

## التقدير الطيفي للنايترازيبام باستخدام الفلوروكلوسينول ككاشف اقتران أزوتي

زينة طلال شاكر

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الموصل

(تاريخ الاستلام 17 / 3 / 2009 ؛ تاريخ القبول 15 / 6 / 2009)

### الملخص

يتضمن البحث تطوير طريقة طيفية لتقدير كميات متناهية في الصغر من النايترازيبام بالاعتماد على ازوتة ناتج اختزال النايترازيبام والاقتران مع الفلوروكلوسينول ككاشف اقتران في وسط قاعدي لتكوين صبغة أزوية ذات لون اصفر تعطي أعلى شدة امتصاص عند الطول الموجي 434 نانوميتر. وكان حدود قانون بير من 15 إلى 200 مايكروغرام/25 مل وبلغت الامتصاصية المولارية  $6.1183 \times 10^4$  لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup> ودلالة ساندل 0.0046 مايكروغرام . سم<sup>-2</sup> والخطأ النسبي تراوح بين 1.6 - و 2.8% والانحراف القياسي بين 0.1 ± و 3.3 ± % اعتمادا على مستوى تركيز الدواء، تم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير النايترازيبام بالأقراس الدوائية.

---

## Spectrophotometric Determination of Nitrazepam Using Phloroglucinol as Coupling Reagent

**Zeena T. Shakir**

*Department of Chemistry*

*College of Science*

*Mosul University*

### ABSTRACT

This paper describes the development of a spectrophotometric method for the determination of nitrazepam after diazotization of its reduced product and coupling with phloroglucinol in basic medium, to form an intense yellow – coloured, water – soluble and stable azo-dye which shows a maximum absorption at 434 nm. Beer's law is obeyed over the concentration range 15 to 200  $\mu$  g/25 ml with a molar absorptivity  $6.1183 \times 10^4$  l. mol<sup>-1</sup>. cm<sup>-1</sup> and Sandell's sensitivity of 0.0046  $\mu$  g.cm<sup>-2</sup>. The relative error is ranged from -1.6 to

2.8 % and relative standard deviation from  $\pm 0.1$  to  $\pm 3.3$  % , depending on the concentration level.

The method has been applied successfully to the determination of nitrazepam in pharmaceutical preparation (tablet).

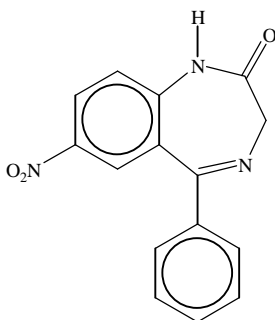
**Keywords :** Nitrazepam , phloroglucinol , photometry .

### المقدمة

النايترازيبام هو مركب دوائي ذو الاسم العلمي:

7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H- 1,4-benzodiazepin-2-one.

ويكون بشكل مسحوق اصفر له درجة انصهار تتراوح ما بين 230 و 266 م° ويمتلك الصيغة الكيميائية المذكورة أدناه ( British pharmacopia, 2002 )



$C_{15}H_{11}N_3O_3$   
M.wt=281.3

ويستخدم هذا الدواء في معالجة حالات الأرق وحالات التشنج العصبي (Castro, et al.,2001) ويوجد النايترازيبام بعدة أسماء تجارية منها Mogadon, Alodorm, Hypnotex .(Yasui, et al., 2005). يصنف النايترازيبام ضمن مجموعة البنزودايازينز (benzodiazepines) والتي تعتبر من أهم مجاميع أدوية المهدئات ذات التأثير المباشر على الجهاز العصبي المركزي (British pharmacopia , 1998). تم تقدير النايترازيبام بالعديد من الطرائق التحليلية، حيث قُدر في مستحضراته الصيدلانية بطريقة طيفية معتمدة على مفاعلة كاشف 1- نفثول مع ملح الدايزونيوم الناتج من ازوتة ناتج التحلل المائي الأحامضي للنايترازيبام وقياس امتصاصية الصبغة الناتجة عند الطول الموجي 600 نانوميتر. ( Manual, et al., 1992). كما تم تقدير النايترازيبام بطريقة طيفية من خلال مفاعلة كاشف الريسورسينول مع ملح الدايزونيوم الناتج من ازوتة ناتج التحلل المائي الحامضي للنايترازيبام وقياس امتصاصية الصبغة الناتجة عند الطول الموجي 485 نانوميتر. (ثابت الغبشة وآخرون، 2008).

وصفت طريقة طيفية تعتمد على اختزال النايترازيبام باستخدام Zn/HCl وقياس الاختلاف في الامتصاص قبل وبعد الاختزال، حيث طبقت الطريقة بنجاح على الأقراص الدوائية للنايترازيبام وبلغ المدى

الخطي للتقدير 1 - 20 مايكروغرام / مل وبخطاً نسبي اقل من 1% (El – Brashy and Aly, 2005). كذلك تم تقدير النايترازيبام باستخدام الطرائق التسحيحية (Greenhow and Todipo, 2004) والمجهادية (Monzon and Yudi, 2001) والفولتامترية (Baltazar and Carla, 2000).

تم تقدير النايترازيبام باستخدام تقنية HPLC حيث استخدمت في تقدير الديازيبام والنايترازيبام في مصل الدم وكانت الطريقة ذات انتقائية وحساسية عالية بالإضافة إلى كونها طريقة سريعة وبلغ المدى الخطي للتقدير 1 - 1000 نانوغرام/مل (Welk, 1997) كما استخدمت تقنيات TLC, HPLC مع مطيافية الكتلة والـ NMR في فصل وتقدير نواتج التحلل أحامضي للنايترازيبام (DeBruyue, et al., 1984). في هذا البحث تم تطوير طريقة طيفية جديدة وبسيطة لتقدير النايترازيبام بعد اختزال مجموعة النايترو إلى مجموعة الامينو ثم مفاعلة الناتج بعد ازوتته مع الفلوروكلوسينول ككاشف اقتران في وسط قاعدي لإعطاء صبغة أزوية مستقرة لها أقصى امتصاص عند الطول الموجي 434 نانوميتر.

### الجزء العملي

#### الأجهزة المستخدمة

تمت القياسات الطيفية بواسطة جهاز المطياف الضوئي ذو الحزمة الواحدة نوع (CECIL – CE1021 digital single beam spectrophotometer) والمطياف الضوئي ذو الحزمتين نوع Shimadzu UV-160A وباستخدام خلايا زجاج ذات عرض 1 سم ، وقيست الدالة الحامضية باستخدام جهاز الدالة الحامضية نوع PHILIPS PW 9421 pH meter مزود بقطب من نوع CEI PHILIPS.

#### المحاليل والمواد الكيميائية المستخدمة :

كانت المواد الكيميائية المستخدمة جميعاً على درجة عالية من النقاوة.

- محلول النايترازيبام النقي (10000 مايكروغرام / مللتر):

يحضر بإذابة 0.5 غم من النايترازيبام النقي في الايثانول ثم يكمل الحجم في قنينة حجمية إلى 50 مللتر بالايثانول.

- محلول النايترازيبام المختزل (500 مايكروغرام / مللتر):

يحضر بأخذ 5 مللتر من محلول النايترازيبام النقي 10000 مايكروغرام / مللتر يوضع في بيكر ويضاف إليه 4 غرام من مسحوق الخارصين و 10 مل ماء مقطر و 20 مللتر من حامض HCl المركز مع

رج الخليط وتبريده في وعاء ثلج لمدة نصف ساعة ثم يرشح الخليط باستخدام قمع بخنز ويوضع الراشح في قنينة حجمية سعة 100 مللتر ويكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر ثم يحفظ في قنينة داكنة.

#### - محلول النايترازيبام المختزل والمعادل (100 مايكروغرام / مللتر):

يؤخذ 20 مللتر من محلول 500 مايكروغرام / مللتر من النايترازيبام المختزل ويضاف إليه 7 مللتر من محلول 20% كاربونات الصوديوم يلاحظ تكون راسب ابيض من كاربونات الخارصين (يجب التأكد من تمام الترسيب) ثم يرشح المحلول ويوضع الراشح في قنينة حجمية سعة 100 مللتر ويكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر ويحفظ في قنينة محكمة ذات لون داكن (صباحي ، 2004) و (تماضر الغريري، 2004).

تم تحضير محلول العامل المستخدم في التجارب اللاحقة بتركيز 50 مايكروغرام / مللتر وذلك بأخذ 50 مللتر من محلول النايترازيبام المختزل والمعادل 100 مايكروغرام / مللتر ووضعها في قنينة حجمية سعة 100 مللتر ثم إكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر.

#### - محلول الفلوروكلوسينول (0.5%) :

حضر هذا المحلول بإذابة 0.5 غرام من الفلوروكلوسينول في كمية من الماء المقطر ثم أكمل الحجم إلى 100 مللتر باستخدام الماء المقطر ويحفظ في قنينة داكنة وكان المحلول مستقرا لمدة أسبوعين.

#### - محلول حامض الخليك (1 عياري) :

حضر هذا المحلول بتخفيف 5.75 مللتر من حامض الخليك المركز (17.41N) إلى 100 مللتر بالماء المقطر.

#### - محلول نترت الصوديوم (1%) :

حضر هذا المحلول بإذابة 1 غم من نترت الصوديوم بكمية من الماء المقطر ثم أكمل الحجم إلى 100 مللتر في قنينة حجمية. يحفظ المحلول في قنينة داكنة ويكون مستقرا لمدة أسبوعين.

#### - محلول حامض السلفاميك (3%) :

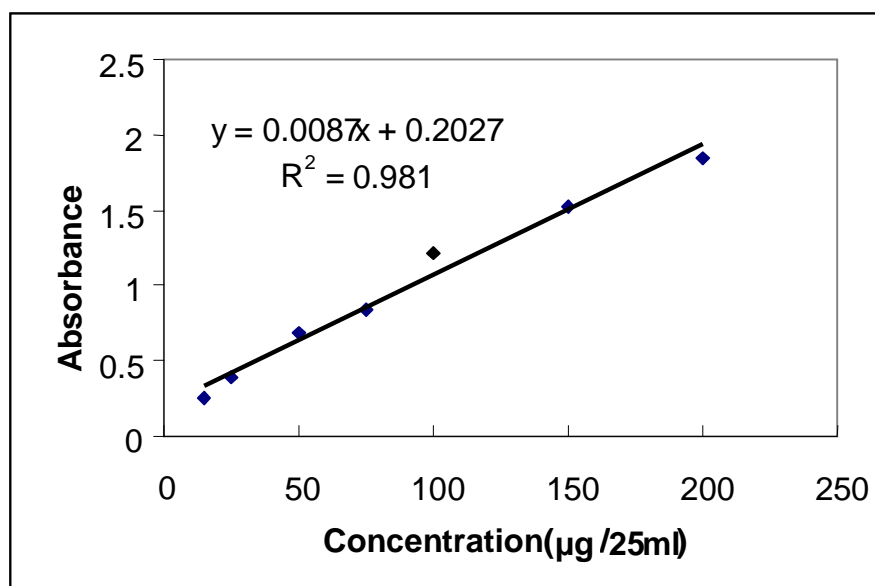
حضر هذا المحلول بإذابة 3 غم من حامض السلفاميك بكمية من الماء المقطر ثم أكمل الحجم إلى 100 مللتر في قنينة حجمية. يحفظ المحلول في قنينة داكنة ويكون مستقرا لمدة أسبوعين.

### - محلول هيدروكسيد الصوديوم (1 عياري) :

حضر هذا المحلول بإذابة 10 غم من هيدروكسيد الصوديوم في 250 مللتر بالماء المقطر.

### طريقة العمل المعتمدة والمنحني القياسي :

اعتمادا على الظروف المثلى التي تم التوصل إليها تمت إضافة حجوم متزايدة من محلول النايترازيبام المختزل 15 - 200 مايكروغرام/25 مللتر إلى مجموعة من القناني الحجمية سعة 25 مللتر ثم إضافة 1 مللتر من 1 عياري حامض الخليك ثم إضافة 1 مللتر من 1% نترت الصوديوم مع الرج والتحريك لمدة دقيقة واحدة لكي يكتمل التفاعل ثم إضافة 0.5 مللتر من محلول 3% حامض السلفاميك مع التحريك لمدة دقيقة واحدة يتبع ذلك إضافة 1 مللتر من كاشف فلوروكلوسينول ثم جعل الوسط قاعدياً بإضافة 1 مللتر من (1 عياري) هيدروكسيد الصوديوم ثم يكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة. وتم قياس شدة الامتصاص لها مقابل المحلول الصوري عند طول موجي 434 نانوميتر وبرسم الامتصاصية مقابل التركيز تم الحصول على المنحني القياسي لتقدير النايترازيبام الشكل (1) والذي يكون موافقا لقانون بير في مدى تركيز 15-200 مايكروغرام/25 مللتر .



الشكل 1: المنحني القياسي لتقدير النايترازيبام باستخدام كاشف فلوروكلوسينول.

بلغت قيمة معامل الارتباط 0.981 مما يدل إحصائياً ان المنحني القياسي يمتلك مواصفات خطية جيدة وتم حساب الامتصاصية المولارية فوجد أنها تساوي  $6.1183 \times 10^4$  لتر. مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup> ، ودلالة ساندل 0.0046 مايكروغرام/سم<sup>2</sup> مما يدل على الحساسية العالية للطريقة.

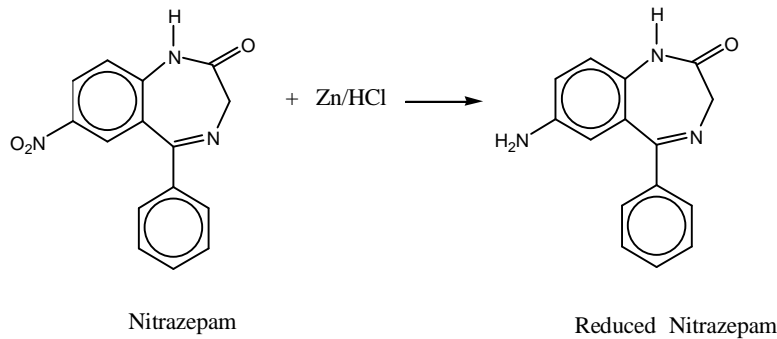
**- تحليل اقراص النايترازيبام 5mg :**

تم وزن محتوى 10 أقراص من النايترازيبام وبعد مزجها جيدا تم وزن ما يكافئ وزن قرص واحد وتم إذابته بالايثانول وأكمل الحجم بالايثانول الى 50 مللتر، ثم اخذ من هذا المحلول 5 مللتر وأضيف له الخارصين وحامض الهيدروكلوريك المركز وكاربونات الصوديوم كما في الخطوات المذكورة في تحضير محلول النايترازيبام المختزل والمعامل، ثم أخذت حجوم مختلفة من هذا المحلول ووضعت في قناني حجمية سعة 25 مللتر وأضيفت لها الحجوم المثالية من حامض الخليك والنتريت والسلفاميك والفلوروكلوسينول والقاعدة وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة وتم إيجاد تركيز النايترازيبام للقرص الواحد باستخدام المنحني القياسي للنايترازيبام النقي.

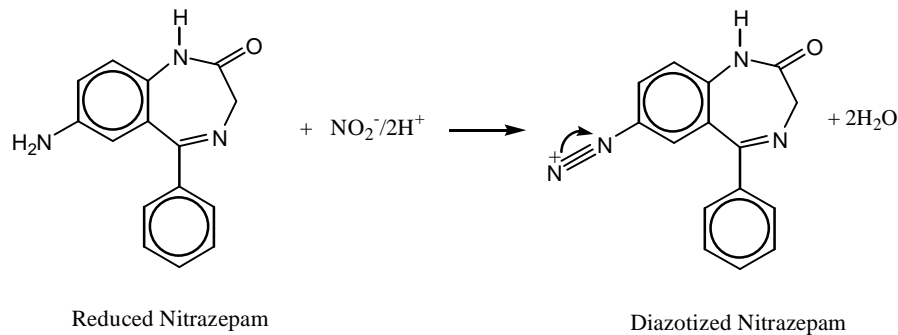
**مبدأ الطريقة:**

يتم اختزال مجموعة النايترو في مركب النايترازيبام باستخدام الخارصين في وسط حامضي كما في

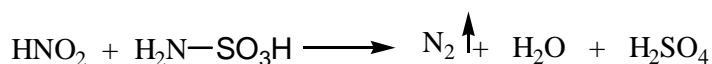
المعادلة :



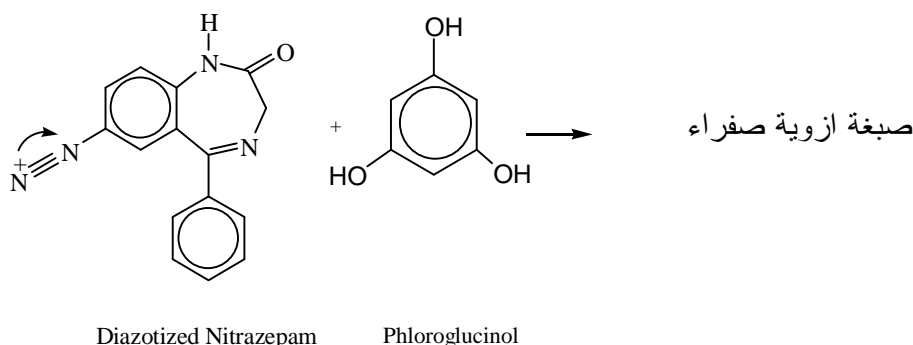
ثم يؤزوت الناتج بمفاعله مع نتريت الصوديوم في وسط حامضي :



ثم يتم التخلص من الزيادة من النتريت بواسطة حامض السلفاميك :



يقترن النايترازيبام المؤزوت مع الفلوروكلوسينول في وسط قاعدي معطيا صبغة ازوية ذات لون اصفر .



### دراسة الظروف المثلى للتفاعل :

تمت دراسة الظروف التي تؤثر في شدة امتصاص الصبغة المتكونة وعلى التباين اللوني للحصول على أفضل ظروف وتم استخدام 50 مايكروغرام من النايترازيبام في حجم نهائي 25 مللتر للتجارب اللاحقة.

### دراسة تأثير الحوامض:

تمت دراسة تأثير تراكيز مختلفة لعدة حوامض ضعيفة وقوية على تكون ملح الدايزونيوم وذلك بإضافة حجوم مختلفة من كل حامض والجدول (1) يوضح النتائج التي تم الحصول عليها.

الجدول 1 : تأثير أنواع وكميات الحوامض في امتصاص الناتج

Acid solution (1N)	Absorbance / ml of acid added				
	0.5	1	2	3	4
HCl	0.140	0.142	0.145	0.140	0.143
HNO <sub>3</sub>	0.095	0.100	0.110	0.112	0.115
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.132	0.135	0.140	0.142	0.144
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0.130	0.133	0.135	0.132	0.135
CH <sub>3</sub> COOH	0.434	0.452	0.450	0.450	0.448
HCOOH	0.400	0.408	0.405	0.405	0.406

تبين النتائج في الجدول أعلاه إن استخدام 1 مللتر من حامض الخليك (1 عياري) يعطي أعلى شدة امتصاص عند الطول الموجي 434 نانوميتر هذا بالإضافة إلى سهولة الحصول على حامض الخليك بنقاوة عالية، لذلك استخدم في التجارب اللاحقة.

**دراسة تأثير حجم نترتيت الصوديوم والزمن :**

أضيفت حجوم مختلفة من محلول 1% نترتيت الصوديوم وبفترات زمنية مختلفة وقيست شدة الامتصاص لكل منها وتبين الدراسة إن استخدام 1 مللتر من نترتيت الصوديوم وبزمن تفاعل قدره دقيقة واحدة يعطي أعلى شدة امتصاص ولذلك تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

**دراسة تأثير حجم حامض السلفاميك والزمن :**

يتم إزالة الزيادة من حامض النترروز وبإضافة محلول حامض السلفاميك (Bladyga and Bourne, 1999) وتبين من الدراسة بان استخدام 0.5 مللتر من حامض السلفاميك وبزمن انتظار قدره دقيقة واحدة بعد إضافته تعطي أعلى شدة امتصاص لذلك استخدم في التجارب اللاحقة .

**دراسة حجم محلول الكاشف :**

تمت دراسة تأثير حجم محلول الفلوروكلوسينول على امتصاص الصبغة ,حيث تمت إضافة حجوم متزايدة من محلول الفلوروكلوسينول بتركيز 0.5 % ، حيث وجد بان حجم 1 مللتر من محلول الكاشف يعطي أعلى شدة امتصاص للصبغة لذلك تم الاعتماد على هذه الإضافة في التجارب اللاحقة .

**دراسة تأثير القواعد:**

تم دراسة تأثير أنواع مختلفة من القواعد القوية والضعيفة وبكميات مختلفة على شدة امتصاص الصبغة المتكونة والنتائج موضحة في الجدول (2).

الجدول 2 : تأثير القواعد وكمياتها في شدة امتصاص الصبغة الازوية.

Base solution(1M)	Absorbance /ml of base added					
	0.5	1	2	2.5	3	4
NaOH	0.652	0.670	0.660	0.654	0.653	0.600
pH	11.6	11.7	11.9	11.9	12	12
KOH	0.550	0.560	0.552	0.520	0.512	0.516
pH	11.8	11.8	11.9	11.9	11.9	12
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> *	0.640	0.655	0.632	0.618	0.610	0.600
pH	10.5	10.7	10.9	10.9	11.1	11.2
NaHCO <sub>3</sub>	0.310	0.316	0.314	0.309	0.305	0.303
pH	10	10.3	10.5	10.5	10.6	10.7
NH <sub>4</sub> OH	0.404	0.409	0.383	0.401	0.393	0.381
pH	9.5	9.5	9.7	9.8	10	10.1
CH <sub>3</sub> COONa	0.264	0.378	0.356	0.338	0.340	0.340
PH	10.3	10.4	10.6	10.8	10.9	11

\* عند استخدام 1 مولاري من Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> حدث إزاحة في الطول الموجي إلى 396 نانوميتر ولهذا لا يفضل استخدامها.



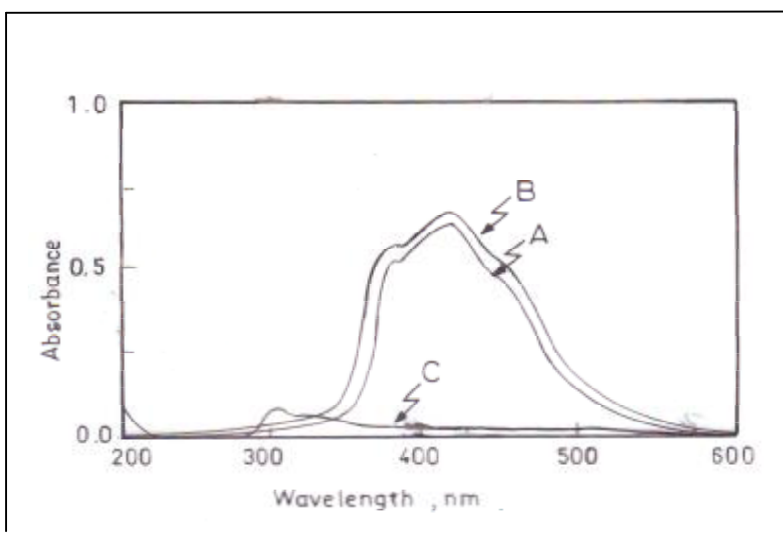
يلاحظ من نتائج الجدول (2) إن استخدام 1 مللتر من هيدروكسيد الصوديوم (1 عياري) تعطي صبغة ذات شدة امتصاص عالية ولهذا استخدمت في التجارب اللاحقة.

#### دراسة استقرارية الصبغة الناتجة :

تم دراسة استقرارية الصبغة الناتجة وذلك بقياس شدة امتصاصها في فترات زمنية مختلفة. اتضح من هذه الدراسة بان الصبغة الناتجة مستقرة لمدة لا تقل عن ساعة واحدة .

#### طيف الامتصاص النهائي :

تم رسم طيف الامتصاص النهائي لصبغة الازو الناتجة من اقتران 50 مايكروغرام من النايترازيبام المختزل مع كاشف الفلوروكلوسينول في وسط قاعدي واطهر رسم طيف الامتصاص أعلى شدة امتصاص للصبغة عند الطول الموجي 434 نانوميتر.



الشكل 2: طيف الامتصاص النهائي للصبغة الناتجة.

A = امتصاص محلول الناتج ضد المحلول الصوري.

B = امتصاص محلول الناتج ضد الماء المقطر.

C = امتصاص المحلول الصوري ضد الماء المقطر.

**دقة وتوافق الطريقة :**

تم حساب دقة الطريقة بتطبيق طريقة العمل المعتمدة في المنحني القياسي لثلاثة تراكيز مختلفة (150,50,25) مايكروغرام /25 مللتر ولأربع مكررات من النايترازيبام وتم حساب الخطأ النسبي والانحراف القياسي النسبي لمعرفة مدى توافقية الطريقة ، والنتائج موضحة في الجدول (3).

الجدول 3: دقة الطريقة وتوافقها لتقدير النايترازيبام

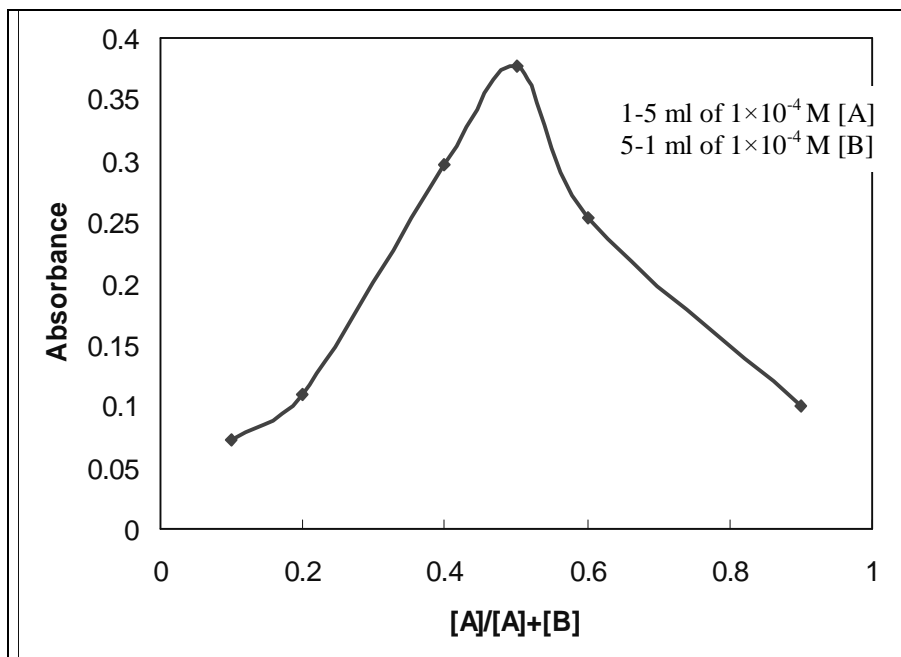
Amount of nitrazepam taken $\mu$ g/25 ml	Amount of nitrazepam found $\mu$ g/25 ml	Relative error %*	Relative standard deviation %*
25	24.6	-1.6	$\pm 0.82$
50	51.4	2.8	$\pm 3.3$
150	151.65	1.1	$\pm 0.1$

\*معدل أربع قراءات.

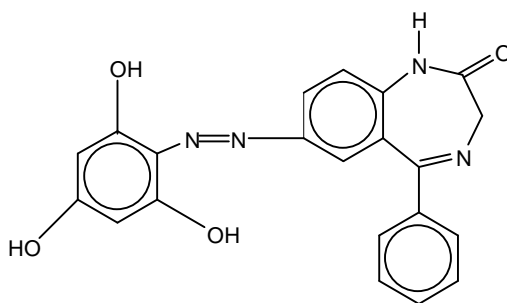
تشير نتائج جدول (3) إن الطريقة ذات دقة وتوافقية جيدة.

**طبيعة الصبغة المتكونة :**

تم استخدام طريقة جوب (Hargis, 1988) في دراسة طبيعة الصبغة المتكونة، حيث تم تحضير مجموعة قناني سعة 25 مللتر وأضيف لها حجوم مختلفة من النايترازيبام المختزل والفلوروكلوسينول بتركيز  $10^{-4} \times 1$  مولاري لكل منهما ، وتم قياس شدة الامتصاص لكل نموذج عند الطول الموجي 434 نانوميتر ثم رسم العلاقة البيانية كما في الشكل (3).



وتبين بان نسبة الاقتران 1:1 وعليه تكون الصيغة المقترحة للصبغة المتكونة.



Yellow azo-dye

تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية :

تم تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية للنايترازيبام (حبوب) والنتائج موضحة في الجدول

(4).

الجدول 4: تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير للنايترازيبام في حبوب موكام

Pharmaceutical preparation	Certified value (mg)/tablet	$\mu$ g Nitrazepam present /25 ml	$\mu$ g Nitrazepam found/25 ml	Recovery*(%)
Mogam (دومينا للصناعات الدوائية - سورية)	5	25	24.3	97.2
		50	50.66	101.3
		75	74.7	99.6

\*معدل 5 قراءات.

تشير النتائج إلى الدقة العالية للطريقة في تقدير النايترازيبام في الأقراص الدوائية حيث بلغ معدل نسبة استرجاعه في الأقراص 99.35%.

#### مقارنة الطريقة :

لتقييم كفاءة طريقة الازوتة والاقتران المقترحة في تقدير النايترازيبام، أجريت مقارنة بين الطريقة التحليلية المقترحة والطريقة القياسية المعتمدة في الدستور البريطاني (British Pharmacopia, 1998) لتقدير النايترازيبام حيث بلغت نسبة الاسترجاع 99.35%. ودلت النتائج إن قيمة  $t_{exp}$  المحسوبة وهي 1.604 وهي أقل من قيمة  $t$  الجدولية عند مستوى ثقة 95% ولأربع درجات حرية مما يدل على إن الطريقتين لا تختلفان من حيث المصادقية ، كما وجد أن قيمة  $F$  التجريبية هي 0.854 وهي أقل من قيمة  $F$  الجدولية وعند مستوى ثقة 95% ولثلاث درجات حرية. مما يدل على انه لا يوجد فرق واضح بين الطريقتين ، واعتمادا على نتائج اختباري  $t$  و  $F$  يمكن اعتبار الطريقة المقترحة ذات صلاحية تطبيق جيدة على المستحضر الصيدلاني .

#### الاستنتاج

تم تطبيق تفاعل الاقتران المؤزوت في تطوير طريقة طيفية سريعة وحساسة لتقدير النايترازيبام في المحاليل المائية ، وتعتمد الطريقة على اختزال النايترازيبام ثم ازوتته في الوسط أحامضي ثم اقترانه مع كاشف الفلوروكلوسينول في الوسط القاعدي لينتج صبغة ازوية ذاتية في الوسط المائي ذات لون اصفر ويقاس أقصى امتصاص لها عند الطول الموجي 434 نانوميتر وقدرت بهذه الطريقة كميات مايكروغرامية من النايترازيبام تراوحت بين 15 و 200 مايكروغرام / 25 مللتر. وتشير النتائج إلى إن الطريقة ذات دقة وتوافق عاليين إذ بلغ الخطأ النسبي بين 1.6 - و 2.8% والانحراف القياسي النسبي ليس أكبر من 3.3% ، وبلغت قيمة الامتصاصية المولارية  $6.1183 \times 10^4$  لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> ، ودلالة ساندل 0.0046 مايكروغرام.سم<sup>-2</sup> مما يشير إلى إن الطريقة ذات حساسية عالية وطبقت الطريقة بنجاح في تقدير النايترازيبام في الأقراص الدوائية.

## المصادر العربية

- الغريبي، تماضر عباس حمودي ، (2004). تطوير طرائق طيفية لتقدير الكلوروفينيكول في مستحضرات صيدلانية، رسالة ماجستير ، جامعة الموصل ، ص 35-38.
- الغبشة، ثابت و عزوز، عادل و عبيد اغا ، اسيل ، (2008). التقدير الطيفي للنايترازيبام باستخدام الريسورسينول ككاشف اقتران ازوتي، مجلة التربية والعلم، قيد النشر.
- جار الله ، صبحي محسن ، (2004). استخدام تفاعل تكوين معقد الشحنة المنتقلة في التقدير الطيفي لعدد من الامينات والمركبات الدوائية ، أطروحة دكتوراه، كلية التربية، جامعة الموصل ص 45-71.

## المصادر الأجنبية

- "British pharmacopia on CD-ROM" , (2002). 3rd edn., General Medical Council , London.
- "British pharmacopia" , (1998). 2nd edn., The Stationary office , London.
- Baltazar, C.; Carla, G. (2000). Study of partition of nitrazepam in bile salt micelles and the role of lecithin, *Pharma. Sci.*, **87**, 356-359.
- Bladyga, J.; Bourne, J.R. (1999). "Turbulent Mixing and Chemical Reactions", John Wiley and Sons, Inc., New York, 644 p.
- Castro, Cameiro, B.; Guimaes, P.; Lima, C. (2001). Role of lecithin. *J. Pharm. Biom. Anals.*, **24**, 595-602.
- DeBruyne, M. M.; Sinnema, A.; Verwrij, A.M. (1984). Hydrolysis of Clonazepam, flunitrazepam and nitrazepam by hydrochloric acid. Identification of some additional products. *Forensie Sci. Int.*, **24**, 125-135.
- EL- Brashy, A.; Aly, F.A. (2005). Direct derivative spectrophotometric determination of nitradiazepam in presence of its degradation product. *Mikrochim. Acta*, **110**, 55-60.
- Greenhow, E. J.; Todipo, O. (2004). Determination of some 1,4- benzodiazepam and their tablet formulations by a catalytic thermometric method. *Fresenius J. Anal. Chem.*, **321**, 485-489.
- Hargis, L.G. (1988). "Analytical Chemistry" , Prentice – Hall, Inc., New Jersey, 427 p.
- Monzon, L.M.; Yudi, M. (2001). Voltametric analysis of lipophilicity of benzodiazepine derivatives at the water –1,2-dichloroethane interface. *Electro anal. Chem.*, **495**, 146-151.
- Manual, C.; Manuel, S.; Doloress, P.(1992). Kinetic determination of nitrazepam in tablets, *Anal. Lett.* , **25**, 1261-1274.
- Welk, B. (1997). Determination of benzodiazepine - 1,4 derivatives in biological material. Part1. An attempt to apply high-performance liquid chromatography (HPLC) in the determination of diazepam and nitrazepam in human serum., *Acta. Pol. Pharm.*, **53**, 3-6.
- Yasui, M.; Kato, A.; Kanemasa, T.; Murata, S.; Nishitomi, K.; Koike, K.; Tai, N.; Shinohara S.; Tokomura, M.; Horiuchi, M.; Abe, K. (2005). Pharmacological profiles of benzodiazepinergic hypnotics and correlations with receptor subtypes. *Nihou skinkei scishin yakurigaku zasshi* , **25**(3) ,143-151.