

طريقة تحليلية طيفية لتقدير المركب الدوائي Salbutamol باستخدام معقد الزرقة البروسية

دريد عيسى زناد*

جنان حسين محمد*

عبد الله سامي مطلق*

ايمان وجيه أمين*

استلام البحث 20، كانون الاول، 2012

قبول النشر 5، شباط، 2014

الخلاصة:

تم استحداث طريقة تحليلية طيفية جديدة لتقدير المركب الدوائي سالبيتامول بتفاعله مع كلوريد الحديدك بوجود الكاشف سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم في المحيط الحامضي وتكوين الزرقة البروسية لتقديرها بمطيافية امتصاص الأشعة فوق البنفسجية والمرئية عند مدى الأطوال (700-750) نانومترا .
تمت دراسة الظروف التجريبية المثلى في تقدير الدواء والحصول على المعلمات الآتية :-

- 1- حجم جامض الكبريتيك بتركيز 10 مولاري .
- 2- بلغت كمية الحامض المستهلكة في تقدير الدواء 1.5 مل $K_3Fe(CN)_6$ حجم وتركيز الكاشف
- 3- بلغ حجم الكاشف 1.5 مل وتركيزه 0.2% $FeCl_3$
- 4- حجم وتركيز بلغ حجم كلوريد الحديدك 2.5 مل وتركيزه 0.2%
- 5- تم اختيار وتنشيط درجة الحرارة عند 80 درجة مئوية
- 6- زمن التفاعل : بلغ زمن التفاعل 15 دقيقة
- 6- تسلسل الإضافات: تم اختيار افضل تسلسل للإضافات هو :
الدواء + الكاشف سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم + كلوريد الحديدك + الحامض
بلغت مديات التركيز في تعيين الدواء (0.025-5) مايكروغم/مل وبلغ حد الكشف (0.02) مايكروغم /مل
تم تعيين الدواء في مستحضرة الصيدلاني الحبوب بأسلوب منحنى المعايرة المباشرو أسلوب اضافات القياس وكانت نتيجة التقدير مقارنة للكمية المثبتة على عبوة الدواء وبلغت النسبة المئوية الاستردادية (98.5%) .

الكلمات المفتاحية : السالبيتامول ، معقدات انتقال الشحنة ، الطرق الطيفية ، تقدير المستحضرات .

المقدمة :

تعتبر الزرقة البروسية Prussian Blue وتسمى أيضا زرقة الحديد السيانيدية (1) واحدة من اقدم المواد التي استعملت في صناعة Iron Blue Cyanide الأصباغ اللاعضوية وحضرت لأول مرة في برلين عام 1706 ، فهي تحتوي على الايون السالب الذي يتكافأ مع الايونات الموجبة مثل الصوديوم والبوتاسيوم $[Fe(Fe(CN)_6)]$ والامونيوم .
تسمى اصباغ الزرقة البروسية طبقا لمواقع انتاجها او تطويرها مثل

Berlin Blue,Turnbull Blue,Milori Blue

تبرز اهمية الزرقة البروسية بشكل كبير في مجال صناعة الإصباغ والأحبار وتكوين المبيدات الحشرية وتوظف بشكل واسع في مجال الطب لتخليص الجسم من السيزيوم المشع المستخدم في علاج اغلب الامراض السرطانية وتستخدم ايضا في علاج حالات التسمم بالتاليوم لطرحة خارج الجسم بميكانيكية التبادل الايوني (2) وتصنف الزرقة البروسية من معقدات انتقال الشحنة وذلك لشدة لونه المصاحبة لطاقة انتقالالالكترونات من

*وزارة العلوم والتكنولوجيا / دائرة بحوث المواد

تعريف الدواء :

Salbutamol-2

$C_{13}H_{21}NO_3$ وزنة الجزيئي 277,576 صيغته الجزيئية

مستحضراته :

Salbutamol injection

Salbutamol Pressurised inhalation

Salbutamol Tablets

يحتوي السالبيتامول ليس اقل من 98% ولا اكثر مما يساوي 101% من

di[(RS)-2-(1,1-dimethyl)ethyl amino-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyl)-3-(hydroxyl methyl)Phenyl]ethanol]

مميزاتة:

وتخفيفه الى 100 مل بدورق حجمي ، واخذ من المحلول الاخير 25 مل وتخفيفه الى 100 مل .

2- تحضير الكواشف

- تحضير محلول كلوريد الحديدك بتركيز 0.1%، 0.2%.

تم اذابة (0.1، 0.2) غم من كلوريد الحديدك بالماء وتخفيفه الى 100 مل بدورق حجمي لكل وزن.

- تحضير محلول سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم بتركيز 0.1% ، 0.2%

تم اذابة (0.1 ، 0.2) غم من سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم بالماء وتخفيفه الى 100 مل بدورق حجمي لكل وزن .

- تحضير محلول حامض الكبريتيك بتركيز 10 مولاري .

تم تحضيره باضافة (555) مل من الحامض المركز الى (445) مل من الماء اللابوني مع التبريد .

طريقة العمل ومنحنى المعايرة لمعقد انتقال الشحنة (الزرقة البروسية) لمركب

(Salbutamol)

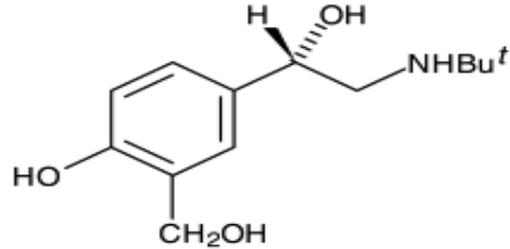
نقلت حجوم تتراوح من (0,025 - 5) مل من دواء السالبيتامول بتركيز (100) ، (10) جزء بالمليون الى دورق حجمي سعة 10 مل ثم اضيف الى كل منها (1,5) مل من حامض الكبريتيك ذي تركيز (10) مولاري و (2,5) مل من محلول كلوريد الحديدك ذي التركيز 0.2% ثم اضيف اليه (1.5) مل من الكاشف سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم ذي التركيز (0.2%) وضبطت الظروف العملية الاخرى وبعد انتهاء التفاعل تم التخفيف بالماء الى العلامة وقياس الممتصية في كل مرة بمقياس طيف الامتصاص الجزيئي ورسمت منحنيات المعايرة للتركيز مقابل الامتصاصية للدواء بعد ان تم دراسة الظروف العملية المثلى في تقدير الدواء عن طريق تكوين الزرقة البروسية وهي حجم حامض الكبريتيك وتركيز وحجم محلول الكاشف وتركيز وحجم محلول كلوريد الحديدك ودرجة الحرارة وزمن التفاعل وتسلسل الاضافات ، وقد تم تعيين الدواء في بعض مستحضراته الصيدلانية بالطريقة المباشرة وطريقة اضافات القياس .

النتائج والمناقشة:

عن طريق تكوين معقد انتقال الشحنة Salbutamol تم في هذا البحث تقدير دواء- (الزرقة البروسية) وذلك للاستجابة الواضحة للتفاعل واللون المميز للنتائج لذا تم استغلال هذا التفاعل من الناحية التحليلية باستعمال مطيافية الامتصاص الجزيئي .

باودر ابيض بلوري : سريع الذوبان بالماء ، يطيء الذوبان بالكحول والايثر ، ويطيء الذوبان (4) جدا في كلوريد الميثيل .

صيغته التركيبية:



and enantiomer

وبناء على ماتقدم تمت الاستفادة من معقد الزرقة البروسية لتقدير الدواء باستعمال تقنية امتصاص الاشعة فوق البنفسجة والمرئية . Salbutamol .

الجزء العملي-

1- الاجهزة والمواد الكيميائية

مطياف الاشعة فوق البنفسجية والمرئية من النوع Shimadzu UV-Visible Spectrophotometer 1650

المزود بخلايا مصنوعة من السليكا ويبين الجدول (1) المواد الكيميائية المستخدمة

جدول (1) المواد الكيميائية ومواصفاتها والجهة المصنعة لها

الجهة المصنعة	اسم المادة ومواصفاتها	التسلسل
BD H	Sulphuric Acid	1
BD H	Ferric chloride .FeCl ₃ ,96.8%,MW.162.22g/mol	2
BD H	Potassium Ferricyanide, K ₃ [Fe(CN) ₆],99%,M.W,329.0 0g/mol	3
SDI	Salbutamol, St, Material	4
SDI	Salbutamol Tablets	5

ثانيا- الكواشف والمواد الكيميائية المستعملة-

1- تحضير المحاليل

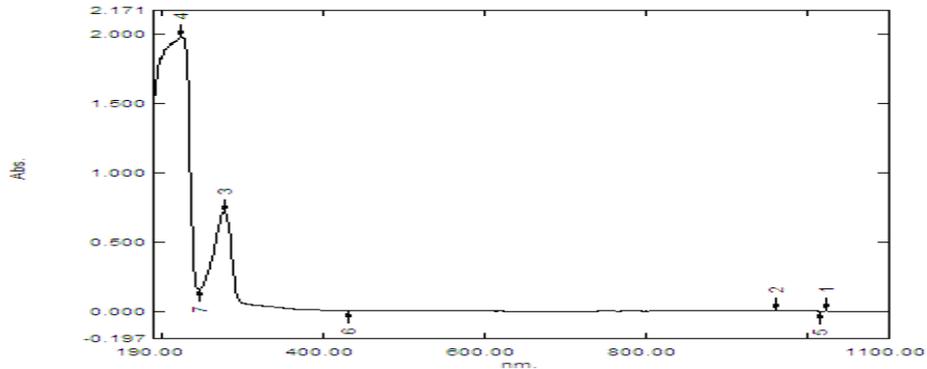
Salbutamol - تحضير محلول الدواء

بتركيز 1000 جزء بالمليون ، 100 جزء بالمليون ، 25 جزء بالمليون

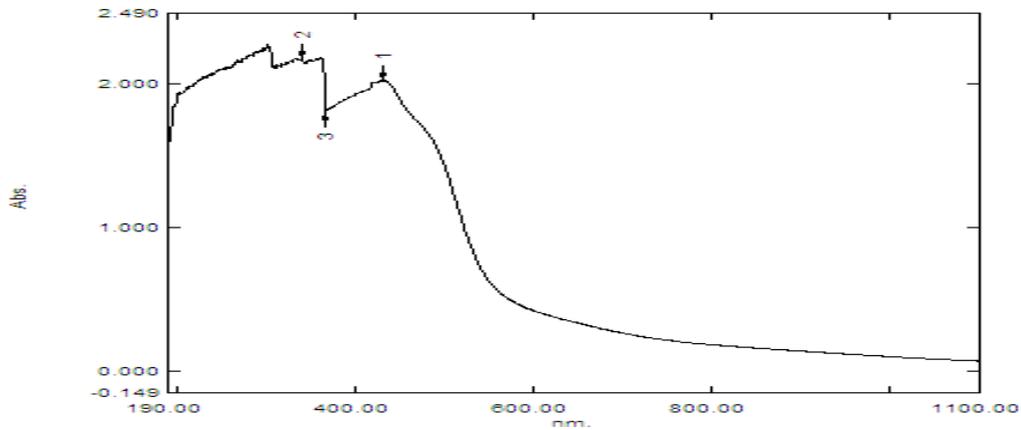
تم اخذ 0.1 غم من الدواء واذابته بالماء وتخفيفه الى 100 مل بدورق حجمي ، وسحب منه 10 مل

أما الشكل (3,2) يبين طيف محلول كلوريد الحديدك وطيف محلول سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم

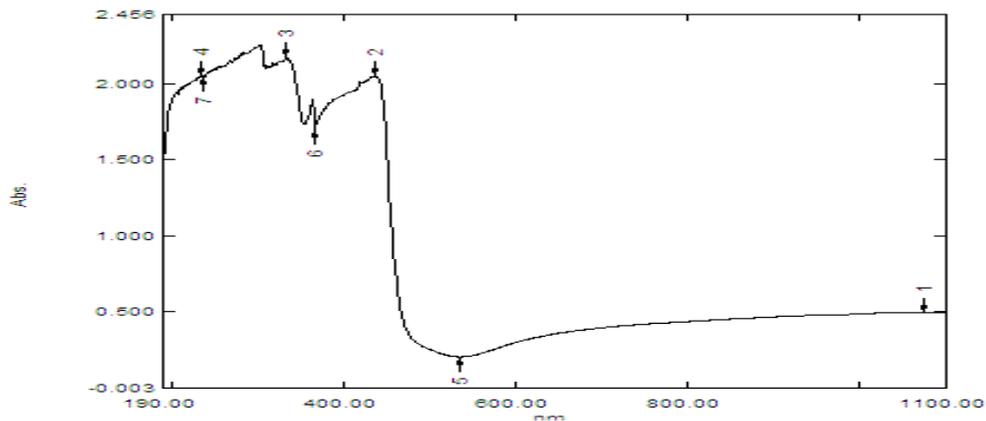
يبين الشكل (1) طيف المركب الدوائي السالبيتامول ضمن المدى (1100-190) نانومترا



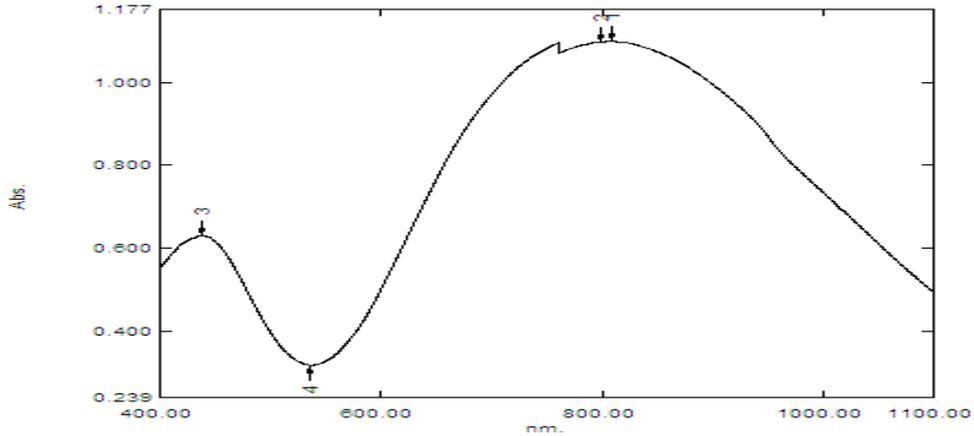
شكل (1) طيف المركب الدوائي Salbutamol



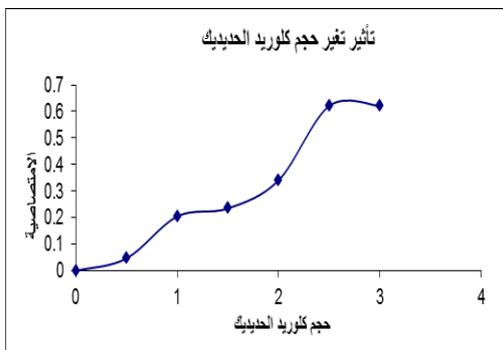
شكل (2) طيف كلوريد الحديدك



شكل (3) طيف سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم و الشكل (4) يبين طيف المعقد لمركب السالبيتامول

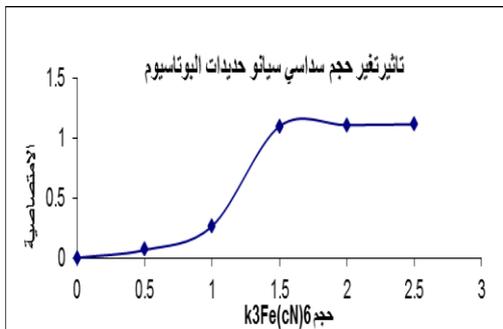


شكل (4) طيف معقد الزرقة البروسية للمركب Salbutamol



شكل (6) تأثير تغير حجم كلوريد الحديدك

ثالثا- تأثير حجم محلول سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم
يبين الشكل (7) قيم ممتصية المعقد الناتج من تفاعل الدواء مع كلوريد الحديدك وحامض الكبريتيك مع تغيير حجم سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم بين (0.5-2.5) مل ذي التركيز (0.2%) ، وتم القياس مقابل محلول خلب كمرجع ووجد ان افضل حجم هو (1.5) مل .



شكل (7) تأثير حجم محلول سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم

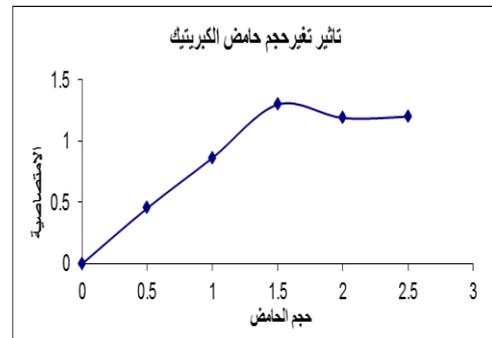
رابعا- تأثير تغير تركيز كلوريد الحديدك
يبين الشكل (8) تأثير تركيز قيم الممتصية للمعقد الناتج من تفاعل الدواء مع محلول سداسي سيانو

دراسة الظروف العملية لتكوين معقد الزرقة البروسية لمركب (Salbutamol)

تم دراسة تأثير الظروف المختلفة على شدة الامتصاص للمعقد المتكون وتم ايجاد الظروف الفضلى للفاعل.

اولا- تأثير حجم حامض الكبريتيك

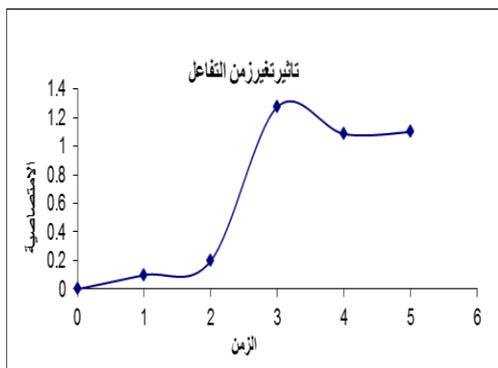
يبين الشكل (5) قيم ممتصية المعقد الناتج من تفاعل الدواء مع كلوريد الحديدك وسداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم مع تغيير حجم حامض الكبريتيك من (0.5-2.5) مل ذي التركيز (10) مولاري ، وتم القياس مقابل محلول خلب كمرجع ووجد ان افضل حجم هو (1.5) مل .



شكل (5) تأثير تغير حجم حامض الكبريتيك

ثانيا- تأثير تغير حجم محلول كلوريد الحديدك

يبين الشكل (6) قيم ممتصية المعقد الناتج من تفاعل الدواء مع سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم وحامض الكبريتيك مع تغيير حجم محلول كلوريد الحديدك بين (0.5-3) مل ذي التركيز (0.2%) ، وتم القياس مقابل محلول خلب كمرجع ووجد ان افضل حجم هو (2,5) مل .



شكل (10) تأثير زمن التفاعل

سابعاً- تأثير تسلسل الاضافات

يبين الجدول (2) تأثير تسلسل الاضافات في شدة الامتصاص ، حيث وجد ان افضل تسلسل للاضافات هو



يمثل الكاشف R يمثل محلول كلوريد الحديدك

F الحامض H يمثل الدواء D

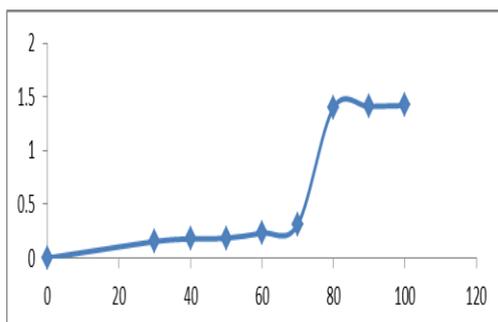
سداسي سيانيد حديدات (3) البوتاسيوم .

الجدول رقم (2) تأثير تسلسل الاضافات في شدة امتصاص المعقد المتكون

تسلسل الاضافات	امتصاصية المعقد المتكون
D+H+F+R	0.105
D+R+F+H	1.436
D+H+R+F	0.353
D+F+R+H	0.392

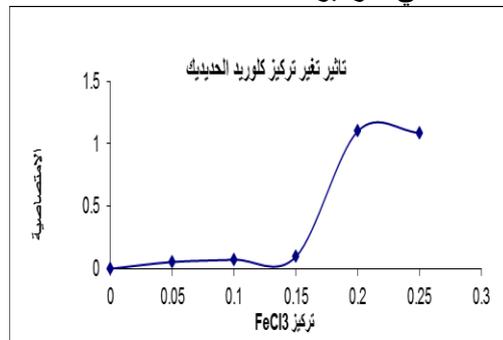
ثامناً- تأثير درجة الحرارة

تزداد امتصاصية المعقد الناتج بزيادة درجة الحرارة كما مبين في الشكل (11) الذي يوضح تأثير درجة الحرارة لتقدير الدواء بتكوين الزرقة البروسية مع تثبيت الظروف العملية الاخرى للتفاعل ، حيث وجد أن أفضل درجة حرارة لتكوين المعقد هي (80)°م وذلك للمتمصية العالية عند هذه الدرجة لذلك تم تثبيت درجة الحرارة (80)°م باستعمال حمام مائي .



شكل (11) تأثير درجة الحرارة

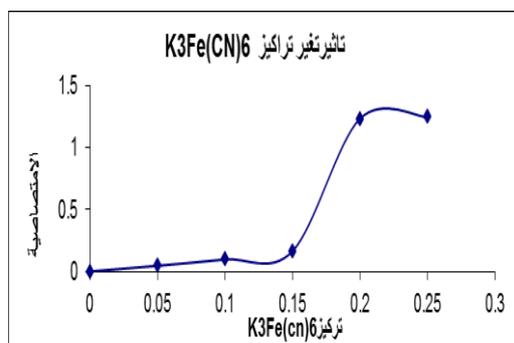
حديدات (3) البوتاسيوم وحامض الكبريتيك مع تغيير تركيز محلول كلوريد الحديدك بين (0.05%-0.25%) وتم القياس مقابل محلول المرجع ، ويلاحظ ان افضل تركيز هو (0.2%) الذي يعطي اعلى امتصاصية بعدها يبدأ بالانحراف تجاه احداثي التركيز .



شكل (8) تأثير تغير تركيز كلوريد الحديدك

خامساً- تأثير تركيز سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم

يبين الشكل (9) تأثير تركيز قيم الممتصية للمعقد الناتج من تفاعل الدواء مع كلوريد الحديدك وحامض الكبريتيك مع تغيير تركيز محلول سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم بين (0.05%-0.25%) وتم القياس مقابل محلول المرجع ، ويلاحظ ان افضل تركيز هو (0.2%) الذي يعطي اعلى امتصاصية بعدها يبدأ بالانحراف تجاه احداثي التركيز .



شكل (9) تأثير تركيز سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم

سادساً- تأثير زمن التفاعل

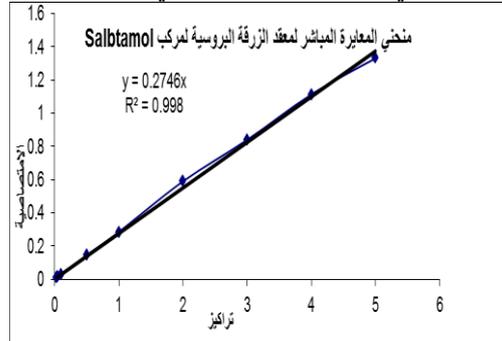
تم دراسة زمن التفاعل بمدى يتراوح من (1-5) دقيقة ، ومن ملاحظة الشكل (10) الذي يوضح تأثير زمن التفاعل لتقدير الدواء نجد ان الزمن الانسب لاتمام التفاعل هو (3) دقيقة لتكوين الزرقة البروسية .

يبين الجدول (3) مدى التراكيز التي ينطبق عليها قانون بيبير على وفق منحنى المعايرة المباشر وحد الكشف لتعيين المركبات بعد تكوين معقد انتقال الشحنة بوجود سداسي سيانيد حديدات (3) البوتاسيوم وكلوريد الحديدك.

الجدول (3) خطية التركيز وحدود الكشف ومعادلة الخط المستقيم ومعامل الارتباط لتعيين الرفمبسين والسالبيتامول بعد تكوين معقد انتقال الشحنة بوجود سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم وكلوريد الحديدك.

Name of drug	Linearity (µg/ml)	D.L (µg/ml)	Regr. eq Y=Bx+A	Corr. coef. (r)
Salbutamol	0.025-5	0.02	Y=0.274X	0.998

منحنيات المعايرة المباشرة لمعقد الزرقة البروسية لمركب (Salbutamol) يبين الشكل (12) منحنى المعايرة المباشر لمركب السالبيتامول لتكوين معقد الزرقة البروسية. ورسم المنحنى باخذ الممتصية للمعقد مقابل تركيز الدواء ووجد ان اقصى تركيز يطبع قانون بيبير هو (0,025-5) مايكروغم/مل ، بعد هذا التركيز يبدأ المنحنى بالانحراف تجاه احدائي لتركيز .



شكل (12) منحنى المعايرة المباشر لمعقد الزرقة البروسية لمركب Salbutamol المعطيات التحليلية الاحصائية

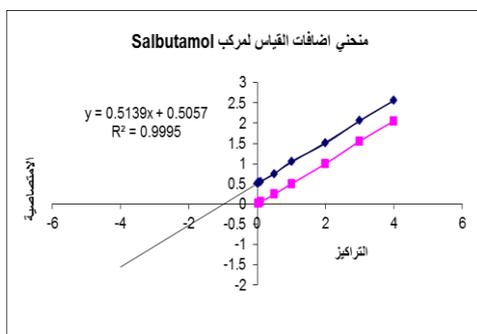
الجدول (3) خطية التركيز وحدود الكشف ومعادلة الخط المستقيم ومعامل الارتباط لتعيين الرفمبسين والسالبيتامول بعد تكوين معقد انتقال الشحنة بوجود سداسي سيانو حديدات (3) البوتاسيوم وكلوريد الحديدك.

Name of drug	Linearity (µg/ml)	D.L (µg/ml)	Regr. eq Y=Bx+A	Corr. coef. (r)
Salbutamol	0.025-5	0.02	Y=0.274X	0.998

لتعيين المركب . والاستردادية والخطا النسبي المئوي يبين الجدول الانحراف القياسي النسبي المئوي

الجدول (4) الانحراف القياسي النسبي المئوي والاستردادية للدواء

Name of drug	Amount Taken (µg/ml)	Amount found (µg/ml)	%Reco.	%Erel.	%RSD (n=3)
Salbutamol Tablet	1	1.06	106	0.06	1.07
	2	2.10	105	0.05	1.10
	3	3.09	103	0.03	1.01



شكل (13) منحنى المعايرة Salbutamol واضافات القياس لتعيين في مستحضر الحبوب لمعقد الزرقة البروسية

تعيين المركب الدوائي في بعض مستحضراته الصيدلانية

تم اتباع اسلوبين لتعيين المركب في بعض مستحضراته الصيدلانية

الاسلوب الاول قياس الامتصاصية للمحلول الناتج بتراكيز عدة من المستحضر واستخراج التركيز من منحنى المعايرة المباشر .

اما الاسلوب الاخر فهو اضافات القياس ويتضمن قياس الامتصاصية للمعقد الناتج بتراكيز عديدة

من الدواء بعد اضافة تركيز معين من المستحضر واستخراج التركيز وبيين الشكل (13) منحنى المعايرة لتقدير الدواء في بعض مستحضراته الصيدلانية بالطريقة المباشرة وبطريقة اضافات القياس بعد تفاعله لتكوين المعقد وتقديره بمطيافية الامتصاص الجزيئي .

بالاسلوب المباشر و اضافات القياس .

ويبين الجدول (5) نتائج تعيين المركب طيفيا في مستحضره الصيدلاني بتفاعل الزرقة البروسية

الجدول (5) نتائج تعيين الدواء طيفيا في مستحضره الصيدلاني بتفاعل الزرقة البروسية بالاسلوب المباشر و اضافات القياس .

Name of drug	Type prepration	Stated Concentration (µg/ml)	Found Direct calb. (µg/ml)	Erel %	Found (µg/ml) _{st.add.calb}	Erel %
Salbutamol	Tablet	1	1.05	5	1.02	2

بمطيافية الامتصاص الجزيئي (مطيافية الاشعة فوق البنفسجية والمرئية) .

الجدول (6) معادلة الخط المستقيم ومعامل الارتباط وحدود الكشف والاستعادية

Name of drug	Reger.eq Y=Bx+A	Corr.co ef. (r)	% Reco v.
Salbutamol	Y=0.513X+0.505	0.999	98.5

المصادر:

1-G Yuan.wen,&Ye.Yao,J.Am.Chem.Soc.,116, (1994),8384 .

2-W.S. Maloney, J. Manem, J. Mallevalle, & F. Fless.inger, Enviromental Sci. and Techn., 20,(1986),249.

3-Y.Kimihisa,& K.Shintaro,J.Org.Chem., 61 ,(1996).

4- British Pharmacopoeia on CD – Rom., 3rd Ed.,Copyright by System Simulation.Ltd.the Stationary office, London, (2002).

ويلاحظ ان ميل منحنى اضافات القياس للدواء مواز لمنحنى المعايرة المباشر وهذه اشارة الى عدم وجود تداخلات منشا .

الاستنتاجات

1- تم في هذا البحث استخدام تفاعل تكوين الزرقة البروسية لتقدير المركب الدوائي السالبيتامول بطريقة تتصف بالدقة والحساسية العالية والسرعة وحدود الكشف الواطئة وبمديات عالية من الاطوال الموجية ومدى واسع من التراكيز

Spectrophotometric Analytical method for Determination the Drug Compound Salbutamol by using Prussian blue Complex

*Duraid E. Znad**
*Abdulla S. Mutlag**

*Jinan H. Mohamad**
*Eman W. Ammen**

*Ministry of Sciences & technology/ Materials Research..

Abstract:

This research aims to develop new spectrophotometric analytical method to determine drug compound Salbutamol by reaction it with ferric chloride in presence potassium ferricyanide in acid median to formation of Prussian blue complex to determine it by uv-vis spectrophotmetric at wavelengths rang(700-750)nm .

Study the optimal experimental condition for determination drug and found the follows:

- 1- Volume of(10M) H_2SO_4 to determine of drug is 1.5 ml .
 - 2- Volume and concentration of $K_3Fe(CN)_6$ is 1.5 ml ,0.2% .
 - 3- Volume and concentration of $FeCl_3$ is 2.5ml , 0.2%.
 - 4- Temperature has been found 80 °C .
 - 5- Reaction time is 15 minute .
 - 6- Order of addition is (drug + $K_3Fe(CN)_6$ + $FeCl_3$ + acid) .
- Concentration rang (0.025-5 ppm) , limit detection(0.02)ppm .

The method was applied successfully to determine the drug in tablet pharmaceutical preparation by use direct calibration curve and standard addition curve the recovery was 98.5% .