پيش بيني بازداري برخي داروهاي ضد صرع در فازهاي متحرك دو حلالي در RP-HPLC

ابوالقاسم جويبان*[١]، محمدرضا رشيدي[١]، زهرا واعظ قراملكي[٢]، امير عباس متين[٣]، جوانشير جوزن[٤]

[١]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، [٢]آزمايشگاه آناليز داروئی، مركز تحقيقات كاربردي داروئي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز،

[٣]انستيتو تحقيقاتی كيميا، تبريز، [٤]گروه شيمي تجزيه، دانشكده شيمي دانشگاه تبريز

تاريخ دريافت :٨٣/٩/١٥ ، تاريخ پذيرش : ٨٣/١٢/٩

Prediction of Retention of some anti-epileptic drugs in binary solvent mobile phases in RP-HPLC.

Jouyban A. [1,*], Rashidi M.R.[2], Vaez-Gharamaleki Z.[3], Matin A.A.[4],Djozan DJ.[5]

[1]School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, [2]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, [3] Kimia Research Institute, Tabriz, [4] Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Tabriz

Received: 2004/12/5 Accepted: 2005/2/27

Abstract: Capacity factors of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in mobile phases containing water and the organic modifiers: methanol, acetonitrile, acetone and tetrahydrofuran were determined and the obtained results fitted to the proposed model:

$$\ln k' = J_1\phi_1 + J_2\phi_2 + \phi_1\phi_2\sum_{i=0}^{p} B_i(\phi_1 - \phi_2)^i$$

where k' is the capacity factor of the analyte, ϕ_1 and ϕ_2 are the volume fractions of solvents 1 and 2, J_1, J_2 and B_i are the model constants. Average percentage deviation (APD) was computed as an accuracy criterion for the proposed model, the linear model of Schoenmarkers and the cubic equation of Jandera and the obtained mean and standard deviation of APDs were 14.6±10.7, 42.3±11.2 and 32.7±17.8 %, respectively. The accuracy of the models was also checked using collected data from the literature and the calculated values were 1.64±0.85, 22.11 ± 2.48 and 4.87±1.98 %, respectively. The results showed that the proposed model provided more accurate computations in comparison with the previously published models and the mean differences were statistically significant.

Keywords: *Capacity factor, binary solvent mobile phases, mathematical representation.*

چكيده: فاكتور ظرفيت فنوباربيتال، فني توئين و كاربامازپين در فازهاي متحرك حاصل از اختلاط آب و حلال هاي آلي متانول ، استونيتريل، استون و تتراهيدروفوران اندازه گيري شده و داده هاي حاصل به مدل پيشنهادي :

$$\ln k' = J_1\phi_1 + J_2\phi_2 + \phi_1\phi_2\sum_{i=0}^{p} B_i(\phi_1 - \phi_2)^i$$

برازش شد. در اين معادله 'k فاكتور ظرفيت، ϕ_1 و ϕ_2 كسر حجمي حلال اول و دوم در فاز متحرك، J_1، J_2 و B_i ثابت هاي معادله مي باشند. شاخص ميانگين درصد خطا براي مدل پيشنهادي، مدل خطي شونمازكرس و مدل درجه دوم جاندرا محاسبه و مقادير ١٠,٧±١٤,٦، ١١,٢±٤٢,٣ و ١٧,٨±٣٢,٧ درصد حاصل شد. دقت مدل ها همچنين با استفاده از داده هاي جمع آوري شده از منابع علمي بررسي گرديده و مقادير ٠,٨٥ ± ١,٦٤ ، ٢,٨٤ ±٢٢,١١ و١,٩٨ ±٤,٨٧ درصد بدست آمد. اختلاف ميانگين درصد خطا براي مدل پيشنهادي در هر دو سري داده ها با مدل هاي قبلي معني دار بوده و نشان دهنده قابليت بالاتر مدل براي تبيين رياضي داده هاي فاكتور ظرفيت درRP-HPLC مي باشد.

گل واژه گان : فاكتور ظرفيت، فاز متحرك دو حلالي، تبيين رياضي.

نويسنده مسئول: دكتر ابوالقاسم جويبان، [١]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ٣٣٧٢٢٥٤؛ نمابر:٣٣٤٤٧٩٨

*Corresponding Author: Dr. Abolghasem Jouyban
School of Pharmacy, Tabriz Univercity of Medical Sciences,
Tel: 3372254; Fax: 3344798; E-mail: ajouyban@hotmail.com

مقدمه

جداسازي آناليت ها در كروماتوگرافي مايع با كارآئي بالا (HPLC) بر اساس اختلاف ضرايب توزيع (K) يا فاكتور ظرفيت ('k) آنها مابين فازهاي ساكن و متحرك انجام مي گيرد. ضريب توزيع نشانگر نسبت غلظت ماده آزمايشي در فاز ساكن به فاز متحرك و فاكتور ظرفيت تابع K و نسبت فازهاي ساكن به متحرك است. مقدار 'k با افزايش شدت برهم كنش آناليت با فاز ساكن افزايش و با افزايش برهم كنش با فاز متحرك كاهش مي يابد. براين اساس مشخص مي گردد كه مقدار 'k تابع سه متغير عمده: ۱) ساختمان شيميايي آناليت ۲) خواص فيزيكو شيميايي فاز متحرك و ۳) خواص فيزيكو شيميايي فاز ساكن مي باشد. در دو دهه گذشته مطالعات زيادي براي تعيين ارتباط فاكتور ظرفيت با ساختمان شيميائي آناليت (۱)، خواص فيزيكوشيميائي فاز متحرك (۳-۲) و فاز ساكن (۴) انجام شده است و اين مطالعات هم چنان ادامه دارد.

با تغيير قدرت حلال (Solvent strength) مثلاً افزايش نسبت حلال آلي به آب در فاز متحرك، توان جداسازي سيستم RP-HPLC تغيير يافته و شرايط جداسازي بهينه مي گردد. معمولا دست يابي به فاز متحرك مناسب يعني تركيب بهينه حتي در مورد فاز متحرك دوحلالي مستلزم كارهاي تجربي زياد و صرف هزينه و وقت بيشتر است زيرا هرتركيب حلال فاز متحرك نتايج متفاوتي داده و تعداد تركيبات دو تائي نيز بي شمار است. اين مشكل در مورد فازهاي متحرك ۳ و ٤ حلالي به مراتب بيشتر مي شود. تعداد سيستم هاي واجد فاز متحرك دو حلالي در منابع نسبتا زياد مي باشد. به عنوان نمونه تعداد معدودي از اين مخلوط ها در خصوص جداسازي داروهاي عصبي در منابع (۶-۵) قيد شده اند. به عنوان مثال براي آناليز فنوباربيتال در خون، فاز متحرك گزارش شده مخلوط استونيتريل-آب به نسبت ۳۲-۶۸ (۵)، مي باشد. توجه به اين نسبتهاي حلال ها (بعضاً با دقت ۰/۵ درصد نسبت حلال ها) و نيز متد رايج در بهگزيني غلظت حلال ها در فاز متحرك (افزودن مقادير اندك و معمولاً با فواصل معين از حلال آلي و مشاهده اثرات آن روي سيستم جداسازي) اهميت بكارگيري روش هاي محاسباتي به منظور استفاده از روش بهگزيني مدلل را بيش از پيش آشكار مي كند.

مدل هاي رياضي منتشر شده براي تبيين رياضي تأثير غلظت هاي مختلف حلال ها در فاز متحرك بر روي فاكتور ظرفيت ('k) عبارتند از:

مدل خطي شونمارکرس (Schoenmarkers): اين مدل در سال ۱۹۷۸ ارائه شده و به فرم كلي زير مي باشد:

$$\ln k' = \ln k_w - S\phi_1 \qquad I$$

در اين معادله k_w بيانگر فاكتور ظرفيت دارو در فاز متحرك واجد آب تنها، S شيب خط و ϕ_1 نشانگر كسر حجمي حلال آلي در مخلوط آب - حلال آلي مي باشد (۷). بديهي است كه مقدار لگاريتم فاكتور ظرفيت در فاز متحرک آبي را مي توان از عرض از مبداء خط نيز بدست آورد.

مدل جاندرا (Jandera): اين مدل در ۱۹۸۲ منتشر شده و به فرم كلي زير مي باشد:

در اين معادله a، m و d ثابت هاي معادله مي باشند (۸).

$$\ln k' = a - m\phi_1 + d\phi_1^2 \qquad II$$

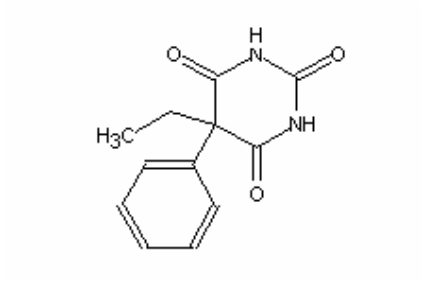
مدل بندي رياضي داده هاي فاكتور ظرفيت به ازاء غلظت هاي مختلف حلال ها در فاز متحرك، در سيستم RP-HPLC اين امكان را به آناليست مي دهد تا با انجام حداقل اندازه گيري هاي تجربي و محاسبه ثابت هاي مدل رياضي، فاكتور ظرفيت را به ازاء مقادير متفاوت غلظت حلال محاسبه نموده و از انجام آزمايشات بيشتر به منظور بهبود سيستم اجتناب نمايد. در اين مطالعه معادله جديدي پيشنهاد مي شود تا امكان مدل سازي دقيق تر داده ها فراهم گردد. مدل پيشنهادي در اين مطالعه عبارتست از:

$$\ln k' = J_1\phi_1 + J_2\phi_2 + \phi_1\phi_2\sum_{i=0}^{p} B_i(\phi_1 - \phi_2)^i \qquad III$$

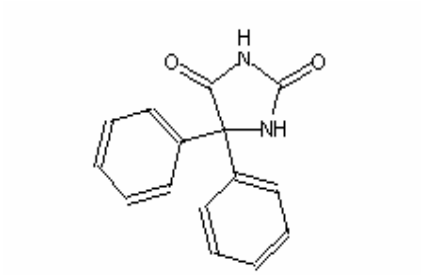
در اين معادله ϕ_2 كسر حجمي حلال دوم در فاز متحرک، J_1، J_2 و B_i ثابت هاي معادله مي باشند كه به روش حداقل مربعات محاسبه مي شوند. مقاديرتوان p مي تواند تا ٢ يا ٣ بكار برده شوند. اين معادله براي تبيين رياضي داده هاي محلوليت مواد در مخلوط حلال هاي غير آبي (٩) و آبي (١٠) به كار گرفته شده است. اشكال ديگر اين معادله در توصيف داده هاي ثابت پايداري داروها در مخلوط حلال هاي دوتائي (١١)، ثابت تفكيک اسيدي تركيبات در مخلوط هاي آب–كمک حلال در دماي ثابت (١٢) و دماهاي متفاوت (١٣)، تحرک الكتروفورتيک آناليت ها در الكتروفورز موئين در مخلوط حلال هاي دو و سه تائي (١٥-١٤)، تبيين رياضي ثابت دي الكتريک و كشش سطحي مخلوط مايعات در دماهاي ثابت و متغير (١٨-١٦) بكار گرفته شده است. مبناي استدلالي معادله براي توصيف محلوليت مواد در مخلوط حلال ها توسط آكري (١٩) و براي توصيف ثابت تفكيک اسيدي مواد در مخلوط آب كمک حلال توسط جويبان و همكاران (١٣-١٢) ارائه شده است.

براين اساس اين معادله به نام معادله جويبان–آكري نيز ناميده شده است (١٧-١٦ و ١٣). با توجه به دقت بالاتر معادله جويبان–آكري در تبيين پديده هاي اشاره شده در بالا در مقايسه با مدل هاي مشابه موجود در منابع علمي، امكان بكارگيري اين معادله بر روي داده هاي فاكتور ظرفيت در RP-HPLC مطالعه گرديد. به منظور نشان دادن دقت معادله پيشنهادي در مقايسه با مدل هاي ديگر، فاكتور ظرفيت سه داروي پرمصرف در درمان بيماري هاي عصبي شامل فنوباربيتال، فني توئين و كاربامُازپين در نسبت هاي مختلف بافر–حلال آلي در فاز متحرک مطالعه گرديد. ساختمان شيميائي اين تركيبات در شكل ١ نمايش داده شده است.

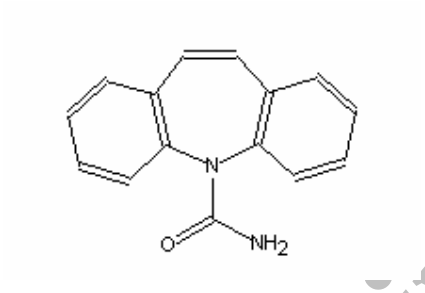
فنوباربيتال



فني توئين



كاربامازپين



نمودار ١. ساختمان شيميائي داروهاي مطالعه شده

به منظورارزيابي چگونگي برازش داده ها با استفاده از مدل هاي رياضي شاخص ميانگين درصد خطاي (APD) فاكتور ظرفيت محاسبه شده در مقايسه با مقدار مشاهده شده و با استفاده از معادله زير محاسبه گرديد:

$$APD = \frac{100}{N}\sum_{1}^{N}\frac{\left|k'_{Calculated} - k'_{Observed}\right|}{k'_{Observed}} \qquad IV$$

در اين معادله N معادل تعداد نقاط تجربي مي باشد. شاخص APD قابل مقايسه با مقدارRSD (RSD: Relative standard deviation) تجربي بوده و هدف نهائي از مدل سازي رسيدن به APD زير RSD مي باشد.

مواد و روش کار

مواد

حلال هاي متانول، استونیتریل، استون و تترا هیدروفوران همگي با درجه خلوص کروماتوگرافي و هیدروژن فسفات پتاسیم و نیتریت سدیم از کارخانه مرك (آلمان) تهیه گردید. داروهاي ضد صرع با درجه خلوص داروئي از طرف شرکت هاي داروسازي سبحان، دارویخش و روزدارو تامین شده اند. آب بکار رفته در این مطالعه، آب دوبار تقطیر تهیه شده در آزمایشگاه بوده است.

دستگاه هاي بکار رفته

سیستم کروماتوگرافي Knauer (آلمان) با ستون C_{18} از نوع تجارتي Nova-Pak به ابعاد ۲۵۰ x ۴/۶ میلي متر ساخت شرکت Waters (امریکا) بکار گرفته شد. شناسائي آنالیت هاي خارج شده از ستون در طول موج ۲۲۰ نانومتر و توسط دتکتور UV انجام گردید. دستگاه اولتراسوند Liarre (ایتالیا) براي گاز زدائي فازهاي متحرک مورد استفاده قرار گرفت. به منظور زدودن ذرات احتمالي فاز متحرک از صافي میلي پور (ایرلند) با اندازه تخلخل ۰/۲۲ میکرومتر استفاده گردید.

تهیه محلول بافر آبي و فازهاي متحرک دو حلالي

محلول بافر فسفات به غلظت ۴ میلي مولار از انحلال هیدروژن فسفات پتاسیم در آب و تنظیم pH آن با استفاده از اسید ارتوفسفریک در ۶ تهیه گردید. فازهاي متحرک با اختلاط حجم هاي مناسبي از بافر با حلال هاي آلي تهیه و پس از اختلاط از فیلتر عبور داده شده و به مدت ۱۵ دقیقه در اولتراسوند گاززدائي گردیدند.

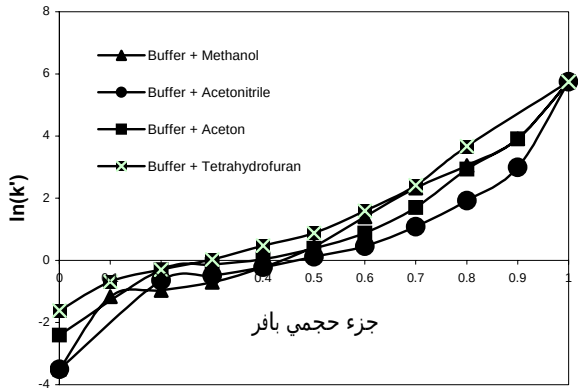
آماده سازي ستون براي تزریق و تعیین زمان بازداري داروها

فاز متحرک با ترکیب حلال مورد نظر به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت جریان یک میلي لیتر در دقیقه از ستون عبور داده شد. سپس ۲۰ میکرولیتر از محلول واجد هر کدام از داروها به غلظت ۱۰۰ ppm از طریق لوپ به ستون تزریق و زمان بازداري (t_R) آن ها تعیین گردید. براي تعیین زمان لازم براي خروج ماده بازداري نشده (t_0)، محلول نیتریت سدیم به غلظت ۵۰ ppm تزریق شد. فاکتور ظرفیت داروها در هر ترکیب فاز متحرک با استفاده ازنتایج سه تزریق تکراري و باستناد معادله V محاسبه گردید. کلیه محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ انجام شده است.

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} \qquad V$$

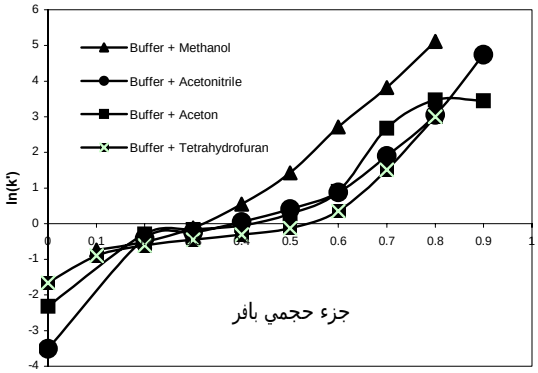
نتایج و بحث

تغییرات فاکتور ظرفیت فنوباربیتال در اجزاء حجمي مختلف مخلوط دو حلالي در شکل ۲ نشان داده شده است.



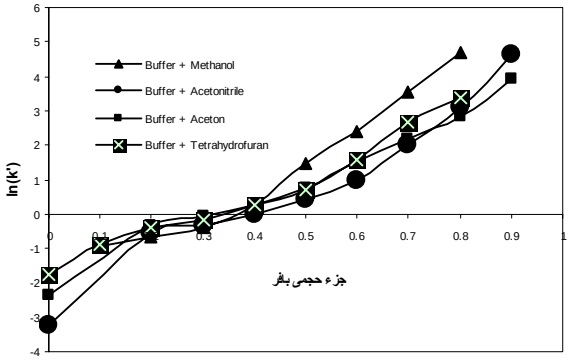
نمودار ۲ . تغییرات لگاریتم فاکتور ظرفیت فنوباربیتال در اجزاء حجمي مختلف بافر در فاز متحرک بافر–حلال آلي

نتایج حاصل نشان مي دهد با افزایش نسبت بافر در فاز متحرک، مقادیر عددي لگاریتم فاکتور ظرفیت افزایش مي یابد. باستناد قطبیت حلال هاي آلي، به بیان دقیق تر براساس پارامتر محلولیت حلال هاي بکار رفته، مي بایست مقادیر لگاریتم فاکتور بازداري به ترتیب از متانول به استونیتریل، استون و تتراهیدروفوران کاهش یابد و در عمل نیز بجز متانول و استونیتریل خالص که مقادیر مشابهي را نشان داده و تکرار پذیري داده هاي بازداري نیز پائین بوده، براي بقیه حلال ها روال پیش بیني شده مشاهده مي شود. شکل ۳ تغییرات فاکتور ظرفیت کاربامازپین در اجزاء حجمي مختلف مخلوط دو حلالي را نشان مي دهد.



نمودار ٣ . تغييرات لگاريتم فاكتور ظرفيت كاربامازپين در اجزاء حجمي مختلف بافر در فاز متحرك بافر-حلال آلي

براي فازهاي متحرك تک حلالي آب و متانول پيک بسيار پهن شده و امكان تعيين دقيق زمان بازداري كاربامازپين مقدور نمي سازد. اين در حالي است كه روال بازداري باستناد پارامتر محلوليت در مورد كاربامازپين و براي سه حلال آلي استونيتريل، استون و تتراهيدروفوران صادق مي باشد (٢٠). داده هاي فاكتور ظرفيت فني توئين براي فازهاي متحرك مختلف در شكل ۴ نمايش داده شده است.



شكل ۴ . تغييرات لگاريتم فاكتور ظرفيت فني توئين در اجزاء حجمي مختلف بافر در فاز متحرك بافر – حلال آلي

داده هاي فاكتور ظرفيت سه داروي مطالعه شده در فازهاي متحرك دو حلالي به معادلات I-III برازش شده و مقادير APD باستناد معادله IV محاسبه و نتايج حاصل به همراه ميانگين و انحراف معيار APD در جدول ١ گزارش شد. جزء حجمي بافر معادله پيشنهادي با APD معادل ١۴/۶ درصد پائين ترين درصد خطاي هم بستگي داده ها را نشان مي دهد. آزمون تي مزدوج نشان داد كه اختلاف ميانگين درصد خطا براي معادله پيشنهادي با معادلات I و II معني دار مي باشد ($p<0.003$). اختلاف ميانگين APD معادلات I و II نيز از نظر آماري معني دار است ($p<0.02$). مقادير عددي ثابت هاي معادله پيشنهادي (با $p=1$) و انحراف استاندارد آنها در جدول ٢ گزارش شده است. تمامي ثابت ها در با مقدار احتمال پائين تر از ٠/٠۵ معني دار بوده و فقط ثابت هاي B_0 و B_1 براي داده هاي كاربامازپين در مخلوط آب–استون بي معني مي باشند. علي رغم اينكه توجيه تئوريك يا نيمه تئوريك براي مدل پيشنهادي عرضه شده است (١٢ و ١٩)، مدل با توجه به دارا بودن تعداد بالائي از ثابت هاي آماري، به عنوان يك مدل تجربي در نظر گرفته مي شود. نكته اي كه مي بايستي در خصوص مقايسه دقت معادلات واجد تعداد ثابت هاي معادله متفاوت در نظر گرفته شود اين است كه به عنوان يک قاعده كلي در مورد پديده هاي مورد مطالعه با ماهيت غير خطي، هر چه تعداد ثابت هاي يک معادله بيشتر باشد از توان هم بستگي بالاتري برخوردار است. به منظور به حداقل رساندن اثر اين عامل در مقايسه معادلات، از تعريف تغيير يافته APD (APD') كه با استفاده از معادله VI محاسبه گرديده استفاده نموديم.

$$APD' = \frac{100}{(N-Z)} \sum_{1}^{N} \frac{\left| k'_{Calculated} - k'_{Observed} \right|}{k'_{Observed}} \qquad VI$$

در اين معادله تعداد ثابت ها (Z) براي معادلات I ، II و پيشنهادي با توان هاي ١، ٢ ، ٣ و۴ به ترتيب معادل ٢، ٣، ۴، ۵، ۶ و ٧ در نظر گرفته شده است. مقادير ميانگين و انحراف معيار APD' براي معادلات مختلف در شكل ۵ نمايش داده شده است. اختلاف ميانگين معادله پيشنهادي با معادلات قبلي همچنان معني دار بوده و نشان مي دهد كه معادله پيشنهادي از توان هم بستگي بالاتري برخوردار است. در خصوص توان هاي مختلف معادله پيشنهادي نيز به طوري كه از شكل ۵ مشهود است دقت معادله تا توان سوم افزايش و سپس مجددا كاهش مي يابد، لذا پيشنهاد مي شود كه از معادله با توان هاي دوم يا سوم استفاده گردد. به منظور بررسي بيشتر دقت معادله پيشنهادي، چهار مجموعه داده

جمع آوري شده از منابع علمي در مقايسه مدل ها در نظر گرفته شد. ايـن داده هـا شـامـل فـاکـتـور ظرفيت بنزن، نفتالـن، بـرومـو بنـــزن و ۱- يدونفـتـالـن در مــخـلــوط آب-مـتـانول مـي بـاشـد (۲۱). مـيـانـگيـن APD بـراي مـعـادلـه پيشنهادي با توان ۱ و معادلات I و II به ترتيب برابر ۱/۶۴، ۲۲/۱۱ و ۴/۸۷ درصد مي باشد. اختلاف ميانگين معادله پيشنهادي با مدل هاي قبلي هـمچـنـان از نـظر آمـاري مــعـني دار است.

جدول ۱. مقادير ميانگين درصد خطا (APD)، تعداد نقاط در هر مجموعه داده (N) و ميانگين کل و انحراف معيار APD براي معادلات

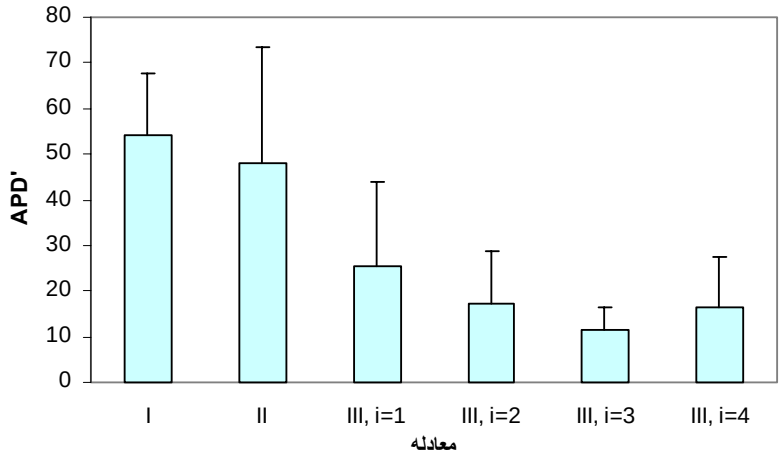
No.	Analyte	Organic solvent	N	Eq. I	Eq. II	Eq. III i=1
1		Methanol	11	40.7	36.9	27.7
2	Phenobarbital	Acetonitrile	10	65.0	67.6	14.5
3		Acetone	10	53.7	40.2	13.8
4		Tetrahydrofuran	10	42.6	20.2	12.5
5		Methanol	8	39.9	7.3	4.3
6	Carbamazepine	Acetonitrile	9	51.3	52.2	13.9
7		Acetone	9	44.6	44.5	42.1
8		Tetrahydrofuran	9	42.8	33.4	3.7
9		Methanol	8	36.8	11.3	5.4
10	Phenytoin	Acetonitrile	9	40.6	39.9	12.6
11		Acetone	9	22.1	21.4	11.9
12		Tetrahydrofuran	9	28.2	17.8	13.1
				42.3 ± 11.2	32.7 ± 17.8	14.6 ± 10.7

جدول ۲. مقادير عددي ثابت هاي معادله پيشنهادي (با p=1) و انحراف استاندارد آنها

No.[1]	J_1	S.E. of J_1	J_2	S.E. of J_2	B_0	S.E. of B_0	B_1	S.E. of B_1
1	5.735	0.381	-3.046	0.381	-2.718	1.463	-6.437	2.725
2	5.613	0.195	-3.465	0.213	-3.778	0.770	-14.204	1.402
3	5.839	0.202	-2.297	0.221	-4.867	0.798	-8.578	1.453
4	5.859	0.194	-1.438	0.178	-4.614	0.700	-3.084	1.274
5	7.736	0.402	-0.482	0.190	-8.452	0.763	4.016	1.586
6	7.654	0.429	-3.417	0.214	-6.409	1.157	-15.359	1.993
7	5.130	1.184	-2.121	0.591	-[2]	-	-[2]	-
8	8.830	0.269	-1.646	0.058	-14.805	0.616	-13.877	0.834
9	6.688	0.522	-0.591	0.247	-6.893	0.990	5.768	2.059
10	7.137	0.379	-3.141	0.189	-5.818	1.023	-11.970	1.763
11	5.404	0.374	-2.283	0.187	-2.636	1.010	-5.935	1.740
12	6.956	0.842	-1.651	0.182	-7.108	1.924	-5.726	2.606

1 جزئيات داده هاي ۱۲-۱ عينا مشابه جدول ۱ مي باشد.

2 مقادير معني داري براي اين ثابت ها حاصل نشده و آزمون تي مساوي بودن اين ثابت ها با صفر را نشان مي دهد.



نمودار ۵. ميانگين و انحراف مقيار 'APD براي معادلات مختلف

نتيجه گيري

نتايج اين مطالعه نشان مي دهد كه مدل پيـشنهادي داراي قابليت هاي بالاتري در مقايسه با مدل هاي قبلي منتشر شده در منابع علمي بوده و براي تبيين رياضي داده هاي بـازداري در سـيـستم هاي دو حلالي مناسب تر است.

تشكر و قدرداني

اين مطالعه با حمايت مالي مركز تحقيقات كاربردي داروئي دانشگاه علوم پزشكي تبريز اجرا گرديده و بدين وسيله از مساعدتهاي مركز تقدير و تشكر مي نمايد.

References:

1.Yamagami, C., Yokota, M., Takao, N., Hydrophobicity parameters determined by reversed-phase liquid chromatography : VIII. Hydrogen-bond effects of ester and amide groups in heteroaromatic compounds on the relationship between the capacity factor and the octanol—water partition coefficient. J. Chromatogr., 1994, 662: 49-60.

2.Abraham, M.H., Chadha, H.S., Leo, A.J., Hydrogen bonding : XXXV. Relationship between high-performance liquid chromatography capacity factors and water-octanol partition coefficients. J. Chromatogr. A, 1994, 685: 203-211.

3.Prus, W., Vander Heyden, Y., Vankeerberghen, P., kus, P., Massart, D.L., Kowalska, T., Modelling of solute retention in the reversed-phase high-performance liquid chromatography system with the chemically bonded 3-cyanopropyl stationary phase. Chem. Inform. Intel. Lab. Sys., 1999, 47: 253-266.

4.Kaliszan, R., Osmilalowski, K., Tomellini, S.A., Hsu, S.H., Fazio, S.D., Hartwick, R.A., Quantitative retention relationships as a function of mobile and C18 stationary phase composition for non-cogeneric solutes. J. Chromatogr., 1986, 352: 141-155.

5.Elyas, A.A., Goldberg, V.D., Patsalos, P.N., Simple and rapid micro-analytical high-performance liquid chromatographic technique for the assay of oxcarbazepine and its primary active metabolite 10-hydroxycarbazepine. J. Chromatogr., 1990, 528: 473 - 479.

6.Nakashima, E., Matsushita, R., Ohshima, T., Tsuji, A., Ichimura, F., Quantitative relationship between structure and peritoneal membrane transport based on physiological pharmacokinetic concepts for acidic drugs. Drug Metab. Dispos., 1995, 23: 1220 - 1224.

7.Schoenmakers, P.J., Billiet, H.A.H., Tijssen, R., de Galan, L., Gradient selection in reversed-phase liquid chromatography. J. Chromatogr., 1978, 149: 519-537.

8.Kaliszan, R., Structure and retention in chromatography, a chemometric approach, Harwood academic press, Amsterdam, 1997.

9.Acree, Jr. W.E., Polycyclic aromatic hydrocarbons: Binary nonaqueous systems. Part 1 (Solutes A-E), IUPAC Solubility Data Series, Vol. 58, Oxford University Press, Oxford, 1995.

10.Jouyban-Gh., A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.J., Acree, Jr. W.E., Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. Int. J. Pharm., 1999, 177: 93-101.

11.Jouyban, A., Chan, H.K., Barzegar-Jalali, M., Acree, Jr. W.E., A model to represent solvent effects on the chemical stability of solutes in mixed solvent systems. Int. J. Pharm., 2002, 243: 167-172.

12.Jouyban, A., Chan, H.K., Clark, B.J., Acree, Jr. W.E., Mathematical representation of apparent acid dissociation constants in aqueous-organic solvent mixtures. Int. J. Pharm., 2002, 246, 135-142.

13.Jouyban, A., Soltani, S., Chan, H.K., Acree, Jr. W.E., Modeling acid dissociation constant of analytes in binary solvents at various temperatures using Jouyban-Acree model. Thermochim. Acta, 2005, 428, 119-123.

14.Jouyban-Gh., A., Khaledi, M.G., Clark, B.J., Calculation of electrophoretic mobilities in water-organic modifier mixtures in capillary electrophoresis. J. Chromatogr. A, 2000, 868: 277-284.

15.Jouyban, A., Grosse, S.C., Chan, H.K., Coleman, M.W., Clark, B.J., Mathematical representation of electrophoretic mobility of basic drugs in ternary solvent buffers in capillary zone electrophoresis. J. Chromatogr. A, 2003, 994: 191-198.

16.Jouyban, A., Soltanpour, Sh., Chan, H.K., A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. Int. J. Pharm., 2004, 269: 353-360.

17.Jouyban, A., Fathi Azarba*yjani, A., Barzegar-Jalali, M., Acree, Jr. W.E., Correlation of surface tension of mixed solvents with solvent composition. Pharmazie, 2004, 59: 937-941.

18.Jouyban, A., Fathi Azarbayjani, A., Acree, Jr. W. E., Surface tension calculation of mixed solvents with respect to solvent composition and temperature by using Jouyban-Acree mode. Chem. Pharm. Bul., 2004, 52: 1219-1222.

19.Acree, Jr. W.E., Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. Thermochim. Acta, 1992, 198: 71-79.

20.لیندسي، سي (مولف)، جوزن، ج ، حنائي، ج، جویبان، ا، دستمالچي، س (مترجمین)، کروماتوگرافي مایع با کارآئي بالا، انتشارات دانشگاه علوم پزشکي تبریز ، ۱۳۷۵ ، صفحات ۱۰۱-۱۲۹.

21.LePress, J.M., Cancino, M.E., Application ofthe phenomenological model to retention in reversed-phase high-performance chromatography. J. Chromatogr. A, 1998, 829: 41-63.