التقدير الطيفي للميزالازين بالأقتران مع 4,2- ثنائي نيتروأنيلين المؤزوت

احلام جاسم محمد أ.م.د. صبحي محسن جار الله

جامعة الموصل / كلية التربية للعلوم الصرفة

(قدم للنشر في ٢٠١٨/١٠/٢٨ ، قبل للنشر في ٢٠١٨/١٢/٤)

ملخص البحث:

تضمن البحث تطوير طريقة طيفية سريعة وملائمة وحساسة لتقدير كميات مايكروغرامية من الميزلازين بهيئته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية . تعتمد الطريقة على تفاعل اقتران المركب الدوائي مع الكاشف 4,2- ثنائي نايتروانيلين المؤزوت في الوسط القاعدي ليعطي صبغة آزوية برتقالية وذائبة في الماء ومستقرة ولها أقصى امتصاص عند 500 نانوميتر. اتبعت الطريقة قانون بير ضمن مدى 1- 8 مايكروغرام /مللتر و بامتصاصية مولارية 1.199× 410 لتر.مول-١.سم-١ ودلالة ساندل 0.0119 غرام/سم٢ . وبلغ حد الكشف 0.1011مايكروغرام /مللتر فيما بلغ حد التقديرالكمي0.3371 مايكروغرام /مللتر. أظهرت الطريقة دقة وتوافق عاليين إذ بلغت الاسترجاعية 99.6% وانحراف قياسي نسبي (RSD) اقل من 2%. وأمكن تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح في تقدير الميزلازين في مستحضراته الصيدلانية من دون تداخل مواد السواغ. كما تم مقارنة الطريقة المقترحة بنجاح مع الطريقة المعتمدة في الدستور البريطاني.

الكلمات المفتاحية : المطياف الضوئي ، تفاعل الاقتران الازوتي ، ميزالازين ، ٤,٢. ثنائي نايترو انيلين.

Abstract:

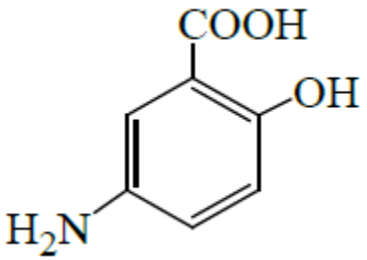
A quick ,convenient and sensitive method has been developed for the determination of microgram amounts of mesalazine in its pure form and pharmaceutical preparations . The method is based on the coupling reaction of the drug with diazotized 2,4 - dinitroaniline reagent in an alkaline medium to produce an intense orange coloured water soluble and stable azo dye which exhibits a maximum absorption at 500 nm. Beer's law was obeyed over the concentration range 1 - 8 µg/ml with molar absorptivity of 1.199 ×104 L.mol-1.cm-1 and Sandell's sensitivity index of 0.0119 g/cm2. The limit of detection is 0.1011 µg/ml while the limit of quantitation is 0.3371µg/ml . The method shows high accuracy (average recovery 99.6 %) and precision(relative standard division(RSD) is less than 2%.The suggested procedure was applied for determination of mesalazine without any interference from common pharmaceutical excipients .The proposed method is successfully compared with the official method .

المقدمة :

الميزالازين ويعرف أيظاً بالميزالامين او ٥-امينو حامض السالساليك (5-ASA)[١] ، وهو من أدوية الامينو سالساليك المضادة للاتهابات والتي تستخدم في علاج امراض التهاب الامعاء المتضمنة التهاب تقرح القولون او التهاب الشرج او المستقيم ومرض Crohn's . ويعطى عن طريق الفم في حالة امراض Crohn's ، وعلى شكل تحميلة في المستقيم او حقنة شرجية لخفض التهاب الامعاء [٢] .

للميزالازين تأثيرات جانبية مثل الغازات وكذلك صداع ، اسهال ، وأوجاع المعدة . لم تسجل اي علامات عند النساء الحوامل ولكن وجدت آثار للدواء في حليب المرضعات . يجب تجنب اعطاء الدواء للاطفال دون سن عامين وكذلك للاشخاص الذين لديهم امراض الكلى او للاشخاص الذين لديهم حساسية من دواء الاسبرين [٣] .

الميزالازين مسحوق بلوري ابيض مائل الى الوردي . قليل الذوبان في الماء البارد والكحول ، وله ذوبانية عالية في الماء الساخن وحامض الهيدروكلوريك . للميزالازين الصيغة الكيميائية $C_7H_7NO_3$ بوزن جزيئي ١٥٣.١٣٥ غم/ مول ويمتلك التركيب الكيميائي المبين في الشكل(١)[٤]:



M.Wt 153.135 g/mol

Scheme 1: Mesalazine structure

استخدمت طرائق تحليلية مختلفة لتقدير دواء الميزالازين تضمن : الطرائق الطيفية لتقدير كميات مايكرو غرامية من الميزالازين بالاعتماد على تفاعلات الاكسدة والاقتران [٦،٥]، الازوتة والاقتران مع كواشف مختلفة [٨،٧] ، تفاعلات تكوين معقدات الشحنة المنتقلة [٩ ، ١٠]، كما استخدمت الطرائق التفلورية لتقدير الميزالازين في مستحضراته الصيدلانية [١١] .

كما استخدمت تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء HPLC لتقدير الميزالازين في المستحضرات الصيدلانية والسوائل البايولوجية [١٢-١٤] . وبالنظر لأهمية الميزالازين بوصفه علاجا فعالا لحالات الاتهاب المذكورة اعلاه وكذلك لأثارة الجانبية المذكورة فقد تم في هذا البحث تطوير طريقة طيفية لتقدير 5-ASA بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية (اقراص وكبسول) بالاعتماد على اقتران الدواء 5-ASA مع الكاشف المؤزوت 2,4-dinitroaniline في الوسط القاعدي ليعطي صبغة آزو برتقالية مستقرة لها اقصى امتصاص عند ٥٠٠ نانوميتر .

الجزء العملي :

الاجهزة

استخدم المطياف الضوئي Shimadzu UV-1650 PC UV –Visible Spectrophotometer مع خلية من الكوارتز بعرض ١سم لاجراء جميع القياسات الطيفية . مقياس الدالة الحامضية JENWAY 3510 pH Meter ، ميزان حساس KERN ABS وحمام مائي BS- 11 Lab Companion .

المواد الكيميائية المستخدمة :

كل المواد المستخدمة في البحث كانت على درجة عالية من النقاوة ومجهزة من قبل شركات عالمية معتمدة مثل شركة Fluka، BHD و AlFa .

وتم الحصول على الميزالازين النقي من قبل شركة ادوية سامراء – العراق (SDI) .

محلول الميزالازين القياسي (١٠٠ مايكروغرام / مللتر) : حضر باذابة ٠.٠١ غم من الميزالازين النقي في ١٠٠ مل من الماء مع التسخين .

محلول الكاشف ٢،٤- ثنائي نيتروأنيلين(٠.١%): حضر هذا المحلول باذابة ٠.١ غم من المادة ٢،٤- ثنائي نيتروأنيلين في ٥٠ مل من الاسيتونتريل وخفف المحلول بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل الى حد العلامة .

محاليل الحوامض المعدنية (١عياري) : حضرت المحاليل بتخفيف الكمية المناسبة من كل حامض مركز في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل باضافتها الى الماء المقطر والتكملة الى حد العلامة

محلول نتريت الصوديوم (١%) : حضر باذابة ١ غم من $NaNO_2$ بالماء المقطر واكمل الحجم في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل .

محلول حامض السلفاميك (٢%) : حضر باذابة ٢غم من حامض السلفاميك بالماء المقطر واكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل .

محاليل القواعد (١عياري): حضرت باذابة الكمية المناسبة من كل قاعدة بالماء المقطر واكمل الحجم الى ١٠٠ مل في قنينة حجمية .

محاليل المتداخلات (١٠٠٠ مايكروغرام/ مللتر) : حضر باذابة ٠.١ غم من كل من المركبات المتداخلة المستخدمة في البحث في ١٠٠ مل من الماء المقطر في قنينة حجمية .

محاليل المواد الفعالة سطحياً (٠.١% و ١%): تم اذابة ٠.١ غم من محلول السيتافلون (CTAB) وكبريتات الصوديوم الدوديكالية (SDS) ، واذابة ١ غم من التوين (Tween-20) و (Tween-80) كلا على حدا بالماء المقطر واكمال حجومها الى حد العلامة في قناني حجمية سعة ١٠٠ مل .

طريقة العمل والمنحني القياسي

الى مجموعة من القناني الحجمية سعة ٢٥ مل تم اضافة ١ مل من ٠.١% من الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين ، ٠.٥ مل من ١عياري حامض النتريك HNO_3 و ١ مل من ١% من نتريت الصوديوم ، ثم رج المزيج وترك لمدة ٥ دقائق بعدها يتم اضافة ٠.٥ مل من ٢% حامض السلفاميك ثم رج المزيج وترك ٣ دقائق ، بعدها يتم اضافة كميات متزايدة من المركب الدوائي الميزالازين(٢٥-٢٠٠) مايكروغرام يتبعها اضافة ١ مل من ١ عياري من محلول KOH و ٢ مل من ٠.١% CTABاكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر وتركت المحاليل في درجة حرارة الغرفة (٢١مْ) لمدة نصف ساعة. تم قياس صبغة الازو عند ٥٠٠ نانوميتر ضد المحلول الصوري .

تقدير الميزالازين في مستحضراته الصيدلانية :

١-الاقراص

تم وزن خمسة اقراص (كل قرص يحتوي ٥٠٠ ملغم ميزالازين) وطحنها ومزجها بشكل جيد . ثم وزن مايكافئ ٥٠٠ ملغم واذابته بالماء المقطر الساخن واضافتها الى قنينة حجمية سعة ٢٥٠ مل واكمال الحجم الى حد العلامة بعد الترشيح .

حضر محلول ١٠٠ مايكروغرام/ مللتر من الدواء وذلك باخذ ٥ مل من المحلول اعلاه وتخفيفها بالماء المقطر الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة ١٠٠ مل ، تم معاملتها وفق طريقة العمل المعتمدة .

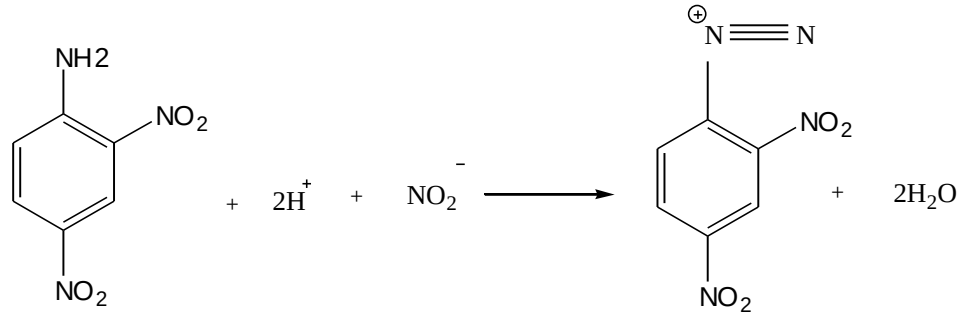
٢-الكبسول

تم وزن محتوى خمس كبسولات (تحتوي كل كبسولة على ٤٠٠ ملغم من الميزلازين) ومزجها جيدا . ثم وزن مايكافئ ٤٠٠ ملغم واذابتها بالماء المقطر الساخن واضافتها الى قنينة حجمية سعتها ٢٥٠ مل واكمال الحجم الى حد العلامة بعد الترشيح . تم اخذ ٦.٢٥ مل من المحلول اعلاه لتحضير محلول ١٠٠ مايكروغرام / مللتر وتخفيفها بالماء المقطر الى حد العلامة في قنينة حجمية سعتها ١٠٠ مل . تم معاملتها وفق طريقة العمل المعتمدة.

النتائج والمناقشة

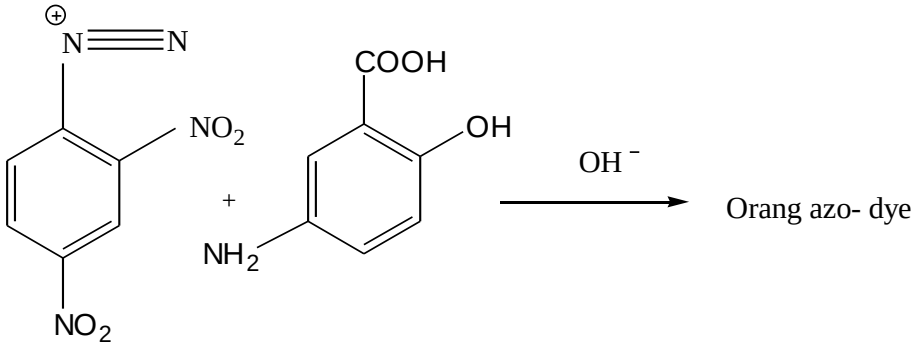
مبدأ الطريقة

يتفاعل الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين مع زيادة من ايون النتريت في الوسط الحامضي ليكون ملح الديازونيوم وكما يلي



2,4-dinitroaniline

ثم يقترن الكاشف٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين المؤزوت مع الميزالاين في الوسط القاعدي ليعطي صبغة آزوية برتقالية اللون



دراسة ظروف التفاعل

تم دراسة مختلف المتغيرات المؤثرة على تفاعل تكوين الصبغة الآزوية الملونة لغرض الحصول على الظروف المثلى لتكوينها .

تأثير الكمية المثلى من الكاشف

تم اختيار الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين في هذة الدراسة لانه كاشف اقتران قوي وذلك لوجود مجموعتي نايترو الساحبة للاكترونات مما يعطي صبغة آزوية ملونة ومستقرة بسبب حالة الرنين العالية .

تمت دراسة تأثير تراكيز مختلفة من الكاشف (٠.٠٥- ٠.٢٥ %) على امتصاص الصبغة المتكونة . وتشير النتائج في الجدولين ١ و ٢ بان استخدام ١ مللتر من ٠.١% من الكاشف هي الكمية المثلى لاعطائها شدة لون عالية .

جدول (١) : تأثير تركيز الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين على امتصاص الصبغة الناتجة

Concentration % of reagent	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25
Absorbance	0.122	0.335	0.270	0.137	0.143

جدول (٢) : تأثير كمية ٠.١% من الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين على شدة امتصاص الصبغة الناتجة

Volume of 0.1% of reagent (ml)	0.25	0.5	1	1.5
Absorbance	0.093	0.226	0.333	0.195

تأثير نوع الحامض في تكوين ملح الديازونيوم

تم اجراء ازوتة الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين في وسط حامضي باستخدام حوامض مختلفة (HCl, HNO_3, H_2SO_4) وتشير النتائج في الجدولين ٣ و ٤ بأن استخدام ٠.٥ مل من ١عياري من حامض النتريك هي الكمية المثلى لتكوين الملح المؤزوت للكاشف .

جدول (٣) : تأثير انواع الحوامض على امتصاص الصبغة الناتجة

Type of acid 1N	HCl	H_2SO_4	HNO_3
Absorbance	0.330	0.338	0.358

جدول (٤): تأثير كمية 1N من محلول الحامض على امتصاص الصبغة الآزوية الناتجة

Effect of volume of 1N HNO_3 (ml)	٠.٢٥	٠.٥	٠.٧٥	١.٠
Absorbance	٠.١٩١	٠.٣٥١	٠.٣١٠	٠.٠٣٥

تأثير كمية النتريت

تم دراسة تأثير كمية النتريت اللازمة لآزوتة الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين وقد وجد ان صبغة الآزو الناتجة تعطي اقصى امتصاص باستخدام ١ مل من ١% من النتريت بزمن ٥ دقائق لاتمام عملية الآزوتة كما موضح في الجدولين (٦,٥) .

جدول (٥) : تأثير تركيز النتريت على امتصاص الصبغة الناتجة

Concentration % of nitrite	0. 5	1	1.5	2
Absorbance	0.319	0.352	0. 065	0.018

جدول (٦) : تأثير حجم ١% من محلول النتريت على امتصاص الصبغة الآزوية الناتجة

Effect of volume of 1 % of nitrite solution(ml)	0. 5	1	1.5	2

Absorbance	0.342	0.358	0. 269	0.123

تأثير تركيز حامض السلفاميك وكميته

ان وجود زيادة من حامض النتروز الغير متفاعل من الخطوة الاولى يكون غير مرغوب في عملية الآزوتة والسبب يعود الى احتمالية حدوث تفاعل نيترة ، ولهذا السبب يتم استخدام حامض السلفاميك لتحطيم وازالة الفائض من حامض النتروز . وتشير الجداول ٧ و ٨ الى ان استخدام ٠.٥ مل من ٢% من حامض السلفاميك وبزمن ٣ دقائق هي الكمية المثلى للتفاعل وازالة الفائض تماماً مما يؤدي الى تفاعل ازوتة ثابت.

جدول (٧) : تأثير تركيز حامض السلفاميك على شدة امتصاص الصبغة المتكونة

Concentration % of sulphamic acid	1	1.5	2	2.5
Absorbance	0.059	0.163	0. 355	0.218

جدول (٨) : تأثير كمية حامض السلفاميك في شدة امتصاص الصبغة الناتجة

Effect of volume of 2 % of sulphamic acid (ml)	0. 25	0.5	0.75	1
Absorbance	0.162	0.353	0. 265	0.127

تأثير نوع القاعدة وكميتها

لقد وجد ان تفاعل اقتران الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروأنيلين المؤزوت مع الميزالازين يحدث في الوسط القاعدي ، لهذا تم دراسة تأثير عدد من القواعد (NaOH, KOH, Na_2CO_3) .

وتشير النتائج في الجدولين ٩ و ١٠ ان ١ مل من ١عياري من KOH هي الكمية المثلى للحصول على اعلى شدة امتصاص لصبغة الآزو .

جدول (٩) : تأثير انواع القواعد على امتصاص الصبغة الناتجة

Base 1N	NaOH	KOH	Na_2CO_3
Absorbance	0.350	0.366	0.028

جدول (١٠) : تأثير حجم 1N من محلول KOH على شدة امتصاص الصبغة الآزوية المتكونة

Effect of volume of 1N KOH solution(ml)	0. 5	1	1.5	2
Absorbance	0.092	0.367	0. 310	0.301

تأثير مواد الشد السطحي

لقد وجد ان الصبغة المتكونة تكون غير مستقرة لذلك تم اللجوء الى استخدام مواد الشد السطحي المختلفة الكاتيونية والأنيونية والمتعادلة حيث وجد ان استخدام مادة الشد السطحي الكاتيونية (CTAB) يعطي استقرار عالي جدا للصبغة مع زيادة في الامتصاص وانخفاض في الطول الموجي من ٥٢٥ الى ٥٠٠ نانوميتر والتي تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة . كما تم دراسة

تأثير كمية CTAB المثلى والتي كانت ٢ مل من ٠.١% من CTAB . كما موضح في الجدولين (١١ ، ١٢) .

جدول (١١) : تأثير مواد الشد السطحي على الامتصاصية والتباين

1ml of 0.1% surfactant solution used	Absorbance	
	At 525 nm	At λ_{max} nm
Without	0.368	0.369 / 525
CTAB 0.1%	0.299	0.410 / 500
SDS 0.1%	0.234	0.285/ 494
Tween-20 1%	0.280	0.332 / 497
Tween-80 1%	0.264	0.316 /495

جدول (١٢) : تأثير كمية CTAB في شدة امتصاص الصبغة الملونة واستقرارها

Volume of 0.1% of CTAB (ml)*	0.5	1	1.5	2	2.5
Absorbance	0.398	٠.٤١٧	0.440	0.467	0.399

تأثير تسلسل الإضافة

لغرض التعرف على تسلسل الإضافة الأفضل في تكوين الصبغة الملونة ، فقد تم اختيار التسلسلات الموضحة في الجدول (١٣) والذي يوضح أن الترتيب (I) هو الأفضل لتكوين ناتج ملون بأعلى شدة امتصاص عند الظروف المثلى لذلك فقد اختير هذا الترتيب في الدراسة اللاحقة .

جدول (١٣): تأثير تسلسل الإضافة في شدة امتصاص الصبغة الملونة.

Order number	Order of addition	Absorbance
I	R+A+N+F+D+B+S	0.465
II	R+A+N+F+D+S+B	0.421
III	R+A+N+F+S+D+B	0.428
IV	R+A+N+F+B+S+D	0.314

*Reagent (R) + Acid (A) + Nitrite (N) + Sulphamic acid (F) + Mesalazine (D) + Base (B) + Surfactant (S).

تأثير درجة الحرارة وزمن التكوين

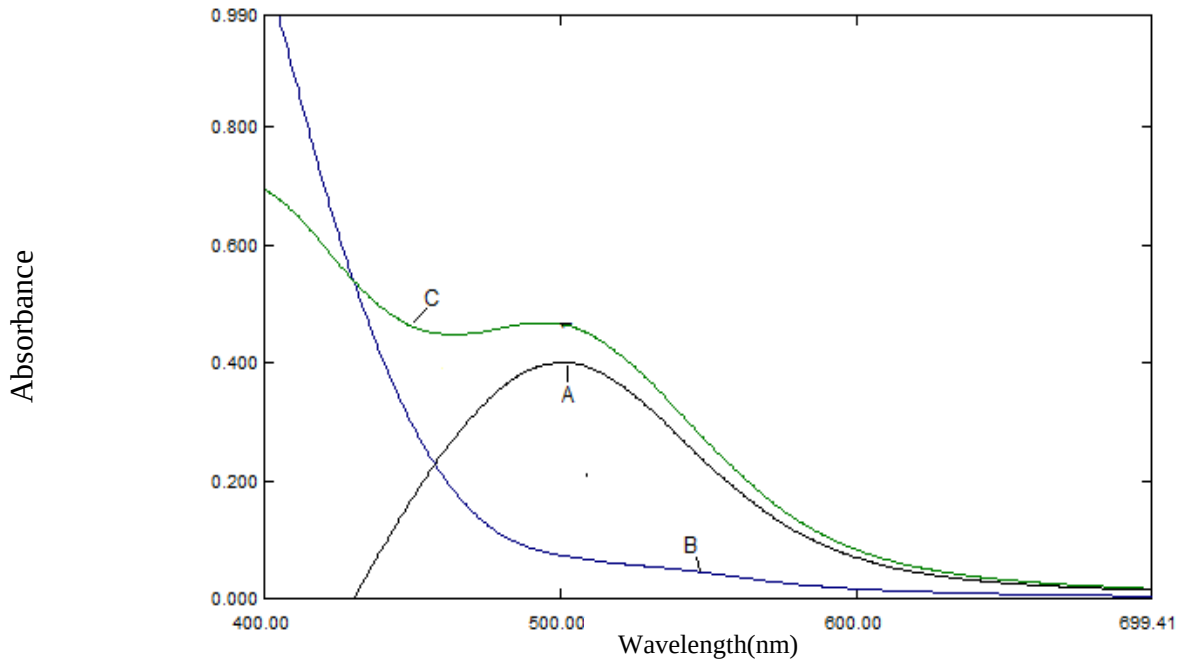
تم دراسة زمن تكوين المعقد في درجات حرارية مختلفة تراوحت بين ٠-٤٠ مْ . وقد وجد ان زمن تكوين الصبغة هو ٣٠ دقيقة وبزمن استقرار ٤٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة (٢١مْ) . والتي تم استخدامها في الدراسات اللاحقة كما موضح في الجدول (١٤) .

جدول (١٤): تأثير درجة الحرارة على زمن تكوين الناتج الملون واستقراريته

Standing time min	Absorbance / Temperature C°			
	0C°	Room Temp. 21C°	30 C°	40 C°
After addition	0.369	0.467	0.381	0.416
5	0.366	0.460	0.379	0.389
10	0.368	0.455	0.375	0.388
15	0.365	0.454	0.372	0.386
20	0.360	0.453	0.372	0.386
25	0.356	0.453	0.371	0.385
30	0.354	0.424	0.368	0.385
40	0.353	0.424	0.363	0.379
50	0.338	0.423	0.363	0.377
60	0.336	0.423	0.361	0.375
70	0.326	0.422	0.356	0.368
80	0.323	0.398	0.356	0.368
90	0.320	0.398	0.351	0.355
100	0.321	0.392	0.350	0.355
110	0.276	0.380	0.349	0.354
120	0.271	0.378	0.348	0.354
130	0.269	0.371	0.345	0.351
140	0.257	0.363	0.342	0.350

طيف الامتصاص النهائي

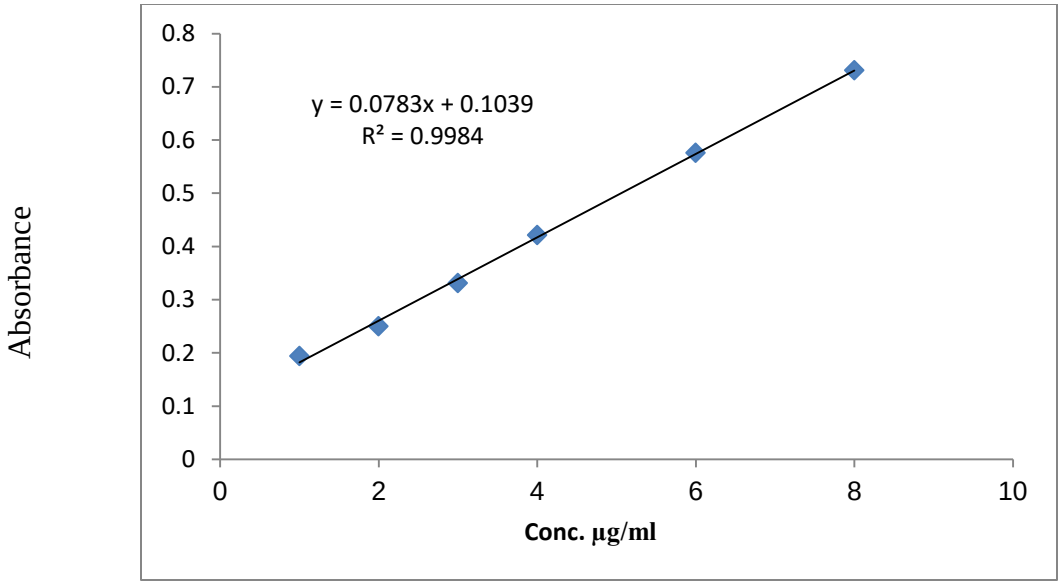
بالاعتماد على الظروف المثلى التي تم تثبيتها خلال الدراسات السابقة اعلاه ، فقد تم رسم طيف الامتصاص النهائي لصبغة الآزو والناتجة من اقتران الميزلازين مع كاشف ٤,٢-ثنائي نيتروانيلين المؤزوت والتي اعطت اقصى امتصاص عند ٥٠٠ نانوميتر ضد محلولها الصوري والذي كان له امتصاص واطئ عند الطول الموجي المذكور. والشكل(١) يوضح ذلك .



الشكل ١: طيف الامتصاص النهائي ل(A)٤مايكروغرام/مللتر من الميزالازين ضد كاشف البلانك ، (B) كاشف البلانك مقابل الماء المقطر.

التقدير الكمي

أظهر رسم المنحني القياسي للامتصاص مقابل التراكيز المختلفة للميزالازين ان الطريقة المقترحة تتبع قانون بير ضمن المدى ١- ٨ مايكروغرام/ مللتر من الميزالازين مع انحراف سالب عن قانون بير بعد اعلى تركيز كما موضح في الشكل (٢) ، وكانت الطريقة ذات حساسية عالية اذ بلغت الامتصاصية المولارية ١٠×١.١٩٩ ^{٤} لتر. مول$^{-١}$. سم$^{-١}$ ودلالة ساندل ٠.٠١١٩ غم/ سم^{٢}. وقد بلغ حد الكشف ٠.١٠١ مايكروغرام/ مللتر وحد الكمي ٠.٣٣١ مايكروغرام / مللتر .



الشكل٢: المنحني القياسي لتقدير الميزالازين

دقة الطريقة وتوافقها

تم استخدام ثلاثة تراكيز مختلفة من الميزالازين لحساب الدقة والتوافق للطريقة المقترحة . وتشير النتائج في الجدول (١٥) الى ان الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين .

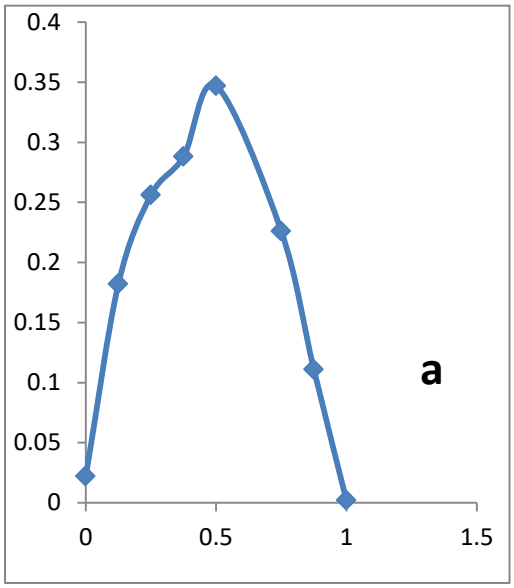
جدول (١٥) : دقة الطريقة وتوافقها لتقدير الميزالازين

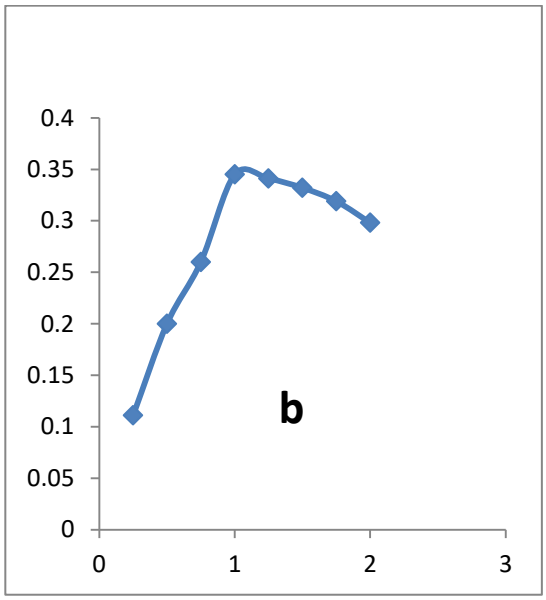
Concentration of mesalazine (µg/ml)	Recovery (%)	Average recovery* (%)	RSD* (%)
2	100.32	99.6	1.57
3	99.87		0.844
6	98.75		0.818

*Average of five determinations

طبيعة الصبغة المتكونة

تم دراسة طبيعة الصبغة البرتقالية الذائبة والناتجة من اقتران الكاشف ٤,٢- ثنائي نيتروانيلين المؤزوت مع الميزالازين باستخدام طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب Jop) والنسبة المولية [١٥] ، واشارت النتائج بان الصيغة قد تكونت بنسبة ١:١ من الكاشف المؤزوت والدواء والشكل (٣) يوضح ذلك .

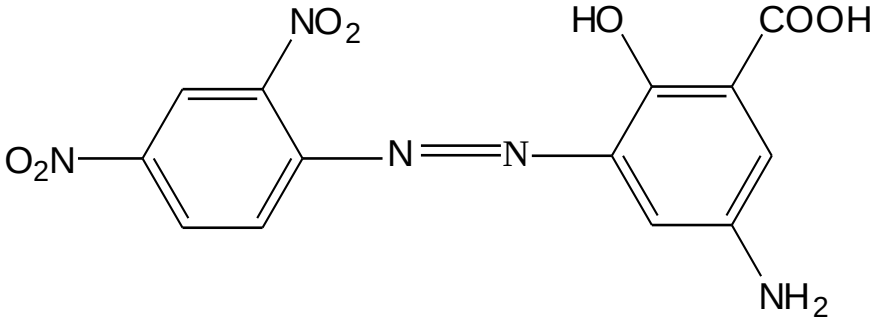




الشكل٣: رسم طريقة جوب(a) والنسبة المولية(b) ل ٤,٢-ثنائي نيتروانيلين المؤزوت المقترن مع الميزالازين.

كما تم حساب ثابت استقرار الصبغة الآزوية المتكونة والذي بلغت قيمته ١.٨ ×١٠ ^٥ لتر. مول^-١ والذي يشير الى الاستقرارية العالية للصبغة المتكونة .

بناءً على ما أستنتج من هذه الدراسة فان الصيغة الكيميائية المقترحة لصبغة الآزو المتكونة من تفاعل الميزالازين مع الكاشف ٤-ثنائي نيترو انيلين المؤزوت تكون بالشكل الآتي :



المتداخلات

لغرض دراسة امكانية تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية ، تم دراسة تأثير وجود بعض مواد السواغ (والتي تقوم شركات الادوية باضافتها الى مستحضراتها) وذلك باضافة كميات مختلفة منها الى ١٠٠ مايكروغرام من الميزالازين النقي وقد وجد انه لايوجد تأثير لوجود مثل هذه المضافات على امتصاص الميزالازين النقي وهذا يدل على صلاحية تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الميزالازين في مستحضراته الصيدلانية كما موضح في جدول (١٦) .

جدول (١٦): تأثير المتداخلات

Foreign com pound	Recovery% of 100 µg of Mesalizine per µg foreign compound added					
	50	100	150	200	250	300
Clucose	99.7	101.17	101.88	102.9	99.2	93.6
Lactose	98.58	99.5	98.3	99.29	94.8	94.1
Acacia	101.65	104.2	102.12	97.6	94.57	93.86
Starch	98.1	98.8	99.7	102	104.9	94.3
Nacl	103.3	103.7	99.05	97.16	94.56	94.3

تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية

طبقت الطريقة المقترحة لتقدير الميزالازين في مستحضراته (الاقراص والكبسول) . وتشير النتائج في الجدول (١٧) الى ان الطريقة ذات صلاحية تطبيق جيدة .

جدول (١٧) : تقدير الميزلازين في المستحضرات الصيدلانية

Pharmaceutical Preparations	Certified Value	Amount Present (µg/ml)	Recovery (%)	Drug content Found* Mg
Mesacol capsules Unipharma Damascus –Syria	400 (mg)	2.0	98.45	393.5
		6.0	99.33	397.33
		8.0	97.45	389.75
Pentasa tablets Fering pharma Turkey	500 (mg)	2.0	98.97	494.5
		6.0	99.13	495.66
		8.0	97.75	488.75

*Average of four determinations

كما تم مقارنة نتائج الطريقة المقترحة مع نتائج الطريقة القياسية [١٦] . والجدول (١٨) يوضح المقارنة الاحصائية من خلال حساب قيمة t-test و F-test للطريقة المقترحة مع الطريقة القياسية عند مستوى ثقة ٩٥% ولاربع درجات حرية والتي تشير الى ان قيم t-test و F-test هي اقل من القيم النظرية الجدولية (F=9.28 ,t=4.304)[١٧] ، وهذا يدل الى عدم وجود اختلاف معنوي بين الطريقة المقترحة والطريقة القياسية .

جدول (١٨) : النتائج التحليلية لقيم t-test و F-test

Pharmaceutical Preparation	Recovery (%)*		t-test	F-test
	Present Method	Standard Method		
Capsule	99.38	98.6	2.78	8.71
Tablet	99.22	98.6	2.18	7.8

*Average of four determinations

الاستنتاج

ان الطريقة المقترحة هي طريقة سهلة من خلال تكوين صبغة مستقرة ذائبة في الماء تمتص في المنطقة المرئية ولاتحتاج الى الاستخلاص ، وان الطريقة حساسة وذات دقة وتوافق جيدين ، ولها صلاحية تطبيق جيدة على المستحضرات الصيدلانية ومن دون تداخل للمواد المضافة ومن خلال المقارنة مع الطريقة المعتمدة في الدستور البريطاني .

References

1- G. C. Actis ,R. Pllicano and M. Rizzetto (2009), Individually administered or co-prescribed thiopurines and mesalamines for inflammatory bowel disease .World J Gastroenterol 15 ;1420-1426

2- WJ. Sandborn, BG. Feagan BG. , and GR. Lichtenstein ,(2007) Medical management of mild to moderate Corhns disease : evidence based treatment algorithms for induction and maintenance of remission ; Aliment Pharmacol Ther 26:987 .

3- US National Library of Medicen 8600 Rockvill Pike,Bethesda,MD 20894 US Department of Health and Human Service National Institutes of Healt Page Last updated May 2018 .

4- Finkel, Cubeddu and Clark,(2009);Lippencott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition; 393

5- M.H.A.Al-Fakhry, (2006), "The use of oxidative coupling reaction for spectrophotometric determination of aniline and its substituents and the drugs dipyrone and mesalazine", M.Sc. Thesis, Mosul University, 64-79 .

6- E. S. Salih and M. M. Al-Sharook, (2008), "Spectrophotometric assay of mesalazine in pharmaceutical preparation via oxidative coupling reaction with thymol and sodium metaperiodate", J. Edu. &Sci., 21, 103- 115.

7- Z. A. M. Al-Shreify, (2012), "Development of spectrophotometric and fluorophotometric methods for determination of phenolicand nitrogenic drug compounds", M. Sc. Thesis, Mosul University,47-66.

8- R. A. Zakaria, (2013), "Spectrophotometric determination of mesalazine by 8-hydroxylquinoline and N-(1-naphthyl)ethylene-diaminedihydrochloride reagents in bulk and capsule dosage forms", J. Sci., 24(1), 146-158.

9- M. S. Al-Enzy, T. N. Al- Sabha and T. S. Al- Ghabsha, (2012), "Use of charge transfer complex reaction in spectrophotometric micro determination of some drugs", Jord. J. Chem., 7, 87-102.

10- T. N. Al-Sabha, M. S. Al-Enizzi and O. A. Al-Taee, (2014), "Application of chloranil and fluoranil π- acceptors for the Spectrophotometric determination of mesalamine in pharmaceuticals", Eur. Chem. Bull., 3(4), 377-383.

11- F. L. Gui, W. Li, Y. C. Fan and Z-D Hu., (2004), "Fluorescence spectroscopy studies on 5- amino salicylic acid and zinc 5-aminosalylicylate with human serum albumin", J. Pharm. Biomed. Anal., 39, 189-197.

12- M.S.Elmasry, I.S.Blagbrough, M.G.Rowa and H.M.Saleh, (2011), "Quantitative HPLC and analysis of mebererine, mesalazine, sulphasalzine and dispersible aspirin stored in a venalink monitored dosage system with co-prescribed medicine", J. Pharm. Biomed. Anal., 54, 646-652.

13- E. Pastorini, M. Locatelli, P. Simoni, G. Roda and E. Roda, (2008), "Development and validation of a HPLC- ESI-MS/MS method for determination

of 5-aminosalicylic acid its major- metabolites N-acetyl-5-aminosalicylic acid in human plasma", J. Chromatogr. B, 872, 99- 106.

14- J. A. Rafael, J. R. Jobar, R. Gasagrande and S. R. Geargetti, (2007), "Validation of HPLC, DPPH and nitrosation methods for mesalamine determination in pharmaceutical dosage forms", Braz.J. Pharm. Sci., 43.

15- Townshend A., (**1973**), "Analytical applications of molecular complexes" , *Proc. Soc. Anal. Chem.*, **10**, 14-39.

16- British pharmacopoeia ,(2015),CD-ROM.

17- D. Harevy,″Modern Analytical Chemistry″,(2000),McGarw-Hill Higher Education ,USA.