
- 2- “ Oxford Medical Dictionary ”, Market House Book Ltd. , London , 2002 .
- 3- “ Analgesics ”, [http:// www.en.wikipedia.org/wiki/Analgesics](http://www.en.wikipedia.org/wiki/Analgesics).
- 4- M. Negwer , H. G. Scharnow , “ Organic – Chemistry Drugs and their Synonyms” , 8th Ed. , Vol. 1 , Wiley – VCH , New York , 2001.
- 5- K. S. Parsy , R. G. Assomull , F. Z. Khan , S.P. Kasara , “ Instant Pharmacology ”, John Willey and Sons , U.K. , 1999 .
- 6- “Paracetamol” , <http://cancerweb.ncl.ac.uk/cgi-bin/omd?query=paracetamol&action=Search>.
- 7- Martindale, “ The Extra Pharmacopoeia ” , 25th Ed., Pharmaceutical press , London , 1961 .
- 8- “ British Pharmaceutical Codex ”, Pharmaceutical press , London , 1968 .
- 9- “ Indian Pharmacopoeia ”, V.II , The controller of publication , Delhi , 1996.
- 10- N. Shane , M. Kowblansky , J. Pharma. Sci. , 57 (7) , 1968 , 1218 .
- 11- “Acetaminophen”, <http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/paracettext.html>
- 12- K. Florey , “ Analytical Profiles of Drugs Substances ”, Academic Press , London , 1974 .
- 13- “ Paracetamol ”, [http:// en.wikipedia.org/wiki/paracetamol](http://en.wikipedia.org/wiki/paracetamol).



- 14- J. Kuhlmann , J. P. Tillement , B. Vrhovac , M. M. Redenberg ,  
“ Clinical Pharmacology ” , Mc Graw – Hill , International (U.K.) Ltd. ,  
2000 .
- 15- A. Goodman – Hillman , T. Rall , A. Nier , and P. Taylor , “ The  
Pharmacology Basis of Therapeutics ”, Mc Graw – Hill , New York , 1996 .
- 16- H. P. Range , M. M. Date , “ Pharmacology ”, Churchill living stone Inc. ,  
New York , 1987 .
- 17- F. H. Meyeres , E. Jawetz , A. Gold fine , “ Review of Medical  
Pharmacology ”, LMP , Los Angelos , California , 1968 .
- 18- C. J. Van Boxtel , B. Santoso , I. R. Edward , “ Drug Benefits and Risks  
International Textbook of Clinical Pharmacology ”, John Wily and Sons ,  
Ltd. , New York , USA , 2001 .
- 19- “ Acetaminophene and Pregnancy ” , [http:// www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org).
- 20- E. K. Kastrup , “ Drug Facts and Comparisons ”, Awolters Kluwer  
Company , New York , 2002.
- 21- M. J. Mycek , R. A. Harvey , P. C. Champ , B. D. Fisher , and M. Cooper ,  
“ Lippincott's Illustrated Reviews : Pharmacology ”, Lippincott Williams &  
Wilkins , Pheladelphia , USA , 2000 .
- 22- A. A. S. Alwan , and Y. Z. Abou , “ Iraq Drug Gide ”, National broad for  
the selection of Drugs and Central information Bureau , Baghdad , 1990 .
- 23- “ Pharmacist's Drug Hand book ”, Spring house Corporation and American  
Society of Health – System Parmacists , USA , 2001 .
- 24- D. R. Laurence , P. N. Bennett , “ Clinical Pharmacology ”, 5th Ed. ,  
Churchill Living stone Inc. , New York , USA , 1980 .



- 
- 25- B. G. Katzung , “ Basic and Clinical Pharmacology ”, 8th Ed. , Mc Graw – Hill Companies , Inc. , New York , USA , 2001 .
- 26- K. Parfitt , “ Martindale : The Complete Drug Reference ”, 32nd Ed. , Pharma ceutical press , London , 1999 .
- 27- C. V. Srikanth , A. K. Chakraborti , A. K. Bachhawat , J. Microbiology , 151 , 2005 , 99 .
- 28- L. Gregory , J. S. Leeder , G. S. Wasserman , J. Clinic. Pediatrics , 39 (3) . 2000 , 133 .
- 29- G. L. Defendi , J. emedicine from Web MD , Article last update : May 15 , 2007 .
- 30- M. J. Sanders , G. Quick , K. Mckenna , “ Mosby's Paramedic Text book ”, Mosby Inc. , Missouri , USA , 2001 .
- 31- D. R. Laurence , P. N. Bennett , “ Clinical Pharmacology ”, Churchil Living stone Inc. , New York ,1992 .
- 32- C. M. Fored , E. Ejerblad , P. Lindblad , J. P. Fryzek , P. W. Dickman , M. M. Zack , The New England J. of Medicine , 345 (25) , 2001 , 1801 .
- 33- K. Hawton , C. Ware , H. Mistry , J. Hewitt , S. Kingsbury , H. Weitzel , The British J. of Psychaitry , 168 , 1998 , 43 .
- 34- R. D. Deodhar , M. R. Sharstri , R. C. Mehta , Indian J. Pharm . , 38 , 1976 , 18.
- 35- I. Tetsuo , T. Mosayoshi , L. Shu – Chi , I. Toyozo , J. hug. Chim. ,21 , 1975 , 313 ; through Anal. Abstr. , 31 (10 , 1976 , IE 29 .
- 36- N. G. Rane , H. V. Ghanhan , Indian Drugs , 19 , 1977 , 115 .



- 37- F. S. Belal , A. H. El-Sayed , A. El-Walily , H. Abdin , Analyst , 104 , 1979 . 919 .
- 38- S. F. Christopher , M. S. Joseph , Clin . Toxicol. , 15 (1) , 1979 , 67 ; through Anal. Abstr. , 39 (5) , 1980 , 5D 48 .
- 39- M. Abdel – Hady , A. El-Waliely , M. Abdel – Fattah , A. Hassan , Analyst , 104 (1240) , 1979 , 620 ; through Anal. Abstr. , 38 (2) , 1980 , 2E32 .
- 40- F. S. belal , M. Abdel-Hady , A. El-waliely , A. Hassan , J. Pharm. Sci. , 68 (6) , 1979 , 750 ; through Anal. Abstr. , 38 (1) , 1980 , 1E51 .
- 41- R. T. Sane , A. B. Amberdkar , Indian Drugs , 19 , 1981 , 115 .
- 42- K. K. Verma , A. K. Gulati , S. Palod , P. Tayagi , Analyst , 109 , 1984 , 735.
- 43- P. E. Novotny , R. C. Elser , Clin. Chim. , 30 (6) , 1984 , 884 ; through Anal. Abstr. , 47 (2) , 1985 , 2D59 .
- 44- A. S. Isa , Y. A. Beltagy , M. G. Kassam , H. G. Daabees , Talanta , 32 , 1985 , 209 .
- 45- A. A. El-Khair , S. Belal , M. El-sadek , A. El-Shanawani , Analyst , 111 , 1986 , 319 .
- 46- S. M. Sultan , I. Z. Al-Zammil , M. A. Al-Rahman , Y. Asha , Analyst , 111 , 1986 , 523 .
- 47- T. S. Al-Ghabsha , M. Q. Al-Abachi , A. K. Ahmed , Micro Chim. J. 35 , 1987 , 66 .
- 48- S. M. Sultan , Talanta , 34 (7) , 1987 , 605 ; Through Anal. Abstr. , 50 (1) , 1988 , 1E42 .



- 49- K. Lavanya , T. Baggi , Indian Drugs , 26 (8) , 1989 , 440 ; through Anal. Abstr. , 51 (9) , 1989 , 9E35 .
- 50- M. Carmona , M. Silva , D. Bendito , Anal. Chim. Acta. , 218 (2) , 1989 , 313 ; through Anal. Abstr. , 51 (9) , 1989 , 9E30 .
- 51- B. Morell , J. Pharm. and Biomed. Anal. , 7 (5) , 1989 , 577 .
- 52- J. M. Calatayud , S. S. Vives , J. Pharm. and Biomed. Anal. , 7 (10) , 1989 , 1165 .
- 53- M. Q. Al – Abachi , T. S. Al – Ghabsha , E. S. Salih , Chim. J. , 41 , 1990 , 64 .
- 54- S. G. Gesso , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 1991 .
- 55- Z. Bouhsain , S. Garrigues , A. Rubio , M. Guardia , Anal. Chim. Acta. , 330 (1) , 1996 , 59 .
- 56- K. Chowdary , R. Devalag , East Pharm. , 40 , 1997 , 151 .
- 57- J. F. Bocxlaer , K. Clauwaert , W. E. Lambert , A. P. Leenheer , Clin. Chim. , 43 (4) , 1997 , 627 .
- 58- P. Nagaraja , K. Murthy , K. Rangappa , J. Pharm. And Biomed. Anal. , 17 , 1998 , 501 .
- 59- E. Rommero , L. Rodrigues , I. Tena , C. Gogue , J. AOAC. Int. , 82 , 1999 , 937 .
- 60- M. I. H. Helaleh , T. Korenaga , E. S. M. Abu Nameh , M. A. Jamhour , Pharma. Acta – Helaetiae , 73 , 1999 , 225 .
- 61- A. Criado , S. Cardenas , M. Gallego , M. Valcarcel , Talanta , 53 (2) , 2000 , 417 .



- 62- C. A. O. Fatibello , Quim. Nova , 25 (3) , 2002 .
- 63- J. F. Staden , M. Tsanwani , Talanta , 58 (6) , 2002 , 1095 .
- 64- A. Vidal , J. G. Reyes , P. O. Barrales , A. M. Diaz , Anal. Lett. , 35 (15) , 2002 , 2433 .
- 65- M. Q. Al – Abachi , H. S. Al – Ward , Iraq J. Chim. , 29 2003 , 51 .
- 66- H. S. J. Al – Ward , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 2003 .
- 67- M. Knochen , J. Giqlio , B. Reis , J. Pharm. and biomed. Anal. , 33 (2) , 2003 , 191 .
- 68- R. Burakhan , S. Duangthong , L. Patimapornlert , N. Lenghour , S. Kasiwad , Anal. Sci. , 20 (5) , 2004 , 837 .
- 69- A. R. Zarei , A. afkhami , N. Sarlak , J. AOAC. Int. , 88 (6) , 2006 , 1695 .
- 70- A. F. Lavorante , C. K. Pires , B. F. Reis , J. Pharm. and Biomed. Anal. , 42 (4) , 2006 , 423 .
- 71- D. Deoesi , L. Gagliradi , A. Balasco , D. Tonelli , Chromatographia , 43 , 1996 , 496 .
- 72- R. N. Beritt , J. R. Mather , D. C. Shammar , Analyst , 109 , 1984 , 1327 .
- 73- F. J. Sena , T. J. Piechocki , L. K. Li , J. Pharm. Sci. , 68 (11) , 1979 , 1465 ; through Anal. Abstr. , 38 (6) , 1980 , 6E23 .
- 74- D. R. A. Uges , H. Bloemhof , E. K. J. Christensen , Pharm. World and Sci. , 3 (1) , 1981 , 1309 .
- 75- W. R. Sisco , C. T. Ritten house , L. A. Everhant , J. Chromatog. , 348 , 1985 , 253 .



- 76- D. R. Heidemann , K. S. Groon , M. J. Smith , LC. GC. , 5 (5) , 1987 , 422 ; through Anal. Abstr. , 50 (1) , 1988 , 1E9 .
- 77- T. L. Ascah , B. T. Hunter , J. Chromatog. , 455 , 1988 , 279 .
- 78- M. A. Abuirjeie , M. E. Abdel – Hamid , E. A. Ibrahim , Anal. Lett. , 22 (2) , 1989 , 365 ; through Anal. Abstr. , 51 (9) , 1989 , 9E31 .
- 79- M. E. El – Kommos , K. Merara , Talanta , 36 , 1989 , 678 .
- 80- G. S. N. Lau , J. A. J. Critchly , J. Pharm. and Biomed. Anal. , 12 (12) , 1994 , 1563 .
- 81- V. M. Shinde , N. M. Tendolkar , B. S. Desai , J. Planar Chromatography – Modern TLC . , 7 , 1994 , 50 .
- 82- S. A. H. Al – Ameri , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 1998 .
- 83- L. Monser , F. Darghouth , J. Pharm and Biomed. Analys. , 27 (6) , 2002 , 851 .
- 84- K. Tsunetoshi , S. Kazunhiko , J. Pharm. Soc. , 94 , 1974 , 639 .
- 85- K. Tsunetoshi , S. Kazuhiko , I. Yuji , Y. Tsuguchika , J. Pharm. Soc. , 94 , 1974 , 633 .
- 86- T. Katio , S. Kazuhiko , I. Yuji , B. Kagaku , 25 , 1976 , 777 ; through Anal. Abstr. , 33 (1) , 1977 , 1E53 .
- 87- Y. Takako , N. Saburo , Y. Zasshi , 100 (3) , 1980 , 295 ; through Anal. Abstr. , 39 (5) , 1980 , 5C44 .
- 88- J. M. Calatayud , C. G. Benito , Anal. Chim. Acta. , 231 , 1990 , 259 .
- 89- J. A. Pulgarin , L. F. Bermejo , Anal. Chim. Acta. , 333 (1 – 2) , 1996 , 59 .
- 90- M. A. Oliva , R. A. Olsina , A. N. Masi , Talanta , 66 (1) , 2005 , 299 .



- 91- A. B. Moreira , H. P. Oliveira , T. D. Atvars , L. T. Dias , G. O. Neto , E. A. Zagatto , L. T. Kubota , Anal. Chim. Acta. , 539 (1 – 2) , 2005 , 257 .
- 92- I. I. Kouli , A. C. Calokerinos , T. P. Hadjiioannou , Analyst , 114 , 1989 , 711 .
- 93- A. G. Alapont , L. L. Zamora , J. M. Calatayud , J. Pharm. and Biomed. Anal. , 21 (2) , 1999 , 311 .
- 94- W. Ruengsitagoon , S. Liawruangrth , A. To wn shend , Talanta , 69 (4) , 2006 , 976 .
- 95- G. D. Cristian , J. E. Reilly , “ Instrumental Analysis ” , 2nd Ed. , Allyn and Bacon , Boston , 1986 .
- 96- G. D. Christian , “ Analytical Chemistry ” , 6thEd. , John Wily and Sons , Inc. USA , 2004 .
- 97- “Flow Injection Analysis”, [http: // www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/index.html](http://www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/index.html) , Last up dated : November 24 , 2005 .
- 98- “ Auto Analyzer ” , [http: // en.wikipedia.org/wiki/AutoAnalyzer](http://en.wikipedia.org/wiki/AutoAnalyzer) , Last modified December 5 , 2007 .
- 99- “ Introduction to FIA ” , [http: // www.globalfia.com/totorial.html](http://www.globalfia.com/totorial.html).
- 100- “ A Primer on Flow Injection Analysis ” , [http: // www.lachat\\_instruments.com/products/qufia/fiaprimer.asp](http://www.lachat_instruments.com/products/qufia/fiaprimer.asp), Last updated :August 5 , 2003 .
- 101- “ Components of Flow Injection Analyser ” ,[http: // www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/principles.html](http://www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/principles.html).
- 102- “ Flow Injection Analysis ” , Chapter 33 , [http: // www.cem.msu.edu/~cem33/Week13.pdf](http://www.cem.msu.edu/~cem33/Week13.pdf).



- 103- “ Flow Injection Technique ” ,[http: // web.abo.fi/fak/ktf/onk/pages /Flow.html#Amis](http://web.abo.fi/fak/ktf/onk/pages/Flow.html#Amis).
- 104- “ Fundamentals of Flow Injection Analysis ” ,[http: // www.globlefia. com/totorial2.html](http://www.globlefia.com/totorial2.html).
- 105- J. Růžicka , E. H. Hansen , Anal. Chim. Acta. , 79 , 1975 , 79 .
- 106- Z. L. Fang , “ Flow Injection Atomic Absorption spectrometry ” , John Wiley and Sons , Inc. , New York , 1995 .
- 107- A. F. Duncce , M. Cheregi , J. M. Calatayud , J. V. G. Mateo , H. Y. A. Enein , Critical Review in Analytical Chemistry , 31 , 2001 , 191.
- 108- K. K. Stewart. , G. R. Beecher , P. E. Hare , Anal. Biochem. , 70 , 1976 , 167 .
- 109- “Sequential Injection Analysis”, [http: // www.globalfia.com /totorial7. html](http://www.globalfia.com/totorial7.html).
- 110- “ FIA lab Instruments”, [http: // www.Flowinjection.com/method 2](http://www.Flowinjection.com/method2) .
- 111- J. Růžicka , E. H. Hansen , Talanta , 29 (2) , 1982 , 157 .
- 112- “ Modes of Applications ” , [http: // www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/ application.html](http://www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/application.html).
- 113- “ Chemistry ” , [http: www.globalfia.com/totorial6.html](http://www.globalfia.com/totorial6.html).
- 114- J. Růžicka , E. H. Hansen , “ Flow Injection Analysis ” , 2nd Ed., John Wiley and Sons , New York , 1988 .
- 115- A. G. Fogg , N. K. Besbsu , Analyst , 109 , 1984 , 19 .
- 116- A. G. fogg , M. A. Ali , M. A. Abdalla , Analyst , 107 , 1982 , 1462 .
- 117- J. Růžicka , E. H. Hansen , Anal. Chim. Acta , 106 , 1979 , 207 .



- 118- S. Muagkaew , I. D. Mckelvie , D. Nacapricha , Talanta , 58 , (6) , 2002 , 1285 .
- 119- Y. H. Chen , J. Fan , C. L. Ye , S. L. Fang , Fenxi Huaxue , 29 (3) , 2001 , 399 .
- 120- “Dispersion Process”, [http:// www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/dispersion. html](http://www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/dispersion.html).
- 121- “Dispersion ”, [http:// globalfia.com/totorial4.html](http://globalfia.com/totorial4.html).
- 122- J. Růžička , and E. S. Hansen , “ Flow Injection Analysis ”, 1st Ed., John Wiley and Sons , Inc. ,New York , 1981 .
- 123- G. Schwedt , “ The Essential Guide to Analytical Chemistry ”, John Wiley and Sons , Ltd. , New York ,1997 .
- 124- M. Trojanowicz , “ Flow Injection Analysis Instrumentation and Applications ”, 1st. Ed. , World Scientific Publishing , New Jersey , USA , 2000 .
- 125- “ Recent Developments ”, [http:// www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/developments.html](http://www.sci.monash.edu.au/wsc/fia/developments.html).
- 126- E. M. Alhadeff , A. M. Salgado , N. J. Pereira , B. Valdman , Appl. Biochem. Biotechnol. 113 , 2004 , 125 .
- 127- P. Solish , M. Polasek , R. Karlicek , O. Valentova , M. Marek , Anal. Chim. Acta , 218 , 1989 , 151 .
- 128- J. Ruzicka , J. W. B. Stewart , E. A. Zagatto , Anal. Chim. Acta , 81 (2) , 1976 , 387 .
- 129- M. Trojanowicz , R. L. Benson , P. J. Worsfold , Trends. Anal. Chim. , 10 , 1991 , 11 .



- 130- M. Agudo , A. Rios , M. Valcarcel , Trends Anal. Chim , 13 , 1994 , 409 .
- 131- “ FIA Applications Showcase ”, [http: // www.Flowinjection.com/method2.html](http://www.Flowinjection.com/method2.html).
- 132- I. F. Al-Momani , J. of Pharmaceuticals and Biomed. Anal. , 25 (5 – 6) , 2001 , 751 .
- 133- [http: // www.Flowinjection.com/Brochures/solich.pdf](http://www.Flowinjection.com/Brochures/solich.pdf).
- 134- C. B. Ojeda , F. S. Rojas , Sensors , 6 , 2006 , 1245 .
- 135- V. V. S.. E. Dutt , H. A. Mottola , Anal. Chim. , 49 (6) , 1977 , 776 .
- 136- B. Karlberg , P. A. Johansson , S. Thelander , Anal. Chim. Acta , 104 , 1979 , 21 .
- 137- F. Lazaro , M. D. Luque , M. Valcarcel , Anal. Chim. , 59 , 1987 , 1859 .
- 138- K. K. Verma , K. K. Stewart , Anal. Chim. Acta , 214 , 1988 , 207 .
- 139- M. A. Koupparis , P. I. Anagnostopoulou , J. Pharm. Biomed. Anal. , 6 (1) , 1988 , 35 .
- 140- S. R. Verma , J. Martinez , H. A. Mottola , Anal. Chim. Acta , 233 , 1990 , 235 .
- 141- A. A. Alwarthan , S. A. Al – Tamrah , S. M. Sultan , Analyst , 116 (2) , 1991 , 183 .
- 142- M. I. Alberro , M. S. Garcia , C. S. Pedreño , J. Roriguez , Analyst , 117 (10) , 1992 , 1635 .
- 143- J. L. Paz , J. M. Calatayud , J. Pharm. Biomed. Anal. , 11 , 1993 , 1093 .



- 144- J. J. B. Nevado , J. M. L. Gallego , P. B. Laguna , Fresenius , J. of Anal. Chim. , 353 (2) , 1995 , 221 .
- 145- J. J. B. Nevado , J. M. L. Gallego , P. B. Laguna , J. Pharm Biomed. Anal. , 14 (5) , 1996 , 571 .
- 146- T. P. Ruiz , C. M. Lozano , A. Sanz , M. Zausco , T. S. Miguel , J. Pharm. Biomed. Anal. , 16 (2) , 1997 , 249 .
- 147- A. V. Pereira , Analyst , 123 (5) , 1998 , 1011 .
- 148- M. J. A. Cañada , M. I. P. Reguera , A. M. Diaz , Anal. Chim. Acta. , 375 (1-2) , 1998 , 71 .
- 149- P. O. Barrales , A. R. Medina , M. L. de Córdora , A. M. Diaz , Anal. Sci. , 15 (10) , 1999 , 985 .
- 150- C. O. C. Neto , A. V. Pereiara , C. Aniceto , O. F. Filho , Talanta , 48 (3) , 1999 , 659 .
- 151- T. P. Ruiz , C. M. Lozano , V. Tomás , J. Martin , Analyst , 124 (10) , 1999 , 1517 .
- 152- I. Nemcová , P. Rychlovský , M. Havelcová , Anal. Chim. Acta. , 401 , (1-2) , 1999 , 223.
- 153- M. A. Memon , M. H. Memon , M. V. Dahot , I. A. Ansari , Med. J. of Islamic Academy of Sci. , 13 , 2000 , 69 .
- 154- L. M. Pons , L. A. Rodriguez , J. E. Romero , M. C. G. A. Coque , Anal. Lett. , 33 (3) , 2000 , 539 .
- 155- I. F. Al – Momani , J. Pharm. Biomed. Anal. , 25 (5-6) , 2001 , 751 .
- 156- I. Nemcova , P. Rychlovsky , V. Tomankova , L. Zivanovic , Anal. Lett. , 34 (14) , 2001 , 2457 .



- 157- M. S. Garcia , M. I. Albero , C. S. Pedreño , M. S. Abuherha , J. Pharm. Biomed. Anal. , 32 (4-5) , 2003 , 1003 .
- 158- M. Andac , A. Asan , Y. Bekdemir , H. Kutuk , I. Isildak , Talanta , 60 (1) , 2003 , 191 .
- 159- M. J. Hussan , “ Ph. D. Thesis ” , Baghdad University , 2003 .
- 160- I. F. Al – Momani , Anal. Lett. , 37 (10) , 2004 , 2099 .
- 161- V. G. Bonifacio , L. H. Marcolino , O. F. Filho , Anal. Lett. , 37 (10) , 2004 , 211 .
- 162- K. Agrawal , G. L. Mundhara , K. S. Patel . P. Hoffmann , Ibid , 37 (10) , 2004 , 2163 .
- 163- M. S. Garcia , M. I. Albero , C. S. Pedreño , M. S. Abuherba , European J. Pharma. Biopharma. , 61 (1-2) , 2005 , 87 .
- 164- P. R. S. Ribeiro , J. A. G. Neto , L. Pezza , H. R. Pezza , Talanta , 67 (1) , 2005 , 240 .
- 165- S. Liawruangrath , J. Makchil , B. Liawruangrath , Anal. Sci. , 22 (1) , 2006 , 127 .
- 166- T. Laue and A. Plagence , “ Named Organic Reactions ” , 2nd Ed. , John Wiley and Sons , Ltd . , U.S.A. , 2005 .
- 167- S. Sigga. , J.G. Hanna , “ Quantative Organic Analysis Via Functional Groups” , 4th Ed. , John Wiley and Sons , Inc. , New York , 1979 .
- 168- K. H. Sounders , R. L. M. Allen , “ Aromatic Diazo Compund ” , 3rd Ed. , Edward Amold (Publishers) , Ltd. London , 1985 .
- 169- Z. Marczenko , “ Spectrophotometric Determination of Elements ” , Horwood , Chichester , 1979 .



- 170- H. Zollinger , “ Azo and Diazo Chemistry ” , Inter Science Publisher , New York , 1961 .
- 171- H. Hart , R. D. Schuetz , “ Organic Chemistry Ashort Course ” , 5th Ed. , Houghton Mifflin Comp. , Boston , USA , 1978 .
- 172- [http:// www.patentstrom.us/patents/6207809.html](http://www.patentstrom.us/patents/6207809.html)
- 173- M. G. Gallego , M. A. Sierra , “ Organic Reaction Mechanisms ” , Springer , Berlin , Germany , 2004 .
- 174- R. T. Morison , R. N. Boyd , “ Organic Chemistry ” , 5th Ed. , Allyn and Bacon , Inc. , New York , USA , 1987 .
- 175- T. A. Geissmann , “ Principles of Organic Chemistry ” , 2nd Ed. , W. H. Freeman and Company , San Francisco , 1962 .
- 176- “ Azo Compound ” , [http:// en.Wikipedia. org/wiki/Azo compound](http://en.Wikipedia.org/wiki/Azo_compound) .
- 177- T. W. G. Solomons , “ Organic Chemistry ” , 2nd Ed. John Wiley and Sons , Inc. , New York , 1980 .
- 178- Th I. Younis , “ M. Sc. Thesis ” Mousl University , 1994 .
- 179- J. D. Roberts , M. C. Caserio , “ Basic Principles of Organic Chemistry ” , W. A. Benjamin , Inc. New York , 1964 .
- 180- Z. A. A. M. Sheet , “ M. Sc. Thesis ” , Mousl University , 1987 .
- 181- “ The Merck Index on CD - Rom ” , 12th Ed. , Copyright by Merck Co. , Inc. Whitehouse Station , NJ , USA , 2000 .
- 182- F. Lazaro , A. Rios , M. B. L. de Castro , and M. Valcárcel , Analyst , 111 , 1986 , 1033 .
- 183- N. D. Ismaeil , “ M. Sc. Thesis ” , Mousl University , 1986 .



- 184- A. K. Ahmed , Y. I. Hassan , W. A. Bashir , Analyst , 42 , 1987 , 97 .
- 185- V. Nirmalchandar , N. Balasubramanian , Analyst , 113 , 1988 , 1097.
- 186- M. Q. Al-Abachi , A. M. S. Al-Delami , S. Al-Najafi , Analyst , 113 , 1988 , 1661 .
- 187- A. A. K. Ibrahim , “ M. Sc. Thesis , ” Mousl University , 1990 .
- 188- M. S. Saleem , “ Ph. D. Thesis , ” Mousl University , 1997 .
- 189- H. H. Abid Allah , “ M. Sc. Thesis , ” Baghdad University , 2006 .
- ١٩٠- مؤيد قاسم العباقي و ثابت سعيد الغبشة ، ” اسس الكيمياء التحليلية “ ، مطبعة الموصل ، الموصل ، ١٩٨٣ .
- 191- H. D. Revanasiddappa , T. N. Kirankumar , Turk J. Chim. , (29) , 2005 , 265 .
- ١٩٢- فاضل جاسم محمد ، ” التحليل الكيميائي بمطيافية الامتصاص الذري “ ، الجزء الثاني ، مطبعة دار الحكمة ، بغداد ، ١٩٨٩ .
- 193- “ British Pharmacopoeia on CD – ROM.” , 3rd Ed. , Copyright by System simulation Ltd. The Stationary office , London , ١٩٩٩ .
- 194- P. C. Meier , R. E. Zünd , “ Statistical Methods in Analytical Chemistry” , 2nd Ed. , John Wiley and Sons , Inc. , New York , 2000.
- 195- P. L. Searle , Analyst , 109 , 1984 , 549 .
- 196- W. T. Botterer , C. J. Busshman , and P. W. Tidwell , Anal. Chim. , 33 (4) , 1961 592.
- ١٩٧- جلال محمد صالح ، باسل هاشم الصدر ، ”الدينيمية الكيميائية والكيمياء الضوئية“ ، مطبعة دار الحكمة ، بغداد ، ١٩٨٩ .
- 198- J. E. Horwood , and D. J. Huyser , Water Res. , 4 , 1970 , 501 .



- 199- B. Lubochinsky , and J. P. Zalta , Bull. Soc. Chim. Biol. , 36 , 1954 , 1363 .
- 200- E. S. Salih , J. Educ. And Sci. , 23 , 1995 , 32 .
- 201- M. C. Pitrogrande , G. Blo , C. Bigli , J. Chromatogr. , 349 , 1985 , 63 ; through Chim. Abstr. , 105 , 1986 , 114695X.
- 202- S.S. A. Al-Dilaimi , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 1999.
- 203- M. Q. Al-Abachi , S. I. Al-Najafi , J. Educ. And Sci. , 49 , 2001 , 13 .
- 204- A. G. Fogg , N. M. Fayad , Anal. Chim. Acta , 106 (2) , 1979 , 365 ; through Anal. Abstr. , 38 , 1981 , 4E59.
- 205- R. T. Sane , and C. H. Thombare , J. Indian . Chim. Soc. , 57 (3) , 1980 , 349 ; through Anal. Abstr. , 40 , 1981 , 4E58.
- 206- R. T. Sane , and V. S. Narkar , Indian Drugs , 18 (1) , 1980 , 23 ; through Anal. Abstr. , 41 , 1981 , 6E60.
- 207- C. S. P. Sartry , B. G. Rao, and B. S. Reddy , Indian Drugs , 20 (7) , 1983 , 294 ; through Anal. Abstr. , 45 , 1983 , 4E69.
- 208- J. Emmanuel , and Shelly , East . Pharm. , 26 (308) , 1983 , 211 ; through Anal. Abstr. , 46 , 1984 , 9E47.
- 209- O. S. Kamala purka , and J. J. Chudasama , Indian Drugs , 21 (9) , 1984 , 406 ; through Anal. Abstr. , 47 , 1985 , 2E44.
- 210- M. N. Reddy , N. Viswanadham , and C. S. P. Sastry , Ibid , 21 (10) , 1984 , 460 ; through Anal. Abstr. , 47 , 1985 , 3E51.
- 211- K. K. Verma , and A. Jain , Analyst , 110 (8) , 1985 , 997.



- 212- K. K. Vis wanaath , A. S. Rao , and M. V. Sivaramakri shnan , Indian Drugs , 24 (3) , 1986 , 170 ; through Anal. Abstr. , 49 , 1987 , 5E47.
- 213- C. S. P. Sastry , N. R. Singh , and M. N. Reddy , Analusis , 14 (7) , 1986, 355 ; through Anal. Abstr. , 49 , 1987 , 6E33.
- 214- K. K. Verma and S. K. Sanghi , Farmaco , 43 (1) , 1988, 13 ; through Anal. Abstr. , 50 , 1988 , 11E54.
- 215- M. N. Reddy , G. K. Mohan , N. R. P. Singh , and D. G. Sankar , Indian Drugs , 25 (5) , 1988 , 204 ; through Anal. Abstr. , 50 , 1988 , 7E54.
- 216- K. K. Verma , and K. K. Stewart , Anal. Chim. Acta. , 214 , 1988 , 207.
- 217- C. S. P. Sastry , M. V. Suryanarayana , A. S. R. P. Tipireni , Indian Drugs , 26 (9) , 1989 , 522 ; through Anal. Abstr. , 51 , 1989 , 10E46.
- 218- M. Q. Al-Abachi , T. S. Al-Ghabsha , and E. S. Salih , Micro. Chim. J. , 41 , 1990 , 64.
- 219- M. Q. Al-Abachi , E. S. Salih , and M. S. Saladdin , Fr. J. Anal. Chim. , 337 , 1990 , 408.
- 220- M. Q. Al-Abachi , M. S. Salddin , and M. Al-Talib , J. Edu. And Sci. , 23 , 1995 , 18.
- 221- M. Q. Al-Abachi , M. Al-Talib , J. Edu. And Sci. , 23 , 1995 , 5.
- 222- M. Q. Al-Abachi , S. A. Al-Najafi , and N. A. Shabbas , J. Edu. And Sci. , 42 , 1995 , 28.
- 223- M. Q. Al-Abachi , T. S. Al-Talib , E. S. Salim. , J. Edu. And Sci. 25 , 1996 , 1.
- 224- B. G. Gowda , M. B. Melwanki , and J. Seeth aramappa , Anal. Sci . , 17 (4) , 2001 , 533.



- 225- M. Q. Al-Abachi , R. S. Al-Abaidi , Natl. J. Chim. , 7 ,2002 , 382.
- 226- M. Q. Al-Abachi , R. S. Al-Abaidi , Iraqi . J.Chim . 29 (1) , 2003 , 41 .
- 227- B. G. Gowda , J. Seetharamppa , and M. B. Melwanki , J. Anal. Chim. , 58 (6) , 2003 , 509 .
- 228- R. S. Al-Abidi , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 2003.
- 229- M. Q. Al-Abachi , R. S. Al-Abaidi , J. Saudi Chim. Soc. , 7 (1), 2003, 9.
- 230- L. K. Abdul rahman , A. M. Al-Abachi , and M. H. Al-Qaissy , Anal. Chim. Acta , 538 (1 – 2) , 2005 , 331 .
- 231- M. Q. Al-Abachi , H. Haddi , and A. M. Al-Abachi , Anal. Chim. Acta. , 554 (1 – 2) , 2005 , 184.
- 232- M. A. A. Al-Da'amy “ Ph. D. Thesis ” , Baghdad University , 2006 .
- 233- R. S. Al-Abaidi , “ Ph. D. Thesis ” , Baghdad University , 2006 .
- 234- D. I. Burns, A. Town shed , A. H. Carter , “Inorganic Reaction Chemistry” , Vol. 2 , Ellis Horwood Ltd. Chichester , 1981.
- 235- R. E. Kirk , D. E. Othmer “ Encyclopedia of Chemical Technology” , 2nd Ed. , Vol. 16 , John Willy and Sons , Ltd. , New York , 1978.
- 236- C. O . Wilson , O. Gisvold , R. F. Doerge , Editor , “ Text book of Organic Medicinal and Phamaceutical Chemistry “ 7th Ed. , J. B. Lippincott comp. , USA ,1977.
- 237- D. C. Garratt , L. Brealey , C. A. Johnson , K. L. Smith , and G. Sykes “The Quantative Analysis of Drugs“ , 3rd Ed. , Chapman and Hall Ltd. , London , 1964.



- 238- A. Abou Ouf , M. I. Walash , S. M. Hassan , and S. M. El-Sayed , Analyst , 105 (12 47) , 1980 , 169 .
- 239- F. Belal , Anal. Lett. , 16 (1319) , 1983 , 1555.
- 240- R. T. Sane , T. G. Chandra shekar , and V. G. Nayak , Indian Drugs , 23 (10) , 1986 , 11E71 .
- 241- C. S. P. Sastry , A. R. M. Rao , and D. Vijaya , Indian Drugs , 24 (2) , 1986 , 111 ; through Anal. Abstr. , 49 , 1987 , 2E30 .
- 242- M. Ayad , M. El-Sadek , and S. Mostaffa , Ibid , 19 (21-22) , 1986 , 2169 ; through Anal. Abstr. , 49 , 1987 , 9E31 .
- 243- M. J. H. Al-Kafagi , “ M. Sc. Thesis ” , Baghdad University , 2003 .
- 244- M. J. Hussan , “ Ph. D. Thesis ” , Baghdad University , 2003 .
- 245- N. W. Beyene , and J. F. V. Staden , Talanta , 63 (3) , 2004 , 599 .
- 246- M. Knochen , and J. Giglio , Talanta , 64 (5) , 2004 , 1226 .
- 247- I. Dol , and M. Knochen , Talanta , 64 (5) , 2004 , 1233 .
- 248- N. W. Beyene , J. F. V. Staden , and R. I. Stefan , Anal. Chim. Acta , 521 (2) , 2004 , 223 .





وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة بغداد - كلية العلوم

قسم علوم الكيمياء

# تطبيقات تحليلية دوائية باستخدام تقنية الطيف والحقن الجرياني

رسالة مقدمة الى كلية العلوم - جامعة بغداد

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الكيمياء

تقدمت بها

زينب فلاح حسن

بكالوريوس علوم - جامعة بغداد

٢٠٠٥

باشراف

الاستاذ الدكتور مؤيد قاسم العباسي      الاستاذ المساعد الدكتور انور ذيب

محمود

2008 م

1428 هـ