الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

التقدير الطيفي للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التاكسدي وباستخدام كاشف 4- امينو حامض البنزويك

اقبال سلمان محمد[1] ، عامر فاضل داود[2] ، محمود كريم ابراهيم[2]

[1]كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة ديالى ، ديالى ، العراق

[2]كلية العلوم ، جامعة ديالى ، ديالى ، العراق

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية: التقدير الطيفي، الاقتران التاكسدي، الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد، 4- امينو حامض البنزويك

الاسم: اقبال سلمان محمد

البريد الاليكتروني:

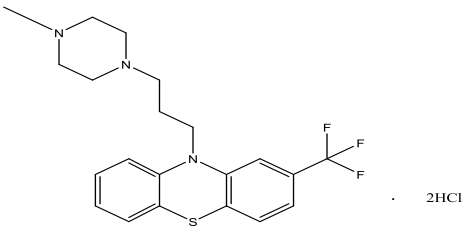
رقم الهاتف:

الملخص

طورت طريقة طيفية لتقدير عقار الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بواسطة تفاعل الاقتران التاكسدي مع الكاشف 4- امينو حامض البنزويك بوجود العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيريكية في وسط حامضي لتكوين ناتج لونه بنفسجي ذائب في الماء الذي اظهر اعلى امتصاص عند الطول الموجي 550 نانوميتر، اطاعت الطريقة قانون بير في مدى من التراكيز (5-50) مايكروغرام/مل وقد بلغت الامتصاصية المولارية 10.37×10^{3} لتر.مول$^{-1}$سم$^{-1}$ وحدالكشف0.72 ملغم/مل ومعامل ارتباط 0.9982 وحساسية ساندل 0.046 مايكروغرام. سم$^{-2}$ والانحراف القياسي النسبي لايتعدى 2% ومعدل الاسترجاعية100.07% وقد تم اجراء معالجة احصائية للنتائج باستخدام اختباري t وf عند حدوح ثقة 95% وذلك بمقارنتها بنتائج الطريقة القياسية، وتبين عدم وجود فروق جوهرية بين الطريقتين وبهذا تكون الطريقة صالحة للتطبيق على المستحضرات الدوائية.

المقدمة

ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد/ هو احد مشتقات الفينوثيازين التي تستخدم على نطاق واسع كأدوية في علاج الصدمات النفسية [1]، علاج الصرع[2]، إمراض المعدة، الأمعاء، الكبد ،وصداع الشقيقة [3]، مضاد للحساسية [4]، علاج الكزاز ومضادات مستقبلات الدوبامين [5]، مجموعة الفينوثيازلين لديها أربعة وستون مشتق. جميعها تتشارك بكونها تحتوي على حلقات غير متجانسة وان هذه الحلقات لها ذرة كبريت وذرة نتروجين، ومن أهم هذه المشتقات هو ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد[6] والذي يحتوي على مضادات الذهان، ويكون شكل الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد مسحوق ابيض بلوري اصفر شاحب، عديم الرائحة، قابل لذوبان بحرية في الماء وكذلك الكلوروفورم، غير قابل لذوبان في الايثر والبنزين، له درجة انصهار بين 240 – 243 درجة مئوية و يتفكك عند تعرضه للضوء أو الهواء والصيغة التركيبية كما مبين ادناه [8,7]:-



هناك طرائق عديدة في الادبيات لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد ومنها الطرائق الطيفية التي تعد من اهم هذه الطرق اذ تم تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد [9] من خلال تفاعل الاقتران التأكسدي للدواء مع 10,1- فنبل انثيرولين وسيانيد البوتاسيوم الحديديكي الذي يظهر أقصى امتصاص عند 520 نانوميتر. قدر ترايفلوبيرازين[10] بطريقتين طيفيتين تعتمد الطريقتان على تفاعلات انتقال الشحنة مع 2،4،6 ثلاثي نيتروفينول. كما قدر ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد [11] في المستحضرات الصيدلانية عن طريق تفاعل الاقتران التأكسدي مع الكاشف حامض السلفانيليك وبوجود سلفات الأمونيوم كعامل مؤكسد الذي ينتج مركبًا بنفسجي اللون يعطي أقصى امتصاص عند 545 نانوميتر. قدر الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد[12] في المستحضرات الصيدلانية بتفاعل الازدواج التاكسدي مع بارا كلوروانيلين بوجود أيون

السيريوم كعامل مؤكسد، يعطي ناتج ملون يعطي اعظم امتصاص عند طول موجي 570 نانوميتر. تم تقدير كل من الكلورديازيبوكسيد وترايفلوبيرازين هيدروكلوريد[13] في الحبوب بوقت واحد باستخدام كروموتوغرافيا السائل عالي الاداء ذات الطور المعكوس.تم تقدير الترايفلوربيرازين[14] باستخدام كروموتوغرافية السائل عالي الاداء بوجود منتجات التحلل الضوئي وتم الكشف بواسطة الاشعة فوق البنفسجية عند طول موجي (254 نانوميتر). كما قدر[15] العقار باستخدام الاكسدة الكهروكيميائية في محلول برتون–روبنسون المنظم ذو درجة الحموضة6 عند قطب الماس المشبع بالبورون.كما قدر [16] العقار بواسطة مطيافية الامتصاص الذري اللهبي كما قدر العقار[17] بتقنية البريق الكيميائي– الحقن الجرياني.الطريقة تعتمد على استخدام كاشف اللومينول مع ايون الكوبالت كمحفز وبيروكسيد الهيدروجين كعامل مؤكسد.

الاجهزة المستخدمة

جميع القياسات تمت باستخدام جهاز الاشعة المرئية– الفوق البنفسجية من نوع Shimadzu UV-1700 ،وجهاز الدالة الحامضية WTW ،وميزان حساس Kernacj/Germany, ACS ،وحمام مائي-11 BS

محاليل المواد والكواشف الكيميائية:

- **محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد القياسي 1000مايكرو غرام . مل$^{-1}$ (2.08×10^{-3} مولاري)**

حضر هذا المحلول بإذابة (0.1) غرام في الماء مع التحريك قليلا ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجميه سعة 100 مل.

- **محلول 4– امينو حامض البنزويك (1×10^{-2} مولاري)**

حضر هذا المحلول بإذابة (0.137) غرام من 4– امينو حامض البنزويك في الماء في قنينة حجميه سعة (100) مل وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول 2– امينو بنزو ثايوزول (1×10^{-2} مولاري)**

تم تحضير هذا المحلول بإذابة 0.150 غرام من 2– امينو بنزوثايوزول في 5 مل ايثانول ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجميه سعة 100 مل.

- **محلول 2– امينو بيردين (1×10^{-2} مولاري)**

تم تحضير هذا المحلول بإذابة 0.094 غرام من 2– امينو بيردين في كمية قليلة من الماء في قنينة حجميه سعة 100 مل ويكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيرياكية بتركيز (5×10^{-3} مولاري)**

حضر هذا المحلول بإذابة 0.274 غرام من نترات السيريك الامونياكي بالماء المقطر في قنينة حجميه سع 100 مل ويكمل الحجم بالماء إلى حد العلامة.

- **محلول العامل المؤكسد بيرودات الصوديوم بتركيز (5×10^{-3} مولاري)**

تم تحضير هذا المحلول بإذابة 0.1070 غرام من بيرودات الصوديوم بالماء في قنينة حجميه سعة 100 مل ويكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول العامل المؤكسد N– بروموسكسينيميد (5×10^{-3} مولاري).**

تم تحضير هذا المحلول عن طريق إذابة 0.088 غرام من العامل المؤكسد N– بروموسكسينيميد ب (2.5) مل أسيتون ويكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجميه سعة 100 مل ويجب أن تكون القنينة معتمة لمنع أكسدته.

- **محلول حامض الخليك بتركيز (1 مولاري)**

حضر هذا المحلول بسحب 6.5 مل من حامض الخليك في قنينة حجميه سعة 100 مل و أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول حامض الهيدروكلوريك (1 مولاري)**

حضر هذا المحلول بسحب 8.5 مل من حامض الهيدروكلوريك المركز و وضعه في قنينة حجميه سعة 100 مل و أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة .

- **محلول حامض الكبريتيك (1 مولاري)**

حضر هذا المحلول بسحب 5.5 مل من حامض الكبريتيك المركز و وضعه في قنينة حجميه سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول حامض النتريك (1مولاري)**

حضر هذا المحلول بسحب 6.6 مل من حامض النتريك المركز و وضعه في قنينة حجميه سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول حامض الفسفوريك (1 مولاري)**

حضر هذا المحلول بسحب 8.1 مل من حامض الفسفوريك المركز ووضعه في قنينة حجميه سعة 100 مل و أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة.

- **محلول أقراص الدواء (5 ملغرام) بتركيز 500 مايكرو غرام . مل$^{-1}$:–**

إن المستحضر الصيدلاني الحاوي على ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد موجود بشكل أقراص من إنتاج شركة القاهرة – مصر (ستلاسيل 5 ملغ) يحتوي كل قرص على 5 ملغرام من ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد . وتم تحضير هذا المحلول بوزن 20 قرص سوية من ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد (معدل وزن القرص 0.37888 غرام). تم سحق ال 20 قرص سوية بشكل جيد وتم اخذ 3.7882 غرام من هذا المسحوق وتم إذابته بمزيج من الماء ليعطي محلول بتركيز 500 مايكرو غرام. مل$^{-1}$. رشح المحلول وغسل الراسب عدة مرات بالماء وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجميه سعة 100مل. وبعدها تم التخفيف لكي نحضر المحلول 500 مايكرو غرام. مل$^{-1}$.

النتائج والمناقشة

مبدا الطريقة

الطريقة تعتمد على اقتران ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بالكاشف 4- امينو حامض البنزويك بوجود العامل المؤكسد نترات السيريك الامونياكية في وسط حامضي إذ تكون محلول لونه بنفسجي يعطي أعلى امتصاص عند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري.

الأختبارات الأولية

تمت دراسة عوامل مختلفة مؤثرة على الامتصاص مبينة أدناه بعد إجراء الاختبار الأولية للعقار باستخدام (2) مل من محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بتركيز 200 مايكرو غرام. مل$^{-1}$ في حجم نهائي مقداره 10 ملوبتركيز نهائي 40 مايكروغرام. مل$^{-1}$. إذ تم قياس الامتصاص للمحاليل عند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري.

اختيار أفضل عامل اقتران:

استخدمت عدد من الكواشف الكيميائية التي يمكن أن تصلح تكون عوامل اقتران بحجم (1) مل وبتركيز (1 × 10^{-2}) مولاري ، بعد ذلك تم إضافة (1) مل من العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيريكية بتركيز (5×10^{-3}) مولاري . بعدها تم إضافة (2) مل من محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بتركيز 200 مايكرو غرام . مل $^{-1}$. ثم أضيف (1) مل من حامض الهيدروكلورك بتركيز (1) مولاري تركت المحاليل من (10 – 15) دقيقة في قناني حجميه سعة 10 مل وخففت بالماء المقطر إلى حد العلامة وبعد ذلك تم قياس الامتصاص لكل نموذج مقابل المحلول الصوري في مدى من الطول ألموجي بين 200– 800 نانوميتر حصلنا على النتائج المبينة في الجدول (1) أدناه وتبين أن 4- امينو حامض البنزويك هو أفضل عامل اقتران لأنه أعطى أعلى امتصاصية للناتج المتكون عند 550 نانوميتر.

جدول (1) اختيار أفضل عامل اقتران

Reagent 1×10^{-2} M	Variable	Absorbance	λ_{max} (nm)	λ_{max} (nm)Δ	Ɛ(L.mol^{-1}.cm^{-1})
4-aminobenzoic acid	B	1.598	279	271	5 × 10^{3}085.
	S	0.423	550		
2-Aminobenzothiazole	B	3.073	321	179	2.906× 10^{3}
	S	0.242	500		
2-Aminopyridine	B	2.013	350	110	1.909 × 10^{3}
	S	0.159	460		
4-Aminophenol	B	.....	.....	.....	.....

$\Delta\lambda_{max} = \lambda_{max}$ (S) – λ_{max} (B)

S = Sample Vs. Blank , B = Blank Vs. water

تاثير نوع العامل المؤكسد

تم استخدام ثلاثة عوامل مؤكسدة و بتركيز (5×10^{-3}) مولاري لكل منها وبحجم (1) مل ، حيث تم إضافتها إلى (1) مل من 4- امينو حامض البنزويك بتركيز (1×10^{-2}) مولاري. بعدها تم إضافة ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بحجم (2) مل وبتركيز 200 مايكرو غرام .مل$^{-1}$. ثم أضيف حامض الهيدروكلوريك بتركيز (1) مولاري في قنينة حجميه سعة 10 مل بعد مرور فترة زمنية تتراوح من (10 – 15) دقيقة تم أكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر ، بعدها قمنا بقياس طيف الامتصاص لكل نموذج مقابل محلوله الصوري في مدى من الطول ألموجي 200– 800 نانوميتر وقد وجد إن أفضل عامل مؤكسد هو نترات السيريك الامونياكي و تم استخدامه في التجارب اللاحقة، كما موضح في الجدول (2).

جدول (2) تأثير نوع العامل المؤكسد في الامتصاص

Oxidizing agent 5×10^{-3}M	Absorbance	λ_{max} (nm)	Ɛ (L.mol^{-1}.cm^{-1})
Ceric ammonium nitrate	0.423	550	5 × 10^{3}085.
Sodium metaperiodate	0.134	502	1.609 × 10^{3}
N-Bromosuccinimide	0.083	460	0.996 × 10^{3}

تأثير كمية الكاشف

تمت دراسة تأثير كمية الكاشف المستخدم من خلال إضافة أحجام متزايدة (0.25 – 2) مل من 4- امينو حامض البنزويك، ثم تم إضافة (1) مل من العامل المؤكسد نترات السيريك الامونياكي بتركيز (5 × 10^{-3}) مايكروغرام/مل في سلسلة قناني حجميه سعة 10 مل. بعدها تم إضافة ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بحجم (2) مل وتركيز 200 مايكرو غرام. مل$^{-1}$. ثم تم إضافة (1) مل من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 مولاري تركت المحاليل لمدة 10 دقائق تقريبا، بعدها تم أكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة. وبعد ذلك تم قياس الامتصاص للمحاليل عند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري وكما موضح في الجدول (3) أدناه

جدول (3) تأثير كمية الكاشف

Amount(ml) 4-aminobenzioc acid 1×10^{-2}M	Absorbance
0.25	0.231
0.5	0.318
0.75	0.416
1	0.475
1.25	0.559
1.5	0.536
1.75	0.472
2	0.401

من خلال النتائج الموضحة في الجدول (3) أعلاه تبين لنا إن أفضل حجم للكاشف هو 1.25 مل لأنه أعطى أعلى امتصاصية . وتم الاعتماد عليه في التجارب اللاحقة

تأثير كمية العامل المؤكسد

تم دراسة تأثير كمية العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيرياكية على الامتصاص عن طريق إضافة أحجام متزايدة من (0.5– 2.5) مل بتركيز (5×10^{-3}) مولاري إلى (1.25) مل من الكاشف 4– امينو حامض البنزويك وبتركيز (1×10^{-2}) مولاري ، ثم تم تكملة الاضافات كما في الفقرة السابقة وتم الحصول على النتائج المبينة في الجدول (4) أدناه.

جدول (4) تأثير حجم العامل المؤكسد

Amount of Ceric ammonium nitrate (1×10^{-3}) M	Absorbance
0.5	0.347
0.75	0.420
1	0.551
1.10	0.448
1.5	0.380
1.75	0.321
2	0.292
2.25	0.321
2.5	0.298

نلاحظ من النتائج الموضحة في الجدول أعلاه (4) إن الحجم (1) مل هو أفضل حجم للعامل المؤكسد نترات السيريك الامونياكية لأنه أعطى أعلى امتصاصية.

تأثير الدالة الحامضية

تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية على الامتصاص عن طريق استخدام خمس حوامض بتركيز (1) مولاري و بإحجام (1) مل حيث يتم إضافتها الى المواد كما في الفقرة السابقة وتم الحصول على النتائج المبينة في الجدول (5) أدناه.

جدول أ – (5) اختيار أفضل حامض

Acid Solution used (1M)	حامض الخليك CH_3COOH	حامض الهيدروكلوريك HCl	حامض الفسفوريك H_3PO_4	حامض النتريك HNO_3	حامض الكبريتيك H_2SO_4
Absorbance	……..	0.549	0.632	0.771	0.899

من خلال الجدول أ – (5) أعلاه نلاحظ أن أفضل حامض هو حامض الكبريتيك لأنه أعطى أعلى امتصاص وبذلك تم استخدامه بالتجارب اللاحقة. بعدها تم استخدام أحجام مختلفة بين (0.5 – 3.5) مل من حامض الكبريتيك. حيث تم الإضافات وحسب الفقرة السابقة والنتائج مبينة في الجدول ب (5) أدناه.

جدول ب – (5) تأثير حجم حامض الكبريتيك على الامتصاص

Amount(ml) H_2SO_4 (1M)	**Absorbance**
0.5	0.851
1	0.878
1.5	0.912
2	0.935
2.5	0.909
3	0.872
3.5	0.851

يتبين لنا من خلال الجدول أعلاه (5) أن حامض الكبريتيك H_2SO_4 الذي يكون بتركيز 1 مولاري وحجم (2) مل يعطي أعلى امتصاصية وتم الاعتماد عليه بالتجارب اللاحقة . وكانت الدالة الحامضية عند ذلك الحجم 1.28 .

تأثير زمن الأكسدة

تمت دراسة الزمن اللازم لأكسدة الكاشف بواسطة نترات الامونيوم السيرياكية، حيث تم وضع (1.25) مل من الكاشف 4– امينو حامض البنزويك و أضيف له (1) مل من العامل المؤكسد نترات السيريك الامونياكية في سلسلة من القناني ألحجميه ذات سعة 10 مل. ثم تم إضافة ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بحجم (2) مل وبتركيز 200 مايكرو غرام . مل$^{-1}$ ، بعدها تم إضافة حامض الكبريتيك بتركيز (1) مولاري وبحجم (2) مل. ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة بعد فترات زمنية مختلفة كما مبينة في الجدول (6) وتم قياس الامتصاص عند طول موجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري وتم الحصول على النتائج المبينة في الجدول (6) أدناه

جدول (6) تأثير زمن الأكسدة

Time Minutes	5	10	15	20	25	30	40	50	55
Absorbance	0.917	0.940	0.954	0.922	0.889	0.839	0.821	0.799	0.781

يتبين من الجدول (6) أعلاه أن الزمن ألازم لإتمام عملية الأكسدة هو من (10 – 20) دقيقة وقد تم الاعتماد على المدة الزمنية 15 دقيقة في التجارب ألاحقة لأنه أعطى أعلى امتصاص.

تأثير تسلسل الإضافة

بما أن لتسلسل إضافة المواد المستخدمة في التقدير أهمية كبيرة على امتصاص المركب الناتج لذلك تم استخدام تسلسلات مختلفة وباستخدام

نفس الإحجام والتراكيز للمواد المستخدمة والتي تم التوصل إليها في الاختبارات السابقة. بعدها يتم التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة ويتم قياس امتصاص المحاليل عند الطول ألموجي 550 نانوميتر. وان التسلسلات موضحة في الجدول (7) ونلاحظ أن الترتيب (3) يعطي أعلى امتصاص لذلك تم استخدامه في التجارب ألاحقة. إما بالنسبة لتسلسل (6) نلاحظ أن الحامض يمنع الأكسدة للكاشف لذلك تكون الامتصاصية قليلة. إما في التسلسلات البقية أي تسلسل (1,2,4,5) تعطي امتصاصية جيدة لكن اخترنا التسلسل الأفضل والذي أعطى أعلى امتصاص كما ذكر أعلاه ومبين في الجدول أدناه.

جدول (7) تأثير تسلسل الإضافة

No	Order of additions	Absorbance
1	D +R +O+A	0.915
2	D+O+R+A	0.897
3	R+O+D+A	0.955
4	D+A+R+O	0.878
5	R+O+A+D	0.917
6	O+D+A+R	0.540

4- Amino benzoic acid "R"
Trifluoperazine Hydrochloride "D"
Ceric(IV) ammonium nitrate"O"
H_2SO_4"A"

تأثير درجة الحرارة

قد تم دراسة تأثير درجة الحرارة لأهميتها و تأثيرها الكبير على امتصاص الناتج المتكون وحسب الظروف العمل المثلى في الاختبارات السابقة وباستخدام جهاز الحمام المائي للحصول على درجات حرارة تتراوح من (5 – 50) °م ثم تم قياس الامتصاص عند الطول موجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري و النتائج مبينة في الجدول (8) أدناه.

الجدول (8) تأثير درجة الحرارة

Temperature (C^{O})	Absorbance of 10 µg/ml of Trifluoperazine Hydrochloride
5	0.812
10	0.841
15	0.883
20	0.915
25	0.951
30	0.932
35	0.875
40	0.835
45	0.825
50	0.808

نلاحظ من الجدول أعلاه (8) أن درجة الحرارة المثلى هي (20– 30) °م. وتم الاعتماد على درجة حرارة 25 في التجارب اللاحقة لأنها أعطت أعلى امتصاص.

استقرارية الناتج المتكون

تم دراسة استقرارية الناتج المتكون وإثباتها عن طريق تتبع قيم الامتصاص لمحلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد ذو التركيز 200 مايكرو غرام . مل$^{-1}$ و بإحجام مختلفة (1 و 2 و 2.5) مل حيث قمنا بإضافة (1.25) مل من 4– امينو حامض البنزويك ذو التركيز (1×10^{-2}) مولاري إلى (1) مل من نترات الامونيوم السيرياكية بتركيز (5×10^{-3})، بعدها يتم ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد ذو التركيز 200 مايكرو غرام. مل$^{-1}$ وبالإحجام المذكورة أعلاه بعدها يتم إضافة وبحجم (2) مل من حامض الكبريتيك بتركيز (1) مولاري في قناني حجميه سعة 10 مل ثم يكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة بعدها يتم قياس الامتصاص للمحاليل بعد فترة زمنية مختلفة (5 –60) دقيقةوعند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري والجدول أدناه (9) يوضح قيم الامتصاص.

جدول (9) استقرارية الناتج المتكون

Time (min)	Absorbance of µg/ml of Trifluoperazine Hydrochloride		
	20	40	50
5	0.553	0.947	1.188
10	0.544	0.938	1.175
15	0.525	0.926	1.159
20	0.503	0.901	1.131
25	0.486	0.897	1.108
30	0.481	0.881	1.091
35	0.462	0.871	1.072
40	0.446	0.857	1.051
50	0.439	0.836	1.016
60	0.433	0.814	0.988
70	0.421	0.812	0.967
75	0.417	0.819	0.948

يتضح لنا من خلال النتائج الموضح في الجدول أعلاه (9) أن المحلول الملون مستقر بعد 15 دقيقة ولمدة 75 دقيقة .

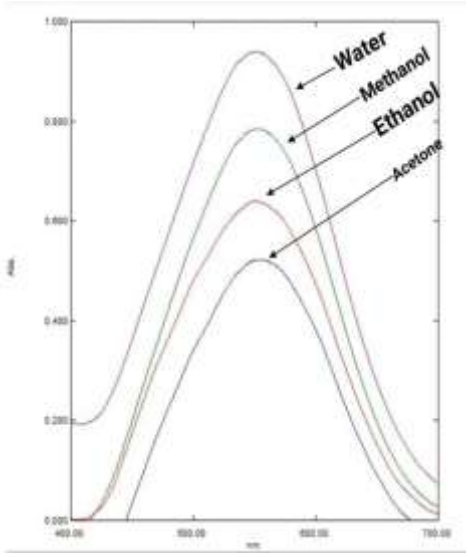
تأثير نوع المذيب المستخدم

لمعرفة تأثير المذيب على الامتصاص تمت اضافة الحجوم و التراكيز لكل المواد المستخدمة في التفاعل وبالطرق المثلى في التجارب السابقة. حيث تم استخدام مذيبات عضوية مختلفة في قناني حجميه سعة 10 مل ويتم قياس طيف الامتصاص للحصول على أعلى شدة امتصاص كما مبين في الجدول (10) أدناه .

جدول (10) تأثير نوع المذيب المستخدم

Solvent	λ_{max} (nm)	Absorbance
Water	550	0.951
Ethanol	551	0.631
Acetone	547	0.522
Methanol	553	0.784

من خلال الشكل (1) أدناه والجدول (10) أعلاه يثبت لنا أن أفضل مذيب هو الماء لأنه يعطي أعلى امتصاص للمحلول الناتج مقارنة بالمذيبات الأخرى لذلك تم الاعتماد عليه بالتجارب اللاحقة لإكمال الحجم.



شكل (1) طيف تأثير المذيب على امتصاص ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد

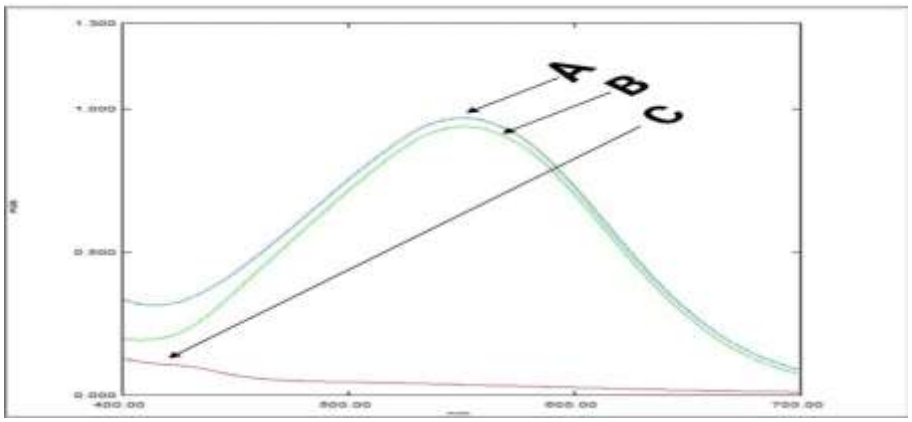
طيف الامتصاص النهائي

من خلال نتائج التجارب السابقة ، تم تلخيص الظروف المثلى لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد مع 4- امينو حامض البنزويك في الجدول (11) أدناه.

جدول (11) ملخص الظروف المثلى لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد

Experimental Conditions	Result
λ_{max} ,nm	550
Volume(ml)of 0.083×10^{-3}Trifluoperazine Hydrochloride	2
Volume(ml)of $(1\times10^{-2}$M) 4- Amino benoicacide	1.25
Volume(ml)of 5×10^{-3}M)" Ceric (IV) ammonium nitrate"	1
Volume (ml) of 1 M H_2SO_4	2
Temperature (c^0)	25
Solvent	Water
Time, (mint)	15

من خلال الشكل (2) ادناه لطيف الامتصاص الناتج يتبين لنا ان الطول الموجي لاعلى امتصاص هو تحت الظروف المثلى لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد حسب ماوجد بالاختبارات الاولية 550 نانوميتر.



شكل (2) طيف الامتصاص النهائي لترايفلوبيرازين هيدروكلوريد مع 4 – امينو حامض البنزويك

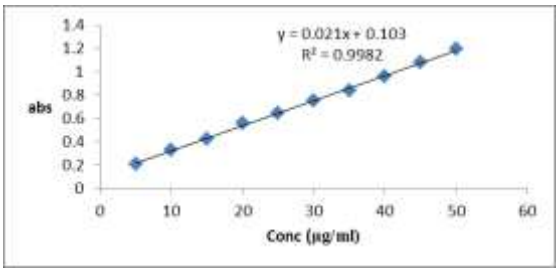
(A) محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد مقابل الماء المقطر

(B) محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد مقابل المحلول الصوري

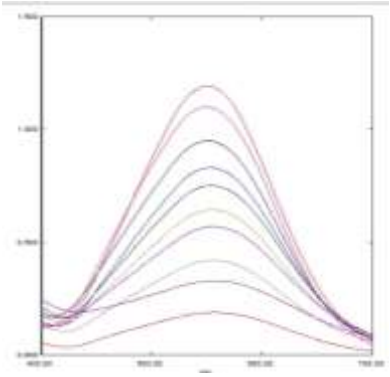
(C) المحلول الصوري مقابل الماء المقطر

طريقة العمل المعتمدة وإعداد منحني المعايرة

بعد تثبيت الظروف المثلى في التجارب السابقة لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد تم تحضير منحني المعايرة القياسي وذلك من خلال إضافة أحجام متزايدة من ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد ذو التركيز 200 مايكرو غرام . مل$^{-1}$. وتم اضافة الإحجام تتراوح بين (0.25 – 2.5) مل إلى سلسلة من القناني ألحجميه ذو سعة 10 مل، التي كانت تحتوي على (الكاشف 4- امينو حامض البنزويك بتركيز (1×10^{-2} مولاري وبحجم (1.25) مل، مضاف له العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيرياكية بحجم (1) مل وبتركيز (5×10^{-3} مولاري). بعد ذلك يتم إضافة حامض الكبريتيك بحجم (2) مل وبتركيز (1) مولاري. تركت المحاليل لمدة 15 دقائق ، بعدها إكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة. ثم تم قياس الامتصاص لجميع المحاليل عند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري. النتائج موضحة في الرسم البياني (3) و شكل أطياف منحني المعايرة (4 – 4) من التراكيز (5 – 50) مايكرو غرام. مل$^{-1}$ من محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد، وكانت الامتصاصية المولارية 10.37×10^3 لتر.مول$^{-1}$. سم$^{-1}$) ودلالة ساندل 0.046 مايكرو غرام. سم$^{-2}$. وقيمة معامل الارتباط 0.9982 وهذا يدل على المواصفات الخطية العالية للمنحني القياسي.



شكل (3) منحني معايرة لترايفلوبيرازين هيدروكلوريد



شكل (4) أطياف منحني المعايرة لترايفلوبيرازين هيدروكلوريد

دقة الطريقة وتوافقيتها

بعد تثبيت الظروف المثلى في طريقة العمل تم حساب دقة الطريقة المقترحة لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد وتوافقيتها بحساب الاسترجاعية والانحراف القياسي النسبي لتراكيز مختلفة من العقار وهي (20 – 40 – 45) مايكرو غرام . مل$^{-1}$.وقد أخذت ست قراءات كمعدل لكل منها الجدول (12). وكانت معدل الاسترجاعية (100.07 %)، والانحراف القياسي النسبي لا يتعدى (2%) إي أنة الطريقة ذات دقة عالية وذات توافق جيدين.

جدول (12) دقة الطريقة وتوافيقها

Conc. of Trifluoperazine Hydrochloride [µg/ml]	RE %	Recovery %	Average recovery %	RSD %
20	0	100	100.07	1.49
40	0.2	100.21		0.74
45	0.001	100.001		0.68

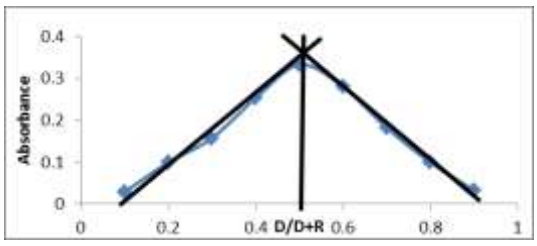
حد الكشف : تم حساب حد الكشف[18] لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد عند الطول ألموجي 550 نانوميتر ، بأخذ اقل تركيز من منحني المعايرة 5 مايكرو غرام . مل$^{-1}$ ولست مرات. حيث تم قياس الامتصاص له وعند الظروف المثلى وتم الحصول على النتائج مبينة في الجدول ادناه.

الجدول (13) حد الكشف

Concentration [µg/ml]	X	—S	D.L µg / ml
5	0.203	0.0098	0.72

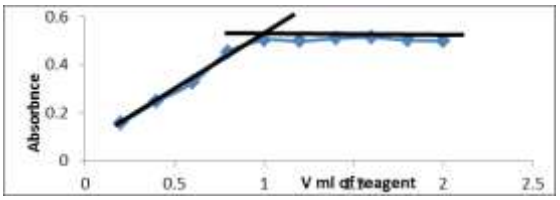
طبيعة الناتج المتكون

لمعرفة طبيعة الناتج المتكون ونسبة ارتباط العقار بالكاشف نطبق طريقتين الأولى هي طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) والثانية طريقة النسبة المولية.. حيث تم استخدام في كلا الطريقتين محلول ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد ومحلول الكاشف 4- امينو حامض البنزويك بتركيز (1×10^{-2}) مولاري لكل منهما. في طريقة جوب (طريقة التغيرات المستمرة) تم وضع أحجام مختلفة من محلول العقار تتراوح ما بين 0.1- 0.9 مل في قناني حجميه سعة 10 مل وأضيف مكملات هذه الإحجام إلى 1 مل من محلول الكاشف (مجموع الحجمين يساوي 1 مل) ثم أضيف (1) مل من العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيرياكية بتركيز (5×10^{-3}) مولاري، بعدها أضيف حامض الكبريتيك بحجم (2) مل وبتركيز (1) مولاري. ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة بعدها تم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول ألموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري كما موضح في الشكل(4) أدناه إن نسبة الارتباط هي 1:1 بين الدواء والكاشف..



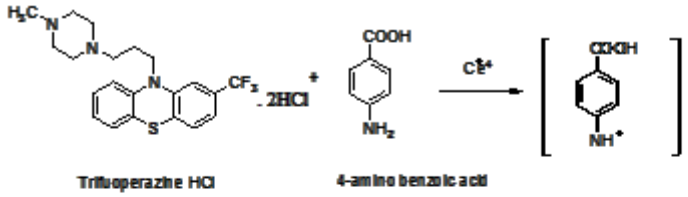
الشكل(4) طريقة التغير المستمر (طريقة جوب) لتقدير ترايفلوبيرازين

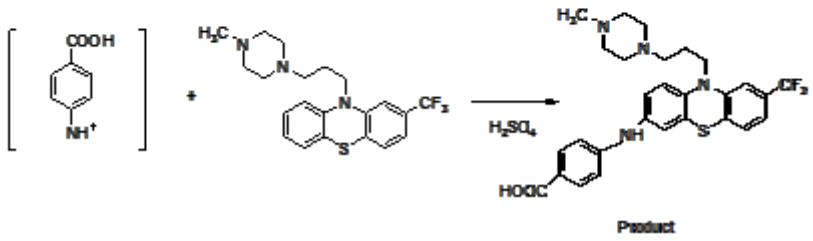
للتأكد من انه نسبه التفاعل بين العقار والكاشف هي 1:1 استخدمت طريقة النسب المولية [19] . ثم وضع 2 مل من العقار في سلسلة من القناني ألحجمية سعة 10 مل وتم إضافة أحجام متزايدة من الكاشف تتراوح بين (0.2- 2) مل، ثم أضيف (1) مل من نترات الامونيوم السيرياكية بتركيز (5× 10^{-3}) مولاري، بعدها تم اضافة (2) مل من حامض الكبريتيك بتركيز (1) مولاري. بعد مرور 15 دقائق أكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة و تم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول الموجي 550 نانوميتر مقابل المحلول الصوري لكل منهما. وتم التأكد بعد إجراء هذه التجربة إن النسبة المولية تتفق مع التغيرات المستمرة وان الشكل (5) أدناه يثبت إن الارتباط يكون 1:1الكاشف.



الشكل (5) طريقة النسب المولية لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلورايد

من خلال الظروف المبينة أعلاه نتوقع أن يتأكسد الكاشف 4- امينو حامض البنزويك بواسطة نترات الامونيوم السيرياكية ثم يقترن مع ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في وسط حامضي بالموقع المبين أدناه الذي يكون أعلى نكليوفيلية وتكون معادلة التفاعل المقترحة كالتالي :-





تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في الأقراص الدوائية بالطريقة المباشرة

تم استخدم حجوم مختلفة (1 – 1.5 – 2) مل من محلول القرص الدوائي الذي يكون بتركيز 200 مايكرو غرام .مل$^{-1}$. ثم تم معاملة المحاليل وفق طرق العمل المثلى التي حصلنا عليها في الاختبارات الأولية سابقا . بعدها تم قياس الامتصاص لمعدل ست قراءات التي تم ذكرها في الجدول (14) أدناه. وكل محلول تم قياسه مقابل المحلول الصوري عند الطول ألموجي 550 نانوميتر.

الجدول (14) تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بالأقراص الدوائية بالطريقة المباشرة

Con. Of Trifluoperazine Hydrochloride µg / ml		
ppm20	30 ppm	40 ppm
0.561	0.731	30.94
0.551	0.741	0.942
0.566	0.725	0.946
0.569	0.751	0.939
0.557	0.743	0.946
0.559	0.732	0.951

وتم حساب الاسترجاعية والانحراف القياسي النسبي حسب القوانين السابقة والنتائج مبينة في الجدول (15) أدناه .

الجدول(15) تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بالأقراص الدوائية بالطريقة المباشرة

Conc. Of Trifluoperazine Hydrochloride µg / ml	RE %	Recovery	Average recovery %	RSD %
20	-0.0005	99.99	99.99	1.14
30	10.0-	99.98		1.59
40	0	100		0.43

تؤكد النتائج أعلاه نجاح الطريقة المقترحة في تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في الأقراص الدوائية

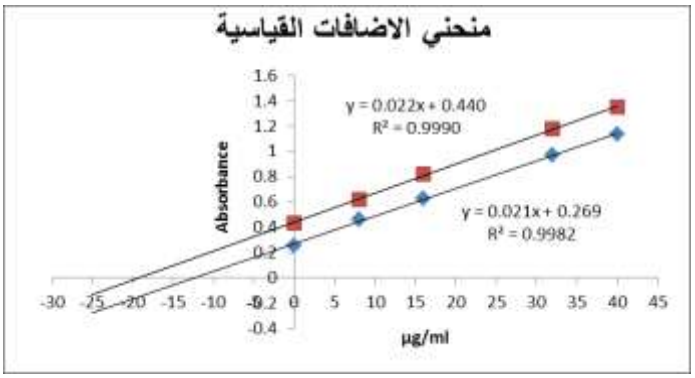
تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بطريقة الإضافة القياسية:

من اجل معرفة كفاءة الطريقة المقترحة ودقتها واثبات أن الطريقة المطورة خالية من التداخلات تم تطبيق طريقة الإضافة القياسية [20] في تقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد للمستحضر الصيدلاني تم إضافة كميات ثابتة (0.5 و 1) مل من محلول المستحضر الصيدلاني بتركيز 200 مايكرو غرام. مل$^{-1}$. في سلسلة من القناني ألحجميه سعة 10 مل ، ثم تم إضافة أحجام متزايدة (0.4، 0.8 ، 1.6، 2) مل من المحلول القياسي لترايفلوبيرازين هيدروكلوريد. وتم معاملة هذه المحاليل حسب طريقة العمل المثلى ثم تم قياس الامتصاص لمعدل ست قراءات التي ذكرها أدناه لكل حجم مقابل محلوله الصوري عند الطول ألموجي 550 نانوميتر. والنتائج مبينة حسب الجدول (16) أدناه والشكل أدناه لتوصل إلى قيمة العملية ومقارنتها بالقيمة النظرية.

الجدول (16) طريقة الإضافة القياسية

Type of Drug	Trifluoperazine Hydrochloride	measure Trifluoperazine Hydrochloride	Recovery (%)
Tablets Trifluoperazine Hydrochloride 5mg	8	16.75	.2100
	32	40.25	100.1

يتضح لنا من الجدول أعلاه أن طريقة الإضافة القياسية متوافقة على إن الطريقة مرضية وخالية من التداخلات.
وبشكل كبير مع طريقة المباشرة ضمن مدى المقبول للخطأ مما يدل



الشكل (6) منحني الإضافات القياسية لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في الأقراص الدوائية

تمت مقارنة الطريقة المقترحة الحالية لتقدير ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد الطريقتين..
مع طرائق طيفية أخرى والجدول (17) أدناه يبين النتائج تلك المقارنة

الجدول (17) مقارنة الطريقة الطيفية المقترحة مع طريقة طيفية أخرى

Analytical parameters	Literature method [21]	Present method
Reagent	p-chloroaniline	4-Amino benzoic acid
Oxidation	ceric ammonium sulfate	Ceric(IV) ammonium nitrate
Color	violate	Violate
λ_{max} ,nm	570	550
Temperature	25	25
PH	.....	1.28
Ɛ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$)	$\times 10^{3}$ 3.74	$\times 10^{3}$ 10.37
Beer's law range µg/ml	4 – 50	5 – 50
Correlation coefficient (r^2)	0.9975	0.9982
Sandal INDEX	$\times 10^{-3}$0.108	0.046
D.L mg /ml	2.21	0.72
Average recovery	99.62	100.007
RSD%	3.065	1.49

التقييم الإحصائي لنتائج الطريقة المقترحة

تمت مقارنة الطريقة المقترحة والطريقة القياسية لمعرفة مدى صلاحية
ودقة التطبيق التحليل للطريقة المقترحة من خلال تطبيق الاختبارين
tوf:-

اختبار T :-

يستخدم اختبار Tللمقارنة بين مصداقية الطريقتين حيث تحسب قيمة tالتجريبية من المعادلة التالية:-

$$\pm t=(x-\mu)\sqrt{n}/s$$

X الوسط الحسابي لعدد من القيم المقاسة

μ القيمة الحقيقية والتي تمثل ايضا عدد القراءات

n عدد القراءات

S الانحراف القياسي للقراءات

إذ وجد أن قيمة t التجريبية ±1.981 اقل من قيمة t الجدولية البالغة 2.447عند مستوى ثقة 95% ولست درجات حرية تم ذكرها في الجدول (2-22) أدناه، وهذا يشير إلى أن الطريقتين لا تختلفان من حيث المصداقية.

اختبار F :-

بالنسبة لاختبار F فانه هذا الاختبار يستخدم لمعرفة فيما أذا كان هناك فرق معنوي بين نتائج الطريقة المقترحة والطريقة القياسية وقمنا باستخدام هذه المعادلة لإيجاد قيمة F اذ ان

$$F=S_1^2/S_2^2 \qquad S_1^2 > S_2^2$$

وبتطبيق العلاقة الاحصائية اعلاه وجد ان قيمة F التجريبية تساوي 1.923 اقل من القيمة الجدولية البالغة 9.28 عند مستوى95% ولثلاث درجات حريةحيث تم ذكر القراءات في الجدول ادناه واستنتجنا انه لايوجد فرق معنوي بين الطريقتين وان الطريقة المقترحة صالحة لتطبيقها على المستحضر الدوائي:

الاستنتاجات

الطريقة المطورة دقيقة وانتقائية لتقديرعقار ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد،تعتمد الطريقة على تفاعل اقتران بين ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد و 4- امينو حامض البنزويك بوجود العامل المؤكسد نترات الامونيوم السيرياكية في وسط حامضي لتكوين ناتج ذائب في الماء ذو لون بنفسجي والذي يظهر امتصاص عند الطول الموجي 550 نانوميتر. الطريقة المقترحة يمكن ان تطبق دون الاحتياج الى الكثير من الخطوات مثل الاستخلاص او السيطرة على الحامضية او درجات الحرارة ويمكن ان تطبق وبنجاح لتقدير العقار في الحبوب والمستحضرات الصيدلانية.

المصادر

[1] Tarasiewicz, H. P.; Kuzmicka, L. K. and Karpinska. J. M. (2005). Efficient oxidizing agents for determination of 2,10-disubsitituted phenothiazines. Anal. Sci., 21:1149.

[2] Diaz, J. (1997). How drugs influence behavior a neuro behavioral approach Englewood Ciffs , N.J. Prentice Hall: 285.

[3] Robinson,O.P.W., J.Med., Postgard;1973: 4,77.

[4] Gordon, M. (1964) Psychopharmacological Agents. Vol. II, Academic Press , NewYork;:178.

[5] Healy, D. (2004). Explorations in a New World the Creation of Psychopharmacology. Harvard University Press: 77.

[6] The Merck Index on CD-Rom. (2000). 12th ed., copy right by Merck Co. Inc. Whiteho.

[7] ICH–Guidelines Q2 (R1) (2005). Validation of Analytical Procedures; Textand methodology, Geneva, Switzerland,.

[8] US Pharmacopoeia XXIIth Rev., US Pharmacopoeia Convention, Rockville, MD, (2007) : 294-295.

[9] Kalyani, L., and Rao, C. V. N.(2016). UV and Visible derivative and Visible Spectrophotometric methods for the analysis of Trifluoperazine a phenothiazine antipsychotic drug in bulk and pharmaceutical formulations.Der Phrmacia Lettre, 8(13):226-232.

[10] Prashanth, K. N., Swamy, N., and Basavaiah, K. (2016). Rapid spectrophotometric determination of trifluoperazine dihydrochloride as base form in pharmaceutical formulation through charge-transfer complexation. Acta poloniae pharmaceutica, 73(3), 627-636.

[11] Abdurahman, M. T., and Mahmoud, K. M. (2016). Spectrophotometric determination of trifluoperazine hydrochloride using oxidative coupling reaction. Int J Innov Res Technol Sci, 4, 23-

[12] Theia'a, N., Al-Taee, O. A., and Al-Obidi, M. T. (2010). Spectrophotometric determination of trifluoperazine via oxidative coupling reaction with sulfanilic acid. Journal of Education and Science, 23(41), 6-14.

[13] Chaudhary, A. B., Raval, R. J., Vaghela, K. I. R. A. N., and Patel, E. K. T. A. (2016). Development and validation of analytical method for simultaneous estimation of chlordiazepoxide, trifluoperazine hydrochloride and trihexyphenidyl hydrochloride in tablet dosage form. Int Bull Drug Res, 6, 1-16.

[14] Stanković, D., Dimitrijević, T., Kuzmanović, D., Krstić, M. P., and Petković, B. B. (2015). Voltammetric determination of an antipsychotic agent trifluoperazine at a boron-doped diamond electrode in human urine. RSC Advances,5(129), 107058-107063.

[15] Waleed, A. Q., Khammas, Z. A., Al-Ayash, A. S., and Jasim, F. (2011). An Indirect Atomic Absorption Spectrophotometric Determination of Trifluoperazine Hydrochloride in Pharmaceuticals. Arabian Journal for Science and Engineering, 36(4), 553-563.

[16] أمين، س. ت ومحمد،أ.أ. (2006). تقدير عقار فوسفات الكوداين (CP) وهيدروكلوريد ثلاثي فلوبيرازين (TFPH) بتقنية البريق الكيميائي – الحقن الجرياني .مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 11(2)، 243 – 246 .

[17] الغبشة، ث. س. و العبايجي، م. ق. (1989). التحليل الوصفي والحجمي. دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل: 413 – 421.

[18] Hibbert,D. B. (2007) . Quality Assurance for the Analytical Chemistry Laboratory Oxford University Press Inc, New York, USA: 254.

[19] Christian, G. D. (2004) .Analytical Chemistry, 6thEdn, John Wiley and Sons, Inc., New York: 90.

[20] Hamzah, M. J., Taqi, R. M., Hasan, M. M., and Al-Timimi, R. J. (2017). Spectrophotometeric Determination of Trifluoperazine HCL in Pure Forms and Pharmaceutical Preperations. *Int. J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 9, no. 5,: 337–342,.

[21] Skoog, D.A. West, D.M. Holle, F.J. and Crouch, S.R.(2000) . Analytical chemistry, 7th Edn., Saunders College Publishing, Philadelphia: 152-155.

Spectrophotometric determination of Trifluoperazine Hydrochloride in the pharmaceutical Preparations Via Oxidative Coupling using 4-Amino benzoic acid

Mahmoud Kareem Ibrahim[1] , Iqbal S. Mohammed[2] , Amir.Fahdil.Dawood.AL_Niaimi[2]

[1] *Department of Chemistry, College of Education for pure sciences, Diyala University, Diyala, Iraq.*

[2] *Department of Chemistry,College of Sciences, Diyala University, Diyala, Iraq.*

Abstract

This study includes development of a spectrophotometric method to determine Trifluoperazine Hydrochloride by the oxidative coupling with the reagent of 4-Amino benzoic acid in the presence of oxidizing agent Ceric(IV) ammonium nitrate in the acidic medium of acetic acid to form a purple color soluble in water, showing a highest absorption at the λmax550 nm. Beer law is obeyed in a concentration ranging between (0.25-2.5µg. ml^{-1}), molar absorpitivity value reached 10.37×10^{3}L. mol^{-1}. cm^{-1}, Sandal sensitivity of 0.046 µg cm^{-2}, the detection limit 0.72mg. ml^{-1}, relative standard deviation of the method doesn't exceed 2%. The method has been successfully applied for the determination of Trifluoperazine hydrochloride in Tablets with recovery ranged between 99.38-100.07%. A statistical treatment of results has been carried out using T and F tests at 95% confidence limit, The results of statistical treatment showed there was no significant difference between this method and standard method thus the suggested method is valid for the application on pharmaceuticals.