

التقدير الطيفي لثنائي كلوفيناك الصوديوم بواسطة الحقن الجرياني- رحيل وتداخل المناطق المتفاعلة (دراسة وتطبيقات)

نغم شاكر تركي العوادي

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة بغداد، بغداد-العراق.

الخلاصة

تم تحرير البروم بواسطة نظام تفاعل لـ $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ ومفاعله مع ثنائي كلوفيناك الصوديوم لتكوين فصيلة ملونة (احمر- برتقالي) بتفاعل تعويضي وتقاس عند 468 نانوميتر. درست كافة التفاصيل والتي ادت الى الاختيار الافضل للمتغيرات الكيميائية والفيزيائية. تم استخدام ثلاث معادلات رياضية للتعبير عن علاقة الامتصاصية مع التركيز : معادلة الخط المستقيم والدرجة الثانية واللوغارتمية حيث كان معامل التقدير : 97.80% و 99.79% و 99.28% على التعاقب وبمدى (2.5-120) و (2.5-110) و (2.5-120) مللي مول.لتر⁻¹ على التوالي وبلا مكان استخدام أي من هذه المعادلات للتعبير عن النتائج وبعد كشف 10 ملغم/50 مايكرو لتر من النموذج المحقن وبتكرارية افضل من 1%. طبقت الطريقة لتقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم في المستحضرات الصيدلانية (دايفون، ريفين، ريليف، ودايكولومول) وباجراء اختبار t-المزدوج لوحظ توافقاً بين القيم القياسية (المرجعية) والقيم العملية ولا يوجد خطأ نمطي. تميزت المنظومة بالبساطة وسرعة التقدير والحساسية (التوجه نحو تراكيز واطئة) باستخدام صمام ذو وصلتين L₁ (50 مايكرو لتر) و L₂ (160 مايكرو لتر) ليتم السماح لهم بالتداخل ومن ثم اكتمال التفاعل لاعطاء الاستجابة.

المقدمة

منها استندت على التحليل الطيفي اللوني غير المباشر والمعتمد على تكوين قطع ملونة عند تفاعل ثنائي كلوفين اك الصوديوم مع كواشف مختلفة مثل المثيلين الازرق والمثيلين البنفسجي، خلات النحاس (II) واليود⁽⁴⁻⁷⁾ و 4،2- ثنائي كلورو-6- نايترو فينول⁽⁸⁾ وكلوريد الحديدك/ 2،2- ثنائي البريدن⁽⁹⁾ وتتبع هذه الطرق بعملية الاستخلاص او عند طريق الاكسدة بواسطة كبريتات السيريك الامونيا كي او فيروسيانيد البوتاسيوم⁽¹⁰⁾ كما قدر باستخدام كروماتوغرافيا الغازية⁽¹¹⁾ والسائلة⁽¹²⁾ والطرق الفلورومتريية⁽¹³⁾، واجريت دراسة لمركب ثنائي كلوفيناك الصوديوم الدوائي بواسطة التشعيع بجهاز ليزر الهيليوم- نيون ذو الطول الموجي 632.5 نانومتر وبالاقتزان مع كروماتوغرافيا السائلة عالية الاداء او جهاز الاشعة فوق البنفسجية⁽¹⁴⁾ وقدر في المستحضرات⁽¹⁵⁾ الصيدلانية باستخدام تقنية الحقن الجرياني المستمر⁽¹⁶⁾ وبالاقتزان مع الطرق الطيفية كوسيلة للكشف على اساس احتجازه على سطح الطور الثابت في خلية الجريان ويمتص عند 281 نانومتر.

خلال البحث الحالي تم تطوير طريقة جديدة لتقدير

ثنائي كلوفيناك الصوديوم بتقنية الحقن الجرياني عند ربطها

ثنائي كلوفيناك هو عقار سترويدي يتواجد بشكل مسحوق ابيض بلوري مائل للصفرة يذوب في الكحول وقليلاً في الماء وبصورة بطيئة في الاسيتون ولا يذوب في الايثر⁽¹⁾، يستخدم اساساً بشكل ثنائي كلوفيناك الصوديوم لمعالجة الالام والالتهابات في حالات متعددة : الالام العضلية والام المفاصل العضلي والعظمي والتهاب الفقرات والتهاب الانسجة الرقيقة كالتواءات والاجهادات والمغص الكلوي، اضطرابات الدورة الشهرية وبعض العمليات الجراحية اما تأثيراته المضادة وتشمل الاضطرابات المعوية والمعدية وتقرحات في المعدة والقولون وارتفاع ضغط الدم . يمتص العقار بسرعة عند منحه فموياً او كتحاميل او بحقن عضلية ويمتص ابطأ عند تناوله بشكل اقراص مغلفة خصوصاً عند اخذه مع الطعام . تستخدم املاح الثنائي كلوفيناك ايضاً بشكل ثنائي كلوفيناك ثنائي اثيل امين موضعياً كهلام يحتوي ما يعادل 5% من ثنائي كلوفيناك الصوديوم لمعالجة الالام العضلية والهيكلية ويتواجد بشكل قطرة تحتوي على 1% منه لمعالجة الام العين ومنع تضيق الحدقة بعد عمليات العيون المكتفة^(2،3)، ونظراً للاهمية الدوائية لهذا العقار فهناك طرق عديدة لتقديره وعدد كبير

الصمام الثاني ويحرك الصمام الثالث بزاوية 45° نحو اليسار لمنع تكون فقاعة عند تبديل المحقنة . الصمام الخامس لخروج فائض كل من L_1 و L_2 دون ان تتأثر حركة التيار الناقل في الصمامين 1 و6. يوضح الشكل رقم (2) اتجاه حركة الصمامات في حالة التحميل والارسال، والانايب التي يحقن بها مقطع الانموذج (L_1) والمادة المتممة للتفاعل (L_2) بقطر داخلي 0.7 ملليمتر وطول 13 سم و41.5سم على التوالي، اما ملف اكتمال التفاعل والتأخير بطول 1 متر والمنظومة بكاملها مرتبطة بخلية حقن جرياني محورة (كوارتز) وبمسار 2 ملليمتر وباستعمال ثنائي وصلة باعثة للضوء الازرق كمصدر للتشيع مع متحسس ثنائي وصلة فوتوسيليكوني، وجهاز قراءة رقمي ضمن المدى (200 مللي فولت-200 فولت) صيني المنشأ موديل DT-830 وجهاز مسجل الخطوط البيانية الماني المنشأ نوع Kompensograph, Siemens موديل C1032.

بنظام طيفي ويتضمن التفاعل الرحيل والاندماج للانموذج والمواد المتممة للتفاعل (17,18) من خلال استخدام صمام حقن يتضمن وصلتين : الداخلية تحتوي على الانموذج من المادة الدوائية ووصلة خارجية للمواد المتممة للتفاعل وعند رحيل الوصلتين وتداخلهما بشكل متزامن بالاضافة الى السيطرة على سرعة حركة التيار الناقل لاعطاء المفاضلة في حصول ظاهرة التنافذ على الحمل ليتم التفاعل ثم قياس الامتصاصية، والقصد منها الاستخدام المتقن والاقتصاد للكواشف الكيميائية كبديل لثنائي الكواشف حيث استعيض عنها بوصلات من الكاشف لا تزيد عن بضع مايكروولترات . صنع صمام الحقن محلياً وبكلفة واطئة وبحجم صغير جداً وتميزت المنظومة بالبساطة وسرعة التحليل وسهولة الانجاز والحساسية العالية (التوجه نحو تراكيز واطئة) والتكرارية في النتائج.

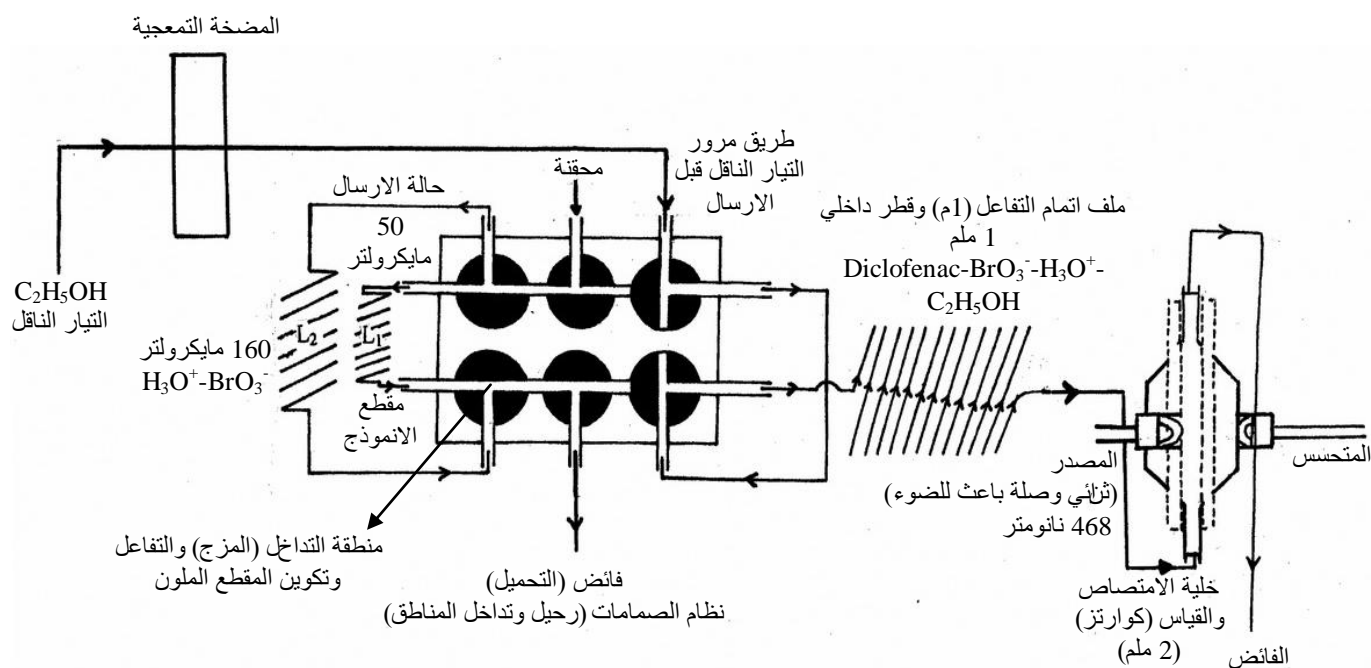
تضمنت الدراسة الحالية تفاعل ثنائي كلوفيناك

الصوديوم مع البروم الحر والمتحرر من نظام BrO_3^- : H_3O^+ -Ethanol معطياً محلولاً احمر-برتقالي واستناداً لهذا التفاعل تم تقديره في المستحضرات الصيدلانية.

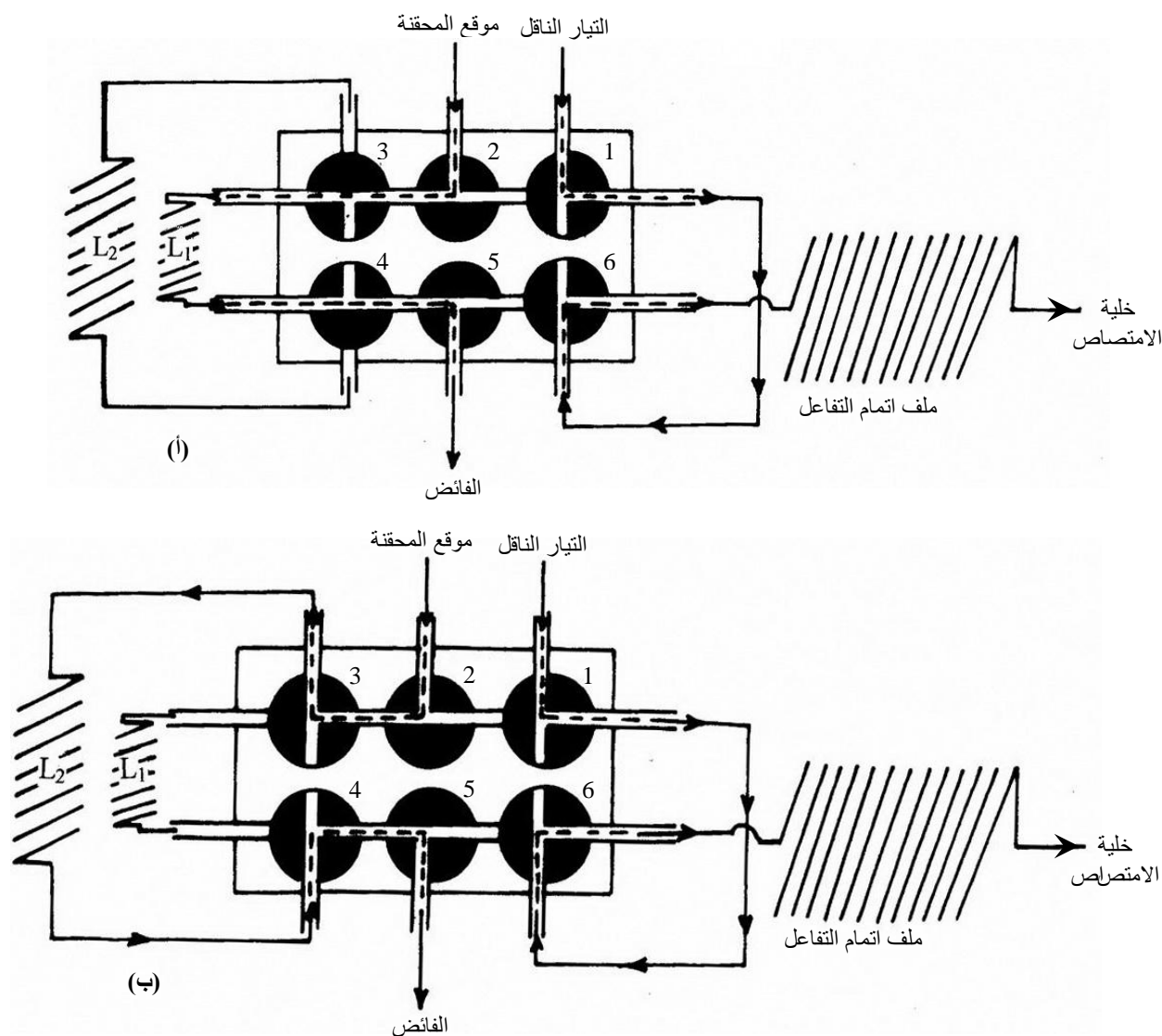
الجزء العملي

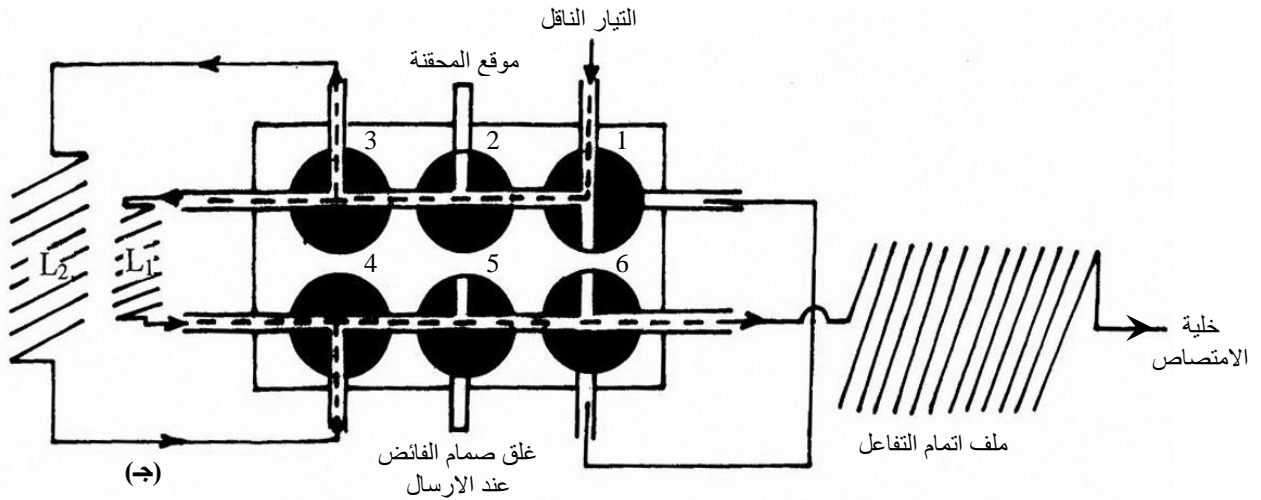
الاجهزة المستخدمة

منظومة التفاعل: يوضح الشكل رقم (1) مخططاً لمنظومة التفاعل بكاملها والمكونة من : المضخة التمعجية المانية نوع Ismatic (Switzerland) وانبوب ناقل للمادة المتممة للتفاعل (التيار الناقل) مصنوع من التفلون بقطر داخلي 1 ملليمتر ونظام الصمامات (19)-التقاء المحاليل- المزج-التفاعل، حيث تحتوي المنظومة على ست صمامات مغطاة بغطاء بلاستيكي لغرض حفظها وتكون فتحات الادخال والاخراج من الخارج والتحكم بتدوير الصمامات والربط مع جهاز القياس من الخارج (شكل رقم (1)). يمكن تحريك كل صمام باربعة حركات وباتجاهات مختلفة (باتجاه او عكس عقرب الساعة) وكل حركة 90° لغرض التحكم باتجاه سير المواد المتفاعلة وللصمامين 3 و4 (شكل رقم (2)) عملاً اضافياً وهو استخدامها عند تحميل وصلات الانموذج في الحلقات L_1 و L_2 ، حيث يحقن في L_1 الانموذج اما في L_2 محلول البرومات الموجود في وسط حامضي، ويتم ذلك من خلال موقع المحقنة في



شكل رقم (1): مخطط لمنظومة الحقن الجرياني ونظام الصمامات لتقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم





شكل رقم (2): نظام الصمامات عند التحميل والقياس.

- أ: تحميل الوصلة L_1 (الوصلة الداخلية) بالانموذج من ثنائي كلوفيناك الصوديوم.
 ب: تحميل الوصلة L_2 (الوصلة الخارجية) بأيون البرومات في الوسط الحامضي.
 ج: حالة الارسال والقياس.

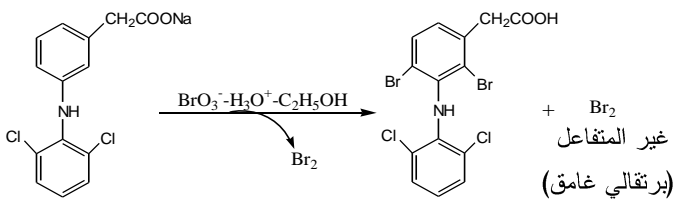
المواد الكيميائية

محلول قياسي لثنائي كلوفيناك (بشكل ملح الصوديوم) بتركيز 0.2 مول.لتر⁻¹ من اذابة 6.362 غم من $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (شركة سامراء للادوية) في 100 مل من الكحول الايثيلي (BDH) (نقاوة : 95%) للحصول على محلول رائق متجانس عديم اللون وبرومات البوتاسيوم (0.3 مول.لتر⁻¹): وزن 50.1 غم من (BDH) $KBrO_3$ في 1 لتر ماء مقطر وحامض الكبريتيك (1M) (95% و 1.84 غم.مل⁻¹) بتخفيف 56 مل/1 لتر.

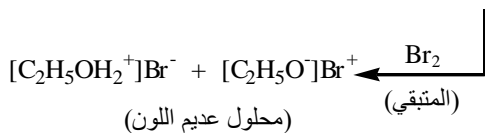
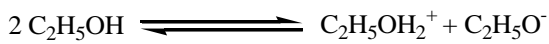
طريقة العمل

تتكون منظومة التفاعل المبينة في الشكل رقم (1) من خط حامل للتيار الناقل والذي يمثل تغذية بالايثانول (المطلق) وبسرعة جريان 1.5 مل.دقيقة⁻¹ لنقل كل من ثنائي كلوفيناك الصوديوم الموجود في الوصلة الداخلية L_1 بحجم 50 مايكرو لتر وايون البرومات (0.25 مول.لتر⁻¹) في وسط من حامض الكبريتيك (1 مول.لتر⁻¹) في الوصلة الخارجية L_2 بحجم 160 مايكرو لتر وعند رحيل الوصلتين وتداخلهما يتحرر البروم الذي يتفاعل مع ثنائي كلوفيناك الصوديوم لتكوين المقطع الملون (احمر- برتقالي) والذي يكتمل تكوينه في الملف بطول 1 متر والمربوط بعد نظام الصمامات مباشرة وتقاس الامتصاصية له عند 468

نانومتر بواسطة ثنائي وصلة باعث للضوء (مصدر التشيع) ومتحسس ثنائي وصلة فوتوسيليكوني . حيث من المتوقع ان الايثانول (التيار الناقل) عامل مختزل يعمل على اختزال برومات البوتاسيوم في الوسط الحامضي محرراً البروم الذي يعاني تعويض الكتروفيلي ع لى حلقة البنزين المنشطة في ثنائي كلوفيناك الصوديوم مكون المقطع الملون احمر-برتقالي والذي يمتص عند 468 نانومتر لدى وصوله الى خلية الامتصاص المصنعة محلياً والمثبتة امام المتحسس معطياً استجابات بقمم حادة اما البروم المتبقي وغير المتفاعل سوف يستهلك بواسطة الايثانول (تغذية مستمرة للمنظومة) بفعل الاختزال الى ايون البروميد، ويمكن توضيح معادلة التفاعل المقترحة (20 و 21).



تعويض الكتروفيلي مكون
 الفصيلة الملونة المقترحة
 (لون احمر برتقالي)



ملحوظ بعد مرور 15 ثانية وظهرت قمة امتصاص عند 468 نانومتر (شكل رقم (4-ج)) وهذا يمكن ان يفسر : من ملاحظة الشكل رقم (4) عموماً ان الفصيلة الكروموفورية المتكونة كمركب اني يمتص عند 555 نانومتر ثم يبدأ بالتحول التدريجي (لونيًا) من امتصاص 555 نانومتر ماراً بمرحلة وسطية اخرى تمتص عند 484 نانومتر وتستقر عند المركب النهائي والذي ثبت تواجده حتى بعد مضي 24 ساعة وهو المركب الذي يمتص عند 468 نانومتر.

المتغيرات الكيميائية

تأثير وسط التيار الناقل على الامتصاصية

استخدمت ثلاث اوساط مختلفة (الماء والميثانول او الايثانول) كتيار ناقل لمحتوى وصلتي الانموذج L_1 و L_2 وكذلك لتهيئة الوسط الملائم لاتمام التفاعل ولوحظ من الشكل رقم (5) ان استخدام الماء كتيار ناقل يخفض من الامتصاصية لنواتج التفاعل والحصول على استجابة غير نقية ومشوهة وقد يعزى ذلك الى امكانية الماء على تكوين محلول غير متجانس (هلامي) ومعكر لحظة التقاء بالانموذج المحقن في L_1 (ثنائي كلوفيناك الصوديوم المذاب في الايثانول)، ان كان لابد من استخدام وسطاً من الكحول للحصول على محلول رائق ومتجانس وقد وقع الاختيار على الايثانول (شكل رقم (5)) لكونه يعطي استجابات بارتفاعات عالية لتراكيز متغيرة لثنائي كلوفيناك الصوديوم (30 و 60 و 80) مللي مول. لتر⁻¹ وقد يعزى الى الفعل الاختزالي للايثانول لتحرير البروم بسهولة من نظام : $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ مقارنة بالميثانول فقد اعطى استجابة واطئة، لذلك تم اعتبار الايثانول هو المناسب كتيار ناقل.

ويلاحظ من الميكانيكية اعلاه ان حلقة البنزين السفلى في ثنائي كلوفيناك الصوديوم مثبتة بفعل تواجد مجاميع ساحبة للاكترونات (ايون الكلوريد) لذلك من غير المتوقع ان يهاجم البروم بتفاعل تعويض الكتروليفي على هذه الحلقة وانما التعويض على الحلقة العليا على الرغم من وجود مجموعة كاربوكسيلية جانبية (مثبطة لحلقة البنزين) الا ان وجود مجموعة المثل تقلل من تأثير المجموعة الكاربوكسيلية ووجود مجموعة الامين يزيد من نشاط هذه الحلقة اتجاه التفاعل التعويضي مسبباً الى ظهور المركب المقترح اعلاه.

النتائج والمناقشة

الدراسة الطيفية لنظام : ثنائي كلوفيناك الصوديوم-ايون البرومات-حامض الكبريتيك-ايثانول

باستخدام التراكيز التجريبية: ثنائي كلوفيناك الصوديوم (0.05 مول. لتر⁻¹)-ايون البرومات (0.2 مول. لتر⁻¹) في وسط حامض الكبريتيك (1 مول. لتر⁻¹) وبوجود الايثانول (المطلق) تم الحصول على الشكل رقم (3) والذي يظهر طيف الامتصاص بارتفاع منخفض عند استخدام الماء كمذيب (شكل رقم (3-أ)) بفعل تكون محلول غير متجانس (ظهور تعكرية) وهلامي، اما في الوسط الكحولي (الايثانول) لوحظ ظهور محلول رائق ومتجانس (عديم اللون) لثنائي كلوفيناك الصوديوم معطياً قمة امتصاص موضحة في شكل رقم (3-ب)، وعند استخدام نظام : ثنائي كلوفيناك الصوديوم-ايون البرومات-حامض الكبريتيك-ايثانول تم الحصول على قمتي امتصاص (شكل رقم (3-ج)) : الاولى عند 381 نانومتر والتي تعزى الى المتبقي من البروم المتحرر من نظام : $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ والقمة الثانية عند 468 نانومتر بفعل تكون الفصيلة الملونة (احمر-برتقالي) بفعل تعويض البروم على احد حلقتي البنزين في ثنائي كلوفيناك الصوديوم، وعند اجراء الدراسة الطيفية للفصيلة الملونة المتكونة وباستخدام البروم كبلانك والمتحرر من نظام : $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ تبين ظهور استجابة عند 555 نانومتر عند بدء التفاعل (انياً) ولكنها تختفي بعد 10 ثواني وظهور قمة امتصاص اخرى عند 484 نانومتر (شكل رقم (4-ب)) ولها امتداد (ذيل) في منطقة 555 نانومتر الا ان هذه الاستجابة تناقصت بشكل

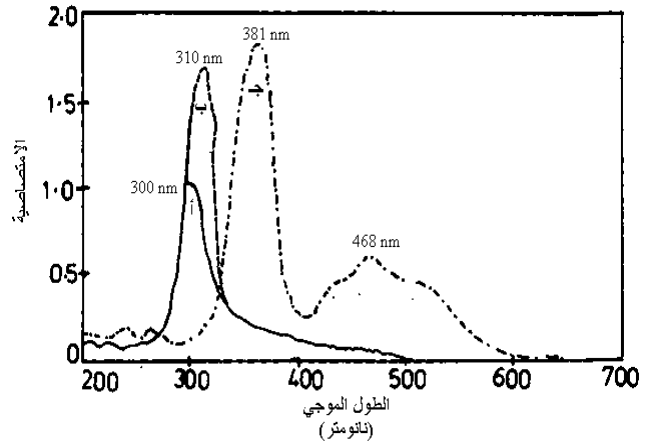
تأثير تركيز ايون البرومات على الامتصاصية

حضرت سلسلة من المحاليل لبرومات البوتاسيوم (0.1، 0.15، 0.2، 0.25، 0.3) مول.لتر⁻¹ وتركيز ثابت من ثنائي كلوفيناك الصوديوم (60 ميلي مول.لتر⁻¹) وسجل معدل الامتصاصية معبرة بارتفاع الاستجابات (n=3) بملي فولت مقابل كل تركيز متغير لبرومات البوتاسيوم كما في الشكل رقم (6) الذي يبين ان 0.25 مول.لتر⁻¹ يعد تركيزاً مفضلاً لاجراء التفاعل وان التناقص عند التراكيز ال عالية من المحتمل ان تعزى الى زيادة البروم المتحرر وتأثير كثافة اللون كمرشح داخلي يجب وصول الضوء المتبقي بعد عملية الامتصاص من قبل الفصيلة الملونة لثنائي كلوفيناك الصوديوم المعوض الى المتحسس الفوتوسيليكوني.

المتغيرات الفيزيائية

تأثير سرعة الجريان على الامتصاصية

باستخدام سرع جريان متغيرة (0.5-4) مل. دقيقة⁻¹ وتركيز ثابت لثنائي كلوفيناك الصوديوم (60 ميلي مول.لتر⁻¹) في الوصلة الداخلية (L₁) وايون البرومات 0.25 مول.لتر⁻¹ في وسط حامض الكبريتيك (1 مول.لتر⁻¹) في الوصلة الخارجية (L₂) تم الحصول على الشكل رقم (7) والذي يوضح انه في السرع الواطئة (اقل من 1.5 مل.دقيقة⁻¹) يزداد تأثير كافة المتغيرات الفيزيائية واهمها عامل التخفيف للمقطع الملون بواسطة التيار الناقل والتشتت بفعل التنافذ مسيئاً الحصول على استجابات غير متناظرة وبقمع عريضة وبارتفاعات منخفضة متمثلة بانخفاض قيمة الامتصاصية في الشكل رقم (7) ولكن مع زيادة سرعة الجريان (وصولاً الى 1.5 مل.دقيقة⁻¹) يقل تأثير كافة المتغيرات الفيزيائية ويعطي وقتاً كافياً لاكتمال تفاعل تكوين الفصيلة الملونة (احمر- برتقالي) والحصول على امتصاصية عالية (540 ميلي فولت) مقارنة بالسرع العالية (< 1.5 مل.دقيقة) حيث تقل الامتصاصية للفصيلة الملونة بفعل عدم اكتمال التفاعل وتغلب ظاهرة الحمل على التنافذ مسببة زيادة مناطق التشتت المحيطة بالجزء المركزي للمقطع الملون وبالتالي زيادة حجمه والحصول على استجابات منخفضة وبنفس الوقت عرض في قاعدتها بفعل



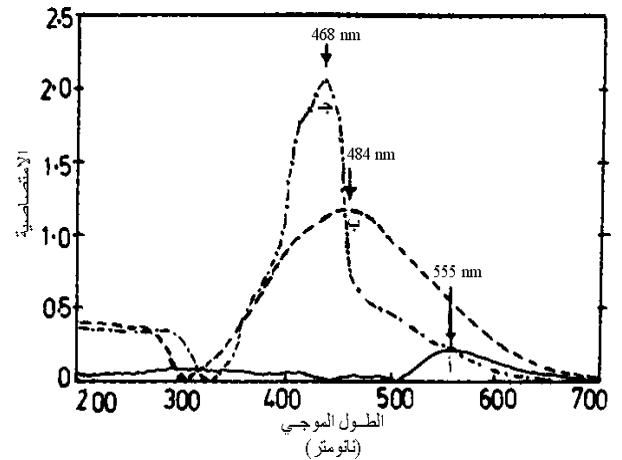
شكل رقم (3): اطيف الامتصاص للمواد المتممة لنظام: ثنائي كلوفيناك الصوديوم- $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$.

أ: طيف الامتصاص (—) ثنائي كلوفيناك الصوديوم في الوسط المائي باستخدام الماء كبلانك.

ب: طيف الامتصاص (- -) ثنائي كلوفيناك الصوديوم في الايثانول باستخدام الايثانول كبلانك.

ج: طيف الامتصاص (-.-) لنظام تحرر Br_2 من C_2H_5OH .

القمة الاولى) عند 381 نانومتر والقمة الثانية عند 468 نانومتر لنظام: ثنائي كلوفيناك الصوديوم- $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ باستخدام الايثانول كبلانك.



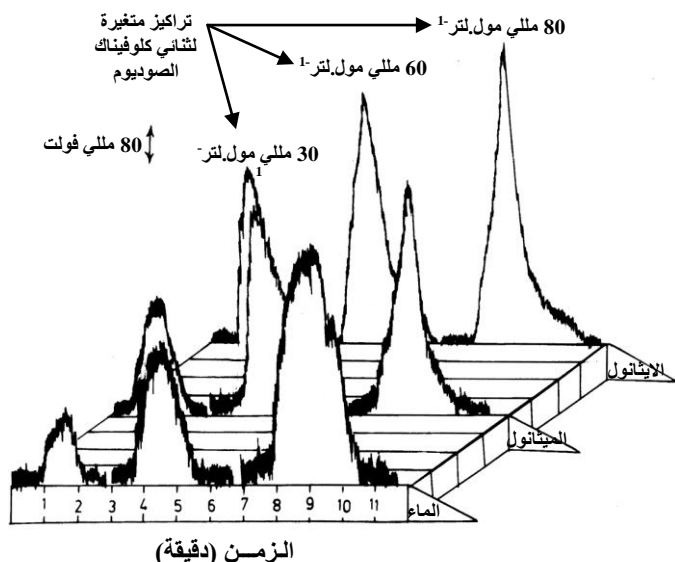
شكل رقم (4): اطيف الامتصاص لنظام: ثنائي كلوفيناك

الصوديوم- $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ باستخدام Br_2 المتحرر من نظام: $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ كبلانك.

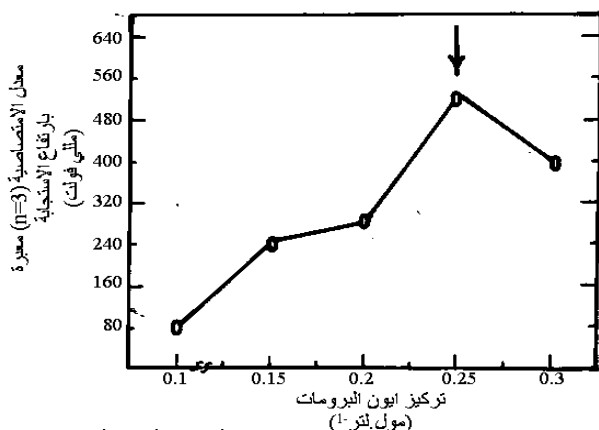
أ: طيف الامتصاص (—) للفصيلة الملونة عند بدء التفاعل (انياً).

ب: طيف الامتصاص (- -) للفصيلة الملونة بعد مرور 10 ثانية من بدء التفاعل.

ج: طيف الامتصاص (-.-) للفصيلة الملونة بعد مرور 15 ثانية وحتى بعد مضي 24 ساعة من بدء التفاعل.



شكل رقم (5): تأثير تغير الوسط الناقل على الامتصاصية للفصيلة الملونة باستخدام تراكيز متغيرة لثنائي كلوفيناك الصوديوم - BrO_3^- (0.2 مول لتر. 1^-) H_3O^+ (1 مول لتر. 1^-) وبواساط متغيرة من التيار الناقل بسرعة جريان 2 مل. دقيقة 1^- . علماً أن حجم مقطع الانموذج (L₁): 50 مايكرو لتر وحجم الوصلة الخارجية (L₂): 160 مايكرو لتر.

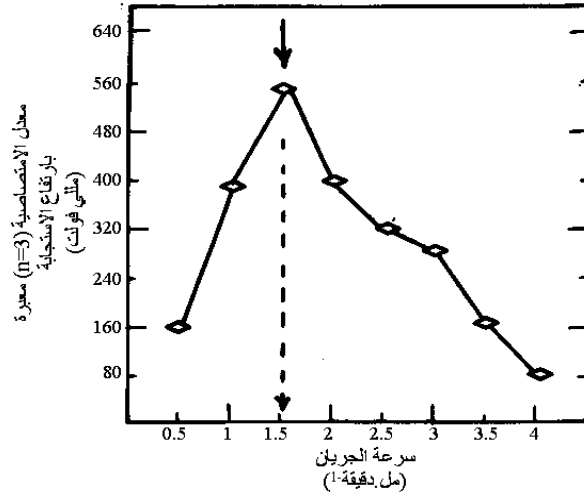


شكل رقم (6): تأثير التغير في تركيز ايون البرومات على امتصاصية الفصيلة الملونة باستخدام الايثانول ك تيار ناقل وبسرعة جريان 2 مل. دقيقة 1^- .

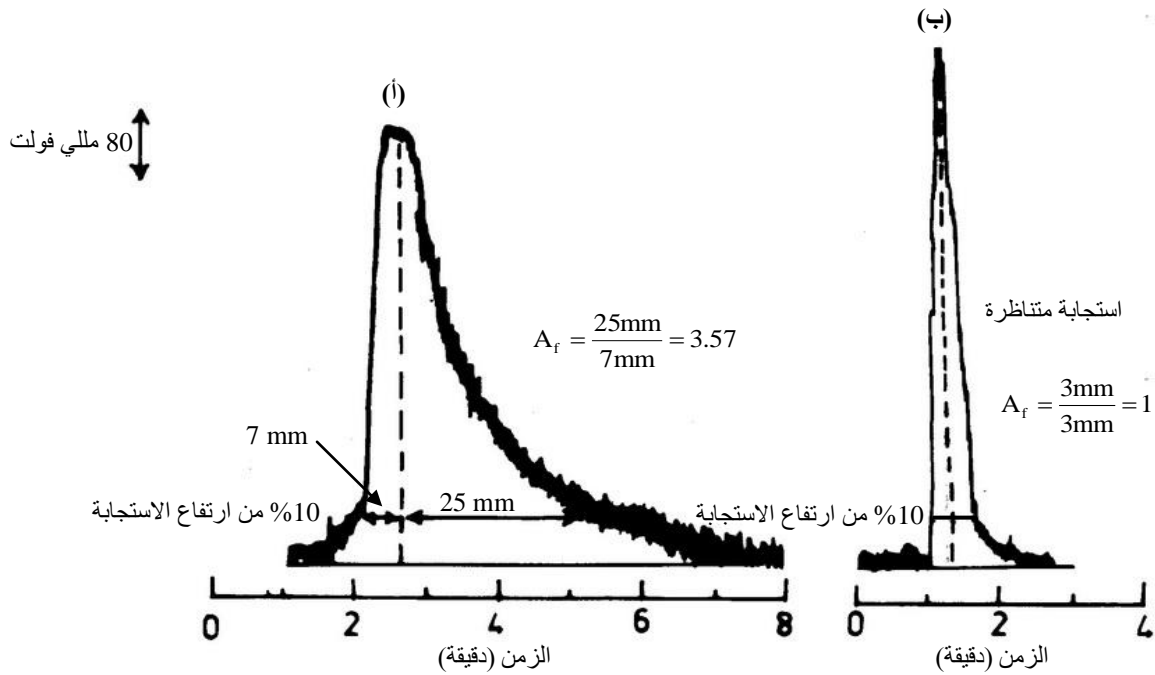
زيادة عرض المقطع الملون لذلك تعد سرعة الجريان 1.5 مل. دقيقة 1^- هي الفضلى.

دراسة مواقع كل من وصلتي الانموذج والمواد المتممة لنظام تقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم خلال منظومة الصمامات

بما ان منظومة الصمامات هي المسيطرة على التداخل (النفوذ) والمزج ومن ثم التفاعل بين وصلة الانموذج مع وصلة محاليل الكواشف المستخدمة لاتمام التفاعل ونتاج الفصيلة الملونة، على هذا الاساس كان لابد من تعميق مفهوم حركة المواد المتممة للتفاعل المستخدم خلال هذه الدراسة، وكانت الدراسة الحاسمة لذلك هي تحميل الوصلة الداخلية L₁ (بحجم تجريبي مختار 50 مايكرو لتر) بمحلول ايون البرومات (0.25 مول لتر. 1^-) في وسط حامضي (1 مول لتر. 1^-) وتحميل الوصلة الخارجية L₂ (بحجم تجريبي مختار 160 مايكرو لتر) بالانموذج من ثنائي كلوفيناك الصوديوم (60 ملي مول لتر. 1^-) في وسط من الايثانول، ومن متابعة الاستجابة المستحصلة في الشكل رقم (8-أ) لوحظ انخفاض في قيمة الامتصاصية وعرض في قمة وقاعدة الاستجابة أي الحصول على استجابة غير متناظرة (AF) (عامل التناظر ≈ 4) بفعل الانسياب التدريجي للاستجابة خلال نزولها الى خط الاساس وقد يعزى ذلك ان زيادة حجم مقطع الانموذج (160 مايكرو لتر) معناه توزيع القطع الملونة على مساحة كبيرة بفعل عملية الانتشار والتخفيف والتشتت (بسبب التنافذ او الحمل) خلال الجريان من نظام الصمامات الى خلية الامتصاص مسبباً زيادة حجم مناطق التشتت على جانبي الجزء المركزي للمقطع الملون وبالتالي زيادة الحجم الكلي والوزن للمقطع الملون واطالة زمن بقاءه امام المتحسس وهي المسؤولة في الحصول على استجابة غير متناظرة.



شكل رقم (7): تأثير التغير في سرعة الجريان على الامتصاصية للفصيلة الملونة



شكل رقم (8): التغير في هيئة وارتفاع الاستجابة للفصيلة الملونة عند تغير مواقع المواد المتممة للتفاعل في نظام الصمامات باستخدام الظروف الفضلى.

أ: هيئة وارتفاع الاستجابة عند تحميل الوصلة الداخلية L_1 (50 مايكرو لتر) لـ $\text{H}_3\text{O}^+ - \text{BrO}_3^-$ والوصلة الخارجية L_2 (160 مايكرو لتر) لثنائي كلوفيناك الصوديوم في وسط من الايثانول

ب: هيئة وارتفاع الاستجابة عند عكس الحالة (أ) أي تحميل L_1 بالانموذج و L_2 بـ $\text{H}_3\text{O}^+ - \text{BrO}_3^-$ (الحالة الاعتيادية).

الساري امام المتحسس (زمن البقاء امام المتحسس قليلة) لذلك فان الاستجابة تكون حادة وارتفاع قيمة الممتصية بشكل يتناسب مع حجم الانموذج المحقن لذلك تم الاستناد على الاسلوب الثاني في الحقن خلال منظومة الصمامات.

(شكل رقم (8-أ)) في حين عند تحميل الوصلة الداخلية (L_1) بالانموذج والوصلة الخارجية (L_2) بالمواد المتممة للتفاعل لوحظ ان الاستجابة المستحصلة متناظرة تقريباً ($1 \approx AF$) وبارتفاع عالي وقيمة حادة وضيق في قاعدة الاستجابة (شكل رقم (8-ب)) بفعل قلة تأثير عامل التخفيف والتشتت وصغر الحجم الكلي للمقطع الملون

تأثير طول ملف التفاعل على الامتصاصية

يبين الشكل رقم (1) ملف اكتمال التفاعل ويكون موقعه بين خلية الامتصاص ونقطة التداخل بفعل الرحيل. واجب الملف اعطاء وقت لاكتمال التفاعل وقد استخدمت ثلاث اطوال (100 و 150 و 200) سم لانابيب من التفلون على هيئة ملف ذات قطر داخلي 1 ملليمتر وقد لوحظ ان زيادة طول الملف يسبب نقصاً في حساسية الاستجابة (قيمة الامتصاصية) وهنا يدل على ان التفاعل لا يحتاج لاكتماله زمناً طويلاً. على عكس بعض التفاعلات التي تتطلب وقتاً لاتمامها. حيث ان طول الملف يحدد فيما اذا كان التفاعل قد اكتمل ام لا فان كان مكتملاً فزيادة الطول تسبب تشتتاً وتخفيفاً وعرضاً في سعة القمة للاستجابة واذا كان غير مكتملاً فيجب الموازنة في اكتمال نواتج التفاعل الملونة والتي تعطي امتصاصاً مع التشتت الذي يحصل بفعل طول الفترة الزمنية لحركة نواتج التفاعل ومن متابعة الجدول رقم (1) يلاحظ ان طول الملف 100 سم يكون مقنعاً للاستخدام.

جدول رقم (1)

تأثير التغير في طول ملف التفاعل على الامتصاصية

للمقطع الملون المتكون من نظام: ثنائي كلوفيناك

الصوديوم (60 مللي مول.لتر.⁻¹) BrO₃⁻¹

(0.25 مول.لتر.⁻¹) H₃O⁺ (1 مول.لتر.⁻¹) C₂H₅OH

بسرعة جريان 1.5 مل.دقيقة.⁻¹.

طول ملف التفاعل (سم)	معدل الامتصاصية لـ n=3 معياراً بل ارتفاع الاستجابة (y _i) (مللي فولت)	الانحراف القياسي σ _{n-1}	التكرارية %R.S. D	حدود قناعة المعدل $\bar{y}_i \pm t_{0.025} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}}$	زمن القياس (من مغادرة نظام الصمامات الى خلية الامتصاص) (دقيقة)
100	540.8	0.98	0.18	540.8 ± 2.43	1.0
150	480.6	3.32	0.69	480.6 ± 8.25	2.5
200	425.7	2.49	0.58	425.7 ± 6.19	4.0

دراسة منحني الامتصاص-التركيز وحدود الكشف

باستخدام الظروف الفضلى من حيث تراكيز المواد

الداخلة في التفاعل : ايون البرومات (0.25 مول.لتر.⁻¹) -

H₃O⁺ (1 مول.لتر.⁻¹) وباستخدام الايثانول كتيار ناقل

جدول رقم (2)

ملخص لنتائج ومعالجات العلاقة بين الامتصاصية والتركيز لنظام التفاعل ثنائي كلوفيناك الصوديوم $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$

الجدولية $t_{\alpha, [n-2]}$			$t_{cal.} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$	n-2	r و r ²	العلاقة الرياضية والانحراف عن قيمة الميل ونقطة التقاطع عند حدود قنائة %95	المدى الخطي لتراكيز ثنائي كلوفيناك الصوديوم (ملي مول.لتر ⁻¹)	عدد النقاط (n)	المعادلة الرياضية
$\alpha = 0.01$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$							
3.355	2.306	1.86	18.86	8	0.9889 0.9780	-86.95±73.86+12.51±1.23[x]	120 – 2.5	10	الدرجة الاولى
3.499	2.365	1.89	57.70	7	0.9989 0.9979	4.82±36.04+4.71±1.81[x]+ 0.07±0.02[x] ²	110 – 2.5	9	الدرجة الثانية
3.169	2.228	1.81	37.13	10	0.9964 0.9928	0.46±0.10+1.30±0.06 log[x]	120 - 2.5	12	Logarithmic

Normal linear plot $\Rightarrow A(mV) = a \pm S_{at} + b \pm S_{bt} [x]$

Quadratic equation $\Rightarrow A(mV) = a \pm S_{at} + b \pm S_{bt} [x] + c \pm S_{ct} [x]^2$

Logarithmic equation $\Rightarrow \log A(mV) = a \pm S_{at} + b \pm S_{bt} \log [x]$

[x] = [Diclofenac sodium] m.mol.L⁻¹

r² = Coefficient of determination (معامل التقدير)

r = Correlation Coefficient (معامل الارتباط)

التكرارية

من خلال دراسة علاقة الامتصاصية مع التركيز تم تكرار النتائج لتركيزين من ثنائي كلوفيناك الصوديوم وكما مبين في الجدول رقم (3) والذي يظهر تكرارية تقترب من 1% وهذا يدل على امكانية اعتماد الطريقة كاساس للتقدير الكمي المعتمد.

جدول رقم (3)

تكرارية نتائج ثنائي كلوفيناك الصوديوم لنظام: ثنائي كلوفيناك الصوديوم- $C_2H_5OH-H_3O^+-BrO_3^-$ عند الظروف الفضلى المختارة.

زمن القياس الكلي (دقيقة)	حدود قنائة المعدل $y_i \pm t_{0.025} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}}$	التكرارية %R.S.D	الانحراف القياسي σ_{n-1}	المعدل الحسابي \bar{y}_i (ملي فولت)	عدد القياسات (n)	تركيز ثنائي كلوفيناك الصوديوم (ملي مول.لتر ⁻¹)
12	72 ± 0.19	0.33	0.235	72	8	10
9	312 ± 2.44	0.74	2.320	312	6	30

التطبيقات : تقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم في المستحضرات الصيدلانية

طبقت الطريقة التي ثبتت تفاصيلها في الفقرات السابقة على تحليل وايجاد نسبة ثنائي كلوفيناك الصوديوم في اربعة

ومن نتائج جدول رقم (2) يمكن الاس نتناج: بما ان الفرض الاساس (H₀) ان العلاقة لا خطية وان zero = r عندما $t_{tab.} > t_{cal.}$ الا انه من نتائج الجدول اعلاه ولكافة المعالجات بالمعادلات الرياضية لوحظ ان $t_{tab.} << (37.13, t_{cal.} (57.70, 18.86)$ ولكافة مستويات القنائة (90% و 95% او 99%) لذلك نرفض الفرض الاساسي ونقبل بالبدال (H₁) والذي يبين ان r ≠ صفر وان العلاقة بين تغير الامتصاصية مع التركيز علاقة جوهرية (باستخدام أي من المعادلات الثلاثة والتي تعطي قيم لـ r قريبة من الواحد (0.9989 و 0.9989 و 0.9964). حيث ان رسم العلاقة بين لوغارتيم الامتصاصية مع التركيز وتمت يلهما سوف يحسن ويقرب البيانات أي تطابق اكثر للمعادلة الخطية وبالتخفيف التدريجي المستمر لاقل تركيز في منحنى المعايرة (2.5 ملي مول.لتر⁻¹) تم الحصول على استجابة تفوق بثلاث مرات الانحراف القياسي للبلانك (التيار الناقل) لانموذج من ثنائي كلوفيناك الصوديوم المحمل في الوصلة الداخلية L₁ بتركيز 0.25 ملي مول.لتر⁻¹ (10 ملغم/50 مايكرو لتر) وهو حدود الكشف.

لثنائي كلوفيناك الصوديوم (الفولتارين) في مختلف المستحضرات الصيدلانية (مناشئ مختلفة) ولوحظ ان قيم t المحسوبة وكفاءة التقدير بالعمق الذي استخلصت منه المعلومات المدونة في الجدول رقم (4) والذي يبين انه بالامكان استخدام الطريقة المستحدثة في هذا البحث كطريقة بديلة للتقدير وبمستويات قناعة 95% و99% أي لا توجد فروقات جوهرية بين المحتوى النظري للمادة الفعالة ومحتواها المقدر عملياً مما يدل على كفاءة الطريقة المتبعة ودقة التحليل.

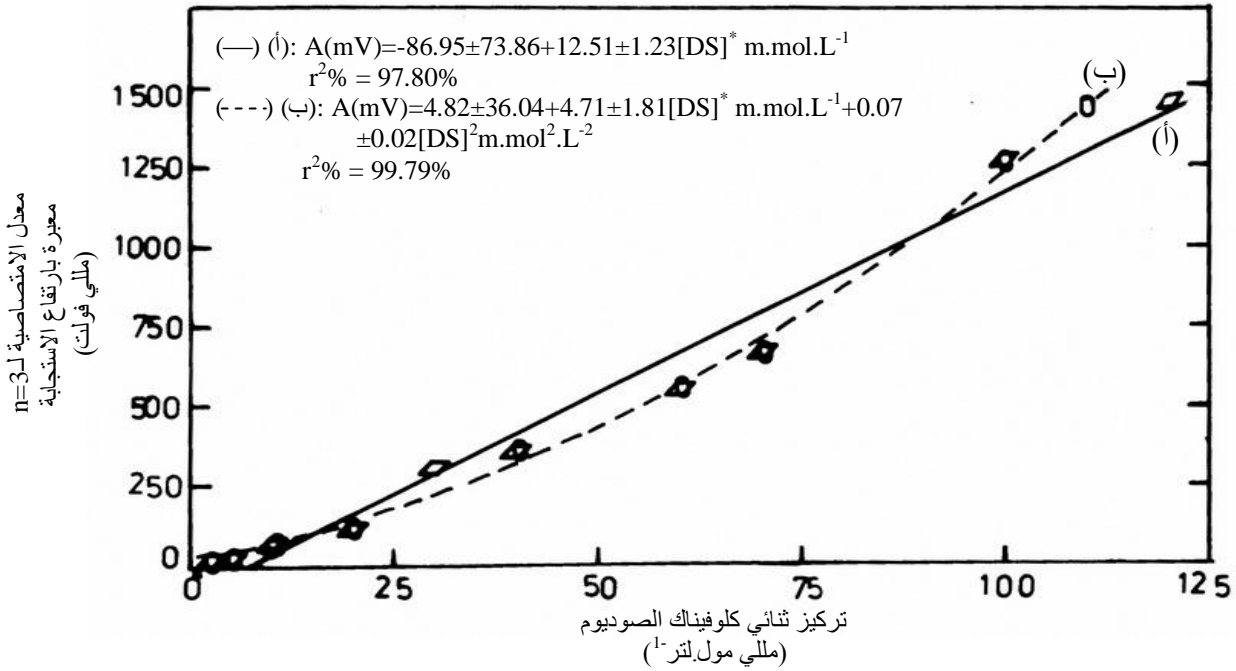
نماذج من الادوية وعومل كل نموذج بوزن 10 اقراص وطحنها وسحب 1.5 غم واذابته بـ 100 مل من الايثانول ثم الترشيح للتخلص من المركبات الاخرى غير الذائبة (علماً انه تم اجراء تجارب تمهيدية لكل من الباراستيمول وماليات الكلوروفينارمين وثلاثي سليكات المغنيسيوم ولوحظ انها لم تستجيب لنظام تقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم، على هذا الاساس استخدمت المحاليل مباشرة بعد التخفيف ومن دون معالجة كيميائية للمحاليل وعند الطول الموجي 468 نانومتر والجدول رقم (4) يوضح خلاصة نتائج التقدير

جدول رقم (4)

تقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم في المستحضرات الصيدلانية

$t_{cal.} = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$	كفاءة التقدير (%)	المحتوى العملي للمادة الفعالة (mg)	المحتوى النظري للمادة الفعالة (mg)	وزن الحبوب $\bar{w} \pm t_{0.025, [n-1]} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}}$ $\left(\bar{w} \pm t_{0.005, [n-1]} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}} \right)$ (g)	محتوى المستحضر الصيدلاني	نوع المستحضر الصيدلاني والشركة المنتجة
1.17	97.97	97.97 ± 0.7147 (97.97 ± 1.0277)	100 ± 0.6042 (100 ± 0.8686)	0.2648 ± 0.0016 (0.2648 ± 0.0023)	Diclofenac sodium 100 mg	<u>Divon-SR</u> Micro labs limited (India)
0.38	100.2	100.20 ± 0.2144 (100.20 ± 0.3083)	100 ± 3.1560 (100 ± 4.5035)	0.2820 ± 0.0089 (0.2820 ± 0.0127)	Diclofenac sodium 100 mg	<u>Refen-retard</u> Hemofarm (Yugoslavia)
1.24	93.18	46.59 ± 1.1363 (46.59 ± 1.6341)	50 ± 0.4697 (50 ± 0.6614)	0.5216 ± 0.0049 (0.5216 ± 0.0069)	Paracetamol 325mg + Diclofenac sodium 50mg	<u>Diclomol-Fort</u> Beijing Double- CRANE
0.47	96.86	48.43 ± 1.3722 (48.43 ± 1.9733)	50 ± 0.3840 (50 ± 0.5513)	0.8072 ± 0.0062 (0.8072 ± 0.0089)	Diclofenac sodium 50mg + Paracetamol 500mg + Chloropheniramine maleate 4mg + Magnesium trisilicate 100mg	<u>Relief</u> Lunidic jefferson city

\bar{w} : معدل وزن الحبوب.



شكل رقم (9): علاقة التغير في تراكيز ثنائي كلوفيناك الصوديوم على الامتصاصية للفصيلة الملونة باستخدام:

أ: معادلة الدرجة الاولى (العلاقة الخطية) و 0-0 : القيم العملية للمعادلة.

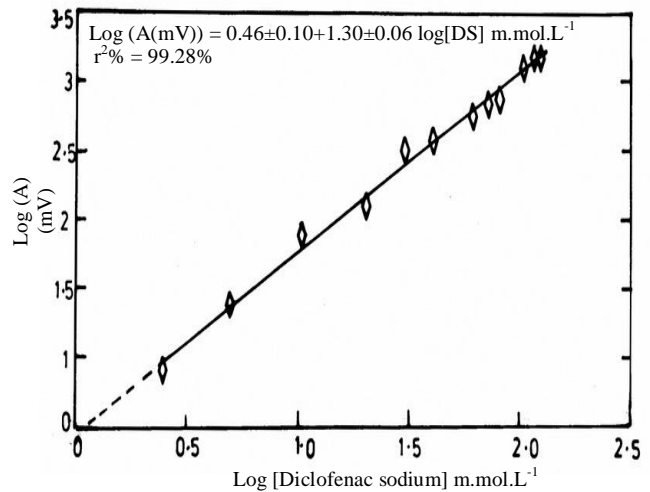
ب: معادلة الدرجة الثانية (منحني بيضوي) Quadratic و 0-0 : القيم العملية للمعادلة وعند الظروف الفضلى لعمل المنظومة.

.Diclofenac sodium : DS*

لها بالتداخل (النفوذ) الواحدة داخل الاخرى ومن ثم اكمال التفاعل لاعطاء استجابة والغرض من ا توفير الانموذج ومحاليل الكواشف الكيميائية المستخدمة وخلق منطقة تداخل مركبة لتوليد الاستجابة.

تم دراسة كيفية اختيار وصلة الانموذج ووصلة الكاشف الكيميائي المتمم للتفاعل من خلال حساب عامل التناظر لكل استجابة. قدمت انموذجاً لتقييم ومعالجة النتائج بمعادلات رياضية مختلفة على اساس فرض العدم والفرض البديل ومن دون تحيز لاي معادلة رياضية في تمثيل النتائج (جدول رقم (2)).

قدمت الطريقة المتبعة اسلوباً بسيطاً وسريعاً ولا يحتاج الى ممارسة طويلة ما دامت كافة المتغيرات قد ثبتت، وهناك امكانية لربط الوحدة المتشعبة ومنظومة الحقن على أي جهاز طيفي لتقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم . وبينت النتائج (جدول رقم (4)) امكانية اعتماد هذه الطريقة لتقدير ثنائي كلوفيناك الصوديوم في العديد من المستحضرات الصيدلانية وبمستويات واطئة من التراكيز وبمدى خطي



شكل رقم (10): العلاقة الخطية لتغير تركيز ثنائي

كلوفيناك الصوديوم مقابل الامتصاصية بدلالة اللوغاريتم وعند الظروف الفضلى لعمل المنظومة.

المناقشة

تطرق البحث الى استخدام وحدة متشعبة وصمام ذو وصلتين لاتمام نوع محور من تقنية الحقن الجرياني الا وهو تفاعل وصلات انموذج تحقق انياً ومن ثم يتم السماح

- [18] D.N. Taha Al-Zerkany, A new approach for merging zone-flow injection analysis, Ph.D. Thesis, Babylon University, (2002).
- [19] I.M.A. Shakir, F.H. Hussein & D.N. Taha, Iraqi patent, 3153, (2002).
- [20] R.T. Morrison & R.N. Boyd, "Organic chemistry", 5th Edition, New York, (1987), 547.
- [21] T.A. Turney, "Oxidation mechanisms", 2nd Ed., London, (1965), 76.
- [22] J.C. Miller & J.N. Miller, "Statistics for analytical chemistry", 2nd Ed., John Wiley and N.Y. Sons, (1988).
- [23] S.A. Book, "Essential of Statistics", McGraw-Hill book Company, (1978), 163.
- [24] J. Murdoeh & J.A. Barnes, "Statistical tables", 2nd Ed., Mac millan, (1974).

Abstract

Bromine was liberated in situ via the $\text{BrO}_3^- - \text{H}_3\text{O}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ reaction system, and reacted with dichlofenac sodium to form a coloured species (Red-orange) in a replacement reaction. The colour of the species was measured at 468nm. Detailed study of the chemical and physical parameters were conducted. Three mathematical representation of the relation between absorbance and concentration i.e., linear, quadratic and logarithmic equations were presented, which has C.O.D of 97.80, 99.79, and 99.28 successively for concentration range of 2.5-120, 2.5-110, and 2.5-120 mmol.L^{-1} . Any of the equations can be used for the expression of results. A limit of detection of 10 mg per sample with a repeatability of better than 1%. Application of method for determination of dichlofenac in pharmaceutical preparation (Divon, Relief, Refen and Diclomol) shows that there were no significant difference between reported mean value of these preparation, with the adopted method at $\alpha = 0.05$ [95% confidence level]. The reaction system involved is simple to use, and no complication what so ever is required.

واسع وكبديل للطرق المتبعة في تقديره والموضحة في الأدبيات.

References

- [1] A.R.G. Chairman, "Remington's pharmaceutical sciences", 17th, Ed., Printed in the United State of America by Mack Printing Company Easton Pennsylvania, (1985), 1452.
- [2] D.R. Laurence & P.N. Bennett, "Clinical pharmacology", 6th, Ed., Churchill livingstone, New York, (1987), 290.
- [3] H.P. Rang & M.M. Dale, "Pharmacology", 1st, Ed., Churchill livingstone, New York, (1987), 489.
- [4] S.P. Sastry, A.S.R. Prasad Tirpeneni & A. Suryanarayama, Analyst (London), (1989), 114, 513.
- [5] S. Agatanovic-Kustrin, L. Zivanovic, D. Radulovic & M. Vasiljeciv, Analyst (London), (1991), 116, 753.
- [6] Y.K. Agrawal & K. Shivramchandra, J. Pharm. Biomed. Anal., (1991), 9, 97.
- [7] B.V. Kamath, K. Shivram, G.P. Oza & S. Vangani, Anal. Lett., (1993), 26, 665.
- [8] J.C. Botello & G. Perez-Coballero, Talanta, (1995), 42, 105.
- [9] B.V. Kamath, K. Shivram & A.C. Shah, J. Pharm. Biomed. Anal., (1994), 12, 343.
- [10] R. Vaidya & R.S. Parab, Indian Drugs, (1995), 32, 194.
- [11] W. Schneider & P.H. Degen, J. Chromatogr., (1981), 217, 263.
- [12] D. Grangjean, J.C. Beolor, M.T. Quincon & E. Savel, J. Pharm. Sci., (1989), 78, 247.
- [13] L.A. Carrera, M. Rizk, Y. El-Shabrawy, N.A. Zakhari & S.S. Toubar, J. Pharm. Biomed. Anal. (1995), 13, 1331.
- [14] O.S.A. Alkhazrajy, UV & HPLC-Study of irradiation of diclofenac by 632.8nm He-Ne laser, M.Sc. Thesis, Baghdad University, (2001).
- [15] P. Ortega-Barrales, A. Ruiz-medina, M.L. Fernandez-Decordova & A. Molina-Diaz, Analytical Sciences, (1999), 15, 985.
- [16] J. Ruzicka & E.H. Hansen, "Flow injection analysis", 3rd. Edition, London, (1985), 22.
- [17] R.S. Khalaf, Determination of chlorate by flow injection analysis via merging zone techniques (study and application), M.Sc. Thesis, Babylon Universty, (2006).