المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لأمبيسيلّين الصوديوم مع اليود في وسط من الأسيتونتريل

مرام شعبوق*، عبد العزيز رمضان، حسنة المنديل****

*طالبة دراسات عليا (ماجستير) قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة حلب

**أستاذ، قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة حلب

الملخص

درسنا المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لأمبيسيلّين الصوديوم (Amp) مع اليود في وسط من الأسيتونتريل. يتفاعل اليود مع ثيوكبريتات الصوديوم ($S_2O_3^{2-}$) بشكل مباشر على مرحلتين؛ حيث تحصل قمتان كمونيتان تفاضليتان وفقاً للتفاعلين الآتيين:

$$3I_2 + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I_3^- + S_4O_6^{2-}$$
$$I_3^- + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I^- + S_4O_6^{2-}$$

وعند وجود أمبيسيلّين الصوديوم فأنه يتفاعل مع اليود ويعطي المعقد $AmpI^+.I^-$ مما ينقص تركيز اليود، ومن حساب كمية اليود المتفاعلة نحسب كمية أمبيسيلّين الصوديوم وفقاً لما يلي:

$$Amp + I_2 \rightarrow AmpI^+.I^-$$

وبذلك أمكن تحديد تراكيز من Amp تصل إلى 1×10^{-4} M بخطأ معياري نسبي لا يتعدى 2.1%. أما في القمة الثانية فيتفاعل I_3^- والمعقد $AmpI^+.I^-$ مع ثيوكبريتات الصوديوم ونحصل على أمبيسيلّين مجدداً ويوديد وفقاً لما يلي:

$$I_3^- + AmpI^+.I^- + 4S_2O_3^{2-} \rightarrow Amp + 5I^- + 2S_4O_6^{2-}$$

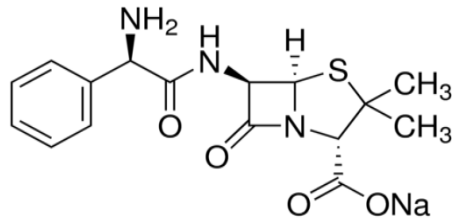
الكلمات المفتاحية: المعايرة الكمونية التفاضلية، Amp، اليود، المعقد $AmpI^+.I^-$.

ورد البحث للنشر بتاريخ 11 /4/ 2022

قُبل البحث للنشر بتاريخ 16/5/ 2022

1- المقدمة و الأبحاث السابقة: Reviews

أمبيسيلِّين الصوديوم مسحوق بلوري أبيض اللون، ينحل في الماء وفي العديد من المذيبات العضوية مثل الكحولات والكلوروفورم والإيتر، وينحل أيضاً في الحموض والأسس الممددة، وصيغته المجملة $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$، ووزنه الجزيئي $371.39\ g.moL^{-1}$ والبنية الجزيئية له موضحة في الشكل رقم(1).



الشكل رقم(1) البنية الجزيئية لأمبيسيلِّين الصوديوم.

يُستخدم أمبيسيلِّين الصوديوم في علاج عدوى الجهاز البولي، والالتهاب الحاد في الشُعب الهوائية والتهابات الأذن الوسطى والتهاب المبايض وأمراض الجلد وغيرها [1]. حُدد الأمبيسيلِّين بالطرائق الطيفية المختلفة منفرداً أو مع مواد مشاركة وأعطى خطية جيدة ونتائج مقبولة [6 - 2].

درسنا في بحث سابق [7] المعايرة اليودومترية غير المباشرة لأمبيسيلِّين الصوديوم في وسط من الأسيتونتريل بالطريقة الكمونية الآلية العادية. ووجدنا أن تفاعل اليود مع ثيوكبريتات الصوديوم يتم على مرحلتين (قفزتين كمونيتين)؛ الأولى يتعاير فيها ثلاث جزيئات من اليود مع جزيئتين من ثيوكبريتات الصوديوم وينتج عن ذلك جزيئتين من I_3^-، ثم تحصل قفزة ثانية يتعاير فيها I_3^- مع ثيوكبريتات الصوديوم ويتحول إلى يوديد. وعند وجود أمبيسيلِّين الصوديوم فأنه يتفاعل مع اليود ويعطي المعقد $AmpI^+.I^-$ مما ينقص تركيز اليود، ومن حساب كمية اليود المتفاعلة حسبنا كمية أمبيسيلِّين الصوديوم وبذلك أمكن تحديد تراكيز من أمبيسيلِّين الصوديوم تصل إلى 1×10^{-4} M بخطأ معياري نسبي لا يتعدى 3.8% (اعتماداً على القفزة الأولى).

أما في القفزة الثانية فيتفاعل I_3^- والمعقد $AmpI^+.I^-$ مع ثيوكبريتات الصوديوم ونحصل على أمبيسيلِّين مجدداً ويوديد.

استخدم اليود لأول مرة في تشكيل معقدات انتقال الشحنة بتفاعله مع أمبيسيلِّين الصوديوم (Amp) في وسط من أسيتونتريل. ووجد أنه يتشكل المعقد الأول: $AmpI^+.\ I^-$ (عندما يكون تركيز اليود أصغر من تركيز أمبيسيلِّين الصوديوم) ويتشكل المعقد الثاني: $AmpI^+.I_3^-$ (عندما يكون تركيز اليود أكبر أو يساوي ضعف تركيز أمبيسيلِّين الصوديوم) [8].

يتميز اليود كبقية الهالوجينات بإمكانية تشكيل معقدات متعددة الهاليد كمعقد ثلاثي اليوديد I_3^- من تفاعل اليود مع شاردة اليوديد [9]:

$$I_2 + I^- \rightarrow I_3^- \qquad (1)$$

2-أهمية البحث وأهدافه:

The importance and Objectives of the Research

يهدف هذا البحث لاجراء المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لأمبيسيلِّين الصوديوم (Amp) مع اليود في وسط من الأسيتونتريل. نظراً لأن تفاعل أمبيسيسلين الصوديوم مع اليود بطئ حتى في الأوساط اللامائية.

3 - العملي: Experimental

3-1- الأجهزة والأدوات:

أ- جهاز المعايرة الكمونية الآلية:

Automatic Apparatuses Potentiometric Titration

استخدم في هذا البحث جهاز المعايرة الكمونية الآلية من إنتاج شركة Metrohm نموذج 702 SM Titrino ويتألف مما يلي:

- الجهاز الرئيسي وفيه برنامج التشغيل والتحكم بعمل الجهاز ومجالات الاستخدام المختلفة.
- سحاحة آلية ذات قياسات متنوعة mL (50, 20, 10, 5, 1) يتم التحكم بها آلياً من إنتاج شركة Metrohm نموذج 806 Exchange Unit.

- خلاط مغناطيسي رقمي مع تحكم آلي بسرعة دوران المغناطيس المغطى بالزجاج داخل المحلول من إنتاج شركة Metrohm نموذج Stirrer 728.
- حاسوب متطور ومتكامل يتحكم بالأجهزة المستخدمة ويسجل النتائج ويعالجها ويرسم المنحنيات ويحدد عليها أماكن وجود نقاط نهاية المعايرة ويحسب التراكيز للمواد المبرمجة فيه ويخزنها.
- مسرى كاشف من البلاتين ومحاط بمسرى مقارن Ag/AgCl نموذج Pt(6.0451.100).

ب- ميزان تحليلي:

ميزان تحليلي حساس ألماني الصنع من شركة Sartorius نموذج 2474، يزن حتى 160 g وحساسيته 0.01 mg.

ج- ماصات آلية:

استخدمت ماصات آلية فرنسية الصنع من نموذج Gilson ذات سعات (1000، 100، 20، 10) µL، وهذه الماصات يمكن التحكم بحجمها عن طريق معدلة الحجم، وإن دقة الحجم المأخوذ تساوي 1% من حجمها.

2-3- المواد الكيميائية:

استخدم في هذا البحث المواد والمحلات من النوع النقي تحليلياً. وتم التأكد من نقاوة: أمبيسيلِّين الصوديوم Ampicillin sodium واليود بطريقة طيفية [8].

- أمبيسيلِّين الصوديوم بنقاوة 99.89 % من شركة Shandong ,China.
- اليود بنقاوة 99.80% من شركة MERCK.
- أسيتونتريل بنقاوة 99.90 %من شركة MERCK.
- ميتانول بنقاوة 99.00% من شركة MERCK.
- ثيوكبريتات الصوديوم ($Na_2S_2O_3.5H_2O$) نقاوتها 99.5% من شركة MERCK.

3-3- تحضير المحاليل: Preparation of solutions

3-3-1-المحلول المعياري لليود بتركيز $1x10^{-2}$ M:

يحضر المحلول المعياري لليود(وزنه الجزيئي $253.8\ g.moL^{-1}$) بتركيز $1x10^{-2}$ M بإذابة 63.58 mg من اليود النقي في أسيتونتريل مباشرة في دورق حجمي سعة 25mL، ثم يتمم الحجم حتى الإشارة بالمحل المذكور ذاته، وتم التأكد من التركيز المحضر بمقارنته طيفياً مع محلول عياري.

3-3-2- المحلول المعياري الرئيسي لأمبيسيلّين الصوديوم (Amp) تركيزه $1x10^{-3}$ M:

حضر محلول معياري من المادة الفعالة أمبيسيلّين الصوديوم بإذابة 3.718 mg منها في 0.5 mL من الميتانول، ثم يضاف إليها 5 mL من أسيتونتريل ويحرك المزيج جيداً، ثم ينقل المحلول الناتج إلى دورق حجمي سعة 10 mL ويتمم الحجم حتى الإشارة بوساطة أسيتونتريل؛ فنحصل على محلول لأمبيسيلّين الصوديوم تركيزه $1x10^{-3}$ M.

3-3-3- المحلول المعياري لثيوكبريتات الصوديوم بتركيز $1x10^{-2}$ M: يحضر المحلول المعياري لثيوكبريتات االصوديوم (وزنه الجزيئي $248.18\ g.moL^{-1}$) بتركيز $1x10^{-2}$ M بإذابة 62.4 mg من ثيوكبريتات الصوديوم في 0.5 mL من الماء المقطر، ثم يضاف اليها 10 mL أسيتونتريل ويحرك المزيج جيداً، ثم ينقل المحلول الناتج إلى دورق حجمي سعة 25 mL ويتمم الحجم حتى الإشارة بوساطة أسيتونتريل، فنحصل على محلول لثيوكبريتات الصوديوم تركيز $1x10^{-2}$ M.

4- النتائج والمناقشة: Results and discussion

4-1- المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية لليود في وسط من أسيتونتريل:

يتعاير اليود مع ثيوكبريتات الصوديوم في وسط من أسيتونتريل على مرحلتين؛ ففي **المرحلة الأولى** يحصل التفاعلين التاليين:

(2) $$I_2 + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I^- + S_4O_6^{2-}$$

(3) $$2I_2 + 2I^- \rightarrow 2I_3^-$$

وبالمحصلة يحصل التفاعل التالي:

(4) $$3I_2 + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I_3^- + S_4O_6^{2-}$$

إن المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لأمبيسيلّين الصوديوم (Amp) مع فائض من اليود في وسط من أسيتونتريل يتم وفق المعادلة التالية:

(5) $$Amp + I_2 \rightarrow AmpI^+.I^-$$

أي أن كل جزيئة من Amp تتفاعل مع جزيئة من اليود مشكلة المعقد $AmpI^+.I^-$ وما تبقى من اليود يتفاعل مع ثيوكبريتات الصوديوم وفق التفاعل رقم (4)، ونحسب كمية أمبسيلين الصوديوم من الكمية المتفاعلة من اليود في المحلول.

إن التفاعلات الحاصلة عند القمة الأولى هما التفاعل رقم (4) ورقم (5) في حال وجود Amp. ويكون التفاعل المحصل كما يلي:

(6) $$4I_2 + Amp + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I_3^- + AmpI^+.I^- + S_4O_6^{2-}$$

نعرض في الشكل رقم (2) معايرة 10 mL من محاليل لليود تركيزها ثابت تحتوي على تراكيز متنوعة لأمبيسيلّين الصوديوم؛ حيث نلاحظ أن الحجم اللازم للقمة الأولى قد تناقص مع ازدياد تركيز Amp بينما بقيت القمة الثانية على حالها. إن التفاعلين الحاصلين للقمة الأولى هما التفاعلان رقم (4) ورقم (5)، وأن التفاعلين الحاصلين عند القمة الثانية هما كما يلي:

(7) $$2I_3^- + 4S_2O_3^{2-} \rightarrow 6I^- + 2S_4O_6^{2-}$$

(8) $$AmpI^+.I^- + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow Amp + 2I^- + S_4O_6^{2-}$$

ويكون التفاعل المحصل كما يلي:

(9) $$2I_3^- + AmpI^+.I^- + 6S_2O_3^{2-} \rightarrow Amp + 8I^- + 3S_4O_6^{2-}$$

يتبين مما سبق أن القمة الأولى فقط تدل على كمية أمبيسيلّين الصوديوم ولا حاجة للقمة الثانية مما يوفر في الجهد والمواد اللازمة. ونعرض في الشكل رقم (3) منحنيات المعايرة غير المباشرة في أسيتونتريل لـ 10 mL من أمبيسيلّين الصوديوم (Amp) بوجود تركيز ثابت من اليود $5.0x10^{-4}$ M بثيوكبريتات الصوديوم تركيزها $1.0x10^{-2}$ M.

بجمع التفاعلين رقم (6) ورقم (9) يحصل ما يلي:

$$4I_2 + Amp + 8S_2O_3^{2-} + 2I_3^- + AmpI^+.I^- \rightarrow$$

$$2I_3^- + AmpI^+.I^- + 4S_4O_6^{2-} + Amp + 8I^-$$

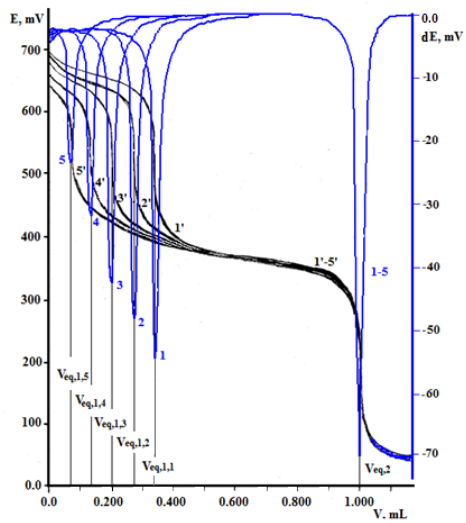
وبتحسين هذه العلاقة واختصارها يحصل التفاعل التالي:

$$I_2 + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow 2I^- + S_4O_6^{2-}$$

وهو التفاعل رقم (2) ذاته.

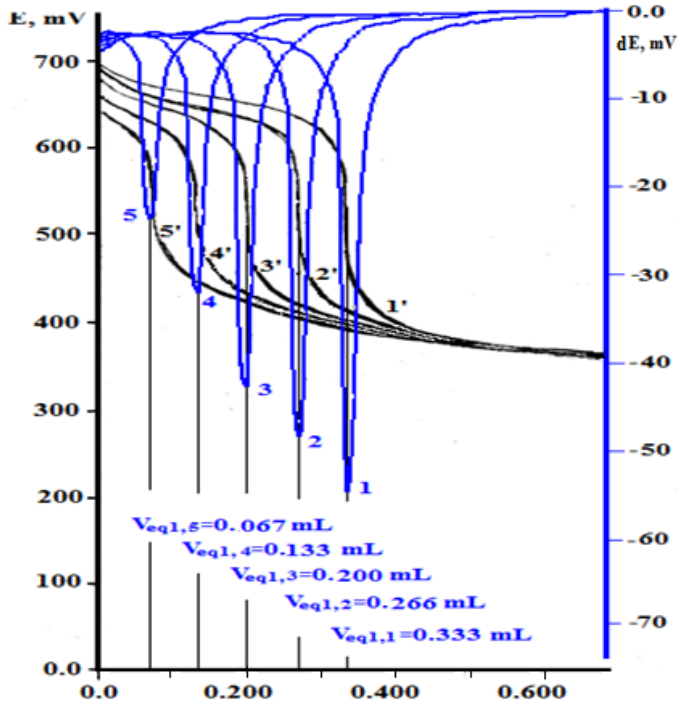
نعرض في الجدول رقم (1) نتائج تحديد أمبيسيلّين الصوديوم بالمعايرة الكمونية التفاضلية غير المباشرة الآلية باليود في أسيتونتريل. نلاحظ من هذا الجدول امكانية تحديد $1x10^{-4}$ M أي ($37.14\ \mu g.mL^{-1}$) من أمبيسيلّين الصوديوم بخطأ معياري نسبي (RSD) لا يتعدى 2.1%.

تُبين لنا هذه النتائج أن استخدام المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية قد زاد من دقة الطريقة بالمقارنة مع الطريقة الكمونية العادية وذلك لحصول قمة حادة جداً عند نقطة نهاية المعايرة مما يسهل تحديد الكمية اللازمة من الكاشف ويؤدي بالنهاية إلى دقة أكبر ونتائج أفضل.



الشكل رقم (2) المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لـ 10 mL من أمبيسيلين الصوديوم في وسط من أسيتونتريل بوجود تركيز ثابت من اليود 5.0x10-4 M بثيوكبريتات الصوديوم تركيزها 1.0x10-2 M:

1– عدم وجود Amp؛ 2 – بوجود Amp تركيزه 1.0x10-4 M؛ 3 – بوجود Amp تركيزه 2.0x10-4 M؛ 4 – بوجود Amp تركيزه 3.0x10-4 M؛ 5 – بوجود Amp تركيزه 4.0x10-4 M (المنحنيات 1 – 5 تفاضلية والمنحنيات `1 – `5 كمونية عادية).



الشكل رقم (3) المعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة لـ 10 mL من أمبيسيلين الصوديوم في وسط من أسيتونتريل بوجود تركيز ثابت من اليود 5.0x10-4 M بثيوكبريتات الصوديوم تركيزها 1.0x10-2 Mعن طريق القمة الكمونية الأولى:

1- عدم وجود Amp؛ 2 – بوجود Amp تركيزه 1.0x10-4 M؛ 3 - بوجود Amp تركيزه 2.0x10-4 M؛

4 - بوجود Amp تركيزه 3.0x10-4 M؛ 5 - بوجود Amp تركيزه 4.0x10-4 M (المنحنيات 1 – 5 تفاضلية والمنحنيات `1 – `5 كمونيةعادية).

جدول (1) تحديد أمبيسيلّين الصوديوم بالمعايرة الكمونية التفاضلية الآلية باليود غير المباشرة في أسيتونتريل،

حجم المحلول 10 mL.

RSD%	حد الثقة $\bar{x} \pm \frac{t.SD}{\sqrt{n}}$, µg.mL-1	خطأ القياس التحليلي $\frac{SD}{\sqrt{n}}$, µg.mL-1	التركيز المحدد $\bar{x}^{*} \pm$ SD , µg.mL-1	التركيز المأخوذ Xi	
				µg.mL-1	µM
2.1	37.12 ± 0.97	0.35	37.12 ± 0.78	37.14	100
2.1	55.75 ± 1.45	0.52	55.75 ± 1.17	55.71	150

2.1	74.30 ± 1.94	0.70	74.30 ± 1.56	74.28	200
2.0	92.80 ± 2.31	0.83	92.80 ± 1.86	92.85	250
2.0	111.56 ± 2.77	1.00	111.56 ± 2.23	111.42	300
1.9	130.00 ± 3.07	1.10	130.00 ± 2.47	129.99	350
1.9	148.42 ± 3.50	1.26	148.42 ± 2.82	148.56	400
1.8	221.72 ± 4.95	1.78	221.72 ± 3.99	222.83	600
1.7	298.14 ± 6.29	2.27	298.14 ± 5.07	297.71	800
1.7	370.92 ± 7.83	2.82	370.92 ± 6.31	371.39	1000

* n=5, t=2.776

5- التطبيقات العملية: Aplications

حدد أمبيسيلّين الصوديوم في عينات تجارية وطنية ومستوردة (من قبرص ومن العراق – أربيل) على شكل فيالات من عيار mg/vial 500 ومن عيار mg/vial 1000 أمبيسيللين (أو mg/vial 531.48 و mg/vial 1062.97 من أمبيسيلّين الصوديوم)، وقارنا نتائجنا مع نتائج التحليل الطيفي [8].

وجدنا أن كمية أمبيسيلّين الصوديوم في الفيالات تساوي تقريباً الكمية المذكورة أعلاه من أمبيسيلّين الصوديوم؛ مما يدل على عدم وجود السواغات في هذه الفيالات. نعرض في الجدول رقم (2) نتائج تحديد أمبيسيلّين الصوديوم بالمعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة باليود في أسيتونتريل ومقارنتها مع نتائج التحليل الطيفي [8] . بالتالي تبين أن هذه العينات جيدة وتتلاءم مع الكمية المدونة على الفيالات.

جدول (2) تحديد أمبيسيلّين الصوديوم في مستحضرات دوائية من السوق المحلية صنع سورية ومستوردة بالمعايرة الكمونية التفاضلية الآلية غير المباشرة باليود في وسط من أسيتونتريل ومقارنتها مع التحليل الطيفي [8] (حجم المحلول 10 mL).

عيار الفيالة، mg/vial	اسم الدواء والشركة الصانعة	الكمية المدروسة mg	التركيز المحدد $\bar{x}$* ± SD*, mg	RSD %	النسبة المئوية	النسبة المئوية للتحليل الطيفي [8]
500, mg/vial	AMPICILLIN, ASIA Pharmaceutical Industries-Syria	1.48	1.47 ± 0.029	2.0	%99.3	%99.5
		2.98	3.00± 0.057	1.9	%100.7	%100.6
		3.71	3.70 ± 0.067	1.8	%99.7	%100.0
1000, mg/vial	AMPICILLIN, ASIA Pharmaceutical Industries-Syria	1.48	1.46 ± 0.029	2.0	%98.6	%99.6
		2.98	2.98 ± 0.057	1.9	%100.0	%99.8
		3.71	3.69 ± 0.066	1.8	%99.5	%99.7

%98.0	%98.0	2.0	1.45 ± 0.029	1.48	AMPICILLIN, ATB Erbil, Iraq	500, mg/vial
%99.6	%99.7	1.9	2.97 ± 0.056	2.98		
%100.1	%100.3	1.8	3.72 ± 0.067	3.71		
%101.0	%100.7	2.0	1.49± 0.030	1.48	PAMECIL, Medochemie Ltd. Limassol, Cyprus	1000, mg/vial
%100.8	%101.0	1.9	3.01 ± 0.057	2.98		
%99.5	%99.5	1.8	3.69 ± 0.066	3.71		

* n=5, t=2.776

References

1. **United State Pharmacopoeia**.,2020- USP 43- NF 38.
2. HAPSE S.A., MANE A.R., Khy zADAM S.D., HAJARE P.P., GULVE S.A., 2012- "**Spectrophotometric Estimation of Ampicillin and Cloxacillin in Pure and Capsule Dsage Form by Using Different Methods**". International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 14(2): 67- 70.
3. XU L., WANG H., XIAO Y., 2004- "**Spectrophotometric Determination of Ampicillin Sodium in Pharmaceutical Products Using Sodium 1,2-Naphthoquinone-4-Sulfonic as the Chromogentic Reagent**". Elsevier B.V., 60: 3007- 12**.**
4. EZEANOKETE C.C., NGWOKE K.G., OKOYE F.B.C., OSADEBE P.O., 2013- "**Spectrophotometric Determination of Ampicillin and Cloxacillin in Pure and Fixed Dosage Forms Through Charge Transfer Complexation**". Eur. Chem. Bull, 2(12):1009- 12.
5. MALI A.D., BATHE R., TAMBOLI A., 2015- "**Estimation of Ampicillin Trihydrate in Bulk and Formulation by First Order Derivative Area Under Curve UV-Spectrophotometric Methods**". International Journal of Advances in Scientific Research, 1(05):239- 243.
6. MORELLI B., 1988- "**Determination of Mixtures of Ampicillin and Cloxacillin in Pharmaceuticals By Second derivative Spectrophotometry**". Analytica Chimica Acta, 209:175- 184**.**
7. SHABOUK M., RAMADAN A.A., ABU-SALEH M., 2021- **Indirect iodometric titration of ampicillin sodium with iodine in acetylnitrile medium by the titration method,** Res J Aleppo Univ, 152

8. RAMADAN A.A., MANDIL H, SABOUNI J., 2019- "**Spectrophotometric Study of the Interaction of Ampicillin Sodium with Iodine in Acetonitrile and Formation of Charge Transfer Complexes**". Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci, 6: 11-20.
9. RAMADAN A.A., ASHUR S., 1995- "**Spectophotometric and Potentiometric Study of I_2:Y^- (Y=I^- or Br^- or Cl^-) Complexes in Non-Aqueous Solvents**". Res J Aleppo Univ, 20:143- 163.