



الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

التقدير الطيفي لهيدروكلوريد كلوربرومازين في مستحضراته الصيدلانية بتفاعل الاقتران التأكسدي

مروان ثائر جلال ، محسن حمزة بكر

قسم الكيمياء ، كلية التربية للبنات ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

تم وصف طريقة طيفية سريعة وسهلة وحساسة لتقدير كميات ضئيلة من عقار هيدروكلوريد كلوربرومازين في المحلول المائي. إذ تعتمد الطريقة على تفاعل الاقتران التأكسدي بين هيدروكلوريد كلوربرومازين والكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك بوجود N - بروموسكسينيميد في وسط حامضي وعند $pH=3.0$. فيتكون ناتج ذو لون بني ذائب في الماء ومستقر لمدة 120 دقيقة وكان الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 470 nm. يتبع قانون بير في مدى تركيز 60 -10 مايكروغرام/مل، وقيمة الامتصاصية المولارية 9310.43 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹، وقيمة دلالة ساندل له 0.0382 مايكرو غرام / سم²، وقيمة الانحراف القياسي النسبي لا تتجاوز 2.8912 = RSD %، والخطأ النسبي لا يتجاوز RE = 2.294 %، وقيمة حد الكشف 7.38×10^{-7} مايكرو غرام/مل، وقيمة معامل الارتباط $R=0.9963$. وقد طبقت الطريقة المقترحة بنجاح في تقدير عقار هيدروكلوريد كلوربرومازين في مستحضره الصيدلانية.

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية:

هيدروكلوريد كلوربرومازين ، الاقتران التأكسدي ، التقدير الطيفي ، 2-نايتروزو-1-نفثول-4 - حامض السلفونيك.

الاسم: مروان ثائر جلال

البريد الالكتروني:

رقم الهاتف:

المقدمة

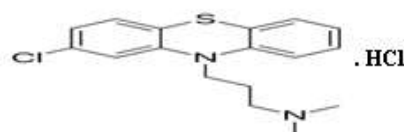
وانخفاض درجة حرارة الجسم والطفح الجلدي وكثرة التعرق واحتقان في الانف ، ولا ينصح بأخذه من قبل النساء الحوامل [5]، وأمكن تقدير العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين بطرائق تحليلية مختلفة منها الطرائق الطيفية [6-16] ، وطرائق الكروماتوغرافيا [17-19]، والطرائق الكهربائية [20].

الجزء العملي

الاجهزة والمستلزمات المستخدمة : (ميزان الكتروني حساس

4 - ACS 120 KERN - جهاز المطياف ثنائي الحزمة SHIMADZU UV SPECTROPHOTOMETER UV - 1800 - حمام مائي Memmert W 350 - مسخن ومحرك مغناطيسي Heidolph MR 3001 - جهاز قياس الدالة الحامضية WTW pH 7310 - خلايا زجاج ذات طول مسار ضوئي 1 cm).
المواد الكيميائية المستخدمة : تم استخدام المواد التالية كما في الجدول (1):

مسحوق أبيض اللون، درجة انصهاره 196 درجة مئوية، عديم الرائحة، قابل للذوبان في الماء والكحول، ذائب بشكل جزئي في ثنائي اثيل ايثر، يحفظ بعيدا عن الضوء وفي أوعية مغلقة، يبلغ الوزن الجزيئي 355.36 غم/مول، وصيغته الجزيئية $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$:



أسمه العلمي

3-(2-chloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine.

يوجد في المستحضرات الصيدلانية بشكل أقراص دوائية [2,1] :

Tarocetyl, Largactil, Chloracetyl, Marazine, Thorazine, Hepanil.

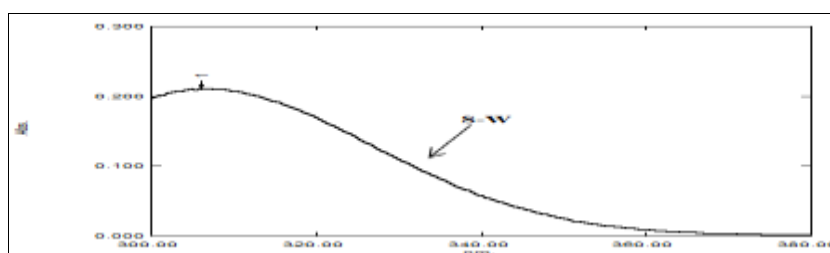
ويستخدم كعلاج ومضاد للكآبة [3] ، وانفصام الشخصية والتقيؤ والغثيان [4] ، وله تأثيرات جانبية حيث يسبب النعاس والخمول

جدول (1) المواد الكيميائية المستخدمة

ت	المادة الكيميائية	الوزن الجزيئي غم / مول	الصيغة الكيميائية	الشركة المجهزة/ المصنعة
1	Chlorpromazine. HCl	355.36	$C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$	SDI/Iraq
2	2-Nitroso-1-Naphthol-4-Sulfonic Acid	253.23	$C_{10}H_7NO_5S$	Fluka
3	N-Bromosuccinimide	178	$C_4H_4BrNO_2$	Fluka
4	Hydrochloric Acid	36.5	HCl	Riedel-de Hae'n

إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 ml للحصول على تركيز 1000 مايكروغرام/مل، وتم سحب 50 مل من محلول المستحضر المحضر ونقله إلى قنينة حجمية سعة 100 مل وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على 500 مايكروغرام/مل.

- محلول هيدروكلوريد كلوربرومازين $500 (1.407 \times 10^{-3} M)$ Chlorpromazine.HCl $\mu g/ml$: تم نقل 50 مل من المحلول ذو تركيز مايكروغرام/مل 1000 وتخفيفها إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل بالماء المقطر، وتم قياس طيف الامتصاص للمحلول مقابل الماء المقطر بأخذ 1 مل منه وتخفيفه بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 25 مل، والذي يمثل 20 مايكروغرام/مل، وكان الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 306 nm، وقيمة امتصاص المحلول 0.211 كما في الشكل (1):



شكل (1) طيف امتصاص 20 مايكروغرام/مل قبل التفاعل

-المبدأ العام للطريقة: محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك $(5 \times 10^{-3} M)$ يضاف إلى محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين عديم اللون ويتم إضافة محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد $(1 \times 10^{-2} M)$ يتكون لون بني.

-الدراسة التمهيدية: تم سحب 1 مل من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك $(5 \times 10^{-3} M)$ وإضافته إلى 1 مل من محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل، وبعد ذلك تم إضافة 1 مل من محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد $(1 \times 10^{-2} M)$ إذ تكون لون بني كنتاج للأكسدة والاقتران، وتم إكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 25 مل، وأخذ طيف الامتصاص لهذا المحلول مقابل المحلول الصوري، وكان أعلى طول موجي لأقصى امتصاص هو 470nm وقيمة امتصاص المحلول 0.210.

تحضير محاليل المواد الكيميائية المستخدمة

- محلول هيدروكلوريد كلوربرومازين $1000 \mu g/ml$ Chlorpromazine.HCl $(2.814 \times 10^{-3} M)$: تم وزن 0.1000 غرام من المادة وإذابته بكمية 20 مل من الماء المقطر، وبعد إتمام إذابته تم إكمال الحجم إلى حد العلامة 100 مل من الماء المقطر.

-محلول المستحضر الصيدلاني ذي تركيز $500 \mu g/ml$ (1. $407 \times 10^{-3} M$) Chlorpromazine. HCl المستحضر الصيدلاني الحاوي على هيدروكلوريد كلوربرومازين هو Chlorpromazine Tablets BP100mg بشكل اقراص دوائية، من إنتاج شركة Coral Laboratories Ltd. INDIA، إذ أن كل قرص دوائي يحتوي على 100 mg من هيدروكلوريد كلوربرومازين، وتم تحضير المحلول بأخذ 1 قرص دوائي وطحنه وإذابته بالماء المقطر وترشيحه وإكمال الحجم

-محلول 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك $5 \times 10^{-3} M$: تم وزن 0.1266 غرام من المادة وإذابته في 20 مل من الماء المقطر وتسخينه بدرجة حرارة 40 درجة مئوية لمدة 5 دقائق، وبعد ذلك تم إكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل وذلك بسبب عدم ذوبان المادة في الماء البارد.

-محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد $(1 \times 10^{-2} M)$: تم وزن 0.1785 غرام وإذابته في 2 مل من الأسيتون (Acetone)، وذلك بسبب عدم ذوبان المادة في الماء المقطر، تم بعد ذلك إضافة كمية قليلة من الماء المقطر وبعد إتمام ذوبانه، يتم إكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل.

-محلول الوسط الحامضي حامض الهيدروكلوريك $1 M$ تقريباً: تم نقل 8.4 مل من المادة وإضافتها إلى 40 مل من الماء المقطر، وبعد إتمام ذوبانه تم إكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل.

-اختيار أفضل كاشف للاقتتران : تم إضافة 1 مل من كل من محاليل كواشف الاقتتران المستخدمة في هذه الخطوة ذوات التركيز (10^{-3} M) إلى 1 مل من محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل، وتم إضافة 1 مل من محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد (1×10^{-2} M) وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25 مل، ومن ثم تمَّ قياس طيف امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري لكلٍ منها والنتائج كما في الجدول(2):

جدول (2) اختيار أفضل كاشف للاقتتران

5×10 ⁻³ M Reagent	Variable	Color	Abs.	λ _{max} nm
2-Nitroso-1-Naphthol-4-Sulfonic Acid	S-B	Brown	0.210	470
	B-W	Yellow	0.323	363
4-Amino-2-Hydroxy-Benzoic Acid	S-B	Yellow	0.189	428
	B-W	Yellow	0.064	393
3-Amino Pyridine	S-B	Yellow	0.403	338
	B-W	Colorless	0.651	306
4-Amino-2-Hydroxy Sodium Benzoate	S-B	Yellow	0.139	431
	B-W	Colorless	-----	-----
P-Amino Benzoic Acid	S-B	Violet	0.133	550
	B-W	Colorless	-----	-----
2-Amino Pyridine	S-B	Yellow	0.244	341
	B-W	Colorless	0.410	312
2,4-Di Nitro Phenyl Hydrazine	S-B	Yellow	0.062	408
	B-W	Colorless	0.161	301

1×10^{-2} إلى 1 مل من محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل و 1 مل من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك (5×10^{-3} M) وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25 مل، ومن ثم تمَّ قياس طيف امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري لكلٍ منها، والنتائج كما في الجدول (3):

يبين الجدول أعلاه ان الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك (5×10^{-3} M) أعطى أعلى امتصاص للنتائج الملون المتكون مقابل المحلول الصوري وهو 0.210 عند الطول الموجي 470 nm ، في حين ان المحلول الصوري لم يعط امتصاص عند نفس الطول الموجي، لذا تم اختياره كأفضل كاشف اقتتران في الخطوات اللاحقة.

اختيار أفضل عامل مؤكسد: تم إضافة 1 مل من كل من محاليل العوامل المؤكسدة المستعملة في هذه الخطوة ذوات التركيز 10^{-3} M

جدول (3) اختيار أفضل عامل مؤكسد

M Oxidizing 1×10 ⁻² agent	Variable	Color	Abs.	λ _{max} nm
N-Bromosuccinimide	S-B	Brown	0.222	470
	B-W	Yellow	0.208	359
Ammonium Perchlorate	S-B	Colorless	0.737	323.5
	B-W	Colorless	0.562	338
Ammonium persulfate	S-B	Yellow	0.029	382
	B-W	Yellow	0.623	350
Potassium Iodate	S-B	Yellow	0.033	377
	B-W	Yellow	0.638	348.5
Potassium Periodate	S-B	Yellow	0.319	342.5
	B-W	Yellow	0.643	352.5
Potassium Ferricyanide	S-B	-----	-----	-----
	B-W	-----	-----	-----
Potassium Persulfate	S-B	Brown	0.206	459
	B-W	Yellow	0.597	350.5

وهي (0.5-3) مل من محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل بوجود 1 مل من العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد (1×10^{-2} M) وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25 مل، ومن ثم تمَّ قياس امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 470 nm، لكل منها والنتائج كما في الجدول (4).

يبين الجدول أعلاه أن العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد 10^{-2} M أعطى أعلى قيمة امتصاص للنواتج الملون وهو 0.222 عند الطول الموجي 470nm، لذا تمَّ اعتماده كأفضل عامل مؤكسد في الخطوات اللاحقة.

تأثير كمية كاشف الاقتران: تمَّت دراسة تأثير كمية كاشف الاقتران بأخذ حجوم مختلفة من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك 5×10^{-3} M وهي (0.5-3) مل مع حجوم مختلفة

جدول (4) تأثير كمية كاشف الاقتران

ml of Reagent 5×10^{-3} M	Abs. ml of Chlorpromazine.HCl 500 μ g/ml								Line equation	R ²	R	Slope
	B-W		0.5	1	1.5	2	2.5	3				
	Abs.	λ_{max} Nm										
0.5	0.203	365	0.054	0.163	0.238	0.318	0.395	0.451	Y=0.0079X-0.0063	0.9916	0.9957	0.0079
1	0.303	379	0.068	0.171	0.270	0.430	0.549	0.655	Y=0.0121X-0.0657	0.9954	0.9976	0.0121
1.5	0.424	350.5	0.111	0.211	0.323	0.498	0.585	0.634	Y=0.0112X+0.0025	0.9781	0.9889	0.0112
2	0.405	361	0.119	0.228	0.393	0.535	0.629	0.779	Y=0.0133X-0.0173	0.9957	0.9978	0.0133
2.5	0.494	359.5	0.127	0.251	0.376	0.637	0.687	0.748	Y=0.0134X+0.0036	0.9553	0.9774	0.0134
3	0.511	363.5	0.143	0.281	0.381	0.543	0.568	0.796	Y=0.0123X+0.0232	0.9734	0.9866	0.0123

يبين الجدول أن حجم 2.5 مل من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك 5×10^{-3} M أعطى أعلى قيمة للميل 0.0134 ، وقيمة معامل الارتباط $R = 0.9774$ ، و قيمة معامل التقدير $R^2 = 0.9553$ لذا تمَّ اعتماده في الخطوات اللاحقة.

تأثير كمية العامل المؤكسد: تمَّت دراسة تأثير كمية العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد (1×10^{-2} M) من خلال إضافة الأحجام (0.5 - 4 مل) منه إلى 2 مل من العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل و 2.5 مل من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك 5×10^{-3} M وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25 مل، ومن ثم تمَّ قياس امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري لكل منها عند الطول الموجي 470 nm ، والنتائج كما في الجدول (5):

جدول (5) تأثير كمية العامل المؤكسد

Volume (ml) N-Bromosuccinimide 1×10^{-2} M	S-B		S-W		B-W		B-W*	
	Abs.	$\lambda_{\max}$ nm	Abs.	$\lambda_{\max}$ nm	Abs.	$\lambda_{\max}$ nm	Abs.	$\lambda_{\max}$ nm
0.5	0.453	470	0.471	470	1.383	359	0.034	470
1	0.601	470	0.621	470	1.316	359	0.044	470
1.5	0.647	470	0.655	470	1.306	359	0.063	470
1.7	0.609	470	0.622	470	0.896	359	0.059	470
2	0.539	470	0.554	470	0.883	359	0.071	470
2.5	0.526	470	0.540	470	0.865	359	0.068	470
3	0.509	470	0.527	470	0.765	359	0.052	470
3.5	0.490	470	0.514	470	0.798	359	0.047	470
4	0.477	470	0.486	470	0.809	359	0.041	470

أذ ان:-- (S-B) تعني امتصاص محلول النموذج مقابل المحلول الصوري، (S-W) تعني امتصاص محلول النموذج مقابل الماء المقطر، (B-W) تعني امتصاص المحلول الصوري عند $\lambda_{\max}$ لامتصاص محلول النموذج، (B-W*) تعني امتصاص المحلول الصوري مقابل الماء المقطر. يبين الجدول أن أفضل حجم للعامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد (1×10^{-2} M) يعطي أعلى امتصاص للنواتج الملون هو 1.5 مل.

تأثير الدالة الحامضية: تأثير تركيز الوسط الحامضي: تمَّت هذه الدراسة باستعمال محاليل الوسط الحامضي حامض الهيدروكلوريك بتركيزات مختلفة 0.1 ، 0.2 ، 1 M وبأحجام مختلفة (1-6 مل) وإضافتها إلى 2 مل من العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل و 2.5 مل من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك 5×10^{-3} M و 1.5 مل من محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد (1×10^{-2} M) وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25 مل، ومن ثم تمَّ قياس امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري لكل منها عند الطول الموجي 470 nm ، والنتائج كما في الجدول (6):

جدول (6) تأثير تركيز الوسط الحامضي

Conc. HCl	Abs./ml of HCl							
	Variable	With out	1	2	3	4	5	6
0.1 M HCl	S-B	0.640	0.683	0.657	0.640	0.635	0.626	0.621
	B-W*	0.057	0.068	0.074	0.059	0.048	0.055	0.063
	pH	4.0	3.0	2.8	2.7	2.5	2.4	2.4
0.2 M HCl	S-B	0.654	0.517	0.512	0.492	0.477	0.449	0.442
	B-W*	0.046	0.051	0.044	0.041	0.038	0.034	0.037
	pH	4.0	2.7	2.5	2.4	2.2	2.2	2.1
1 M HCl	S-B	0.644	0.484	0.461	0.454	0.452	0.418	0.352
	B-W*	0.053	0.043	0.039	0.032	0.028	0.025	0.021
	pH	4.0	2.1	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5

تبيّن من الجدول أعلاه أن إضافة 1 مل من 0.1 M HCl تؤدي إلى زيادة في امتصاص الناتج الملون وعند الدالة الحامضية pH=3.0.

تأثير تركيز الوسط القاعدة: تمّت هذه الدراسة باستخدام محاليل الوسط القاعدي هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز مختلفة 0.1 ، 0.2 ، 1 M وبأحجام مختلفة (1-6 مل)، لكنها أدت الى نقصان قيم الامتصاص لذا تم تجنب استعمالها.

تأثير المحلول المنظم (حامض الستريك 0.1 M - سترات الصوديوم 0.1 M): لتأمين الدالة الحامضية pH=3.0 ، تمت هذه الدراسة (7):

بإضافة أحجام مختلفة (1-6 مل) من المحلول المنظم، ولكنها أدت الى نقصان في قيم الامتصاص لذا تم تجنب استعماله.

تأثير درجة الحرارة بمرور الزمن: تم استعمال المدد الزمنية و الدرجات الحرارية المبينة في الجدول لمعرفة مدى تأثير درجة الحرارة بمرور الزمن على امتصاص المركب الناتج ، والنتائج كما في الجدول (7):

جدول (7) تأثير درجة الحرارة بمرور الزمن

Temp C°	B-W 359 nm	B-W* 470 nm	Absorbance / min . standing time											
			5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
15	1.013	0.063	0.688	0.671	0.692	0.675	0.673	0.674	0.635	0.664	0.678	0.679	0.669	0.674
20	1.029	0.044	0.689	0.663	0.666	0.661	0.657	0.657	0.660	0.663	0.659	0.662	0.667	0.661
25	1.063	0.039	0.698	0.695	0.687	0.673	0.687	0.685	0.677	0.670	0.663	0.657	0.661	0.647
30	1.071	0.041	0.663	0.665	0.661	0.658	0.655	0.656	0.651	0.653	0.647	0.644	0.640	0.638
35	1.068	0.032	0.652	0.591	0.552	0.546	0.540	0.533	0.528	0.521	0.515	0.510	0.509	0.503
40	1.022	0.036	0.443	0.450	0.467	0.475	0.466	0.452	0.460	0.443	0.459	0.453	0.449	0.453
50	1.045	0.029	0.439	0.444	0.443	0.441	0.436	0.432	0.433	0.439	0.440	0.431	0.430	0.432
60	1.001	0.035	0.431	0.428	0.420	0.418	0.423	0.422	0.416	0.414	0.409	0.392	0.385	0.377

يبين الجدول أعلاه أنّ درجات الحرارة الأمثل هي 15 ، 20 ، 25 درجة مئوية إذ تكون قيم الامتصاص للمحلول الناتج البني اللون عند هذه درجات الحرارة مستقرة لمدة 60 دقيقة، لذا تمّ اعتماد درجات الحرارة في التجارب اللاحقة 15-25 درجة مئوية.

دراسة استقرارية ناتج الأكسدة والاقتران: هذه الاحجام 20 ، 40 ، 60 مايكروغرام/مل مع بقية الاضافات، لدراسة استقرارية الناتج الملون تم أخذ أحجام مختلفة وهي 1 ، 2 ، 3 مل من العقار هيدروكلوريد كلوريرومازين 500 مايكروغرام/مل وتمثل عند الطول الموجي 470 nm ، والنتائج كما في الجدول (8):

جدول (8) دراسة استقرارية

CConc. µg/ml	B-W 359 nm	B-W* 470 nm	Absorbance / min . standing time											
			5	110	115	220	225	330	335	440	445	550	555	660
120	1.0471	00.036	00.292	00.289	00.292	00.290	00.291	00.289	00.290	00.289	00.290	00.286	00.289	00.286
			656	704	775	880	885	990	995	1100	1105	1110	1115	1120
			0.287	0.286	0.286	0.283	0.284	0.282	0.283	0.281	0.283	0.280	0.282	0.279
240	11.062	00.063	0.697	0.693	0.689	0.681	0.676	0.687	0.688	0.688	0.684	0.681	0.680	0.683
			656	704	775	880	885	990	995	1100	1105	1110	1115	1120
			0.681	0.679	0.676	0.674	0.668	0.666	0.664	0.661	0.659	0.663	0.664	0.665
460	01.073	00.059	00.809	00.804	00.801	00.798	00.801	00.803	00.808	00.810	00.804	00.803	00.811	00.801
			656	704	775	880	885	990	995	1100	1105	1110	1115	1120
			0.793	0.787	0.784	0.781	0.782	0.780	0.775	0.774	0.779	0.784	0.781	0.782

يبين الجدول أعلاه أن قيم الامتصاص للملون تكون مستقرة ولمدة 120 دقيقة ، وهي فترة كافية لإتمام القياسات مما يعطي ميزة استقرار .

تأثير تسلسل إضافة مكونات الناتج الملون: لدراسة تأثير تسلسل إضافة مكونات الناتج الملون، والنتائج كما في الجدول (9):

جدول (9) تأثير تسلسل إضافة مكونات الناتج الملون

Order Number	Order of addition	Color	Absorbance			
			S-B 470 nm	S-W 470 nm	B-W 359 nm	B-W* 470 nm
1	D + R + O+A	Brown	0.701	0.709	1.027	0.063
2	D + O + R+A	Brown	0.315	0.327	1.037	0.056
3	D +R+A+O	Brown	0.264	0.281	1.041	0.047
4	D+A+R+O	Brown	0.233	0.247	1.024	0.049
5	D+ O +A+R	Brown	0.083	0.113	1.033	0.051

يبين الجدول أن تسلسل الإضافة (1) أعطى أعلى قيمة للامتصاص لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

يبين الجدول أعلاه أن الماء أعطى أعلى امتصاص للناتج الملون وهو 0.705 عند الطول الموجي 470 nm ، ولخص ثمنه وتوفره وعدم سميته، تم اختياره كأفضل مذيب واعتماده في التجارب اللاحقة. طيف الامتصاص النهائي للناتج الملون: الظروف كما مبين في الجدول (11):

دراسة تأثير أنواع المذيبات على الناتج الملون: لدراسة تأثير نوع المذيب على امتصاص الناتج الملون تم أخذ الإضافات حسب الظروف المثلى، والنتائج كما في الجدول (10).

جدول (10) دراسة تأثير أنواع المذيبات على الناتج الملون

No.	Solvent	Abs.	λ_{max} nm
1	Ethanol	0.396	470
2	Acetone	0.186	470
3	Methanol	0.521	470
4	Water	0.705	470

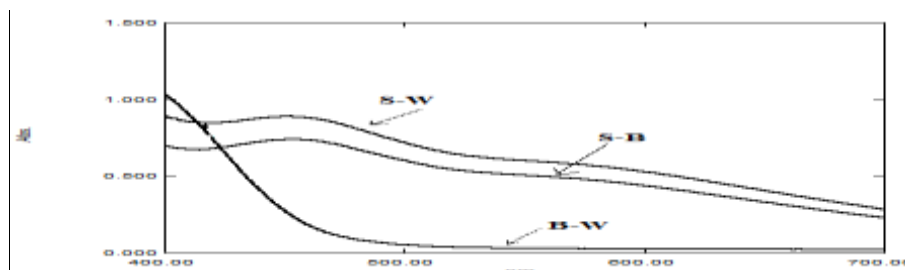
جدول (11) الظروف المثلى للتفاعل المقترح

Experimental Conditions		
1	Drug : (Chlorpromazine.HCl) 500µg/ml	2 ml
2	Reagent: (2-Nitroso-1-Naphthol-4-Sulfonic Acid) (5×10^{-3} M)	2.5 ml
3	Oxidant : (1×10^{-2} M) (N-Bromosuccinimide)	1.5 ml
4	Acid: 0.1 M HCl	1 ml
5	λ_{max} nm	470 nm
6	Temperature (C^0)	15-25 C^0
7	Solvent	Water
8	pH	3.0

والنتائج كما في الجدول (12) والشكل (2):

جدول (12) قيم طيف الامتصاص النهائي للناتج الملون

Variable	S-B	S-W	B-W	B-W*
Abs.	0.720	0.824	1.164	0.081
Wavelength	470	470	359	470

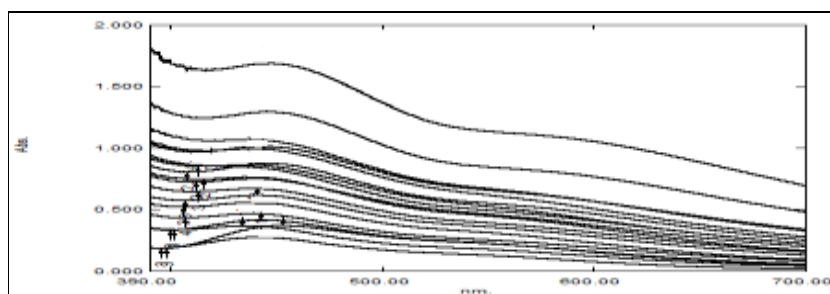


شكل (2) طيف الامتصاص النهائي للناتج الملون

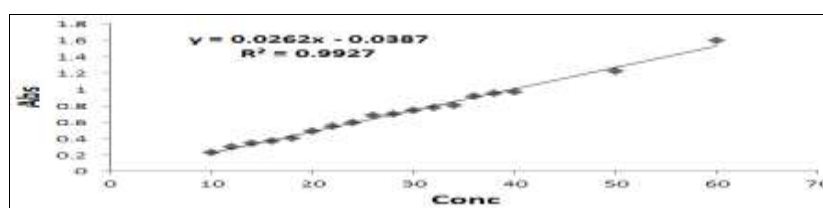
مل ، وإكمال بقية الإضافات حسب الظروف المثلى، أن منحنى المعايرة يطبق قانون بير في مدى تركيز من 10 إلى 60 مايكروغرام/مل، وقيمة معامل الارتباط $R = 0.9963$ ، وقيمة معامل التقدير $R^2 = 0.9927$ ، وقيمة الميل 0.0262 ، وتم إيجاد قيمة

طريقة العمل المعتمدة وأعداد منحنى المعايرة القياسي: تم أخذ حجوم متزايدة من 0.5 إلى 3 مل التي تمثل التركيزات من 10 إلى 60 مايكروغرام/مل من محلول العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين 500 مايكروغرام/مل وإضافتها إلى سلسلة من قناني حجمية سعة 25

الامتصاصية المولارية وبلغت 9310.43 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹ ، وتم إيجاد قيمة دلالة ساندل وبلغت 0.0382 مايكرو غرام / سم² ، والنتائج كما في الشكلين (3) و (4):



شكل رقم (3) طيف منحني المعايرة القياسي



شكل (4) منحني المعايرة القياسي

دقة وتوافقية الطريقة المقترحة: تمت الاضافات المتلى والنتائج كما هو مبين في الجدول (13):

جدول (13) الدقة والتوافقية

Conc. Present μg/ml	Conc. measured μg/ml	RSD %	RE %	Recovery %
20	19.62	2.8912	2.294	102.294
50	49.75	2.4544	2.0436	102.0436
60	60.15	1.7990	1.4686	101.4686

في كلتا الطريقتين وهو (1×10^{-4} M) ، تم في طريقة جوب أخذ احجام مختلفة من العقار تتراوح من 0.5 – 4.5 ml في تسعة قناني حجمية سعة 25 ml ، وتم اكمال الحجم في كل قنينة حجمية الى 5 ml من محلول الكاشف وبعدها تم اكمال الاضافات حسب الظروف المتلى ومن ثم تم قياس امتصاص المحلول مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 470 nm ، إذ تبين أن نسبة الارتباط هي 1 : 1 ، كما في الجدول (15) والشكل (5):

جدول (15) طريقة جوب

No.	V ml D	V ml R	V ml D / V ml D + V ml R	Abs.
1	0.5	4.5	0.1	0.068
2	1	4	0.2	0.143
3	1.5	3.5	0.3	0.186
4	2	3	0.4	0.253
5	2.5	2.5	0.5	0.299
6	3	2	0.6	0.266
7	3.5	1.5	0.7	0.238
8	4	1	0.8	0.208
9	4.5	0.5	0.9	0.144

حد الكشف : تم إيجاد قيمة حد الكشف من خلال قياس ستة قراءات للعقار هيدروكلوريد كلوربرومازين ، مأخوذة من أقل تركيز تم العمل به في منحنى المعايرة وهو (2.814×10^{-5} M) وهي من النقاط التي تطيع قانون بير وباستعمال الظروف المتلى التي تم تثبيتها سابقاً ، وكانت قيمة حد الكشف 7.38×10^{-7} مايكرو غرام / مل ، والنتائج مبينة في الجدول (14):

جدول (14) حد الكشف

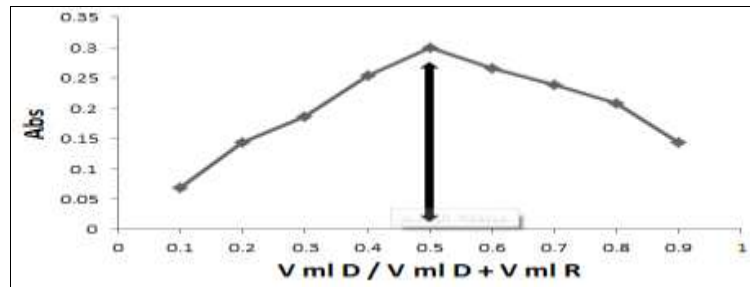
Conc. (Molarity)	$\bar{X}$	S	L.O.D.
$10^{-5} \times 2.814$	0.1968	0.001722	$10^{-7} \times 7.38$

$$[31-21] \quad L.O.D = \frac{3 \times S \times \text{conc.}}{\bar{X}}$$

حيث أن:-

(أدنى تركيز مولاري في منحنى المعايرة **Conc.** ، الوسط الحسابي $\bar{X}$ ، الانحراف القياسي S)

طبيعة الناتج الملون: تم استخدام التركيز نفسه للعقار هيدروكلوريد كلوربرومازين والكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك

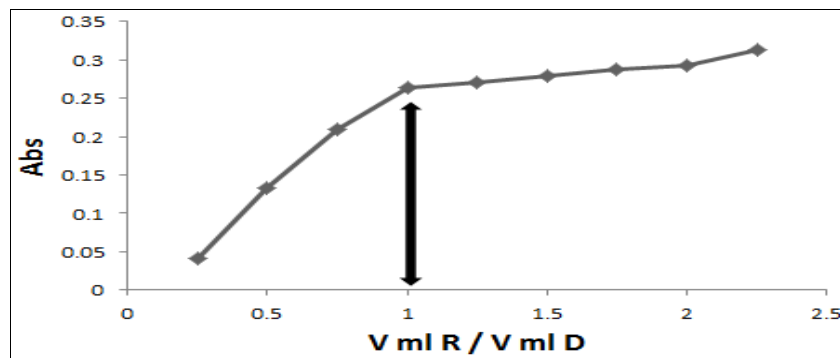


شكل (5) طبيعة الناتج الملون طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب)

جدول (16) طريقة النسب المولية

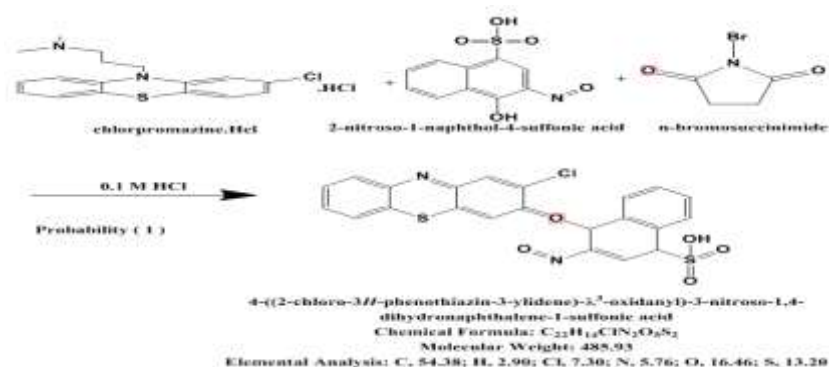
No.	V ml D	V ml R	V ml R / V ml D	Abs.
1	2	0.5	0.25	0.041
2	2	1	0.5	0.133
3	2	1.5	0.75	0.209
4	2	2	1	0.264
5	2	2.5	1.25	0.271
6	2	3	1.5	0.279
7	2	3.5	1.75	0.288
8	2	4	2	0.293
9	2	4.5	2.25	0.313

أما في طريقة النسب المولية فقد تم تثبيت حجم العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين (1×10^{-4} M)، حيث تم إضافة حجم 2 ml من العقار الى 9 قناني حجمية سعة 25 ml، وأضيف إليها أحجاماً مختلفة من محلول الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك (M) (1×10^{-4}) تتراوح بين 0.5 – 4.5 ml في كل قنينة حجمية، وبعدها تم اكمال الاضافات حسب الظروف المثلى، ومن ثم تمّ قياس امتصاص المحلول مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 470 nm، إذ تبين ان طريقة النسب المولية تتفق مع طريقة جوب بان نسبة الارتباط هي 1 : 1، كما في الجدول (16) والشكل (6):

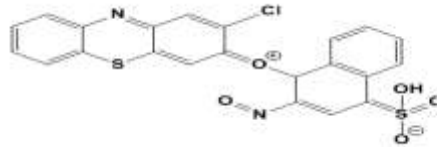


شكل (6) طبيعة الناتج الملون طريقة النسب المولية

مما تقدم يمكننا اقتراح معادلة التفاعل بالشكل الاتي [32] :



Probability (2)



4-((2-chloro-3H-phenothiazin-3-ylidene)-2,3-oxidanyl)-3-nitroso-1,4-

dihydronaphthalene-1-sulfonic acid

Chemical Formula: $C_{22}H_{13}ClN_3O_5S_2$

Molecular Weight: 484.93

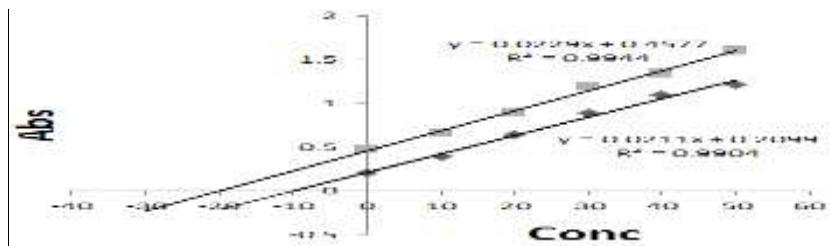
Elemental Analysis: C, 54.49; H, 2.70; Cl, 7.31; N, 5.78; O, 16.50; S, 13.22

(0.5 مل) اللذين يمثلان تركيز (10 – 20 مايكروغرام/مل) على التوالي من محلول المستحضر الصيدلاني، وإضافتها الى سلسلة من ست قناني حجمية سعة 25 ml، وتم إضافة أحجام متزايدة (0.5 – 2.5 مل) من المحلول القياسي النقي للعقار هيدروكلوريد كلوربرومازين التي تمثل تراكيز (10 – 50 مايكروغرام/مل) على التوالي، مع ترك إحدى القناني الحجمية بدون إضافة، وعوملت المحاليل بالخطوات المتبعة نفسها عند تحضير منحنى المعايرة وتم قياس الامتصاص للمحاليل بأخذ ست قراءات لكل تركيز مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 470 نانومتر، والنتائج كما في الجدول (18) والشكل (7):

جدول (18) نتائج طريقة الإضافات القياسية

Conc. Present µg/ml	Conc. measured µg/ml	RE%	Recovery %
10	9.9478	- 0.522	99.478
20	19.9868	- 0.066	99.934

الجدول يبين أن طريقة الإضافات القياسية تتفق مع الطريقة المباشرة وضمن مدى الخطأ المسموح به مما يدل على أن نتائج الطريقة مرضية.



شكل (7) طريقة الاضافات القياسية

مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الأخرى: تم مقارنة الطريقة، وكما في الجدول (19):

التطبيقات: امكن استخدام الطريقة المقترحة وتطبيقها على المستحضر الصيدلاني Chlorpromazine Tablets BP 100 mg اقراص دوائية من انتاج شركة (Coral Laboratories Ltd. INDIA) الحاوي على العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين، إذ تم تطبيق كل من:

الطريقة المباشرة: لتطبيق الطريقة المباشرة، النتائج كما في الجدول (17):

جدول (17) الطريقة المباشرة

Conc. Present µg/ml	Conc. Measured µg/ml	RSD %	RE %	Recovery %
20	19.6	3.899	- 2	98
60	60.1	1.817	0.2	100.2
100	99.8	1.233	- 0.2	99.8

يبين الجدول (17) نجاح الطريقة المقترحة لتقدير العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين في المستحضر الصيدلاني.

طريقة الإضافات القياسية: تم تطبيق طريقة الإضافات القياسية لمعرفة كفاءة الطريقة المقترحة لتقدير العقار هيدروكلوريد كلوربرومازين في المستحضر الصيدلاني Chlorpromazine Tablets BP 100 mg بشكل اقراص دوائية، إذ تم أخذ حجمين ثابتين هما 1 –

جدول (19) مقارنة الطريقة المقترحة

No.	Analytical Parameter	Present Method	Literature method [33]	Literature method [34]
1	Reaction	Oxidative coupling	Oxidative coupling	Oxidative coupling
2	Reagent	2-Nitroso-1-Naphthol-4-Sulfonic Acid	3-methyl-2-benzothiazoline hydrazone hydrochloride	P-Bromoaniline
3	Oxidant	N-Bromosuccinimide	Ammonium ceric nitrate	Ammonium ceric sulfate
4	Solvent	Water	Water	Water
5	Color of the dye	Brown	Blue-Green	Violet
6	Beer's Law Range $\mu\text{g.ml}^{-1}$	10 – 60	2-25	2.5-30
7	Molar Absorptivity ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	9310.43	8170	6573
8	Sandel Index $\mu\text{g/cm}^2$	0.0382	—	—
9	pH	3.0	—	1.8
10	Temperature $^{\circ}\text{C}$	15 – 25	25	25
11	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	470	690	553
12	L.O.D $\mu\text{g/ml}$	7.38×10^{-7}	0.0589	0.1361
13	Nature of the dye	1:1	1:1	1:1
14	Pharmaceutical Preparation	Tablet	Tablet	Tablet
15	R^2	0.9927	0.9950	0.9982
16	Slope	0.0262	—	—
17	Stability (min)	120	—	60
19	Media	0.1 M HCl	HCl	H_2SO_4

مئوية ، وكان الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 470 nm ، ويتبع قانون بير في مدى تركيز 10 – 60 مايكروغرام/مل، وقيمة الامتصاصية المولارية 9310.43 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹، وقيمة دلالة ساندل له 0.0382 مايكرو غرام / سم²، وقيمة الانحراف القياسي النسبي لا تتجاوز RSD = 2.8912 % ، والخطأ النسبي لا تتجاوز RE = 2.294 % ، وقيمة حد الكشف 7.38×10^{-7} مايكرو غرام / مل، وقيمة معامل الارتباط R=0.9963 .

الاستنتاجات

تم تطوير طريقة طيفية جديدة وسهلة واقتصادية لتقدير عقار هيدروكلوريد كلوربرومازين في مستحضره الصيدلاني Chlorpromazine Tablets BP 100 mg بشكل اقراص دوائية . يتفاعل الاقتران التأكسدي العضوي مع الكاشف 2-نايتروزو-1-نفثول-4-حامض السلفونيك والعامل المؤكسد N-بروموسكسينيميد والوسط الحامض HCl . لون الناتج بني ذائب في الماء وعند pH= 3.0 . ومستقر لمدة 120 دقيقة في مدى درجة حرارة 15 – 25 درجة

المصادر

- [1] The Merck Index. 12th Copyright by Merck Co., Inc. Whiteho, (2000), CD Rom.
- [2] British pharmacopeia. The Requirements Of the 5th edn. of the European pharmacopeia, (2005), CD-Rom.
- [3] Ross, J. and Tarazi, I. (2006). Pharmacotherapy of Psychosis and Marin. 11th edn., New York:978-981
- [4] Applphysial, J. (1981). Appl.phys.Lett. , **50** (3): 509-512.
- [5] Martindale(1982). The extra Pharmacopoeia. 28th edn., Britain: Pharmaceutical Society of Great Britain : 1509-1615
- [6] Dikran, S.B.; Mohammed, A.K. and Hammodi, A.S. (2015). Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine – HCl Using Potassium Permanganate. *Ibn Al-Haitham J. for Pure & Appl. Sci.*, **28** (1) : 100-112.
- [7] Ahmed, A.K. ; Baker, M.H. and Hussein, N.A.(2017). Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine HCl by Oxidative Coupling Method in Pharmaceutical formulations. *Tikrit Journal of Pure Science*, **22** (6): 65-71.
- [8] Hamzah, M.J. ; Saeed, A.M. (2013). New Chromogenic Reagent for the Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine HCl in aqueous Solution and Pharmaceytical Formulations. *Int. J. Pharm. Sci.*, **5** (3): 606-611.
- [9] Al-Rufaie, M.M. (2013). Spectrophotometric Determination of chlorpromazine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations by Using Oxidative coupling reaction. *Iraqi National Journal of Chemistry*, **51**: 338-347.
- [10] Jabbar, H.S. and Faizullah A.T. (2015). Flow Injection Analysis with Chemiluminescence detection for Determination of Two Phenothiazines.

- International Journal of Pharma Sciences and Research*, **6** (3): 474-481. [11] AL-Ayash, A.S.; Jasim, F. and Alwan, W. (2009). Spectrophotometric determination of Chlorpromazine Hydrochloride in Pharmaceutical preparations. *National Journal of Chemistry*, **33**: 42-53.
- [12] Humeidy, I.T. (2016). Spectrophotometric determination of Chlorpromazine Hydrochloride by oxidative coupling reaction with P-Bromo aniline using Ammonium Ceric Sulphate Dihydrate. *Kirkuk University Journal /Scientific Studies*, **11** (1): 1-19.
- [13] Al Shatti, L.A. (2014). Method Development and Validation of Assay of Chlorpromazine Hydrochloride Tablet Formulation Using Ultra Violet Visible Spectrophotometry. *J Anal Bioanal Tech*, **5** (2):1000186.
- [14] رجاء، س. ا. (2009). التقدير الطيفي للكلوربرومازين في مستحضرات صيدلانية باستخدام تفاعلات الاكسدة . رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 8-28.
- [15] صالح، ر. ح. (2011) . التقدير الطيفي للكلوربرومازين و الاموكسيلين في مستحضرات صيدلانية باستخدام تفاعلات الاكسدة . رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 16-42.
- [16] انور، س. م. (2016). التقدير الطيفي للكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التأكسدي. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 46-65.
- [17] Dhabab, J.M. (2011). Simultaneous Determination of Chlorpromazine and Trifluoperazine in Pharmaceutical Preparations Using High Performance Liquid Chromatography. *AlMustansiriya J. Sci.*, **22** (2): 123-128
- [18] Shettl, P. and Venkatachalam, A. (2010). Stability Indicating HPLC Method for Simultaneous Quantification of Trihexyphenidyl Hydrochloride, Trifluoperazine Hydrochloride and Chlorpromazine Hydrochloride from Tablet Formulation. *E-Journal of Chemistry*, **1**: 299-313.
- [19] Zhang, G.; Michael, G. and Alvin, V. (2007). *J. Chromatogr. B*, **1** (2): 68-76.
- [20] Jihad, R. M.; Al-Hitti, I. K. and Hayder, A. J. (2015). Potentiometric Sensor for Determination of Chlorpromazine Hydrochloride in Tablets and Urine. *Kurdistan Academics Journal part – A* -, **11** (1): 7-14.
- [21] عيدون، ف. م. (2008). طريقة مطورة لتقدير عقاري هيدروكلوريد البايروودوكسين واللايسينوبريل ببناء اقطاب بوليمرية انتقائية غشائية وبالطرائق الطيفية. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 64 - 103.
- [22] محمد، ف. ج. (1989). التحليل الكيميائي بمطيافية الامتصاص الذري. الجزء الاول ، بغداد: دار الكتب : 41.
- [23] علي، ع. ص. ع. (2013). تقدير عقاري السالبيوتامول والايرونيازايد بطرائق التحليل الطيفية، HPLC، ISE. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 78.
- [24] حسن، ا. ش. م. (2007). تقدير عقاري ايزونيازايد وكبرينات الكلوروكوين باستخدام اقطاب انتقائية غشائية مصنعة وطريقة تكوين المزدوج الايوني مع $[Pd \ I_4]^{-2}$. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 88.
- [25] عباس، ع. م. ي. (2008). بناء اقطاب انتقائية غشائية لعقاري هيدروكلوريد السبروفلوكساسين وهيدروكلوريد الميتوفورمين وتقديرهما بالطريقة الجهدية وتطوير طريقة طيفية لتقدير هيدروكلوريد السبروفلوكساسين وتقنية HPLC لتقدير هيدروكلوريد الميتوفورمين . رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق .
- [26] خضر، ي. م. (2015). التقدير الطيفي لدايكوفيناك الصوديوم والثيامين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التأكسدي. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 33.
- [27] حامد، ر. ع. (2015). التقدير الطيفي لحامض الميفيناميك والميتوكلوبرامايد والنتراسايكلين في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التأكسدي. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 53.
- [28] ابراهيم، ا. م. (2014) . تقدير السلفاميتوكسازول والسلفاسيتاميد الصوديوم طيفيا بتفاعل الاقتران التأكسدي . رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 53.
- [29] سليم، ا. ذ. (2010). تقدير النيكلوستاميد بالطرائق الطيفية وكروماتوغرافيا السائل عالي الاداء-تطبيقات في مستحضرات صيدلانية وبطريقة . رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق ، 32.
- [30] محمد، س. ا. م. (2007) . بناء اقطاب انتقائية غشائية لعقاري ثلاثي برولين هيدروكلوريد والنيكوتين اميد وتقديرهما بالطريقة الجهدية وبطريقة الامتصاص الجزيئي . رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق .
- [31] محمود، ص. ش. (2012) . التقدير الطيفي للايزونيازايد والسلفاميتوكسازول والسلفاسيتاميد صوديوم والسلفادايازين بتكوين قواعد شف. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 52.
- [32] عباس، ه. ر. (2010). طرائق تحليلية جهدية وطيفية جديدة لتقدير هيدروكلوريد الكلوربرومازين وهيدروكلوريد الميبيفرين وفي مستحضراتها الصيدلانية. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 45-58 .
- [33] انور، س. م. (2016) . التقدير الطيفي للكلوربرومازين في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التأكسدي. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، تكريت، العراق ، 46-65.
- [34] Humeidy, I.T. (2016). Spectrophotometric determination of Chlorpromazine Hydrochloride by oxidative coupling reaction with P-Bromo aniline using Ammonium Ceric Sulphate Dihydrate. *Kirkuk University Journal /Scientific Studies*, **11** (1): 1-19.

Spectrophotometric Determination of Chlorpromazine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations by Oxidative Coupling Reaction

Marwan Thaer Jalal , Mohsin Hamza Bakir

Department of chemistry, College of Education for Women, Tikrit University , Tikrit , Iraq

Abstract

A simple, rapid and sensitive spectrophotometric method for the determination of trace amounts of chlorpromazine hydrochloride in aqueous solution is described . The method is based on the oxidative coupling reaction of chlorpromazine hydrochloride with 2-nitroso-1-naphthol-4-sulfonic acid reagent in the presence of N-Bromosuccinimide in acidic medium pH=3.0. to form an intense brown color product water soluble which then was stable for 120 minutes and exhibited a maximum absorbance at 470 nm . Beer's law was obeyed over the concentration ranges of 10– 60 µg/ml, With a molar absorptivity of $9310.43 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, Sandal index value of 0.0382 µg/cm^2 , RSD%= 2.8912, RE% = 2.294, the limit of detection is $7.38 \times 10^{-7} \text{ µg/ml}$, R=0.9963. This method has been applied successfully for the determination of chlorpromazine hydrochloride in pharmaceutical preparation.