

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

بشرى بشير قاسم* / مدرس

تاريخ قبول النشر 2008/4/14

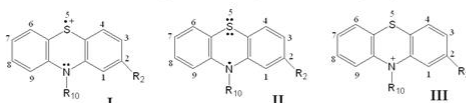
الخلاصة

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 وكميات قليلة جداً من الكاشف والمواد المتممة للتفاعل، حيث ان ما يستخدم من الكاشف الكيمياوي لايزيد عن 400 مكل (0.4 مل) وهو حجم ضئيل لامكانية اجراء تفاعل طيفي.

اختيرت عوامل مؤكسدة مختلفة تضمنت فيري سيانيد البوتاسيوم ($K_3[Fe(CN)_6]$) والايودات ($NaIO_3$) والبيروايودات ($NaIO_4$) والبرومات ($KBrO_3$) ونترات الحديدك ($Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) وفوق الكبريتات ($K_2S_2O_8$) ونترات السيريوم $[Ce(NO_3)_6 \cdot (NH_4)_2]$ 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) وبعدها كشف 10×10^{-5} مولاري وبتكرارية اقل من 2%. طبقت الطريقة لتقدير الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية واعطت توافقاً مقبولاً عند التراكيز العالية والواطئة.

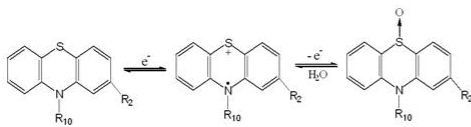
المقدمة

حيث ان توزيع الكترولونات 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 والبر 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 (1): 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 الصداع النصفي (الثقيقة)⁽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 الاعماء 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 تركيز مشتقات (2,10- Disubstituted Phenothiazine) أي تعويض مجاميع الالكيل 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 وقدردت هذه النواتج بسهولة بالاكسدة كيميائياً⁽⁶⁾ وكهروكيميائياً⁽⁷⁾ وانزيمياً⁽⁸⁾ وكهروضوئياً⁽⁹⁾ وكربت عدد من البحوث⁽¹⁰⁾ لبيان تصرف مشتقات الفينوثيازين في عملية الاكسدة، اذ تتضمن عملية الاكسدة سلسلة خطوات لفقدان الكترولون واحد لينتج جذور حرة موجبة⁽¹¹⁾،

* قسم الكيمياء : كلية العلوم / جامعة بغداد

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

تضمنت الدراسة الحالية تطبيقات لاستعمال بعض العوامل المؤكسدة المتوفرة بمختبرنا في التقدير الطيفي لمشتقات الفينوثيازين وتبين انهما افضل كفاءة في عملية الاكسدة، ان يتأكسد الكلوربرومازين وبسهولة في وسط حامض الهيدروكلوريك بوجود نترات الحديد لتكوين ناتج اكسدة ملون (بنفسجي غامق مائل الى الاحمرار) وتم تقدير الكلوربرومازين في الادوية المستعملة في معالجة الاعصاب 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. $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (1 ملي مولاري):- 0.0404 غم في 3 ملي مولاري HNO_3 واكمل الحجم الى 100 مل ماء مقطر. HCl (0.5 مولاري):- 10.9 مل لكل 250 مل.

- المواد المؤكسدة

$(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ (1 ملي مولاري):-
0.05482 غم لكل 100 مل و $K_2S_2O_8$ (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 $K_3[Fe(CN)_6]$ (1 ملي مولاري):-
0.03293 غم لكل 100 مل و H_2O_2 (0.5 مولاري):-
15.2 مل لكل 250 مل.

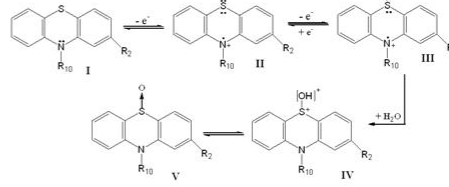
- الحوامض (وسط اجراء التفاعل)

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

$Co(II)$:- 0.3087 غم من $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$
 $Cd(II)$:- 0.1715 غم من $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$
 $Sn(II)$:- 0.1189 غم من $SnCl_2 \cdot 2H_2O$
 $Bi(III)$:- 0.1451 غم من $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
 $Al(III)$:- 0.8689 غم من $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$
 NO_3^- :- 0.1019 غم من KNO_3
 NO_2^- :- 0.0938 غم من $NaNO_2$
 $S_2O_3^{2-}$: 0.1385 غم من $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$
 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 $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ ($E^\circ = 0.76V$) لأكسدة مشتق الفينوثيازين، كذلك تفاعلات الاكسدة بوجود الحديد (III) على هيئة $K_3[Fe(CN)_6]$ الى $K_4[Fe(CN)_6]$ ($E^\circ = 0.71V$) اتبحت الفرصة لحدوث الخطوة الاولى من الميكانيكية وان تكون الخطوة الثانية مستحيلة^(19,20) لذلك من المستحيل ان نجد طيف للسلفوكسايد في منطقة UV لنظام Chlorpromazine- $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (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 $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ او $FeCl_3$ او $[Fe(CN)_6]^{3-}$ 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⁽²⁵⁻²²⁾، درست حركيات⁽²⁶⁾ تفاعلات اكسدته باستعمال $[Fe(H_2O)_6]^{3+}$ و $[Fe(CN)_6]^{3-}$. ايضاً قدر طيفياً باستعمال مختلف المؤكسدات مثل كبريتات السيريوم (IV)⁽²⁷⁾ $[Ce(SO_4)_2]$ و Chloramine T⁽²⁸⁾ $(CH_3-C_6H_4-SO_2NH_2)$ ونترات الامونيوم⁽²⁹⁾ (NH_4NO_3) وكلوريد الحديد (III)⁽³⁰⁾ $(FeCl_3)$ وبرومات البوتاسيوم⁽³¹⁾ $(KBrO_3)$ وايودات وبيرايودات البوتاسيوم^(33,32) (KIO_3) على التعاقب وسيانيد الحديد (III)⁽³⁴⁾ $(K_3[Fe(CN)_6])$ 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 نتاج 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 المؤكسد للدواء (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 المؤكسد 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 المؤكسد (CPZ) والشكل المؤكسد (بوجود $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ 0.1 ملي مولاري) والشكل المؤكسد (بوجود 0.1 ملي مولاري $HCl + Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$)، لوحظ ان الدواء له القابلية على الاكسدة وباستقرارية عالية في وسط حامضي وله امتصاص اقصى عند طول موجي 348 نانومتر وهي مغايرة لطيف امتصاص لهيئة غير المؤكسد (248 نانومتر) والطيف لهيئة المؤكسد بغياب الحامض (324.5 نانومتر).

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

B/ دراسة الظروف الفضلى لأكسدة دواء (CPZ)

1- تاثير 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) وبتركيز ثابت للعامل المؤكسد 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- تاثير تركيز العامل المؤكسد ($Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$) 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 التبادل للايونات السالبة نوع Amberlite IR-120 (Na⁺)

Amberlite IRA-400 (Cl⁻) استخدمت بعد تهيئتها وتحويلها الى صيغة H^+ و OH^- على التعاقب. حيث غسالت 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 مضغوطة على 25 ملغم كلوربرومازين.

النوع الثاني:- Lifetel (شركة بركات سورية، برتقالي اللون)، تحتوي كل مضغوطة 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 ملي 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 (0.02-0.08) ملي مولاري دواء الكلوربرومازين (CPZ) في قنبنة حجمية سعة 50 مل و اضافة 5 مل من العامل المؤكسد (نترات الحديدك المائية) بتركيز 1 ملي مولاري و 10 مل من 0.5 ملي 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. ولاجل تطوير طريقة

نترات الحديدية. اما حامض الهيدروكلوريك فقط اعطى استجابات مقنعة وذات طابع تصاعدي مع زيادة تركيز CPZ بثبوت تركيز نترات الحديدية 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 قنينة 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 استقرارية 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.

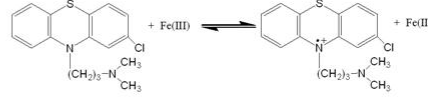
2- تأثير الضوء على الامتصاصية

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:-

(NH₄)₂[Ce(NO₃)₆] و K₃[Fe(CN)₆] و NaIO₃ و NaIO₄ و KBrO₃ و K₂S₂O₈ و H₂O₂ بثبوت تركيز الحامض (وسط اجراء التفاعل).

والشكل (4) يبين معدل الامتصاصية مقابل التراكيز المتغيرة لـ CPZ ولوحظ ان بعض العوامل المؤكسدة تعطي قمم مختلفة وكثيرة (Ce(IV)) ولا يمكن 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 الحديدية 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 لا بد من استخدام وسطاً حامضياً وقد وقع الاختيار على حامض الكبريتيك والنتريك والخليك والهيدروكلوريك. يبين الشكل (5) علاقة الامتصاصية مع التركيز لـ 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 لا يوبن النترات حيث سبب فعلاً تداخلاً موجباً ومن المحتمل هذا بسبب وجود العامل المؤكسد

جدول رقم (2): تكرارية نتائج أكسدة CPZ عند الظروف المثلى المنتجة

رقم تجربة CPZ (mg/L)	عدد التجارب (n)	المتوسط الحاصل \bar{X}	انحراف معياري $\sigma_{\%}$	حدود ثقة $\bar{X} \pm t_{\alpha/2} \cdot \sigma_{\%}$	الانحراف معياري الخطي (mm)	رقم تجربة
0.1	5	1.042	0.014	1.042±0.017	1.84	12
0.2	5	2.304	0.055	2.304±0.044	1.52	14

تأثير الأيونات الدخيلة ومعالجتها

تم دراسة تأثير الأيونات الفلزية واللافلزية على تقدير الكلوربرومازين CPZ بالطريقة المعتمدة الموضحة تفصيلياً مسبقاً وذلك بدراسة التأثير عند التراكيز الواطنة والعالية من الأيون الدخيل على تركيز ثابت من مادة CPZ. حيث استخدمت ثلاثة قنن حجمية أعدت القنينة الأولى المحتوية على الهيئة المؤكسدة CPZ المرجع لمقارنة امتصاصيتها مع امتصاصية الهيئة المؤكسدة بوجود الأيون الدخيل والثانية والثالثة تحتوي كل منها على تركيز 0.1 ملي مولاري من CPZ مضافاً له 5 و 15 جزء بالمليون من الأيون 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 أظهرت تأثير سلبي لنتائج أكسدة CPZ بينما أيونات Ce(IV) و BrO_3^- و IO_4^- و $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ و NO_3^- أظهرت تداخلاً إيجابياً لأنها مواد مؤكسدة وهي الأساس في زيادة قيمة الامتصاصية لذلك تعطي نتائج موجبة كما ويلاحظ ان الألمنيوم والكاديوم واليزموث متداخلات إيجابية 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 أظهرت تأثير سلبي لنتائج أكسدة CPZ بينما أيونات Ce(IV) و BrO_3^- و IO_4^- و $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ و NO_3^- أظهرت تداخلاً إيجابياً لأنها مواد مؤكسدة وهي الأساس في زيادة قيمة الامتصاصية لذلك تعطي نتائج موجبة كما ويلاحظ ان الألمنيوم والكاديوم واليزموث متداخلات إيجابية موجبة. تم استخدام اعمدة التبادل الأيوني من نوع Amberlite IR-120 (مبادل أيوني فلزي بصيغة H) و Amberlite IRA-400 (مبادل أيوني لافلزي بصيغة OH) لازالة تأثير الأيونات الدخيلة الموجبة والسالبة التي أعطت تداخلاً إيجابياً أو سلبياً قوياً. دونت النتائج المستحصلة بعد امرار المحاليل ومعالجتها باعمدة التبادل الأيوني في الجدول رقم (4).

جدول رقم (3): تأثير الأيونات الموجبة والسالبة على قيمة الامتصاصية لنتائج أكسدة CPZ بوجود نترات الحديدية المائية

نسبة التباين لنتائج التباين (%)											رقم التجربة (ppm)
Br ⁻	S ₂ O ₃ ²⁻	NO ₃ ⁻	S ₂ O ₈ ²⁻	BrO ₃ ⁻	IO ₄ ⁻	Ce ⁴⁺	Al ³⁺	Ca ²⁺	Sn ²⁺	Cd ²⁺	Ba ²⁺
+10.5	+20.7	+30.21	-30.75	+12.4	+15.67	+7.8	+5.67	+20.52	-42.35	+11.76	+17.32
+10.5	+30.2	+30.21	-100	+38.2	+30.7	+7.8	+25.02	+20.52	-100	+18.4	+32.5

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

تأثير (%)											رقم التجربة (ppm)
S ₂ O ₃ ²⁻	S ₂ O ₈ ²⁻	IO ₄ ⁻	BrO ₃ ⁻	NO ₃ ⁻	Ce ⁴⁺	Br ⁻	Cd ²⁺	Al ³⁺	Sn ²⁺	Ba ²⁺	
+6.73	-2.56	0.97	0.88	1.76	+1.36	+7.23	+3.77	+2.36	-5.74	5	
+10.33	-4.73	1.83	1.57	1.76	+1.98	+12.55	+6.24	+2.36	-8.22	15	

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

D/ دراسة منحني الامتصاص-التركيز

استخدمت الظروف المثلى من حيث تراكيز المواد الداخلة في التفاعل والوسط الحامضي لاتمام عملية أكسدة 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 و 0.1 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%.

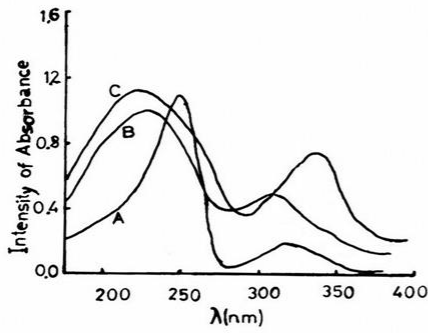
يبين الجدول رقم (1) ملخصاً للنتائج والمعالجات الإحصائية⁽³⁷⁻³⁶⁾ التي تمت لدراسة العلاقة بين الامتصاص والتركيز وبين الشكل (10) نتائج منحني المعايرة لنتائج أكسدة CPZ.

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

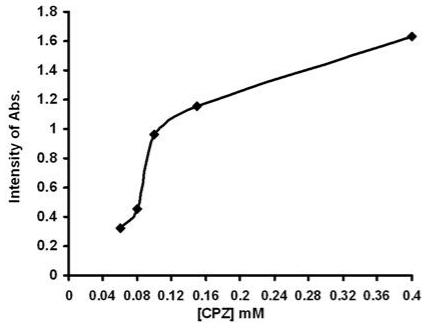
عدد التجارب	البيانات الحاصل CPZ	نوع خطية البيانات بشكل معادلات الخطية	معامل الارتباط r	معامل التقاطع عند الخطية a±S _a	معامل الميل عند الخطية b±S _b	معامل الخطية عند حدود الخطية a±S _a	معامل الخطية عند حدود الخطية b±S _b
12	8-0.02	0.256±0.0072	0.9993	0.75±0.002	0.17±0.002	0.75±0.002	0.17±0.002

حدود الكشف والتكرارية

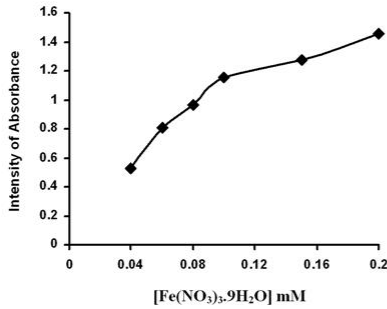
عند التخفيف المستمر لتركيز 0.02 ملي مولاري تم الحصول على استجابة تفوق بثلاث مرات الانحراف القياسي للماء المقطر $3\sigma (1 \times 10^{-5})$ مولاري) اعطى امتصاصية قدرها 0.195 وحدة ممتصية. يبين الشكل (11) هيئة الاستجابات المستحصلة لثلاث تراكيز مقارنة باستجابة الماء المقطر. يمثل الجدول رقم (2) تكرارية النتائج 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 للكوربرومازين (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 CPZ + 0.1M Fe(III) + 0.1M HCl.



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



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

التطبيق لتقدير الكلوربرومازين-

هيدروكلورايد في المستحضرات الصيدلانية

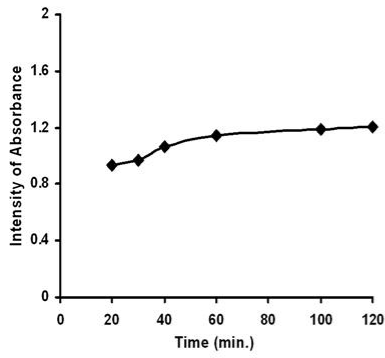
طبقت الطريقة التي ثبتت تفصيلها مسبقاً على تحليل وإيجاد نسبة CPZ في نوعين من الأدوية، الأول يحتوي على وزن 25 ملغم وهو دواء "Largapromactil" والثاني يحتوي على وزن 50 ملغم وهو دواء "Lifetel". تم وزن 0.05 غم من كل عينة دوائية، وعولمت النماذج حسب ما مبين مسبقاً (فقرة المواد الكيميائية). يوضح الجدول رقم (5)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

جدول رقم (5): تحليل CPZ-HCl في الأدوية المخدرة للأعصاب ومعالجة التقيؤ ومن مناشئ مختلفة بطريقة قياس الممتصية لناتج أكسدة CPZ-HCl في وسط حامضي

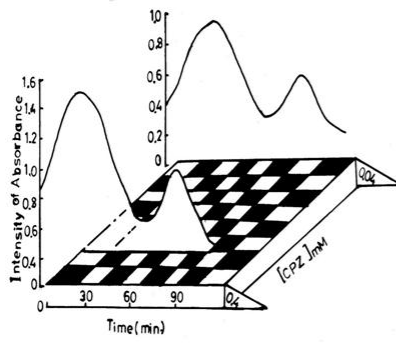
اسم الشركة المنتجة	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)	وزن CPZ في العينة (غم)
Largapromactil (سواء التري)	0.1767	0.1767±0.0043	0.025	0.0071	0.400	1.235	0.395	0.39±0.153	1.25
Lifetel (نوكات مبروز)	0.5762	0.5762±0.0193	0.050	0.0043	4.00	1.854	3.979	3.97±0.287	0.53

المنافشة والاستنتاج

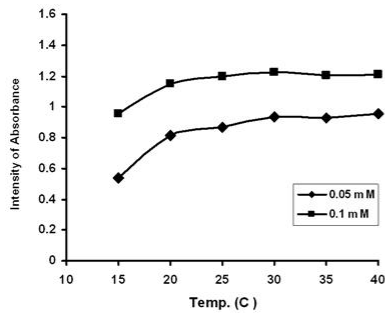
تظهر النتائج المستحصلة في هذا البحث اثر أكسدة الكلوربرومازين وهيدروكلورايد بواسطة نترات الحديدك المائية في وسط حامضي ملائمة دقيقة وامكانية تطبيقها في مجال التحاليل الدوائية لما امتازت به من سرعة وبساطة وحساسية عالية (مستويات واطنة من التراكيز) وبمدى خطي واسع اضافة الى الدقة والتوافق العاليتين وامكانية تقدير CPZ في المستحضرات الصيدلانية المستخدمة لمعالجة الأعصاب 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 الطيفي CPZ بانتقائية 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). قدمت الطريقة المتبعة اعلاء اسلوباً بسيطاً ومباشراً او سريعاً لتقدير الكاشف CPZ طيفياً ولاحتجاج الى ممارسة طويلة مادامت المتغيرات الفيزيائية والكيميائية قد ثبتت اثناء التجربة.



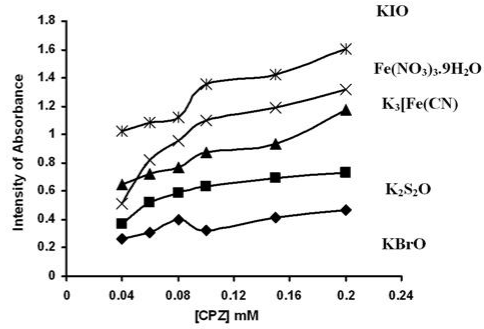
الشكل (7): استقرارية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين بمرور الزمن



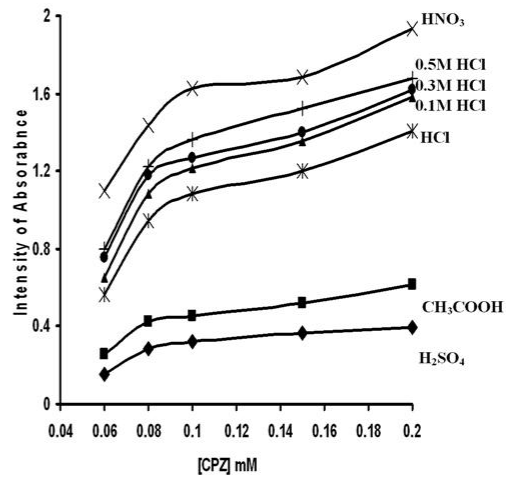
الشكل (8): تأثير تغيير الضوء على شدة امتصاصية ناتج اكسدة CPZ بمرور الزمن



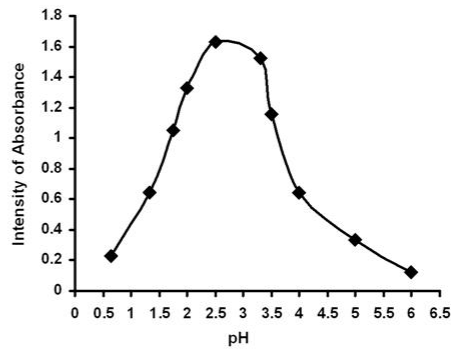
الشكل (9): تأثير درجة حرارة على امتصاصية ناتج اكسدة CPZ (337 nm_{max})



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

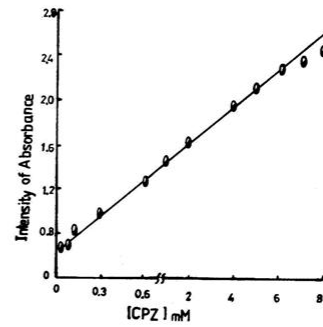


الشكل (5): تأثير الوسط الحامضي على شدة الامتصاصية لنظام CPZ-Fe(NO₃)₃ عند تراكيز متغيرة من الكلوروبرومازين .9H₂O

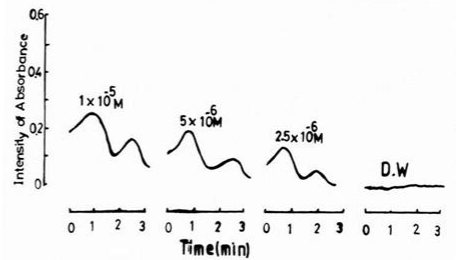


الشكل (6): تأثير pH المحلول على امتصاصية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين

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, Nicolaus 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).
26. Pelizzetti, E. & Mentasti, E., 1979. Inorg. Chem., 18:583.
27. Misiuk, W. & Tarasiewicz, M., 1996. Pharmazie, 50:62.



الشكل (10) منحنى المعايرة الخطي
للاستجابة 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. Environ. 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.
9. Nascentes, C.C.; Cardenas, S.; Gallego, M. & Valcarcel, M., 2002. Anal. Chim. Acta, 462:275 (Internet).

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
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.