

طريقة كيموتألقية-حقن جرياني مستمر لتقدير الاتينولول معتمداً على النظام الكيموتألقى للومينال-هيدروكسيد الصوديوم-بيروكسيد الهيدروجين

عصام محمد علي شاكر الهاشمي و نغم شاكر تركي العوادي
قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة بغداد / بغداد-العراق.

الخلاصة

تم تقدير الاتينولول في ست نماذج من المستحضرات الصيدلانية (مناشئ مختلفة) بوساطة نظام البريق الكيمياء الناتج من اكسدة مشتق اللومينال (لومينال-اتينولول) ببيروكسيد الهيدروجين في وسط قاعدي باستخدام منظومة الحقن الجرياني المستمر عند حقن 85 مايكرو لتر من الاتينولول على خط التيار الناقل من الماء المقطر والذي يعطي بريقاً أزرق- مبيض بقمة انبعاث عند 450 نانومتر. تم الحصول على علاقة تغير استجابة البريق مع التركيز للاتينولول باستخدام معادلة الخط المستقيم وكان مدى منحنى المعايرة (0.1-20) ملي مول. لتر⁻¹ ومعامل التقدير (C.O.D) ($r^2 = 97.39\%$) اما حد التقدير الكمي (L.O.Q) 257 مايكروغرام/85 مايكرو لتر وبحد كشف (S/N = 3) 113 نانوغرام/85 مايكرو لتر من التخفيف التدريجي لاقبل تركيز في منحنى المعايرة. والانحراف القياسي النسبي المئوي (%RSD) 10 لـ 10 ملي مول. لتر⁻¹ لمحلول الاتينولول 0.43% (n=10). طبقت الطريقة لتقدير الاتينولول في المستحضرات الصيدلانية بنجاح وباستخدام منحنى المعايرة المباشر والاضافات القياسية ولوحظ ان الاخير اكثر واقعية في التعبير عن النتائج من خلال التوافق بين القيم القياسية (المرجعية) والقيم العملية ولا يوجد خطأ نمطي وباستردادية مئوية تتراوح بين (95.32-100.98)%. اجريت مقارنة بين الطريقة المستحدثة (البريق الكيمياء)-الحقن الجرياني المستمر) والطريقة التقليدية للقياس الطيفي للنماذج الستة من المستحضرات الصيدلانية باستخدام منحنى الاضافات القياسية وذلك باخضاعها الى اختبار t-المزدوج وتبين انه لا يوجد فرق جوهري بين الطريقتين عند مستوى قناعة 95%، وبالامكان استخدام تفاعل البريق الكيمياء لنظام: لومينال-OH⁻-H₂O₂-اتينولول والمقترن بمنظومة الحقن الجرياني المستمر كبديل للطريقة التقليدية للقياس الطيفي.

الكلمات المفتاحية: البريق الكيمياء، الحقن الجرياني المستمر، الاتينولول، تينورمين.

المقدمة

ان دور الاتينولول في معالجة ارتفاع ضغط الدم هبط بعض الشيء في المملكة المتحدة حيث كان اداء هذا العقار اقل ملائمة وتأثيراً من العقارات الاخرى (propranolol) وخصوصاً بالنسبة للأشخاص المسنين وكان واحداً من البراهين التي اقترحت في حينها بان الجرعة الاعتيادية والاكثر شيوعاً من الاتينولول تحمل معها خطراً غير مسموحاً من اثاره مرض السكري [4]. ونظراً للأهمية الدوائية للعقار فهناك عدة طرائق لتقديره منها: الهجرة الكهربائية الشعرية [5] والكروماتوغرافيا السائلة [6] ومطيافية الانبعاث الذري [7] اضافة الى عدد كبير منها استندت على التحليل بتقنية الحقن الجرياني المستمر [8-10] كوسيلة للحقن وتفاعل البريق الكيمياء للكشف والتحسس [11-14] وباستخدام نظام البريق: Ce(IV)-Sulfite والأتينولول كمتحسس و Sensitizing [15] او KMnO₄-Na₂SO₃ و

الاتينولول: Benzeneacetamide,4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino] propoxy] او يسمى Tenormin ويتواجد بشكل مسحوق ابيض بلوري يذوب في المحاليل القاعدية وقليل في الماء وبصورة بطيئة في الاسيتون ولا يذوب في الايثر [1]. يصنف الاتينولول من مستقبلات بيتا الانتقائي β_1 -receptor selective وفي بعض الاحيان يكتب β -blockers وينتمي الى فئة من العقاقير المستخدمة اساساً في امراض القلب والاعوية الدموية. استخدام العقار عام 1976 وطور كبديل للبروبرانولول Propranolol في معالجة ارتفاع ضغط الدم، ويعمل كيميائياً عن طريق تثبيط ضربات القلب والحد من العبء الاجهادي وعكس البروبرانولول، فان الاتينولول لا يمر عبر حاجز المخ-الدم وبالتالي تجنب العديد من الاثار الجانبية في الجهاز العصبي المركزي [2,3].

جميع المواد المستخدمة في البحث ذات نقاوة عالية
مجہزة من شركة BDH وباستخدام الماء اللابوني المحاليل
القياسية: اتينولول (Atenolol-SDI) (C₁₄H₂₂N₂O₃) -2
[بارا-2] -هيدروكسي-3-(ايسوبروبيل امينو) [بيروكسي
فيل] اسيت امايد بتركيز (100 مللي مول.لتر⁻¹) يحضر من
اذابة 2.663 غم في 100 مل من 0.1 مول.لتر⁻¹ NaOH
وهيدروكسيد الصوديوم (0.3 مول.لتر⁻¹) من اذابة 6
غم/500 مل ماء مقطر وبيروكسيد الهيدروجين (30%
(volume-100) 1.1 غم.مل⁻¹) بتخفيف 5.152 مل من
H₂O₂ / 500 مل ماء مقطر للحصول على 100 مللي
مول.لتر⁻¹ وتم ضبط المولارية مع محلول قياسي من
KMnO₄ (100 مللي مول.لتر⁻¹) في وسط حامض
الكبريتيك ((1:8 (v/v)) (2مول.لتر⁻¹) و اللومينال (3-
امينوفثاليل هيدرازيد) (10 مللي مول.لتر⁻¹): اذابة 0.4429
غم في 250 مل من 0.1 مول.لتر⁻¹ من كاربونات
الصوديوم للحصول على محلول ذو pH=10.5.

طريقة العمل

منظومة التفاعل موضحة في الشكل رقم (1) والمكونة
من ثلاث خطوط: الخط الاول: يجهز بمحلول بيروكسيد
الهيدروجين (10 مللي مول.لتر⁻¹) والخط الثاني: محلول
اللومينال بتركيز 0.035 مللي مول.لتر⁻¹ وبمعدل سرعة
جريان 2 مل.دقيقة⁻¹، ويلتقي كلا الخطان معاً عند نقطة
الالتقاء (مصممة محلياً) قبل وصولهم الى خلية التفاعل
(البريق الكيميائي) اما الخط الثالث يمثل التيار الناقل (ماء
مقطر) والمؤدي الى صمام الحقن الذي يحقن من خلاله
مقطع الانموذج (اتينولول) بحجم 85 مايكرو لتر وبسرعة
جريان 1.8 مل.دقيقة⁻¹ (طول الملف 22 سم ونق 0.35
مليمتر). تلتنقي محاليل الخطان في خلية التفاعل (زجاجة
حلزونية سعة 100 مايكرو لتر) ذات مدخلين ومنفذ لنواتج
التفاعل مؤدياً الى تحرير ضوء البريق الكيميائي بلون ازرق-
مبيض بفعل عملية الاكسدة لجزيئة مشتق اللومينال بوساطة
بيروكسيد الهيدروجين في وسط قاعدي والاستجابة
المستحصلة معبراً عنها بوحددة مللي فولت من خلال مسجلة
الخطوط البيانية، ومن المتوقع ان الميكانيكية المقترحة لتكوين
مشتق اللومينال وتحرير ضوء البريق والتي تم اثباتها عملياً

atenolol-Eu³⁺ كمحسّن لتفاعل البريق
(enhanced)[16]. يهدف البحث الحالي الى تطوير طريقة
جديدة لتقدير الاتينولول بتقنية الحقن الجرياني لمنظومة
صممت محلياً وبالاقتران مع تفاعل البريق الكيميائي لنظام:
لومينال-OH⁻-H₂O₂ من خلال تكوين مشتق اللومينال
(كاشف البريق الكيميائي) الذي يؤكسد بفعل بيروكسيد
الهيدوجين في وسط قاعدي مكوناً الفصيلة الايونية المثارة
اللكترونياً وعند عودتها الى الحالة المستقرة ستحرر بريقاً
كيميائياً واستناداً لهذا التفاعل تم تقديره في المستحضرات
الصيدلانية بعد ان يتم دراسة كافة المتغيرات الفيزيائية
والكيميائية لايجاد افضل منحنى معايرة وحدود كشف (التوجه
نحو تراكيز واطئة) لمنظومة تميزت بالبساطة وسهولة التحليل
والتكرارية في النتائج وقلة كلفة ويفترات زمنية قصيرة جداً.

الجزء العملي

الاجهزة المستخدمة

مضخة تمعجية (Ismatec type 796 made in
Switzerland) وصمام حقن سداسي المنفذ (Rheodyne
U.S.A) ووصلة الانموذج ذو قطر داخلي 0.7 ملم (اطوال
مختلفة) من التفلون وانايبب ناقلة للمواد المتممة للتفاعل
مصنعة من مطاط السليكون و متعدد البروبيلين او التفلون
بقطر داخلي (0.5 و 0.7) ملم وخلية حلزونية زجاجية ذات
منفذين لدخول المحاليل المتممة للتفاعل ومخرج لنواتج
التفاعل (المقطع المضيء في تفاعل البريق الكيميائي) بحجم
100 مايكرو لتر وتركيب مصنع محلياً لالتقاء المحاليل
المتممة لتفاعل البريق ذو مدخلين ومنفذ لنواتج التفاعل من
الزجاج العضوي (مثيل ميثا اكريليت) والمنظومة الالكترونية:
انبوبة مضاعفة الفوتونات نوع
(EMI 97850B (great britain)) ومحاطة بجلد اسود
مع خلية البريق لتقليل خلفية الانبعاث ومجهز فولتية
(0-1.6) كيلو فولت نوع (JOBIN YVON-France)
ومضخم تيار كهربائي-قراءة رقمي (pA-nA) (united
detector technology (dual channel optometer)
(U.S.A.) ومسجلة خطوط بيانية مزود بقلمين بمدى
(1-500) مللي فولت او (1-500) فولت نوع (Kompen
(Siemens) (Germany) (sograph C1032).

المواد الكيميائية

(بوساطة الكشف عن الامونيا المتحررة) وطيفياً (الدراسة الطيفية) كما يلي [17-19].

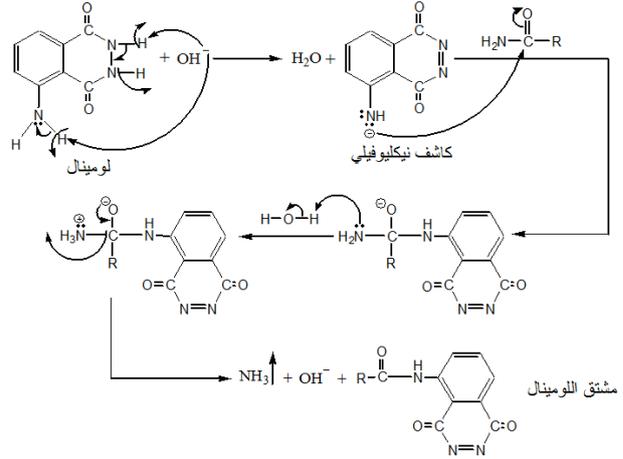
المتغيرات الكيميائية تغير تركيز اللومينال:

حضرت سلسلة محاليل من اللومينال (0-1) مللي مول.لتر⁻¹ في 100 مللي مول.لتر⁻¹ من NaOH وباستخدام تركيز تجريبي من بيروكسيد الهيدروجين (50 مللي مول.لتر⁻¹) وتركيز مختار لمحلول الاتينول (10 مللي مول.لتر⁻¹) بحجم لامتودج محقق 100 مايكرو لتر على خط التيار الناقل من الماء المقطر وتكرار كل قياس ثلاث مرات بمعدل تكرارية %R.S.D = 0.53% تم الحصول على الشكل رقم (A-3) ولوحظ انه عند زيادة تركيز اللومينال يزداد البريق الكيميائي باعتباره احد المواد الاساسية لحدوث تفاعل البريق وصولاً الى تركيز 0.035 مللي مول.لتر⁻¹ تم الحصول على اعلى انبعاث لضوء البريق 280 مللي فولت، اما عند التراكيز العالية لوحظ انبعاث ضعيف قد يعزى الى حصول تصادمات منتجة لجزيئات مثارة لمشتق اللومينال والفائض منها يتصادم مع جزيئات المواد المتفاعلة في المحيط وجزيئات مشتق اللومينال المثارة مسببة فقدان طاقتها بشكل حرارة لا اشعاعية (اخمد ذاتي) وبالتالي نقصان في انبعاث البريق، لذلك تم اختيار التركيز الافضل لمحلول اللومينال هو 0.035 مللي مول.لتر⁻¹ معطياً اعلى انبعاث واقل خلفية لضوء البريق (100 مللي فولت) (شكل رقم (B-3))، وقد تعزى خلفية الانبعاث العالية عند التراكيز العالية او الواطئة لمحلول اللومينال الى تركيز هيدروكسيد الصوديوم العالي او الى ظاهرة الالياف البصرية للاتنايب الناقله لضوء البريق المستمر في منطقة ما بعد خلية القياس (منطقة بقايا التفاعل).

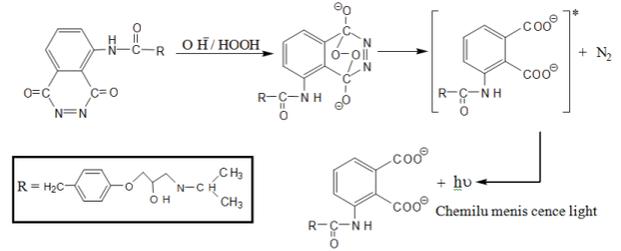
تغير تركيز بيروكسيد الهيدروجين:

باستخدام تراكيز متغيرة لبيروكسيد الهيدروجين (0.0-50) مللي مول.لتر⁻¹ والتركيز الافضل للومينال (0.035 مللي مول.لتر⁻¹) في 100 مللي مول.لتر⁻¹ من هيدروكسيد الصوديوم وعند حجم لامتودج محقق 100 مايكرو لتر بتركيز 10 مللي مول.لتر⁻¹ من الاتينول تم الحصول على الشكل رقم (A-4) موضحاً انه عند التراكيز الواطئة كان البريق ضعيفاً بفعل التراكيز القليلة لبيروكسيد الهيدروجين والتي لا تكفي لأكسدة مشتق اللومينال في الوسط القاعدي لتحرير ضوء البريق وعند التراكيز العالية (< 10 مللي مول.لتر⁻¹) تم الحصول على استجابات قليلة الارتفاع

1- تكوين جزيئة البريق (مشتق اللومينال).



2- خطوة تحرر ضوء البريق



النتائج والمناقشة

الدراسة الطيفية لنظام: لومينال-H₂O₂-OH⁻-اتينول

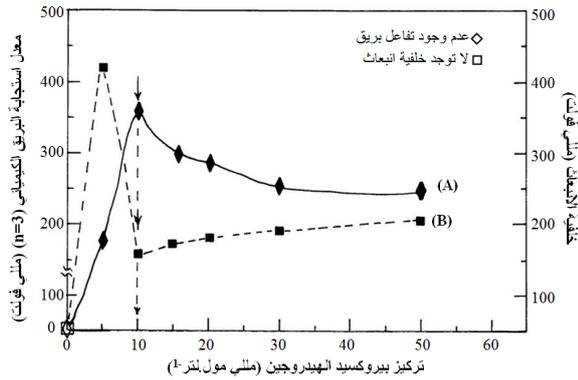
تم اجراء الدراسة باستخدام التراكيز التجريبية: لومينال (0.035 مللي مول.لتر⁻¹) في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم (35 مللي مول.لتر⁻¹) - بيروكسيد الهيدروجين (10 مللي مول.لتر⁻¹) - اتينول (10 مللي مول.لتر⁻¹)، لوحظ من الشكل رقم (a-2) ان طيف الامتصاص للاتينول (عديم اللون) يظهر في المنطقة فوق البنفسجية عند 261 نانومتر وطيف الامتصاص لمحلول اللومينال في الوسط القاعدي من هيدروكسيد الصوديوم او عند مزج لومينال-H₂O₂-OH⁻ موضح في الشكل (b-2) الذي يظهر ثلاث قمم امتصاص عند (302 و 348 و 353) نانومتر على التوالي وعند مزج المحاليل لنظام لومينال-H₂O₂-OH⁻ اتينول لوحظ اختفاء كلياً لقمم الامتصاص لمحلول اللومينال قد يعزى الى استهلاكه من قبل الاتينول واعطاء مشتق يمثل القطعة الباعثة للبريق والتي تعطي طيف امتصاص عند 270 نانومتر كما موضح في الشكل رقم (2-c).

مفاضلة الظروف

ويقيم عريضة غير منتظمة بفعل اندماج الاستجابات مع بعضها من ناحية بالاضافة الى زيادة تكسر مشتق اللومينال مع زيادة H_2O_2 مما يزيد من شدة المقطع المضيء واستمرار الانبعاث مقابل المتحسس (حدوث حالة اشباع للانبوب المضاعف الفوتوني) من ناحية اخرى، وعلى وفق ذلك تم اختيار 10 مللي مول.لتر⁻¹ التركيز الافضل لـ H_2O_2 للحصول على اعلى شدة انبعاث 360 مللي فولت واقل خلفية انبعاث 160 مللي فولت (شكل رقم (B-4)).

شكل رقم (3): تأثير التغير في تركيز اللومينال على:
A: معدل ارتفاع استجابة البريق (●-●-).
B: خلفية الانبعاث (■-■-).

وعند حجم لانموذج محقن من الاتينولول 100 مايكرو لتر وسرعة جريان (1.8 و 2 و 2) مل.دقيقة⁻¹ لكل من التيار الناقل واللومينال- OH^- و H_2O_2 على التوالي.

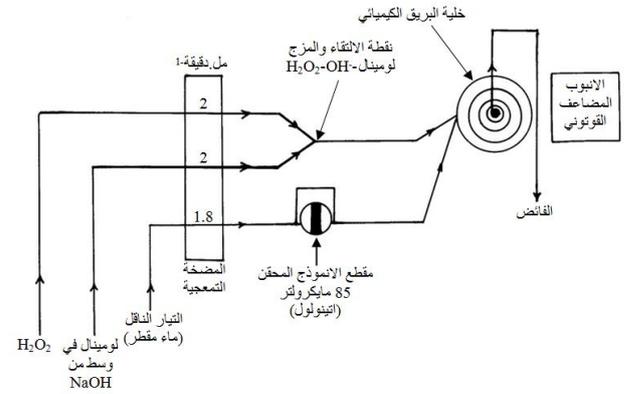


شكل رقم (4): تأثير التغير في تركيز بيروكسيد الهيدروجين على:

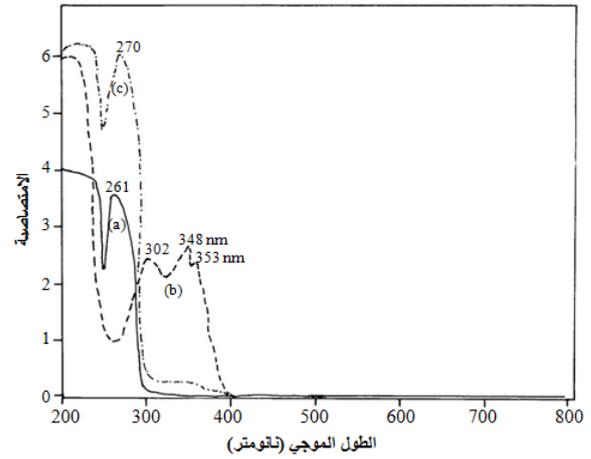
A: معدل ارتفاع استجابة البريق (●-●-).
B: خلفية الانبعاث (■-■-).
نظام البريق: لومينال- $H_2O_2-OH^-$ اتينولول.

تأثير التغير في تركيز هيدروكسيد الصوديوم:

باستخدام التركيز الافضل للومينال (0.035 مللي مول.لتر⁻¹) في سلسلة من المحاليل متغير التركيز لهيدروكسيد الصوديوم (0.0-100) مللي مول.لتر⁻¹ والتركيز الافضل لـ H_2O_2 (10 مللي مول.لتر⁻¹) وانموذج محقن بحجم 100 مايكرو لتر لتركيز مختار من الاتينولول (10 مللي مول.لتر⁻¹) تم الحصول على الشكل رقم (5) (A و B) موضحاً الزيادة في ضوء البريق مع زيادة تركيز هيدروكسيد الصوديوم وصولاً الى 35 مللي مول.لتر⁻¹ يقابله بالوقت نفسه النقصان في خلفية الانبعاث على التوالي الا انه عند التراكيز العالية (< 35 مللي مول.لتر⁻¹ NaOH)

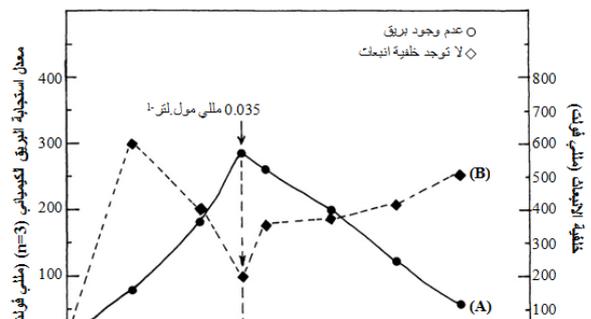


شكل رقم (1): مخطط لمنظومة الحقن الجرياني المستمر لتقدير الاتينولول باستخدام نظام البريق الكيميائي: لومينال- $H_2O_2-OH^-$ اتينولول.



شكل رقم (2): اطيف الامتصاص للمواد المتممة لنظام البريق:

a: طيف الامتصاص (—) للاتينولول في الوسط المائي.
b: طيف الامتصاص (---) لمحلول اللومينال- OH^- او لومينال- $H_2O_2-OH^-$.
c: طيف الامتصاص (····) لنظام: لومينال- $H_2O_2-OH^-$ اتينولول.



البريق قبل انحلال القطع الباعثة او استهلاك المواد الكيميائية والحصول على استجابات بارتفاعات مناسبة، على هذا الاساس ولغرض الموازنة تم اختيار سرعة العتلة للمضخة التمعجية 30 والتي تقابل (1.8 و 2 و 2) مل.دقيقة⁻¹ كأفضل سرعة جريان لكل من خط التيار الناقل واللومينال وبيروكسيد الهيدروجين على التوالي للحصول على اعلى شدة لضوء البريق (شكل رقم (B-6)) واقل عرض لقاعدة الاستجابة (شكل رقم (C-6)) واقل استهلاكاً للمواد الكيميائية وافضل فترة زمنية لاتمام عملية اكسدة مشق اللومينال بـH₂O₂ في الوسط القاعدي.

جدول رقم (1) تاثير التغير في سرعة الجريان على ارتفاع وعرض الاستجابة لنظام البريق: لومينال-
H₂O₂-OH- اتيولول عند تقدير اتيولول.

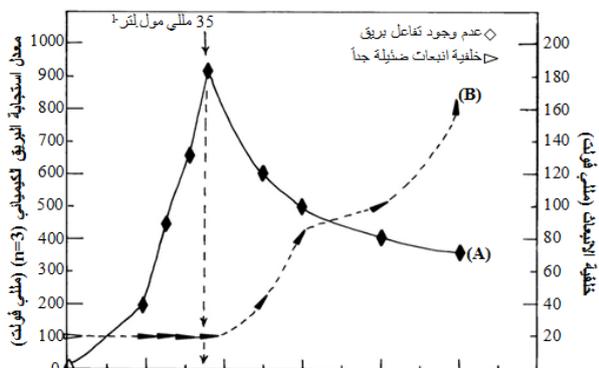
الزمن المستغرق لرحيل مقطع النموذج من صمام الحقن الى خلية التفاعل (sec)	عرض قاعدة الاستجابة Δt _B (sec)	معدل الارتفاع الاستجابة للبريق $\frac{\Delta I}{\Delta t}$ (mV)	سرعة الجريان (مل/دقيقة ⁻¹)			سرعة عتلة المضخة التمعجية (سرعة تقريبية)
			H ₂ O ₂	لومينال/OH ⁻	التيار الناقل (ماء مقطر)	
27	99	770	0.9	0.7	0.8	10
24	96	784	1.3	1.0	1.2	15
18	66	800	1.7	1.5	1.6	20
15	60	1000	1.9	1.6	1.7	25
12	36	920	2.0	2.0	1.8	30
11.4	33	840	2.5	2.4	2.3	35
11	30	760	3.1	2.9	2.8	40
9	27	720	3.5	3.2	3.1	45
7	24	700	4.0	3.3	3.5	50

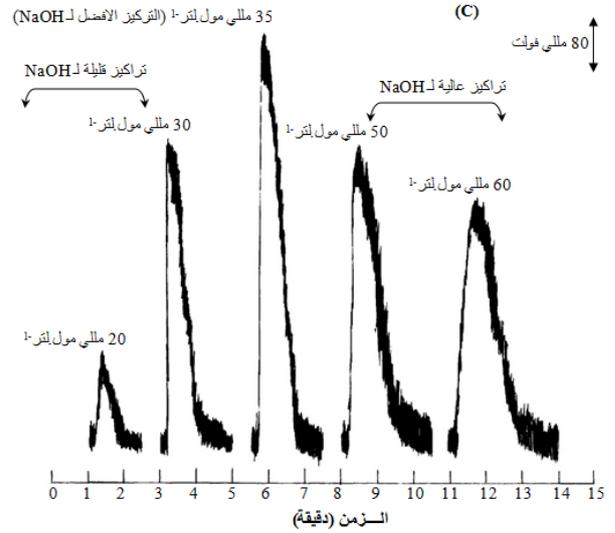
لوحظ الانخفاض في ارتفاع الاستجابة وتشوه قممها وزيادة عالية في خلفية الانبعاث للبريق كما في شكل رقم (C-5) قد يعزى ذلك الى لزوجة وكثافة هيدروكسيد الصوديوم العالية قد تسبب الى اطالة زمن بقاء القطع الباعثة للبريق او المواد المتممة للتفاعل امام المتحسس مما يضيف الى خلفية انبعاث مستمرة ومراقبة الى القياسات اللاحقة لذلك تم اختيار 35 مللي مول.لتر⁻¹ كأفضل تركيز للوسط القاعدي لاتمام اكسدة كاشف البريق (لومينال-ايتيولول) بوساطة بيروكسيد الهيدروجين.

المتغيرات الفيزيائية سرعة الجريان

باستخدام التراكيز المثلى للمتغيرات الكيميائية لنظام تقدير اتيولول: لومينال (0.035 مللي مول.لتر⁻¹) OH⁻(35 مللي مول.لتر⁻¹) H₂O₂(10 مللي مول.لتر⁻¹)-ايتيولول (10 مللي مول.لتر⁻¹) وسرع جريان متغيرة معبراً عنها من خلال التحكم بعتلة المضخة التمعجية (10-50) تم الحصول على النتائج المدونة في الجدول رقم (1) ولوحظ انه في السرعة الواطئة يزداد تاثير المتغيرات الفيزيائية واهمها التخفيف لمقطع النموذج من قبل التيار الناقل خلال الجريان من صمام الحقن الى خلية التفاعل بالاضافة الى التخفيف والتشتت بفعل التناذر للمقطع المضيء في خلية البريق بفعل الحجم المضافة اليه من قبل محاليل الكاشف (لومينال-H₂O₂-OH-) عند لحظة الالتقاء والمزج مسببة زيادة حجم المقطع المضيء (زيادة مناطق التشتت المحيطة بالجزء المركزي للمقطع المضيء) ووزنه وقلة حركته وبالتالي الزيادة في عرض قمة وقاعدة الاستجابة (Δt_B) وارتفاعها واطالة زمن البقاء للمقطع المضيء امام المتحسس، ولو تم النظر الى شكل وهيئة الاستجابات المستحصلة لوجد انها غير متناظرة (الانسياب التدريجي البطيء عند نزولها الى خط الاساس بفعل انحلال القطع الباعثة للبريق واستهلاك المواد الكيميائية) (شكل رقم

(A-6)) اما في السرعة العالية (سرعة عتلة المضخة < 30) نقل تاثير كافة المتغيرات الفيزيائية واهمها التخفيف والتشتت وبالتالي قلة حجم المقطع المضيء وزيادة شدته مسبباً نقصان في عرض قاعدة الاستجابة ويقم حادة وغير مشوهة ومتناظرة تقريباً بفعل مغادرة المقطع المضيء لخلية





شكل رقم(5): تأثير التغير في تركيز هيدروكسيد الصوديوم على:

A: معدل ارتفاع استجابة البريق (—♦—♦—).

B: خلفية الانبعاث (—▶▶—).

C: ارتفاع وهينة وعرض قمة وقاعدة الاستجابة لنظام البريق (انموذج لبعض الاستجابات).

شكل رقم (6): تأثير التغير في سرعة الجريان (مل. دقيقة⁻¹) من خلال التحكم بعجلة المضخة التمعجية وعند حجم لانموذج محقن 100 مايكرو لتر من الاتينولول على:

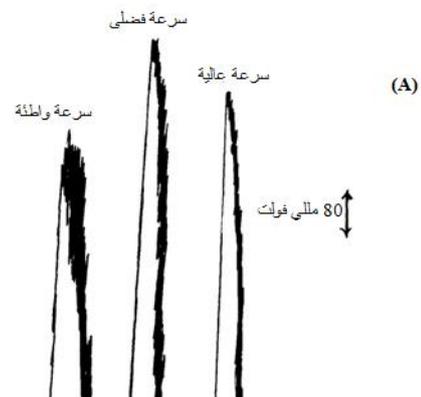
A: ارتفاع وهينة وعرض كل من قمة وقاعدة الاستجابة لنظام البريق (انموذج لبعض الاستجابات).

B: معدل ارتفاع استجابة البريق.

C: النقصان في عرض قاعدة الاستجابة (Δt_B) لنظام البريق.

حجم الانموذج المحقن

بتثبيت الظروف الفضلى للمتغيرات الكيميائية لنظام البريق: لومينال- H_2O_2 - OH^- -اتينولول وعند سرعة الجريان الفضلى (1.8 و 2 و 2) مل.دقيقة⁻¹ لكل من التيار الناقل وخط اللومينال وبيروكسيد الهيدروجين على التوالي) وبتركيز لانموذج محقن 10 مللي مول. لتر⁻¹ وحجوم مختلفة لوصلة الانموذج بمدى (70-125) مايكرو لتر تم الحصول على الشكل رقم (A-7) موضعاً ان الزيادة في مقطع الانموذج يؤدي الى الزيادة في مساحة وحجم الجزء المركزي للمقطع المضيء الناتج من تفاعل البريق على حساب النقصان في مناطق التشتت المحيطة بالجزء المركزي وبالتالي زيادة ارتفاع الاستجابة الناتجة من شدة ضوء البريق المنبعث وقد تم



اختيار 85 مايكرو لتر كافضل حجم لانموذج محقن بفعل الزيادة في شدة ضوء البريق المنبعث والاستجابات المستحصلة منتظمة ويقم حادة وبارتفاعات عالية (شكل رقم (B-7)) على الرغم من ان الاستجابات عند الحجوم الاكبر اعلى قليلاً الا انها تتميز بعدم انتظامها وعرض في قممها وقد يعزى الى اطالة المسافة المقطوعة والزمن المستغرق للتيار الناقل خلال مروره عبر صمام الحقن لضمان خروج المقطع باكملة من صمام الحقن مما يزيد من تأثير المتغيرات الفيزيائية واهمها التخفيف او التثنت وبالتالي كبر حجم المقطع المضيء واطالة زمن بقاءه امام المتحسس بالاضافة الى التغير بالضغط بفعل الاختلاف في اقطار الانابيب التي يمر فيها التيار الناقل (انابيب صمام الحقن ضيقة مقارنة بانابيب الوحدة المتشعبة لمنظومة الجريان) وهذا الاضطراب بالضغط سيؤدي الى حدوث تشويش وعدم انتظام الاستجابات كما موضح في الشكل رقم (B-7) عند الحجوم < 85 مايكرو لتر، وملخص نتائج هذه الدراسة مدونة في جدول رقم (2) موضحاً زمن وصول مقطع الانموذج الى خلية القياس عند 10 ثانية.

شكل رقم(7): تأثير التغير في حجم مقطع الانموذج المحقن على:

A: معدل ارتفاع الاستجابة.

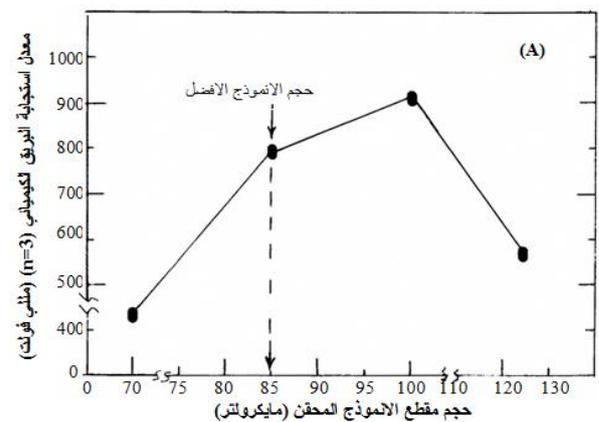
B: هيئة وارتفاع وعرض قمة وقاعدة الاستجابة لنظام البريق (انموذج لبعض الاستجابات) لنظام البريق وعند تثبيت كافة المتغيرات الكيميائية والفيزيائية.

جدول رقم (2): تأثير التغير في حجم مقطع الانموذج على نظام البريق لتقدير الاتينولول.

زمن وصول مقطع الانموذج الى خلية القياس (ثانية)	حدود الثقة للمعدل عند 95% $\bar{y} \pm t_{\alpha/2, n-1} \frac{\sigma_{\text{مقياس}}}{\sqrt{n}}$	%R.S.D	σ_{n-1}	معدل الارتفاع الاستجابة لـ $n=3$ (ملي فولت) \bar{y}_i	حجم مقطع الانموذج مايكرو لتر	طول مقطع الانموذج سم
8	432±2.28	0.21	0.92	432	70	18.2
10	792±3.06	0.16	1.23	792	85	22
12	920±3.35	0.15	1.35	920	100	26
18	560±2.21	0.16	0.89	560	125	32.5

زمن الحقن

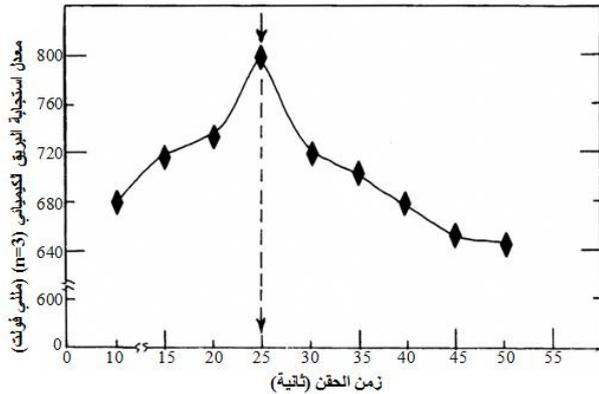
نظراً لاهمية التعرف على الفترة الزمنية اللازمة لخروج مقطع الانموذج باكملة من صمام الحقن لذلك تم استخدام ازمان حقن متغيرة (10-50) ثانية بما يواكب الحصول على اعلى انبعاث لضوء البريق واستجابات بقم حادة ومنتظمة دون خسارة في ارتفاعها لنظام: لومينال (0.035 مللي مول. لتر⁻¹) - (35 مللي مول. لتر⁻¹) OH⁻ - (10 مللي مول. لتر⁻¹) H₂O₂ - (1 مللي مول. لتر⁻¹) اتينولول (10 مللي مول. لتر⁻¹)، ومن الشكل رقم (8) لوحظ الزيادة في انبعاث ضوء البريق مع زيادة زمن الحقن وصولاً الى 25 ثانية ثم يعقبها نقصان في انبعاث الضوء قد يعزى الى زيادة حجم المقطع المضيء بفعل تأثير المتغيرات الفيزيائية واهمها التخفيف والتثنت بفعل التناقص او الحمل والمتغيرات الكيميائية الناتجة من انحلال القطع الباعثة للبريق او استهلاك المواد



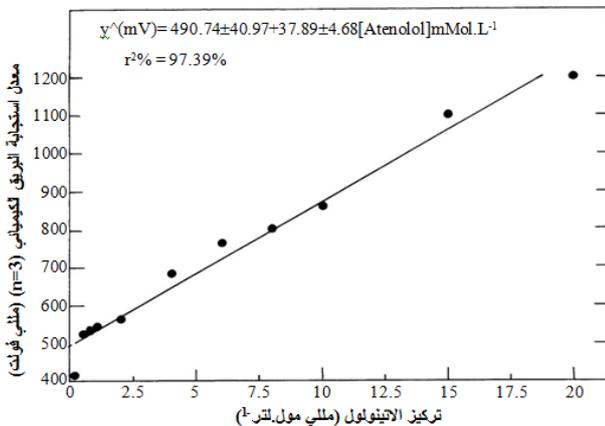
جدول رقم (B-3): تحليل المتغيرات (ANOVA) لنتائج معادلة الخط المستقيم.

F-statistic $F = \frac{S_1^2}{S_0^2}$	معدل مجموع المربعات Msq	درجات الحرية D_F	مجموع المربعات SSq	مصدر التباين (Source)
336.29	$622978.17 = S_1^2$	$1 = v_1$	622978.17	Regr (بسبب الانحدار)
	$1852.53 = S_0^2$	$9 = v_2$	16672.74	Error (حول الانحدار (الفضلة))
		10	639650.91	Total (الكلي)

وبما ان قيمة F الجدولية عند حدود ثقة 95% $(F_9^1 = F_{0.05}^1 = 5.12)$ اقل من F المحسوبة $(F_{cal.} = 336.29)$ لذلك يمكن الاستنتاج ان هنالك فارق بالغ الاهمية وجوهري بين التباين بفعل الانحدار (مقياس للحالة المثالية لمعادلة الخط المستقيم في تمثيل النتائج العملية) والفضلة (الخطأ) مؤدياً الى زيادة عالية لقيمة F والتي تعطي فكرة عن العلاقة الوثيقة بين تغير ارتفاع الاستجابة لتفاعل البريق والتركيز للاتينولول.



شكل رقم (8): تأثير التغير في زمن ادخال مقطع الانموذج من الاتينولول بحجم 85 مايكرو لتر وتركيز 10 مللي مول. لتر⁻¹ على معدل ارتفاع استجابة البريق لنظام: لومينال -H₂O₂-OH⁻ اتينولول وعند سرعة جريان (1.8 و 2 و 2) مل. دقيقة⁻¹ لكل من التيار الناقل واللومينال وال H₂O₂ على التوالي.



الكيميائية المتممة للتفاعل في خلية القياس مؤدياً الحصول على استجابات بارتفاعات منخفضة ويقوم عريضة ومشوهة ويزداد هذا التأثير مع اطالة زمن الحقن (استمرار مرور التيار الناقل خلال وصلة الانموذج في صمام الحقن). لذلك ثبتت 25 ثانية كافضل زمن حقن.

تحضير منحنى المعايرة لعلاقة تغير الاستجابة مع التركيز لنظام: لومينال -H₂O₂-OH⁻ اتينولول وحدود الكشف

حضرت سلسلة محاليل من الاتينولول (0.05-50) مللي مول. لتر⁻¹ بحجم لانموذج محقن 85 مايكرو لتر وزمن حقن 25 ثانية بعد تثبيت كافة المتغيرات الكيميائية: لومينال (0.035 مللي مول. لتر⁻¹) OH⁻ (35 مللي مول. لتر⁻¹) -H₂O₂ (10 مللي مول. لتر⁻¹) وباستخدام منظومة الجريان (شكل رقم (1)) تم الحصول على النتائج العملية لعلاقة تغير ارتفاع الاستجابة لتفاعل البريق الكيميائي مع التركيز (تكرار كل قياس ثلاث مرات) ومن التوزيع الطبيعي للنتائج لوحظ ان هنالك علاقة خطية كما مبين في الشكل رقم (9) تنطبق عليها معادلة الدرجة الاولى وملخص نتائجها مدونة في الجدول رقم (A-3) وبالاستناد على الطرق الاحصائية الحديثة [20-22] تم معالجة كافة البيانات من خلال تحليل المتغيرات [23 و 24] كما مدون في الجدول رقم (B-3).

جدول رقم (A-3): ملخص نتائج معادلة الخط المستقيم لتقدير الاتينولول باستخدام نظام البريق: لومينال -H₂O₂-OH⁻ اتينولول.

التركيز ضمن منحنى المعايرة (مللي مول. لتر ⁻¹)	التركيز المقاسة (مللي مول. لتر ⁻¹)	معادلة الخط المستقيم عند حدود ثقة 95% و n=2 $y^*(mV) = a \pm tS_y + b \pm tS_b [Atenolol] m.Mol.L^{-1}$	r و %r ²	t_{tab} n-2 عند %95	t_{cal} $= \frac{ y - y^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$
20-0.1	50-0.05	$490.74 \pm 40.97 + 37.89 \pm 4.68 [Atenolol] m.Mol.L^{-1}$	0.9869 %97.39		18.34 >> 2.26

y^* : القيمة المخزنة لمعدل ارتفاع الاستجابة للبريق الكيميائي (n=3) وبوحدة مللي فولت.

من نتائج الجدول رقم (A-3) يمكن الاستنتاج: بما ان الفرض الاساسي (H₀) ان العلاقة لا خطية وان zero=r عندما $t_{tab} > t_{cal}$ الا انه لوحظ من النتائج ان $t_{tab} < t_{cal}$ (2.26 << 18.34) لذلك نرفض الفرض الاساسي ونقبل بالبدل (H₁) والذي يبين ان العلاقة خطية لتغير ارتفاع الاستجابة مع التركيز وان قيمة zero=r وانما $r = 0.9869$.

0.8 و 4 و 8 و 10) مللي مول. لتر⁻¹ عند تحضير منحني المعايرة وكما موضح في الجدول رقم (5) وهذا يدل على امكانية اعتماد الطريقة كاساس للتقدير الكمي المعتمد.

جدول رقم (5): تكرارية نتائج الاتينولول لنظام البريق: لومينال⁻-H₂O₂-OH⁻ اتينولول عند الظروف الفضلى المختارة.

تركيز الاتينولول مللي لتر ⁻¹	عدد القياسات (n)	المعدل الحسابي \bar{y}_i مللي فولت	الانحراف القياسي σ_{n-1}	التكرارية %R.S.D	حدود الثقة للمعدل عند 95% و n-1	زمن القياس الكلي (دقيقة)
0.8	6	532	0.89	0.17	532±0.93	4
4.0	8	680	1.23	0.18	680±1.03	6
8.0	10	800	3.42	0.43	800±2.44	9
10	10	860	4.62	0.54	860±3.30	9

التطبيقات

طبقت الطريقة التي ثبتت تفاصيلها في الفقرات السابقة على تحليل وايجاد نسبة الاتينولول في ست نماذج من المستحضرات الصيدلانية وعومل كل نموذج بوزن 13 قرص وطحنها ووزن بما يعادل 130 ملغم من كل مستحضر واذابته في كمية قليلة من 0.1 مول. لتر⁻¹ من NaOH ثم الترشيح للتخلص من المركبات الاخرى غير الذائبة وخفف الى 100 مل بنفس المذيب للحصول على تركيز 4.88 مللي مول. لتر⁻¹ ثم قدر الاتينولول في كل مستحضر صيدلاني باستخدام منظومة الحقن الجرياني وبالاقتران مع نظام البريق الكيميائي، وتم التعبير عن النتائج المستحصلة باستخدام منحني المعايرة المباشرة (شكل رقم (9)) كما مبين في الجدول رقم (6) وعند حدود ثقة 95% و 99% على التوالي ولوحظ ان قيم كفاءة التقدير المثوي (الاستردادية%) قليلة لبعض النماذج وخاصة بالنسبة الى المستحضر الصيدلاني Tenordin (50 mg) لذلك تم اللجوء الى اسلوب منحني الاضافات القياسية للتخلص من تاثير المركبات الاخرى المرافقة للاتينولول في كل مستحضر صيدلاني وتم الاعتماد على طريقتين لتقدير الاتينولول: الطريقة المستحدثة (البريق الكيميائي- منظومة الحقن الجرياني) والطريقة التقليدية للقياس الطيفي (uv) وعند 270 نانومتر). حيث تم وزن بما يعادل 532.6 ملغم من كل مستحضر صيدلاني في 100 مل من 0.1 مول. لتر⁻¹ NaOH بعد معاملته مسبقاً بنفس معاملة نماذج منحني المعايرة المباشر للحصول على تركيز 20 مللي مول. لتر⁻¹

شكل رقم (9): منحني المعايرة المباشر لتقدير الاتينولول في ست مستحضرات صيدلانية باستخدام نظام البريق الكيميائي- الحقن الجرياني المستمر بعد تثبيت كافة المتغيرات الفيزيائية والكيميائية الفضلى.

باستخدام معادلة الخط المستقيم تم دراسة حدود الكشف للاتينولول باربعة طرق وكما مدون في الجدول رقم (4) وعند حجم لانموذج محقن 85 مايكرو لتر. بالاضافة الى حد التقدير الكمي (L.O.Q) (وبمثل التركيز الذي يعطي استجابة اكبر من استجابة محلول بلانك بعشرة مرات).

جدول رقم (4): حدود الكشف للاتينولول خلال تحضير منحني المعايرة باستخدام تفاعل البريق الكيميائي وعند الظروف الفضلى لكافة المتغيرات الكيميائية والفيزيائية.

حدود الكشف لكل 85 مايكرو لتر				
عملياً من التخفيف التدريجي لاقبل تركيز التثنت	بالاستناد على عامل التخفيف* الناتج من التثنت	على قيمة الميل $x = \frac{3S_b}{\text{slope}}$	من معادلة الخط المستقيم $D.L = \bar{y} - \bar{y}_B + 3S_B$	من معادلة الخط المستقيم $L.O.Q = \bar{y} - \bar{y}_B + 10S_B$
113 ng	2.69 ng	5.38 ng	77.2 µg	257 µg

* عامل التخفيف = 41.94

S_b = الانحراف القياسي ل 13 قياس من محلول بلانك = 0.003.

$\bar{y} = D.L$ = قيمة الاستجابة المخمنة لاوطى تركيز بوحدة (mV) ويمثل حد الكشف النظري.

S_B = الانحراف القياسي للبلانك ويكافئ $S_{\bar{y}}$ والمستحصلة من منحني

المعايرة (الانحراف القياسي لفضلة $(\frac{y}{x})$).

y_B = معدل الاستجابة لمحلول بلانك وتكافئ نقطة التقاطع (a) في منحني المعايرة.

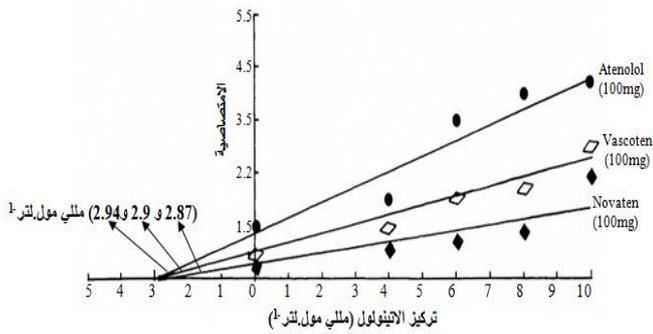
x = حد الكشف.

التكرارية

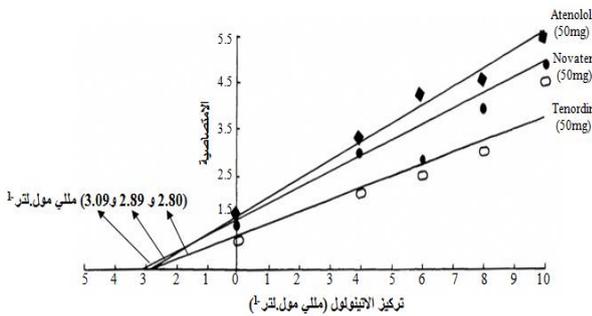
تميز العمل المنجز لتقدير الاتينولول باستخدام تفاعل البريق الكيميائي بتكرارية (دقة) عالية، حيث كانت قيم الانحراف القياسي النسبي المثوي %R.S.D > 1% من خلال تكرار عدد مرات القياس لبعض التراكيز للاتينولول

ثم سحب 7.5 مل من محلول الانموذج الى 5 قناني حجمية سعة 50 مل مع اضافة حجوم تدريجية من الاتينولول القياسي المحضر بتركيز 100 مللي مول.لتر⁻¹ (0 و 0.5 و 1.5 و 2.5 و 3.5) مل للحصول على تراكيز (3 و 4 و 6 و 8 و 10) مللي مول.لتر⁻¹ على التوالي، حيث تعد القنينة الاولى قنينة الانموذج ثم القياس بكلتا الطريقتين وباستخدام المعالجات الرياضية لنتائج اسلوب الاضافات القياسية تم الحصول على النتائج المدونة في الجدول رقم (7) وعند حدود ثقة 95% واستخراج كمية الاتينولول في نماذج المستحضرات الصيدلانية وبكلا الطريقتين كما مبين في الشكل رقم (A-10) و (B) والشكل (A-11 و B) على التوالي. تمت مقارنة نتائج الطريقتين وذلك باخضاعها الى اختبار t-المزدوج كما موضح في الجدول رقم (8)، حيث تبين النتائج انه لا يوجد فرق جوهري بين الطريقة المستحدثة (البريق الكيميائي-الحقن الجرياني المستمر) والطريقة التقليدية للقياس الطيفي وعند حدود ثقة 95% لان قيمة t المحسوبة اقل من قيمة t الجدولية (العمود السابع).

شكل رقم (B-10): منحنى الاضافات القياسية لتغير ارتفاع استجابة البريق لنظام: لومينال⁻-H₂O₂-OH⁻-اتينولول ثلاث مستحضرات صيدلانية (►►- Atenolol و ◄◄- Novaten و ♦♦- Tenordin) على التوالي والوزن النظري للمادة الفعالة 50 ملغم.

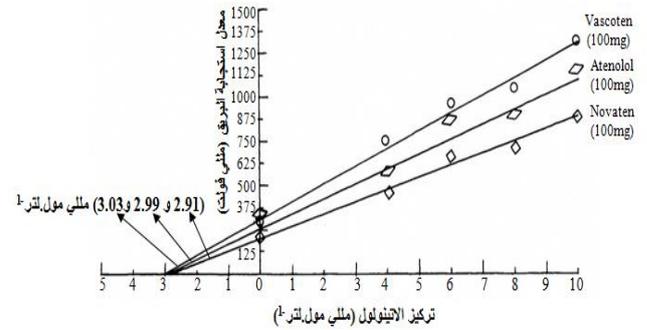


شكل رقم (A-11): منحنى الاضافات القياسية لتأثير التغير في تركيز الاتينولول لثلاث مستحضرات صيدلانية (القيم العملية لـ Atenolol ◄◄ و Vascoten ◊◊ و Novaten ◊◊) على الامتصاصية لطريقة القياس الطيفي عند 270 نانومتر.

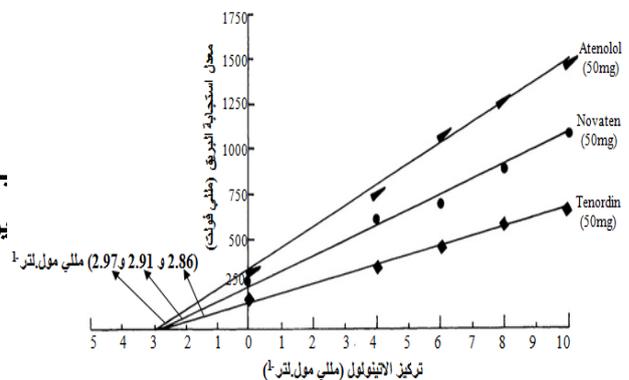


شكل رقم (B-11): منحنى الاضافات القياسية لتأثير التغير في تركيز الاتينولول لثلاث مستحضرات صيدلانية (Atenolol ◊◊◊ و Novaten ◊◊◊ و Tenordin ◊◊◊) على الامتصاصية لطريقة القياس الطيفي عند 270 نانومتر.

بـ (مناشيء مختلفة) باستخدام نظام البريق الكيميائي وبالطريقة ير منحنى المعايرة.



شكل رقم (A-10): منحنى الاضافات القياسية لتغير ارتفاع استجابة البريق مع التركيز للاتينولول في ثلاث مستحضرات صيدلانية (Vascoten ◊◊◊ و Atenolol ◊◊◊ و Novaten ◊◊◊) على التوالي والوزن النظري للمادة الفعالة 100 ملغم.



رقم النموذج	محتوى المستحضر الصيدلاني والشركة المصنعة	وزن الانموذج الماخوذ بما يعادل 130 ملغم من وزن المادة الفعالة (gm)	حدود الثقة لمعدل وزن الحبوب		معدل الاستجابة n=3 وما يقابله من التركيز mMol.L ⁻¹	المحتوى النظري للمادة الفعالة (mg)	المحتوى العملي للمادة الفعالة (mg)	كفاءة التقدير (%)
			$\bar{W} \pm t_{0.025, \infty} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}}$	$\bar{W} \pm t_{0.005, \infty} \frac{\sigma_{n-1}}{\sqrt{n}}$				
1	Atenolol 100mg Actavis England (UK)	0.5672	0.4363±0.0016	0.4363±0.0022	676.0 4.89	100±0.367 100±0.504	100.16±0.93 100.16±1.22	100.16
2	Vascoten 100mg Cyorus-Limassol (Europe)	0.5005	0.3850±0.0049	0.3850±0.0064	675.0 4.86	100±1.270 100±1.660	99.61±1.39 99.61±1.83	99.61
3	Novaten 100mg India-ajanta	0.5325	0.4096±0.0015	0.4096±0.0019	670.0 4.73	100±0.366 100±0.464	96.91±2.63 96.91±3.46	96.91
4	Atenolol 50mg England-actavis	0.5811	0.2235±0.0013	0.2235±0.0017	672.0 4.78	50±0.290 50±0.380	48.99±1.49 48.99±1.97	97.98
5	Novaten 50mg India-ajanta	0.5319	0.20461±0.0019	0.20461±0.0025	665.0 4.60	50±0.464 50±0.611	47.12±2.24 47.12±2.95	94.24
6	Tenordin 50mg سامراء-العراق SDI	0.5797	0.22297±0.0019	0.22297±0.0025	646.1 4.10	50±0.426 50±0.561	41.99±2.63 41.99±3.46	83.99

* $t_{0.025, \infty} = 1.96$ عند حدود ثقة 95% و $\alpha = 0.05$

$t_{0.005, \infty} = 2.58$ عند حدود ثقة 99% و $\alpha = 0.01$

جدول رقم (7): تقدير الاتينولول في مناشيء مختلفة من المستحضرات الصيدلانية بطريقة الاضافات القياسية باستخدام نظام البريق الكيميائي (للطريقة المستحدثة) او الطريقة التقليدية للقياس الطيفي (مطيافية الاشعة فوق البنفسجية).

رقم النموذج	وزن المستحضر الصيدلاني بما يعادل 39.95 ملغم (3 مللي مول. لتر ⁻¹) من وزن المادة الفعالة (gm)	معادلة منحني الاضافات القياسية عن حدود ثقة 95% و n=2		معامل الارتباط (r) ونسبة معامل التقدير (%r ²)	المحتوى النظري للمادة الفعالة عند حدود ثقة 95% و n=∞ (mg)	المحتوى العملي للمادة الفعالة عند حدود ثقة 95% و n=∞ (mg)	كفاءة التقدير (%) (الاستردادية %)
		الطريقة المستحدثة	الطريقة التقليدية				
1	0.1743	$y^{\wedge} = a + tS_a + b \pm tS_b [x]$ mMol.L ⁻¹	$311.08 \pm 163.55 + 79.63 \pm 24.88 [x]$ mMol.L ⁻¹	97.19, 0.9858	100±0.367	99.66±1.49	99.66
			$1.35 \pm 1.14 + 0.30 \pm 0.18 [x]$ mMol.L ⁻¹	91.04, 0.9541		97.99±1.73	97.99
2	0.1538		$327.02 \pm 87.95 + 96.96 \pm 13.39 [x]$ mMol.L ⁻¹	98.85, 0.9942	100±1.270	100.98±2.63	100.98
			$0.976 \pm 0.41 + 0.186 \pm 0.060 [x]$ mMol.L ⁻¹	96.75, 0.9836		96.65±3.63	96.65
3	0.1636		$277.03 \pm 145.86 + 65.71 \pm 22.18 [x]$ mMol.L ⁻¹	96.73, 0.9835	100±0.366	96.99±3.63	96.99
			$0.67 \pm 0.44 + 0.12 \pm 0.067 [x]$ mMol.L ⁻¹	91.04, 0.9542		95.66±3.72	95.66
4	0.1786		$304.05 \pm 105.99 + 118.92 \pm 16.13 [x]$ mMol.L ⁻¹	99.46, 0.9973	50±0.290	49.49±2.24	98.99
			$1.713 \pm 0.66 + 0.379 \pm 0.095 [x]$ mMol.L ⁻¹	97.98, 0.9899		48.15±2.92	96.31
5	0.1635		$252.03 \pm 113.18 + 84.46 \pm 17.21 [x]$ mMol.L ⁻¹	98.78, 0.9939	50±0.464	48.49±3.37	96.98
			$1.60 \pm 0.66 + 0.325 \pm 0.099 [x]$ mMol.L ⁻¹	97.28, 0.9863		51.48±4.05	102.97
6	0.1782		$152.70 \pm 64.98 + 52.19 \pm 9.89 [x]$ mMol.L ⁻¹	98.95, 0.9947	50±0.426	47.66±3.63	95.32
			$1.07 \pm 0.623 + 0.266 \pm 0.095 [x]$ mMol.L ⁻¹	96.36, 0.9816		46.65±4.58	93.29

$y^{\wedge} =$ معدل ارتفاع استجابة البريق الكيميائي المخمن لـ n=3 وبوحدة (مللي فولت) او الممتصية المخمنة للاتينولول عند 270 نانومتر بالطريقة الطيفية.

[x] = تركيز الاتينولول.

جدول رقم (8): نتائج اختبار t-المزدوج للمقارنة بين طريقة القياس بالبريق الكيميائي المقترن بالحقن الجرياني المستمر والطريقة المرجعية للقياس الطيفي باستخدام اسلوب الاضافات القياسية.

الكشف الى 66.6 مايكروغرام/5 مل بعد التخفيف التدريجي لاقل تركيز في منحنى المعايرة (0.1 مللي مول.لتر⁻¹)، على هذا الاساس بالامكان اعتماد الطريقة المستحدثة كبديل للطرق المتبعة في تقدير الاتينولول وبمستويات واطئة جداً من التراكيز اخذين بنظر الاعتبار بساطة الالية المستحدثة (صممت محلياً).

رقم النموذج	تركيز الاتينولول بما يعادل 39.95 ملغم/50مل		معدل الفرق \bar{x}_d	الانحراف المعياري للفرق Sd	الفرق (d) مللي مول.لتر ⁻¹	الجدولية t عند n-1 حدوة ثقة %95
	بريق كيميائي -	القياس الطيفي				
1	2.94	2.99	0.05			
2	3.03	2.90	0.13			
3	2.91	2.87	0.04			
4	2.97	2.89	0.08			
5	2.91	3.09	-0.18			
6	2.86	2.80	0.06			

المناقشة

اعتمد البحث على تقدير الاتينولول في ست نماذج من المستحضرات الصيدلانية عن طريق تصميم منظومة حقن جرياني مستمر استندت على اكسدة مشتق البريق الكيميائي (لومينال-اتينولول) بوساطة بيروكسيد الهيدروجين في وسط قاعدي وباسلوب سريع وبسيط ولا يحتاج الى ممارسة طويلة مادامت كافة المتغيرات قد ثبتت. وبينت النتائج والتي تم معالجتها احصائياً من خلال حساب الانحراف القياسي لنقطة التقاطع (S_a) والميل (S_b) وتحليل المتغيرات (ANOVA) وباستخدام معادلة الخط المستقيم امكانية اعتماد الطريقة كبديل للطرق المتبعة في تقدير الاتينولول وبمستويات واطئة جداً (تحسين حدود الكشف) حيث تم التوجه نحو تراكيز واطئة تصل الى نانوغرام (113 نانوغرام/85 مايكرولتر) ويمدى خطي واسع يتراوح بين (0.1-20) مللي مول.لتر⁻¹ باستخدام منحنى المعايرة المباشرة او منحنى الاضافات القياسية والذي اظهر انه بالامكان ازالة تاثير المركبات الاخرى المرافقة للاتينولول والوصول الى استردادية مئوية عالية (كفاءة التقدير %) لكافة نماذج المستحضرات الصيدلانية وبمختلف المناشئ لتقدير الاتينولول فيها. تمت مقارنة نتائج طريقة البريق الكيميائي لنظام: لومينال--H₂O₂-OH⁻ اتينولول كوسيلة للكشف والمقترنة بتقنية الحقن الجرياني المستمر كوسيلة للقياس مع الطريقة التقليدية (المرجعية) للقياس الطيفي عند 270 نانومتر وذلك باخضاعها الى اختبار t-المزدوج وتبين انه لا يوجد فرق جوهري بين الطريقتين مع الاخذ بنظر الاعتبار ميزات الطريقة المستحدثة من ناحية سرعة تحليل النموذج والتكرارية العالية (%R.S.D > 1%) وقلة استهلاك المواد المتممة للتفاعل وبحجم لانموذج محقن قليل جداً (بضعة مايكرولترات) بالاضافة الى الحساسية العالية بالتوجه نحو تراكيز واطئة مقارنة بالطريقة التقليدية، حيث تصل حدود

References

- [1] Gennaro, Chairman, A.R., "Remington's pharmaceutical sciences", 17th Ed., Printed in the united state of America by Mack printing company Easton, Pennsylvania, 904, (1985).
- [2] Laurence, D.R. & Bennett, P.N., "Clinical pharmacology", 6th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh London & New York, 478-503, (1987).
- [3] Rang, H.P. & Dale, M.M., "Pharmacology", 1st Ed., Churchill livingstone, Edinburch London Melbourne & New York, 167, (1987).
- [4] Katzung, B.G., "Basic & clinical pharmacology", Middle east edition, librairie du Liban, Beirut-Lebanon, Lange medical publications, Los Altos, California, 87, (1983).
- [5] Teshima, N., OHNO, S. & Sakai, T., Stopped-in-loop flow analysis of trace vanadium in water & determination of atenolol and metoprolol by capillary electrophoresis with Ru(bipy)₃, Analytical, Sciences, 23(1), 1, (2007).
- [6] Perez-Ruiz, T., Martinez-Lozano, C., Martin, J. & Ruiz, E., Determination of Atenolol by chemiluminescence analysis and photodegradation studies by LC, J. Pharm. Boimed. Anal., 21(4), 143-147, (2006).
- [7] Du, J., Li, Y. & Lu, J., Determination of Atenolol at a graphite-polyurethane composite electrode using FIA, Talanta, 72(1), 68-72, (2007).
- [8] Ruzicka, J. & Hansen, E.H., "Flow injection analysis", 2nd Ed., John Wiley & Sons: New York, (1988).
- [9] Ruzicka, J. & Hansen, E.H., Flow injection analysis, Anal. Chem., 72, 212A-217A, (2000).

- [20] Miller, J.C. & Miller, J.N., "Statistics for analytical chemistry", 2nd Ed., John Wiley & N.Y. Sons, 65, (1988).
- [21] Book, S.A., "Essential of statistics", McGeow-Hill Book Company, (1978).
- [22] Murdoch, J. & Barnes, J.A., "Statistical tables", 2nd Ed., Macmillan, (1974).
- [23] Bluman, A.G., "Elementary statistics", 3rd Ed., WCB/McGraw-Hill, New York. 549-583, (1998).
- [24] Chatfield, C., "Statistics for technology", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 126, (1975).
- [10] Marek Trojanowicz, "Advances in flow analysis", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2008).
- [11] Garcia-Campana, A.M. & Baeyens, W.R.G., principles and recent analytical applications of chemiluminescence, analysis, 28(8), 686-698, (2000).
- [12] Garcia-Campana, A.M. & Baeyens, W.R.G., chemiluminescence in analytical chemistry, Marcel Dekker, Inc., New York, 8, (2001).
- [13] Mervartova, K., Polasek, M. & Calatayud, J.M., Recent application of flow injection and sequential-injection analysis techniques to chemiluminescence determination of pharmaceuticals, Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45, 367-381, (2007).
- [14] Adcock, J.L., Francis, P.S. & Barnett, N.W., Acidic potassium permanganate as a chemiluminescence reagent-A review, Analytica Chimica Acta, 601, 36-67, (2007).
- [15] Al-arfj, N.A., Al-Abdulkareem, E.A. & Aly, F.A., Determination of enalapril maleate and atenolol in their pharmaceutical products and in biological fluids by flow-injection chemiluminescence, Luminescence, John Wiley & Sons Ltd, 89, (2009).
- [16] Li, D., Du, J. & Lu, J., Chemiluminescence determination of atenolol in biological fluids by a europium-sensitized permanganate-sulfite system, Micro Chimica Acta, 161(1-2), 169-173, (2008).
- [17] Morrison, R.T. & Boyd, R.N., "Organic chemistry", 5th Ed., Allyn & Bacon, Inc., Boston, London, Sydney, Toronto, 857-874, (1987).
- [18] White, E.H. & Roswell, D.F., "Chemiluminescence and Bioluminescence", edited by John G. Burr., Marcel Dekker. Inc., New York, 215-243, (1985).
- [19] Turney, T.A., "Oxidation mechanisms", 2nd Ed., Butter worth & Co., London, 171-190, (1965).

Abstract

Atenolol was determined in six pharmaceutical product of different manufacturer via the chemiluminescence system for the oxidation of Luminol-atenolol derivative in alkaline solution using continuous flow injection analysis using a sample of 85µl of Atenolol that was injected on a distilled water carrier stream which gave white blue which has λ_{max} emission of 450 nm. A scatter diagram for the variation of Atenolol concentration versus chemiluminescence response was obtained; linear calibration graph for 0.1-20 mM.L⁻¹ with C.O.D of 97.39% while L.O.Q of 257 µg/85µl with a L.O.D at S/N=3 was 113 ng/85µL via the gradual dilution for the lowest concentration in the calibration graph. The R.S.D% for 10mM.L⁻¹ was 0.43% (n=10). The developed method for analysis was applied satisfactorily for the determination of Atenolol in pharmaceutical drugs using direct calibration graph and the standard addition method. It was found that the later was more representative in expressing the results via the recovery percentage as at was between 95.32-100.98% with no systemic error. A comparison was made between the classical spectrophotometric method and the new method for all six samples. Using standard addition method and paired t-test. It was found that there were no significant difference at 95% confidence interval i.e the newly developed method for Lu-OH-H₂O₂-Atenolol can be accepted as an alternative analysis method.