

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

بشرى بشير قاسم* / مدرس

تاريخ قبول النشر 2008/4/14

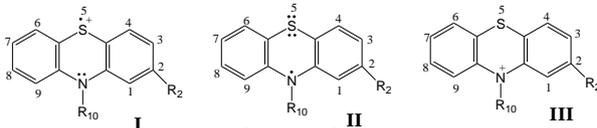
الخلاصة

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 الكيماوي 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 ($NaIO_3$) 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) وبعدها كُشف 10×10^{-5} مولاري وبتركارية اقل من 2%. طبقت الطريقة لتقدير الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية واعطت توافقاً مقبولاً عند التراكيز العالية والواطئة.

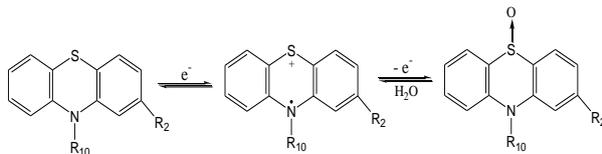
المقدمة

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 لامراض المعدة او امراض الكبد والامعاء وحالات الصداغ النصفية (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 الخامية 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 تركيب مشتقات (2,10- Disubstituted Phenothiazine) أي تعويض مجاميع الالكيل في المواقع 2 و 10 بوجود ثلاثة حلقات سداسية مع ذرتي كبريت و نتروجين في المواقع 5 و 10 التي تعتبر المواقع الاساسية للاكسدة باستعمال عوامل مؤكسدة مختلفة لتكوين ناتج ملونة وقدرت هذه النواتج بسهولة بالاكسدة كيميائياً⁽⁶⁾ وكهروكيميائياً⁽⁷⁾ وانزيمياً⁽⁸⁾ وكهروضوئياً⁽⁹⁾ وكرست 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 للاحمرار) 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. $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (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

$(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ (1 مللي 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)

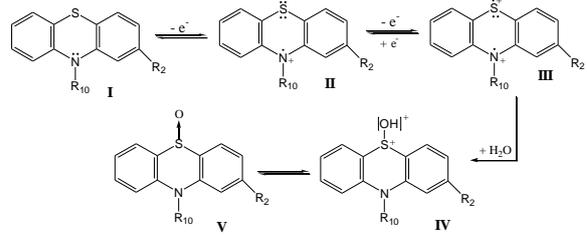
HNO_3 (0.5 مولاري):- 3.5 مل لكل 100 مل و HCl (0.5 مولاري):- 10.9 مل لكل 250 مل و H_2SO_4 (0.5 مولاري):- 2.7 مل لكل 100 مل و CH_3COOH (0.5 مولاري):- 1.9 مل لكل 100 مل.

- 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 لا عطاء منتج تقريبي لمزيج من مولات متكافئة للمشتق الاصلي والسلفوكسايد العائد له (16-18)، ويمثل المخطط (2) تفاصيل ميكانيكية الاكسدة (17) الاكثر احتمالاً للفينوثيازين (I). نظراً لجهود الاكسدة الواطئة لتفاعلات الحديد (III) الى الحديد (II) باستعمال $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ ($E^\circ = 0.76V$) لاكسدة 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 (22-25)، 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) $(CH_3-C_6H_4-SO_2NH_2)$ و نترات الامونيوم (29) (NH_4NO_3) وكلوريد الحديد (III) (30) $(FeCl_3)$ و برومات البوتاسيوم (31) $(KBrO_3)$ و ابيودات وبيرايودات البوتاسيوم (32,33) (KIO_3, KIO_4) 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 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 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 لمحلل 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 $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ 0.1 ملي مولاري + HCl 0.1 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 المؤكسد (248 نانومتر) وال طيف 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- 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 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- تأثير 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 مللي مولاري) من العامل المؤكسد $Fe(III)$ لتحديد افضل تركيز لاتمام عملية الاكسدة لكي يعطي اعلى شدة

- راتنج تبادل ايوني موجب من نوع Amberlite IR-120 (Na^+)

التبادل للايونات السالبة نوع 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 لآثار ايون الهيدروكسيد.

- لتعيين الكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية استخدمت نوعان من الادوية

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

النوع الثاني:- Lifetel (شركة بركات-سورية، برتقالي اللون)، تحتوي كل مضغوظة 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 الازابة، اذ ان الايثانول يذيب المادة الفعالة (CPZ) في الدواء اما المضافات الاخرى فتبقى عالقة في المحلول، وسخن المحلول قليلاً وشرح 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 المؤكسد (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 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 قتان سعة 50 مل، اضيف اليها حجوم متغيرة من حامض HCl 0.1 مولاري للخمس القتان الاولى، اما الخمس قتان 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 لنواتج 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 لنواتج الاكسدة الملون في فترات زمنية مختلفة (20-120) دقيقة واتضح ان زمن 25 دقيقة كان وقت مناسب لاستكمال التفاعل.

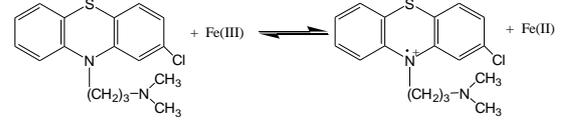
2- تأثير الضوء على الامتصاصية

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 لنواتج الاكسدة الملون عند تعريضه الى اشعة مصدر التشعيع او اشعة الضوء المرئي وبفترات زمنية مختلفة، وجد انه لا يوجد تأثير للضوء على استقرارية الناتج لفترات 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

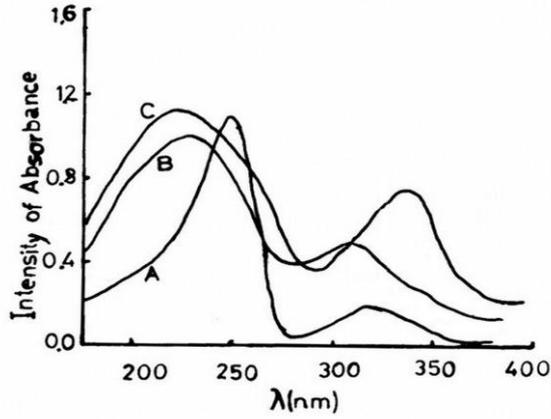
تم تحضير سلسلة من المحاليل تحتوي على تراكيز متغيرة من الكاشف الطيفي CPZ (0.04 و 0.06 و 0.08 و 0.1 و 0.2 و 0.3 ملي مولاري)، اضيف اليها تركيز ثابت (0.1 ملي مولاري) من العوامل المؤكسدة الآتية:-

$(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ و $K_3[Fe(CN)_6]$ و $NaIO_3$ و $NaIO_4$ و $KBrO_3$ و $K_2S_2O_8$ و H_2O_2 (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 يمكننا الاعتماد عليها في التقدير الكمي اضافة الى ان بعضها يؤدي الى انخفاض بالامتصاصية ($KBrO_3$ و $NaIO_3$ و $K_2S_2O_8$) واخرى تعطي نواتج اكسدة غير ملونة وغير مستقرة (H_2O_2) ولكن بوجود الفيريسيانيد والبيرايبودات 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)).

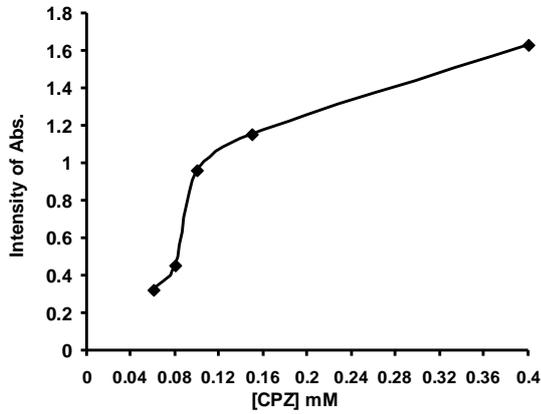
4- تأثير الوسط الحامضي على الامتصاصية

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 الاستقرارية على نوع وتركيز الحامض⁽¹³⁾. اذن كان لا بد من استخدام وسطاً حامضياً وقد وقع الاختيار على حامض الكبريتيك والنتريك والخليك والهييدروكلوريك. يبين الشكل (5) علاقة الامتصاصية مع التركيز لـ CPZ بوجود حوامض مختلفة. يلاحظ ان حامض الكبريتيك يخفض من الامتصاصية لنواتج التفاعل بسبب اختفاء اللون مسبقاً 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

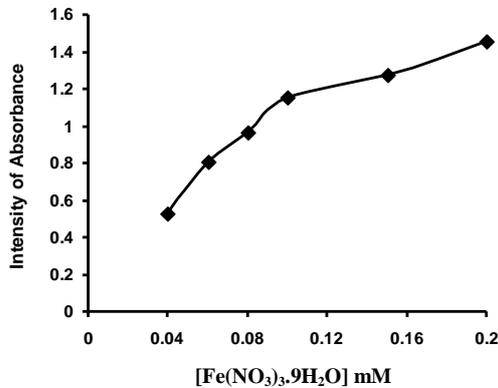


الشكل (1): اطيف الامتصاص في منطقة UV للمحاليل المائية للكلوربرومازين (CPZ).

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 + 0.1mM 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 الحديد) 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 ثبت 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، و عوملت النماذج حسب ما مبين مسبقاً (فقرة المواد الكيميائية). يوضح الجدول رقم (5) كافة النتائج لتحليل الأدوية وتقدير CPZ فيها.

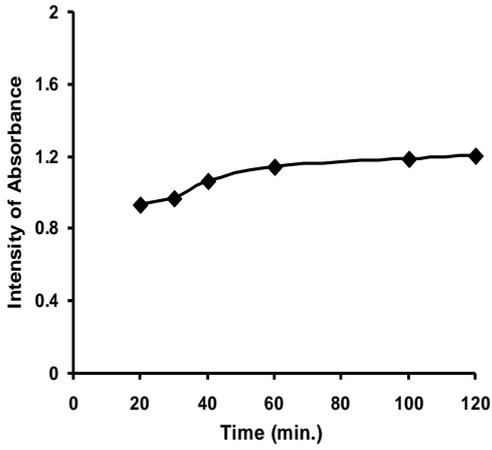
جدول رقم (5): تحليل CPZ-HCl في الأدوية المخدرة للاعصاب ومعالجة التقيؤ ومن مناشئ مختلفة بطريقة قياس الممتصية لناتج أكسدة CPZ-HCl في وسط حامضي

اسم الشركة المجهزة	محل وزن القرص n=10 X̄ (gm)	متوسط وزن القرص n=10 X̄ (gm)	وزن CPZ في العينة (gm)	وزن CPZ في العينة (gm)	تركيز CPZ القياسي (mM)	شدة الامتصاصية (Abs.) Y _o	تركيز CPZ المسترد X _o (mM)	حدود الثقة CPZ لـ 95% (mM) X _o ±S _{x.o}	خطأ النسبي %E	الاسترداد %Rec.
Largapromactil (سامراء العراق)	0.1767	0.1767±0.0043	0.025	0.0071	0.400	1.235	0.395	0.395±0.153	1.25	98.75
Lifetel (بركلا سورية)	0.5762	0.5762±0.0193	0.050	0.0043	4.00	1.854	3.979	3.979±0.287	0.53	99.48

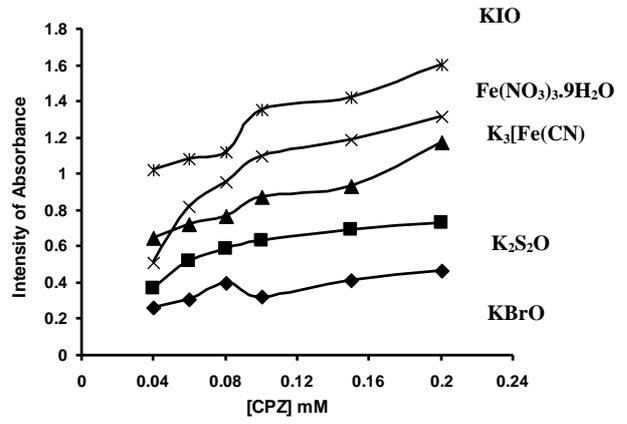
المناقشة والاستنتاج

تظهر النتائج المستحصلة في هذا البحث اثر اكسدة الكلوربرومازين هيدروكلورايد بواسطة 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 الطيفي CPZ بانتقائية عالية في تقدير الكثير من الايونات وفي اوساط ونماذج مختلفة عند الظروف المثلى المناسبة، اذ يمكن 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).

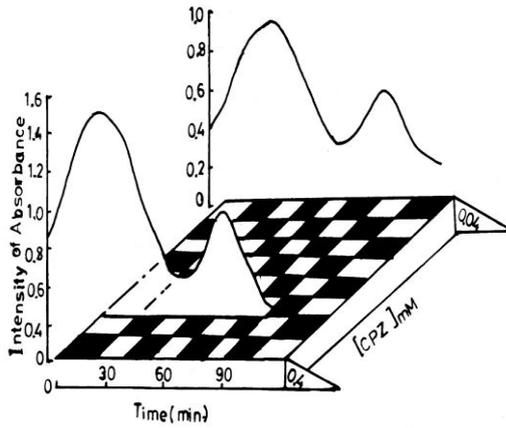
قدمت الطريقة المتبعة اعلاه اسلوباً بسيطاً ومباشراً او سريعاً لتقدير الكاشف CPZ طيفياً ولاتحتاج الى ممارسة طويلة مادامت المتغيرات الفيزيائية والكيميائية قد ثبتت اثناء التجربة.



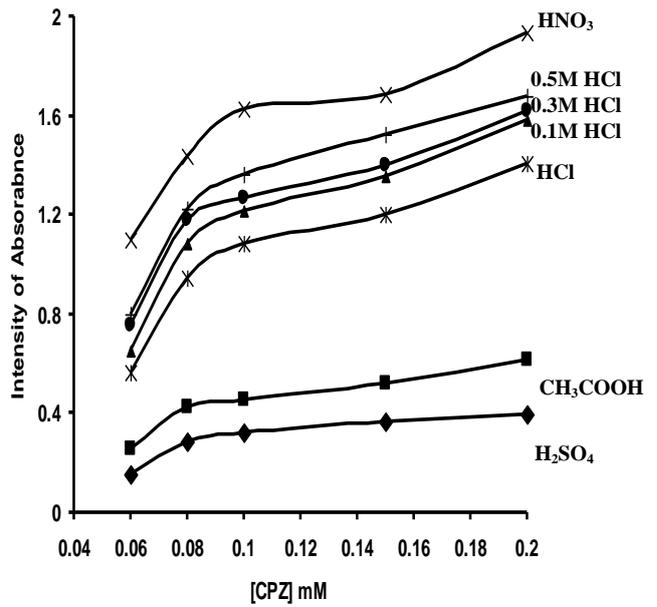
الشكل (7): استقرارية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين بمرور الزمن



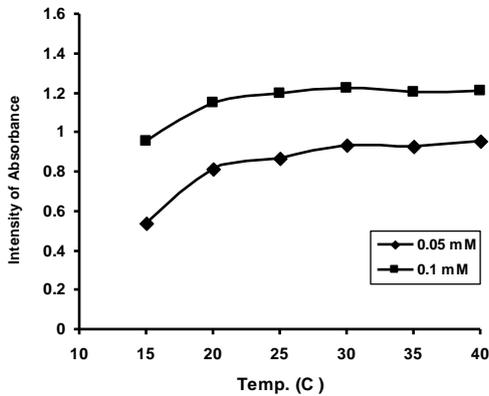
الشكل (4): تأثير استخدام عوامل مؤكسدة مختلفة على شدة امتصاصية ناتج الاكسدة عند اقصى امتصاص (λ_{max} 348 نانومتر)



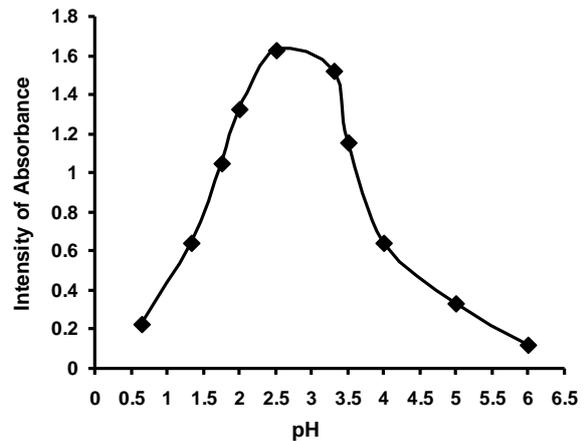
الشكل (8): تأثير تغيير الضوء على شدة امتصاصية ناتج اكسدة CPZ بمرور الزمن



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

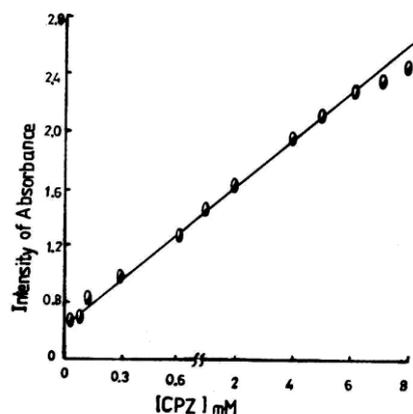


الشكل (9): تأثير درجة حرارة على امتصاصية ناتج اكسدة CPZ (λ_{max} 337 نانومتر)

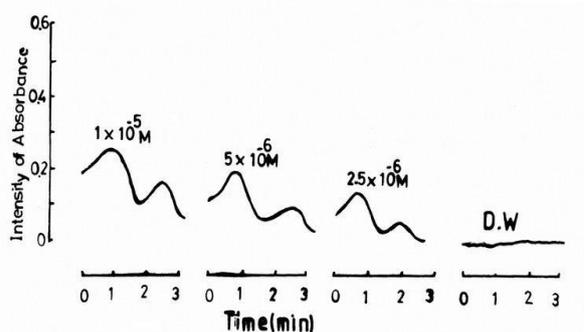


الشكل (6): تأثير pH المحلول على امتصاصية ناتج اكسدة الكلوروبرومازين

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
للامتصاصية ضد تركيز CPZ
لمحلول ناتج أكسدة CPZ بنترات الحديد
في وسط حامضي



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

المصادر

1. Tarasiewicz, H. P.; Kuzmicka, L.; Karpinska, J. & Lukaszewicz, K.M., 2005. Anal. Sci., 21:1149.
2. Robinson, O.P.W., 1973. J. Med., Postgrad, 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. Acta., 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.