

تطوير طريقة طيفية مباشرة لتقدير الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام مبادلات ايونية لازالة المتداخلات

بشرى بشير قاسم* / مدرس

تاريخ قبول النشر 2008/4/14

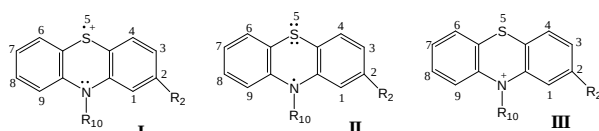
الخلاصة

تم التطرق في هذا البحث العلمي الى تقدير الكلوربرومازين (CPZ) اذ يعد افضل الادوية المستخدمة في الطب النفسي عن طريق الاكسدة المباشرة له بوجود نترات الحديدك المائية ولكميات قليلة جداً من الكاشف والمواد المتممة للتفاعل، حيث ان ما يستخدم من الكاشف الكيميائي لا يزيد عن 400 مكل (0.4 مل) وهو حجم ضئيل لامكانية اجراء تفاعل طيفي.

اختبرت عوامل مؤكسدة مختلفة تضمنت فيري سيانيد البوتاسيوم ($K_3[Fe(CN)_6]$) والايودات ($NaIO_3$) والبيرايودات ($NaIO_4$) والبرومات ($KBrO_3$) ونترات الحديدك ($Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) وفوق الكبريتات ($K_2S_2O_8$) ونترات السيريوم ($(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$) لانتخاب افضلها عند اجراء عملية الاكسدة للكاشف الطيفي (CPZ). وتمت دراسة وتقدير (CPZ) من خلال تكوين ناتج اكسدة ملون بتفاعلات اكسدة-اختزال. درست كافة المتغيرات الفيزيائية والكيميائية وتم تحديد الظروف المثلى لعملية الاكسدة وفي اوساط حامضية مختلفة وجرت دراسة المتداخلات وازيل تأثيرها باستخدام اعمدة التبادل الايوني، وتم الحصول على نسبة خطية 99.86 للمدى (0.02-8 ملي مولاري) وبحد كشف 10×10^{-5} مولاري وبتكرارية اقل من 2%. طبقت الطريقة لتقدير الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية واعطت توافقاً مقبولاً عند التراكيز العالية والواطئة.

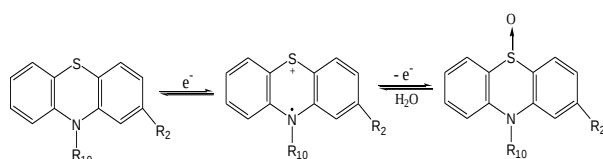
المقدمة

حيث ان توزيع الكثرونات باي (π) في جزيئة الفينوثيازين ثنائية التعويض⁽¹¹⁾ موضحة ادناه:-



وتعتمد استقرارية الجذور الموجبة على حقيقتين هما:- (1) نوع ومكان التعويض على هيكلية الفينوثيازين⁽¹²⁾ (2) حامضية وسط التفاعل، حيث تعتمد الاستقرارية على نوع وتركيز الحامض واليوفر المستخدم⁽¹³⁾، اذ وجد ان الجذور الموجبة مستقرة في الوسط الحامضي وتعد هذه الخاصية الاساس في تطور عدد من الطرائق الطيفية لتقدير الفينوثيازين⁽¹⁴⁾ واستعمل الفينوثيازين ككاشف طيفي^(10,6) ويعد من الدلائل في مختلف تسحيحات اكسدة-اختزال^(15,5) مع $KBrO_3$, $Ce(SO_4)_2$, NH_4VO_3 , $K_2Cr_2O_7$.

ان الالية الاكثر احتمالاً لعملية الاكسدة لمشتقات الفينوثيازين المعوضة في المواقع 2 و 10 تتضمن مايلي:-



المخطط (I): عملية الاكسدة لمشتق الفينوثيازين ثنائي التعويض

تعد مشتقات الفينوثيازين المعوضة في الموقعين 2 و 10 من اهم وافضل الادوية المستعملة في الطب النفسي⁽¹⁾ وفي معالجة التقيؤ المصاحب لأمراض المعدة او امراض الكبد والامعاء وحالات الصداغ النصفي (الشقيقة)⁽²⁾ ولكن وجد ان له تأثيراً على القلب وضغط الدم، حيث وجد من خلال التجارب على الفئران انه قد يؤدي الى هبوط في ضغط الدم عند تناوله⁽³⁾ كما يؤدي الى زيادة هرمون Prolactine الذي تفرزه الغدة النخامية في الدم⁽⁴⁾ اضافة الى حالات الاغماء وعدم الراحة، هناك دواء اخر يعطي نفس التأثير لمشتقات الفينوثيازين منها دواء Metoclopramide⁽⁵⁾ ولاجل السيطرة والتقليل من هذه الاعراض يجب اعطاء كمية دواء مقدارها 500 ملغم لكل 1 كغم⁽²⁾ من وزن الجسم لذلك يجب عدم استعمال المادة الدوائية في حالة كون الامعاء تعاني من حالة مرضية او عملية جراحية.

يتميز تركيب مشتقات -2,10 (Disubstituted Phenothiazine) أي تعويض مجاميع الاكسيل في المواقع 2 و 10 بوجود ثلاثة حلقات سداسية مع ذرتي كبريت و نيتروجين في المواقع 5 و 10 التي تعتبر المواقع الاساسية للاكسدة باستعمال عوامل مؤكسدة مختلفة لتكوين نواتج ملونة وقدرت هذه النواتج بسهولة بالاكسدة كيميائياً⁽⁶⁾ وكهروكيميائياً⁽⁷⁾ وانزيمياً⁽⁸⁾ وكهروضوئياً⁽⁹⁾ وكurst عدد من البحوث⁽¹⁰⁾ لبيان تصرف مشتقات الفينوثيازين في عملية الاكسدة، اذ تتضمن عملية الاكسدة سلسلة خطوات لفقدان الكترون واحد لينتج جذور حرة موجبة⁽¹¹⁾،

استعمال الادوية مضادة التقيؤ والغثيان هو التخفيف التدريجي او منعه ودراسة الظروف الفضلى المنتخبة لاجاد طريقة مباشرة وبسيطة لتقديره في المستحضر الصيدلاني مع مراعاة ان الادوية الحاوية على مشتقات الفينوثيازين لها محاذير واستطابات معينة^(4,3).

تضمنت الدراسة الحالية تطبيقات لاستعمال بعض العوامل المؤكسدة المتوفرة بمختبرنا في التقدير الطيفي لمشتقات الفينوثيازين وتبيان ايهما افضل كفاءة في عملية الاكسدة، اذ يتأكسد الكلوربرومازين وبسهولة في وسط حامض الهيدروكلوريك بوجود نترات الحديدك لتكوين ناتج اكسدة ملون (بنفسجي غامق مائل الى الاحمرار) وتم تقدير الكلوربرومازين في الادوية المستعملة في معالجة الاعصاب Lifetel و Largapromactil والتي تعد ذات تاثير اقوى من ادوية الفاليوم.

المواد الكيميائية

- المواد الاساسية

Chlorpromazine (CPZ) (1 ملي مولاري):- 0.0355 غم في الايثانول (99.5%) واكمل الحجم الى 100 مل بالمذيب نفسه. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1 ملي مولاري):- 0.0404 غم في 3 مولاري HNO_3 واكمل الحجم الى 100 مل ماء مقطر. HCl (0.5 مولاري):- 10.9 مل لكل 250 مل.

- المواد المؤكسدة

$(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ (1 ملي مولاري):- 0.05482 غم لكل 100 مل و $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1 ملي مولاري):- 0.02703 غم لكل 100 مل و NaIO_4 (1 ملي مولاري):- 0.02140 غم لكل 100 مل و NaIO_3 (1 ملي مولاري):- 0.01980 غم لكل 100 مل و KBrO_3 (1 ملي مولاري):- 0.01670 غم لكل 100 مل و $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (1 ملي مولاري):- 0.03293 غم لكل 100 مل و H_2O_2 (0.5 مولاري):- 15.2 مل لكل 250 مل.

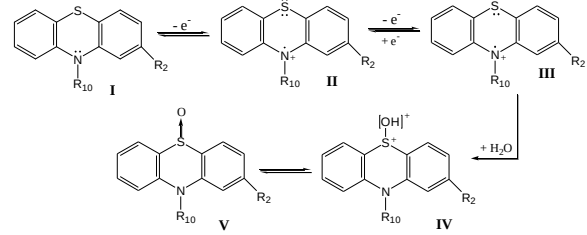
- الحوامض (وسط اجراء التفاعل)

HNO_3 (0.5 مولاري):- 3.5 مل لكل 100 مل و HCl (0.5 مولاري):- 10.9 مل لكل 250 مل و H_2SO_4 (0.5 مولاري):- 2.7 مل لكل 100 مل و CH_3COOH (0.5 مولاري):- 1.9 مل لكل 100 مل.

- حضرت ايونات مختلفة بتركيز (250 مكغم.مل⁻¹) لكل 250 مل ماء مقطر

$\text{Co}(\text{II})$:- 0.3087 غم من $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.
 $\text{Cd}(\text{II})$:- 0.1715 غم من $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
 $\text{Sn}(\text{II})$:- 0.1189 غم من $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
 $\text{Bi}(\text{III})$:- 0.1451 غم من $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
 $\text{Al}(\text{III})$:- 0.8689 غم من $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.
 NO_3^- :- 0.1019 غم من KNO_3 .
 NO_2^- :- 0.0938 غم من NaNO_2 .
 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$:- 0.1385 غم من $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
 IO_3^- :- 0.0765 غم من KIO_3 .

اما تفاصيل آلية التفاعلات⁽¹⁶⁾ لعملية اكسدة الفينوثيازين تتضمن مايلي:-



المخطط (2): تفاصيل عملية الاكسدة لمشتق الفينوثيازين ثنائي التعويض

يتبين من المخطط (1) تفكك اغلب جذور الفينوثيازين لاعطاء منتج تقريبي لمزيج من مولات متكافئة للمشتق الاصلي والسلفوكسايد العائد له⁽¹⁶⁾، ويمثل المخطط (2) تفاصيل ميكانيكية الاكسدة⁽¹⁷⁾ الاكثر احتمالاً للفينوثيازين (I). نظراً لجهود الاكسدة الواطئة لتفاعلات الحديد (III) الى الحديد (II) باستعمال $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ($E^\circ = 0.76\text{V}$) لاكسدة مشتق الفينوثيازين، كذلك تفاعلات الاكسدة بوجود الحديد (III) على هيئة $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ الى $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ($E^\circ = 0.71\text{V}$) اتبحت الفرصة لحدوث الخطوة الاولى من الميكانيكية وان تكون الخطوة الثانية مستحيلة^(20,19) لذلك من المستحيل ان نجد طيف للسلفوكسايد في منطقة UV لنظام Chlorpromazine- $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (الشكل (1)).

وفقاً للدراسة في منطقة UV، تتوضح لنا حقيقة هي انه استعمال الكلوربرومازين او أي مشتق اخر معوض في المواقع 2،10 (Promethazine ، thioproperazine ، diethazine ، Perazine ، levomepromazine) مع الحديد (III) على هيئة $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ او FeCl_3 او $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ نحصل على ناتج اكسدة ملون يمثل الخطوة الاولى من الميكانيكية (المخطط (2)) وطبقاً للدراسة الكهروكيميائية⁽¹⁾ تبين ان التفاعل عكسي وتكون الجذور الملونة مستقرة⁽²¹⁾ تحت نفس الظروف. استثمرت هذه الخواص في التقدير الطيفي لمشتقات الفينوثيازين⁽²²⁻²⁵⁾، درست حركيات⁽²⁶⁾ تفاعلات اكسدته باستعمال $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ و $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$. ايضاً قدر طيفياً باستعمال مختلف المؤكسدات مثل كبريتات السيريوم (IV)⁽²⁷⁾ $[\text{Ce}(\text{SO}_4)_2]$ و Chloramine T⁽²⁸⁾ $(\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2)$ و نترات الامونيوم⁽²⁹⁾ (NH_4NO_3) وكلوريد الحديد (III)⁽³⁰⁾ (FeCl_3) وبرومات البوتاسيوم⁽³¹⁾ (KBrO_3) وايودات وبيرايودات البوتاسيوم^(32,33) $(\text{KIO}_3, \text{KIO}_4)$ على التعاقب وسيانيد الحديد (III)⁽³⁴⁾ $(\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6])$ وبيروكسيد الهيدروجين⁽³⁵⁾ (H_2O_2) .

تعذر استعمال ثنائي كرومات البوتاسيوم⁽¹⁹⁾ بسبب الحصول على ناتج ملون غير مستقر وسرعة تفاعل قليلة مما يؤدي الى ضعف في تكرارية وتطابقية نتائج التقدير. ان الهدف الاساس من

طيفية بسيطة وحساسة لتقدير الكلوربرومازين تم دراسة الظروف المثلى للتفاعل.

النتائج والمناقشة

A/ دراسة طيفية لدواء (CPZ)

تم اجراء مسح طيفي لدواء (CPZ) في المنطقة المرئية وال فوق بنفسجية، حيث اخذ 5 مل من CPZ (0.1 ملي مولاري) في خلية القياس مقابل المذيب (الايثانول) في خلية المرجع. اظهر الشكل (1) طيف امتصاص اقصى عند طول موجي 248 نانومتر. تم تحضير الشكل المؤكد لدواء (CPZ) بوجود نترات الحديدك المائية (0.1 ملي مولاري) واجري مسح طيفي في مدى (200-400) نانومتر مقابل (الايثانول) ونترات الحديدك المائية في خلية المرجع وكذلك اجري مسح طيفي لمحلول CPZ المؤكد بوجود حامض الهيدروكلوريك 0.1 مولاري مقابل (الايثانول) وحامض HCl ونترات الحديدك في خلية المرجع، تمت المقارنة لاطياف الامتصاص (الشكل (1)) لكل من الشكل غير المؤكد (CPZ) والشكل المؤكد (بوجود $0.1 \text{ Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ملي مولاري) والشكل المؤكد (بوجود 0.1 ملي مولاري $0.1 \text{ HCl} + 0.1 \text{ Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ملي مولاري) ، لوحظ ان الدواء له القابلية على الاكسدة وباستقرارية عالية في وسط حامضي وله امتصاص اقصى عند طول موجي 348 نانومتر وهي مغايرة لطيف امتصاص الهيئة غير المؤكد (248 نانومتر) وال طيف لهيئة المؤكد بغياب الحامض (324.5 نانومتر).

استثمر موقع وشكل قمة الهيئة المؤكدة للـ CPZ بوسط حامضي في تقديره طيفياً وبكفاءة عالية.

B/ دراسة الظروف الفضلى لأكسدة دواء (CPZ)

1- تأثير تركيز الكاشف الطيفي CPZ على الامتصاصية

استخدمت سلسلة من المحاليل من الكاشف الطيفي CPZ بتركيز متغيرة (0.06 و 0.08 و 0.1 و 0.15 و 0.4 ملي مولاري) وتركيز ثابت للعامل المؤكد نترات الحديدك (0.1 ملي مولاري) في وسط حامضي HCl (0.1 ملي مولاري). سجلت الامتصاصية ($n=3$) لكل تركيز والشكل (2) يبين معدل الامتصاصية مقابل التراكيز المتغيرة لـ CPZ حيث تزداد شدة الامتصاصية بزيادة تركيز CPZ ، ايضاً يبين الشكل ان 0.1 ملي مولاري من CPZ تركيزاً مفضلاً ومناسباً للاغراض التحليلية، اما عند التراكيز العالية لوحظ حدوث انحراف عن قوانين الامتصاصية من المحتمل يعود الى تكوين نواتج لتفاعلات جانبية.

2- تأثير تركيز العامل المؤكسد ($\text{Fe(NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) على الامتصاصية

حضرت مجموعة محاليل بتركيز متغيرة (0.04 و 0.06 و 0.08 و 0.1 و 0.15 و 0.2 ملي مولاري) من العامل المؤكسد Fe(III) لتحديد افضل تركيز لاتمام عملية الاكسدة لكي يعطي اعلى شدة

- راتنج تبادل ايوني موجب من نوع $\text{Amberlite IR-120 (Na}^+)$ التبادل للايونات السالبة نوع $\text{Amberlite IRA-400 (Cl}^-)$.

استخدمت بعد تهيئتها وتحويلها الى صيغة H^+ و OH^- على التعاقب. حيث غسلت بالماء المقطر عدة مرات لتخليصها من غبار المبادل الايوني معقوباً بالمعالجة بحامض HCl 9 مولاري بالنسبة للنوع IR-120 وغسل بالماء عدة مرات لحين الكشف السالب لاثار الحامض. اما بالنسبة للمبادل IRA-400 فغسل بمحلول NaOH 4 مولاري وغسل بالماء المقطر عدة مرات لحين اعطاء كشف سالب لاثار ايون الهيدروكسيد.

- لتعيين الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية استخدمت نوعان من الادوية

النوع الاول:- Largapromactil (شركة سامراء SDI ، صفراء اللون)، تحتوي كل مضغوة على 25 ملغم كلوربرومازين.

النوع الثاني:- Lifetel (شركة بركات-سورية، برتقالي اللون)، تحتوي كل مضغوة على 50 ملغم كلوربرومازين.

حضرت النماذج باخذ وزن معين (0.05 غم) من كل عينة دوائية بعد التجفيف، تضاف كمية قليلة من الايثانول (99.5%) لغرض الاذابة، اذ ان الايثانول يذيب المادة الفعالة (CPZ) في الدواء اما المضافات الاخرى فتبقى عالقة في المحلول، وسخن المحلول قليلاً ورشح ثم بردت المحاليل، تم اضافة 5 مل من 1 ملي مولاري نترات الحديدك المائية، ثم اضيف 10 مل من 0.5 مولاري حامض الهيدروكلوريك المخفف للمحافظة على pH في مدى (2.0-3.0)، تم اكمال الحجم الى 25 مل.

الاجهزة المستخدمة

- مطياف الاشعة المرئية وال فوق البنفسجية نوع Perkin-Elmer Spectrophotometer, Hitach 200 with Recorder

- جهاز قياس الـ pH نوع pH M62 Standard (pH-meter).

- ميزان الكتروني حساس نوع Sartorius / BL2105 (max 210 gm).

- الخلايا المستخدمة بالقياس (كوارتز).
- اعمدة التبادل الايوني.

الطريقة المنتخبة للتقدير

تم تحضير المحلول المائي بتركيز (0.02-0.8) ملي مولاري دواء الكلوربرومازين (CPZ) في قنينة حجمية سعة 50 مل و اضافة 5 مل من العامل المؤكد (نترات الحديدك المائية) بتركيز 1 ملي مولاري و 10 مل من 0.5 مولاري حامض الهيدروكلوريك للمحافظة على pH المحلول ما بين (2-3) و اكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر حيث يتكون ناتج لون (بنفسجي غامق مائل الى الاحمرار) ومستقر، اظهر امتصاص اقصى عند طول موجي 348 نانومتر. ول اجل تطوير طريقة

نترات الحديديك. اما حامض الهيدروكلوريك فقط اعطى استجابات مقنعة وذات طابع تصاعدي مع زيادة تركيز CPZ بثبوت تركيز نترات الحديديك من دون تذبذب مقارنة بحامض الخليك، لذا وقع الاختيار على حامض الهيدروكلوريك وقد جربت تراكيز متغيرة من حامض الهيدروكلوريك (كما في الشكل (5)) وقد ثبت ان 0.1 مولاري هو التركيز المناسب على الرغم من اعطاء فرق قليل باتجاه زيادة الاستجابة باستعمال تركيز 0.5 مولاري.

5- دراسة pH الوسط وتأثيره على الامتصاصية

تم دراسة تأثير pH الوسط في اجراء عملية الاكسدة للـ CPZ على شدة امتصاصية الناتج المتكون من خلال دراسة التفاعل المدون مسبقاً وذلك باستخدام تركيزاً ثابتاً من CPZ و Fe(III) وبمقدار 0.1 ملي مولاري لكل منهما وتم اضافة هذه التراكيز الى عشرة قنن سعة 50 مل، اضيف اليها حجوم متغيرة من حامض HCl 0.1 مولاري للخمس القنن الاولى، اما الخمس قنن الثانية اضيف اليها حجوم متغيرة من قاعدة NaOH 0.1 مولاري. قيست الامتصاصية وسجلت الاستجابات ($n=3$) لكل قنبنة ثم قيس pH للمحاليل المحضرة. تم الحصول على الشكل (6) حيث يبين معدل الامتصاصية مقابل pH وان زيادة pH تؤدي الى انخفاض واضح بالامتصاصية وان افضل امتصاص لناتج التفاعل عند $pH = 2.5$ ويفسر لنا هذا الحاجة الماسة لاجراء تفاعلات الاكسدة لمشتقات الفينوثيازين في وسط حامضي قوي لاتمام عملية الاكسدة⁽¹³⁾.

C / تأثير بعض الظروف الفيزيائية على قيمة الامتصاصية

1- تأثير الزمن على الامتصاصية

يوضح الشكل (7) ان ناتج اكسدة CPZ الملون ذات استقرار عالية في الوسط الحامضي وثابت لفترات زمنية طويلة امتدت الى يومين او ثلاثة ايام من خلال ثبوت الامتصاصية تقريباً، اذ قيست الامتصاصية لناتج الاكسدة الملون في فترات زمنية مختلفة (20-120) دقيقة واتضح ان زمن 25 دقيقة كان وقت مناسب لاستكمال التفاعل.

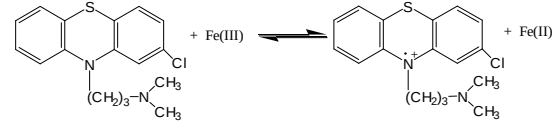
2- تأثير الضوء على الامتصاصية

استخدمت تراكيز مختلفة من مادة CPZ (0.04 و 0.4 ملي مولاري) عند ثبوت تركيز العامل المؤكسد Fe(III) وحامض الهيدروكلوريك 0.1 ملي مولاري لكل منهما. قيست الامتصاصية لناتج الاكسدة الملون عند تعريضه الى اشعة مصدر التشعيع او اشعة الضوء المرئي وبفترات زمنية مختلفة، وجد انه لا يوجد تأثير للضوء على استقرارية الناتج ولفترات زمنية تمتد من عدة دقائق الى عدة ساعات (كما في الشكل (8)).

3- تأثير درجة الحرارة على الامتصاصية

يوضح الشكل (9) تأثير درجة الحرارة على امتصاصية ناتج اكسدة CPZ عند اقصى طول موجي (348 نانومتر) باستعمال تراكيز (0.05

امتصاص وقد تم الحصول على الشكل (3) الذي يوضح ان افضل تركيز هو 0.1 ملي مولاري حيث يعطي شكلاً منتظماً وارتفاعاً للقمة مناسباً وهو المتوقع بسبب تفاعلات اكسدة-اختزال المتوازنة للملي مكافئات المتفاعلة لكل من الكاشف الطيفي والعامل المؤكسد كما موضح في ادناه.



3- تأثير استخدام عوامل مؤكسدة اخرى على الامتصاصية

تم تحضير سلسلة من المحاليل تحتوي على تراكيز متغيرة من الكاشف الطيفي CPZ (0.04 و 0.06 و 0.08 و 0.1 و 0.2 و 0.3 ملي مولاري)، اضيف اليها تركيز ثابت (0.1 ملي مولاري) من العوامل المؤكسدة الآتية:-

$(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ و $K_3[Fe(CN)_6]$ و $NaIO_3$ و $K_2S_2O_8$ و $KBrO_3$ و H_2O_2 بثبوت تركيز الحامض (وسط اجراء التفاعل).

والشكل (4) يبين معدل الامتصاصية مقابل التراكيز المتغيرة للـ CPZ ولوحظ ان بعض العوامل المؤكسدة تعطي قمم مختلفة وكثيرة (Ce(IV)) ولا يمكننا الاعتماد عليها في التقدير الكمي اضافة الى ان بعضها يؤدي الى انخفاض بالامتصاصية (KBrO₃ و NaIO₃ و K₂S₂O₈) واخرى تعطي نواتج اكسدة غير ملونة وغير مستقرة (H₂O₂) ولكن بوجود الفيريسيانيد والبيرايودات تحسنت الامتصاصية ارتفاعاً ولكن ليس افضل من وجود نترات الحديديك كعامل مؤكسد، حيث تميزت القمم الناتجة بانها ذات شدة وشكل منتظم مناسبة للتقدير الكمي (الشكل (3)).

4- تأثير الوسط الحامضي على الامتصاصية

استخدمت ثلاثة حوامض لغرض استخدامها كوسط لاجراء عملية الاكسدة للـ CPZ ولزيادة استقرارية الجذور الموجبة⁽¹²⁾ المتكونة وثباتية نواتج الاكسدة وزيادة سرعة التفاعل الكيميائي، حيث تعتمد الاستقرار على نوع وتركيز الحامض⁽¹³⁾. اذن كان لابد من استخدام وسطاً حامضياً وقد وقع الاختيار على حامض الكبريتيك والنتريك والخليك والهيدروكلوريك. يبين الشكل (5) علاقة الامتصاصية مع التركيز للـ CPZ بوجود حوامض مختلفة. يلاحظ ان حامض الكبريتيك يخفض من الامتصاصية لنواتج التفاعل بسبب اختفاء اللون مسبباً ضعفاً بالامتصاصية. اما حامض الخليك فقد اعطى استجابات واطنة جداً وهذا يرجع الى احتمالية عدم توفر الوسط الملائم لاجراء عملية الاكسدة وعلى الرغم من ان استخدام حامض النتريك قد اعطى استجابات نوعاً ما عالية الا انه قد استبعد في استخدامه كوسط لاجراء التفاعل بسبب الفعل التاكسدي لايون النترات حيث سبب فعلاً تداخلاً موجباً ومن المحتمل هذا بسبب وجود العامل المؤكسد

جدول رقم (2): تكرارية نتائج اكسدة CPZ عند الظروف المثلى المنتخبة

تركيز نواة CPZ (mM)	عدد القياسات (n)	المعدل الحسابي $\bar{X}$	الانحراف القياسي $\sigma_{\bar{x}}$	حدود القاعة للمعدل $\bar{X} \pm t \frac{\sigma_{\bar{x}}}{\sqrt{n}}$	التكرار ية %R	زمن القياس الكل (min.)
0.1	5	1.042	0.014	1.042±0.017	1.34	12
7	5	2.304	0.035	2.304±0.044	1.52	14

تأثير الايونات الدخيلة ومعالجتها

تم دراسة تأثير الايونات الفلزية واللافلزية على تقدير الكلوربرومازين CPZ بالطريقة المعتمدة الموضحة تفصيلها مسبقاً وذلك بدراسة التأثير عند التراكيز الواطئة والعالية من الايون الدخيل على تركيز ثابت من مادة CPZ. حيث استخدمت ثلاثة قنات حجمية اعدت القنينة الاولى المحتوية على الهيئة المؤكسدة CPZ المرجع لمقارنة امتصاصيتها مع امتصاصية الهيئة المؤكسدة بوجود الايون الدخيل والثانية والثالثة يحتوي كل منها على تركيز 0.1 ملي مولاري من CPZ مضافاً له 5 و 15 جزء بالمليون من الايون الدخيل على التعاقب. يبين الجدول رقم (3) النتائج التي تم الحصول عليها ويظهر الجدول فعل تأثير المواد المختزلة له مثل Sn^{2+} و $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ والتي اظهرت تأثير سلبي لنتائج اكسدة CPZ بينما ايونات Ce(IV) و BrO_3^- و IO_4^- و $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ و NO_3^- اظهرت تداخلاً ايجابياً لانها مواد مؤكسدة وهي الاساس في زيادة قيمة الامتصاصية لذلك تعطي نتائج موجبة كما ويلاحظ ان الالمنيوم والكاديوم واليزموث متداخلات ايجابية موجبة.

يبين الجدول رقم (3) النتائج التي تم الحصول عليها ويظهر الجدول فعل تأثير المواد المختزلة له مثل Sn^{2+} و $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ والتي اظهرت تأثير سلبي لنتائج اكسدة CPZ بينما ايونات Ce(IV) و BrO_3^- و IO_4^- و $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ و NO_3^- اظهرت تداخلاً ايجابياً لانها مواد مؤكسدة وهي الاساس في زيادة قيمة الامتصاصية لذلك تعطي نتائج موجبة كما ويلاحظ ان الالمنيوم والكاديوم واليزموث متداخلات ايجابية موجبة. تم استخدام اعمدة التبادل الايوني من نوع AmberliteIR-120 (مبادل ايوني فلزي بصيغة H) و AmberliteIRA-400 (مبادل ايوني لافلزي بصيغة OH) لازالة تأثير الايونات الدخيلة الموجبة والسالبة التي اعطت تداخلاً ايجابياً او سلبياً قوياً. دونت النتائج المستحصلة بعد امرار المحاليل ومعالجتها باعمدة التبادل الايوني في الجدول رقم (4).

جدول رقم (3): تأثير الايونات الموجبة والسالبة على قيمة الامتصاصية لنتائج اكسدة CPZ بوجود نترات الحديد المائية

النسبة المئوية لتأثير التداخل (%)												تركيز الايون الدخيل (ppm)
Br ⁻	S ₂ O ₈ ²⁻	NO ₃ ⁻	S ₂ O ₃ ²⁻	BrO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Cd ²⁺	Al ³⁺	Cd ²⁺	Sn ²⁺	Ce ⁴⁺	Bi ³⁺	
+10.5	+20.7	+30.21	-30.75	+12.4	+15.67	+7.8	+5.67	+20.52	-42.35	+11.76	+17.32	5
+10.5	+30.2	+30.21	-100	+28.2	+30.7	+7.8	+25.02	+20.52	-100	+18.4	+32.5	15

جدول رقم (4): النسبة المئوية لتأثير تداخل بعض من الايونات الفلزية واللافلزية بعد المعالجة بالمبادلات الايونية

التداخل (%)										تركيز الايون الدخيل (ppm)
S ₂ O ₈ ²⁻	S ₂ O ₃ ²⁻	IO ₄ ⁻	BrO ₃ ⁻	NO ₃ ⁻	Cd ²⁺	Bi ³⁺	Ce ⁴⁺	Al ³⁺	Sn ²⁺	
+6.73	-2.56	0.97	0.88	1.76	+1.36	+7.23	+3.77	+2.36	-5.75	5
+10.33	-4.73	1.83	1.57	1.76	+1.98	+12.55	+6.24	+2.36	-8.22	15

0.1 ملي مولاري من CPZ) اظهرت النتائج الثابتة والاستقرارية العالية للنواتج الملونة عند تغير درجات الحرارة، لذلك تم اختيار درجة حرارة الغرفة (25-30°م) مناسبة لاجراء التقدير اللازم.

D/ دراسة منحنى الامتصاص-التركيز

استخدمت الظروف المثلى من حيث تراكيز المواد الداخلة في التفاعل والوسط الحامضي لاتمام عملية اكسدة CPZ، حضرت سلسلة من المحاليل تحتوي على تراكيز مختلفة من CPZ (0.02، 0.05، 0.1، 0.3، 0.6، 1، 2، 4، 5، 6، 7، 8) ملي مولاري.

وتم قياس الامتصاصية لكل تركيز لثلاث مرات متتالية ومن محاولة اجراء اختبار للخطية بين الامتصاص والتركيز اتضح ان المدى بين 0.02 ولغاية 8 ملي مولاري يعطي قيمة t_{cal} مساوية الى 93.57 مقارنة بالقيمة الحرجة (الجدولية) عند $\alpha_{0.05}$ والتي تساوي 2.178 وهذا معناه رفض العدم H_0 بان العلاقة غير خطية وقبول البديل A والتي تعني وجود علاقة خطية وان معامل الارتباط $r = 0.9993$ وبنسبة خطية مساوية 99.86%.

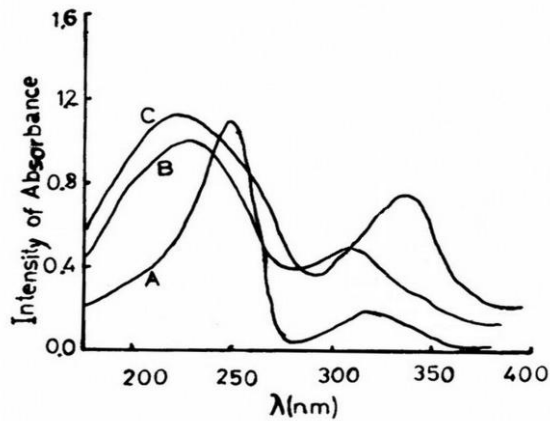
يبين الجدول رقم (1) ملخصاً للنتائج والمعالجات الاحصائية^(37,36) التي تمت لدراسة العلاقة بين الامتصاص والتركيز ويبين الشكل (10) نتائج منحنى المعايرة لنتائج اكسدة CPZ.

جدول رقم (1): ملخص لنتائج ومعالجات العلاقة بين الامتصاص والتركيز لنظام اكسدة CPZ بوجود نترات الحديد

عدد القياسات	المدى الخطي تركيز CPZ	الميل (b) ملي مول عند حدود تقنة 95% لـ n-2 $b \pm S_{b1}$	نقطة التقاطع (a) عند حدود تقنة 95% لـ n-2 $a \pm S_{a1}$	مقارنة لقيم الدرجة > القيمة المستحصلة	معامل الارتباط r	الخطية %R ²
12	8-0.02	0.259±0.0072	0.753±0.062	93.57>>2.178	0.9993	99.86

حدود الكشف والتكرارية

عند التخفيف المستمر لتركيز 0.02 ملي مولاري تم الحصول على استجابة تفوق بثلاث مرات الانحراف القياسي للماء المقطر $3\sigma (1 \times 10^{-5})$ مولاري) اعطى امتصاصية قدرها 0.195 وحدة تمتصية. يبين الشكل (11) هيئة الاستجابات المستحصلة لثلاث تراكيز مقارنة باستجابة الماء المقطر. يمثل الجدول رقم (2) تكرارية النتائج لتركيزين من الكلوربرومازين والتي تظهر تكرارية اقل من 2%، وهذا يدل على امكانية اعتماد الطريقة كأساس للتقدير الكمي لمادة CPZ.

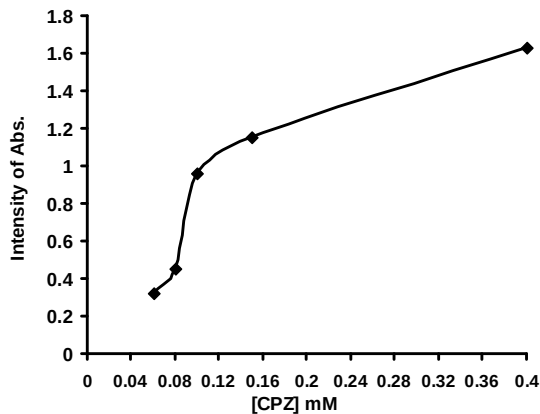


الشكل (1): اطياف الامتصاص في منطقة UV للمحاليل المائية للكوروبرومازين (CPZ).

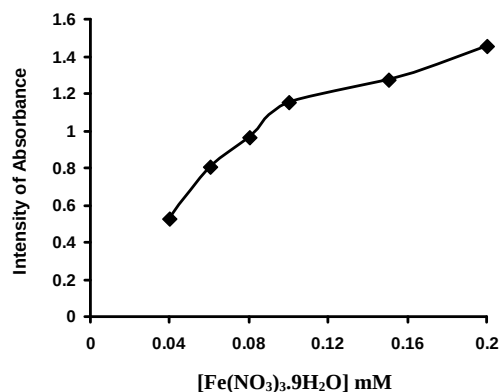
A- الشكل غير المؤكسد بتركيز 0.1mM CPZ.

B- الشكل المؤكسد بتركيز 0.1mM CPZ + 0.1mM Fe(NO₃)₃·9H₂O.

C- الشكل المؤكسد في وسط حامضي بتركيز 0.1mM HCl + 0.1mM Fe(III) + 0.1mM CPZ.



الشكل (2): تأثير تركيز الكاشف CPZ على شدة امتصاص ناتج الاكسدة عند اقصى امتصاص ($\lambda_{\max} = 348$ نانومتر)



الشكل (3): تأثير تركيز العامل المؤكسد (نترات الحديدك) على شدة الامتصاصية لنواتج اكسدة CPZ عند اقصى امتصاص $\lambda_{\max}$ = 348 نانومتر) باستعمال تركيز 0.1 ملي مولاري لـ CPZ

التطبيق لتقدير الكلور بروم-ازين-

هيدروكلورايد فى المستحضرات الصيدلانية

طبقت الطريقة التي ثبتت تفاصيلها مسبقاً على تحليل وإيجاد نسبة CPZ في نوعين من الأدوية، الأول يحتوي على وزن 25 ملغم وهو دواء "Largapromactil" والثاني يحتوي على وزن 50 ملغم وهو دواء "Lifetel". تم وزن 0.05 غم من كل عينة دوائية، وعوملت النماذج حسب ما مبين مسبقاً (فقرة المواد الكيميائية). يوضح الجدول رقم (5) كافة النتائج لتحليل الأدوية وتقدير CPZ فيها.

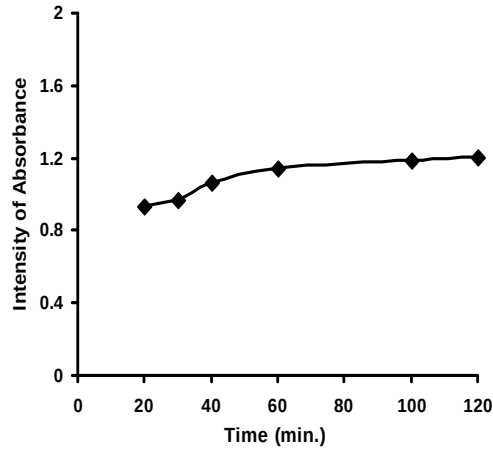
جدول رقم (5): تحليل CPZ-HCl في الادوية المخدرة للاعصاب ومعالجة التقيؤ ومن مناشئ مختلفة بطريقة قياس الممتصية لانتاج اكسدة CPZ-HCl في وسط حامضي

اسم الشركة المجهزة	معدل وزن الفرص $n=10$ $\bar{X}$ (gm)	وزن CPZ في العبوة (gm)	وزن CPZ في العبوة (gm)	تركيز الاستحلابية (Abs.) Y_o	تركيز CPZ المسترد X_o (mM)	حدود الثقة CPZ $\pm 95\%$ (mM) $X_{o\pm Sx_{o\pm}}$	الخطأ النسبي %E	الامتداد النسبي %Rec.
Largapromacitil (سامراء العراق)	0.1767	0.1767±0.0043	0.025	0.0071	0.400	1.235	0.395	0.395±0.153
Lifetel (بركات/سورية)	0.5762	0.5762±0.0193	0.050	0.0043	4.00	1.854	3.979	3.979±0.287

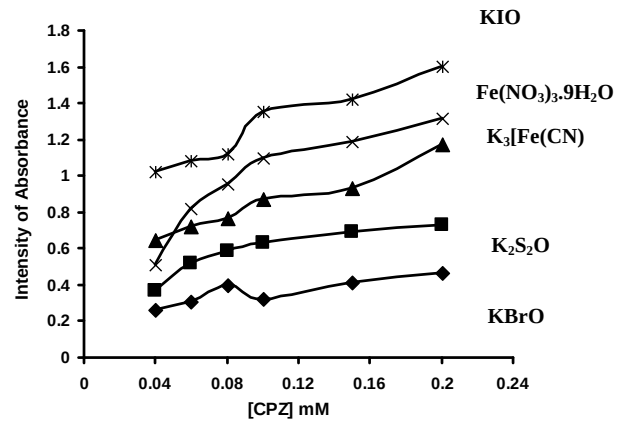
المناقشة والاستنتاج

تظهر النتائج المستحصلة في هذا البحث اثر اكسدة الكلوربرومازين هيدروكلورايد بوساطة نترات الحديد في وسط حامضي ملائمة دقيقة وامكانية تطبيقها في مجال التحاليل الدوائية لما امتازت به من سرعة وبساطة وحساسية عالية (مستويات واطئة من التراكيز) وبمدى خطي واسع اضافة الى الدقة والتوافق العاليتين وامكانية تقدير CPZ في المستحضرات الصيدلانية المستخدمة لمعالجة الاعصاب والتقيؤ والغثيان بشكل مباشر على المحاليل المحضرة من المادة الدوائية الحاوية على CPZ دون الحاجة الى معالجات اولية بالاضافة الى ان التفاعل يمكن استخدامه بحساسية ودقة عالية لتقدير CPZ في معقدات دوائية اخرى بعد اجراء عمليات الفصل للمواد الدخيلة وهذا يتيح امكانية استخدام الكاشف الطبقي CPZ بانقائية عالية في تقدير الكثير من الايونات وفي اوساط ونماذج مختلفة عند الظروف المثلى المناسبة، اذ امكن في البحث التغلب على المتداخلات من الايونات الفلزية واللافلزية باستخدام اعمدة التبادل الايوني الموجبة والسالبة. قيمت النتائج المستحصلة التي تم التوصل اليها على اساس فرض العدم والفرض البديل من خلال t_{cal} مقارنة بالقيمة الحرجة (t_{tab}) (الجدول رقم (1)) وباسلوب احصائي حديث^(37,36)

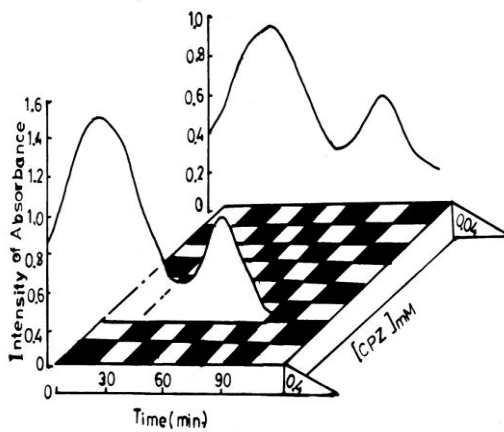
وقد تمت الطريقة المتبعة اعلاه اسلوباً بسيطاً ومباشراً او سريعاً لتقدير الكاشف CPZ طيفياً ولاتحتاج الى ممارسة طويلة مادامت المتغيرات الفيزيائية والكيميائية قد ثبتت اثناء التجربة.



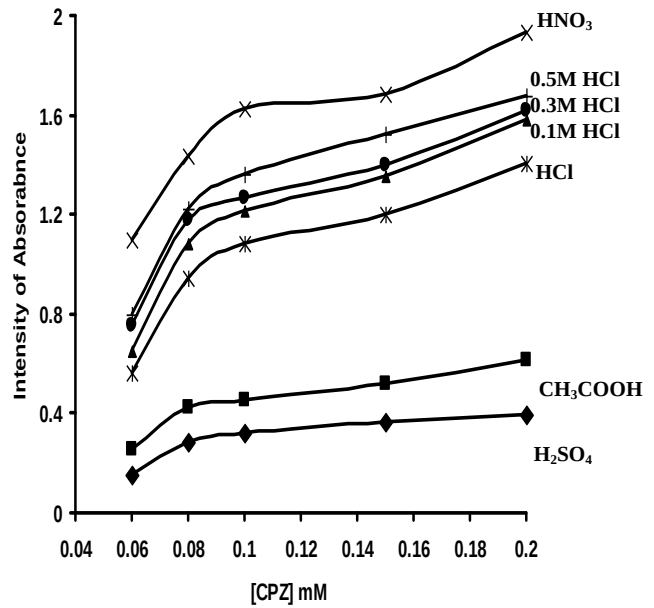
الشكل (7): استقرارية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين بمرور الزمن



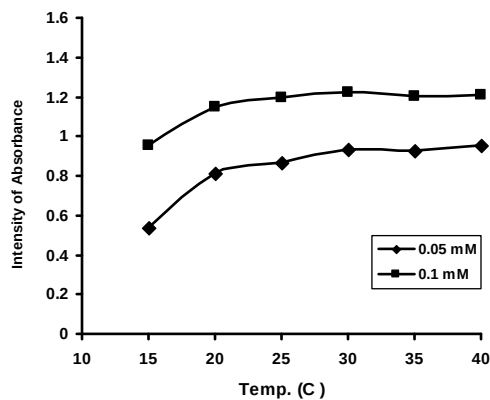
الشكل (4): تأثير استخدام عوامل مؤكسدة مختلفة على شدة امتصاصية ناتج الاكسدة عند اقصى امتصاص (λ_{max} 348 نانومتر)



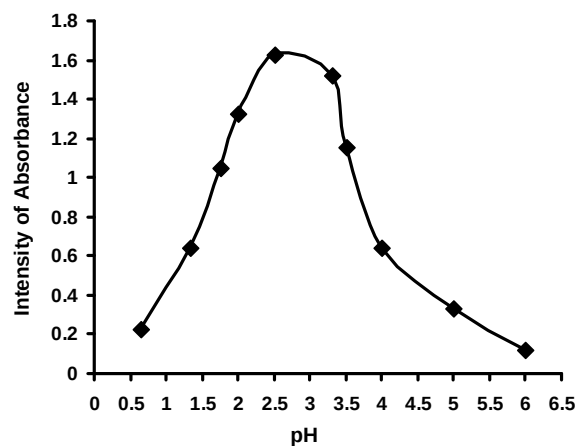
الشكل (8): تأثير تغيير الضوء على شدة امتصاصية ناتج اكسدة CPZ بمرور الزمن



الشكل (5): تأثير الوسط الحامضي على شدة الامتصاصية لنظام CPZ-Fe(NO3)3.9H2O عند تراكيز متغيرة من الكلوروبرومازين

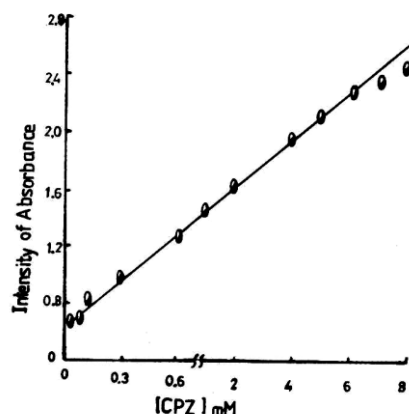


الشكل (9): تأثير درجة حرارة على امتصاصية ناتج اكسدة CPZ (λ_{max} 337 نانومتر)

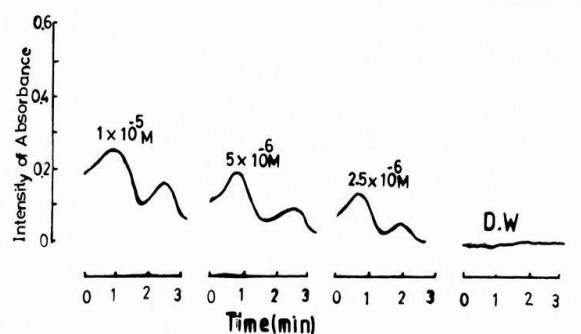


الشكل (6): تأثير pH المحلول على امتصاصية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين

9. Nascentes, C.C.; Cardenas, S.; Gallego, M. & Valcarcel, M., 2002. *Anal. Chim. Acta*, 462:275 (Internet).
10. Gupta, R.R., 1988, "Bioactive Molecules, Vol. IV, Phenothiazines & 1,4-Benzothiazines, Chapter XVI, *Anal. Appl. of Phenothiazines*", Elsevier, Amsterdam, 861.
11. Vdin, E.; Eckert, H. & Forrest, I.S., 1980. "Developments in Neuroscience, Vol. VII Phenothiazine and Structure Related Drugs, Basic & Clinical Studies" Elsevier, Amsterdam, 141.
12. Sackett, P.H.; Mayausk, J.S.; T-Smith; Kalus, S. & McCreery, R.L., 1981. *J. Med. Chem.*, 24:1342.
13. Levy, L.; Tozer, T.N.; Tuck, L.D. & Loveland, D.B., 1972. *J. Med. Chem.*, 15:898.
14. Tarasiewicz, H.P. & Karpinska, J., 1992. *Pharmazie*, 47:887.
15. Tarasiewicz, H.P., 1975. "Investigations on the Properties and Application of Phenothiazine Derivatives as Redox Indicators in Chemical Analysis" Thesis, Nicolas Copernicus University, Torun 1.
16. Dwivedi, P.C.; Guradath, K.; Bhat, S.N. & Rao, C.N.R., 1975. *Spectro. Chim. Acta.*, Part A, 31:129.
17. Daridson, A.G., 1979. *J. Pharm. Pharmacol.*, 30:410.
18. Cheng, H.Y.; Sockett, P.H. & McCreery, R.L., 1978. *J. Am. Chem. Soc.*, 100:962.
19. Tarasiewicz, H.P. & Karpinska, J., 2003. *Acta. Pol. Pharm.*, 60:409 (Internet).
20. Misiuk, W.; Tarasiewicz, H.P.; Kuzmicka, L. & Mielech, K., 2002. *J. Trace Microprobe Tech.*, 20: 305. (Internet).
21. Jelinek, J.; Nemcova, I. & Rychlovsky, P., 1991. *Talanta*, 38:1309.
22. Karpinska, J., 2000. *Anal. Lett.*, 33:1555. (Internet).
23. Karpinska, J., 2001. *Anal. Sci.*, 17:249. (Internet).
24. Karpinska, J. & Solkol, M., 2003. *J. Trace Microprobe Tech.*, 21:649. (Internet).
25. The British Pharmacopoeia, HMSO, 2001. London. (Internet).



الشكل (10) منحني المعايرة الخطي
للامتصاصية ضد تركيز CPZ
لمحلول ناتج أكسدة CPZ بنترات الحديد
في وسط حامضي



الشكل (11): هيئة الاستجابة لتراكيز متغيرة
من CPZ فوق مستوى الماء المقطر

المصادر

1. Tarasiewicz, H. P.; Kuzmicka, L.; Karpinska, J. & Lukasiewicz, K.M., 2005. *Anal. Sci.*, 21:1149.
2. Robinson, O.P.W., 1973. *J. Med.*, Postgard, 4:77.
3. Oberbeck, R.; Schmitz, D.; Wilseack, K.; Schuler, M.; Pehle, B.; Schedlow, M.S. & Extron, M.S., 2004. *Eur. Surg. Res.*, 36(2):116-122. (Internet).
4. Chi, Y.T.; Lked, T.; Ito, H.T.; Sugiyama, Y.; Matsukawa, T.; Iwase, S. & Mato, T., 1993. *Envivon Med.*, 37(1):95-98.
5. Petroianu, G.; Kuhn, F.; Arafat, K.; Zuleger, K. & Missler, A., 2004. *J. Appl. Toxicol.*, 24(2):143-146. (Internet).
6. Tarasiewicz, H.P.; Tarasiewicz, M.; Karpinska, J.; Kojlo, A. & Wolyniec, E., 1998. *Chem. Anal. (Warsaw, Pol)*, 43:159.
7. Wang, L.; Ni, Y. & Kokot, S., 2001. *Anal. Chim. Act.*, 439:159.
8. Piette, L.H. Bulov, G. & Yamazaki, I., 1964. *Biochem. Biophys. Acta*, 88:120.

34. Misink, W.; Kuzmicka, L.; Mielech, K. & Tarasiewicz, H.P., 2001. Acta Pol. Pharm., 58:421. (Internet).
35. Basinska, H.; Tarasiewicz, H.P. & Tarasiewicz, M., 1970. Anal. Chem. (Warsaw, Pol.), 15:405.
36. Miller, J.C. & Miller, J.N. 1988. "Statistics for Analytical Chemistry", 2nd Ed., New York. (Ed., J. Wiley & Sons).
37. Murdoch, J. & Barnes, J.A., 1974. "Statistical Tables", 2nd Ed., Ed., Macmillan
26. Pelizzetti, E. & Mentasti, E., 1979. Inorg. Chem., 18:583.
27. Misiuk, W. & Tarasiewicz, M., 1996. Pharmazie, 50:62.
28. Tarasiewicz, H.P. & Kojlo, A., 1983. Farm Polska, 39:141.
29. Tarasiewicz, M. and Tarasiewicz, H.P., 1971. Farm Polska, 27:983.
30. Tarasiewicz, H.P.; Tarasiewicz, M. & Matel, C., 1980. Farm. Polska, 36:475.
31. Tarasiewicz, M. & Tarasiewicz, H.P., 1970. Farm Polska, 26:393.
32. Tarasiewicz, M. & Tarasiewicz, H.P., 1970. Acta, Pol. Pharm., 27:225.
33. Kuzmicka, L.; Tarasiewicz, H.P. & Tarasiewicz, M., 1988. Pharmazie, 43:288.

Development of Spectrophotometric Method for Determination of Chlorpromazine-Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations Via Use Ion-Exchange to Overcome the Interfering Ions

Bushra Basheer Kasim* / Lecturer

* University of Baghdad-College of Science-Department of Chemistry Baghdad, Iraq

Abstract

In this scientific piece of research work, chlorpromazine CPZ (a psychaity drug) was determined spectrophotometrically using micro amount of reactant. In addition to micro amount of spectrophotometric reagent (400 μ l). Various oxidizing agents were tested, including periodate, iodate, bromate, ferric nitrate, ferri cynate and persulphate. Oxidation reactions of the active ingradient (2,10-disubstituted phenothiazine) was used for the determination of CPZ in the presence of ferric nitrate. Detailed study of all chemical and physical parameters were studied. Ion-exchange columns were used to overcome the interfering ions. Percentage linearity was 99.86 for 0.04-8 mM CPZ, L.O.D. was 1×10^{-6} M. Repeatability was better than 1.5%. The established results were followed to determine in some drugs.