

طريقة طيفية لتقدير البرومثيازين هيدروكلورايد في المستحضرات الصيدلانية بالاقتران التأكسدي مع الكاشف حامض ميتا-امينو بنزويك بوجود N - بروموسكسنيמיד

محمد سالم عبدالعزيز¹، آسين نعمان شريف²، محسن حمزة بكر³

^{3,2,1} قسم الكيمياء، كلية التربية للبنات، جامعة تكريت، تكريت، العراق.

¹Salim_aziz30@tu.edu.iq, ²aseenshareef074@gmail.com, ³dr.mohsin_analchem@yahoo.com

الملخص

يتضمن هذه الدراسة ايجاد طريقة طيفية جديدة بسيطة ودقيقة وحساسة لتقدير بروميثازين-HCl بصورته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية. بتفاعلات الاقتران التأكسدي وذلك بأكسدة العقار بالعامل المؤكسد N-بروموسكسنيמיד ويتكون ناتج اخضر اللون عند الاقتران مع الكاشف حامض ميتا-امينو بنزويك عند pH 1.2، ويعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 592 نانوميتر ويطيح قانون بير في مدى من التراكيز بين 2-26 µg/ml ، وبلغت الامتصاصية المولارية (ε) 9.754×10^3 l/mol.cm ، معامل التقدير (R^2) 0.9991 ودلالة ساندل $0.03289 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ، ومعدل الاسترجاعية % 100.396 ، RSD لا يتجاوز % 0.3096 وحد الكشف $0.1949 \mu\text{g}/\text{ml}$ وحد الكم 0.5905 µg/ml. الطريقة الجديدة طبقت بنجاح لتقدير بروميثازين-HCl في مستحضراته الصيدلانية.

الكلمات الدالة: التقدير الطيفي، الاقتران التأكسدي، بروميثازين هيدروكلورايد، حامض ميتا-امينو بنزويك.

DOI: <http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.4.14>

Spectrophotometric Method for Estimation of Promethazine- HCl in Pharmaceutical Formulation Based on Oxidative Coupling with the Reagent m-Amino Benzoic Acid in Presence of N-Bromosuccinimide.

Mohammad Salim Abdulaziz¹, Aseen N. Shareef², Mohsin Hamza Bakir³

^{1,2,3}Department of Chemistry, College of Education for Women, Tikrit University.

¹Salim_aziz30@tu.edu.iq, ²aseenshareef074@gmail.com, ³dr.mohsin_analchem@yahoo.com

Abstract

An easy, rapid and sensitive novel spectrophotometric method for estimation of trace amounts of Promethazine-HCl in aqueous solution is described. The method is based on using the oxidative coupling reaction of Promethazine-HCl with m-amino benzoic acid reagent at pH1.2 in the presence of N-bromosuccinimide to produce an intense green color, water soluble, product which exhibit maximum absorbance at 592 nm. Beer's law is obeyed over concentration range of (2-26 $\mu\text{g/ml}$), with a ϵ 9.754×10^3 l/mol.cm, Coefficient determination ($R^2=0.9991$). Sandell's index of $0.03289 \mu\text{g/cm}^2$, the average recovery is 100.396 %, RSD does not exceed 0.3096 %, LOD of $0.1949 \mu\text{g/ml}$ and LOQ of $0.5905 \mu\text{g/ml}$. The proposed method was applied successfully for determination of PMZH in its pharmaceutical formulations.

Keywords: Spectrophotometric, Estimation, Oxidative Coupling, Promethazine- HCl , m-Amino Benzoic Acid.

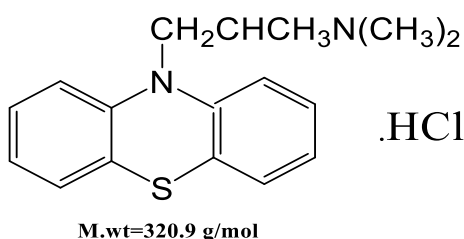
DOI: <http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.4.14>

1. المقدمة:

برومثيازين هيدروكلوريد اسمه العلمي:

(N,N-Dimethyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-amine hydrochloride) صيغته التركيبية هي

[1]:



يُعد البرومثيازين هيدروكلوريد من ضمن مشتقات الفينوثيازينات (وهو الجيل الاول من مضادات الهستامين H1) [2]. له تأثير منوم ومضاد للتقيء بعد العمليات الجراحية، وهم استخداماته لعلاج اعراض الحساسية في الجهاز التنفسي وسيلان الانف والعطاس وكذلك يستخدم لإزالة الارق والمساعدة على النوم كذلك يجب استخدامه بحذر للمرضى الذين يعانون من تضخم الغدة الدرقية، وامراض القلب، وخلل الوظيفة الكبدية [3]، الاعراض الجانبية للعقار للاعصاب (دوخة- هدوء- نعاس- ارتباك- دوار) وفي الجهاز القلب الوعائي (ارتفاع او انخفاض ضغط الدم -الاعياء- تباطئ في دقات القلب) وفي الجهاز الهضمي (جفاف الفم) [4]، من الصفات الفيزيائية للبرومثيازين-HCl هو عبارة عن مادة بيضاء سريعة الذوبان في الماء والكحول والكلوروفورم وعديم الرائحة ويذوب بصعوبة في الاسيتون والايثر ويتحول الى اللون الازرق اذا تعرض للهواء او الرطوبة ولفترة طويلة ويبلغ اعظم طيف امتصاص له عند الطول الموجي 297-249 nm [5]. يتوفر العقار بشكل حقن، شراب واقراص بأسماء تجارية حسب الدول المنتجة [6].

الدولة المنتجة	المستحضر الصيدلاني	الدولة المنتجة	المستحضر الصيدلاني
Spain	Firnova	Poland	Diphergan
Hungary	Piplehen	Brazil,Portugal	Fenergan
Syria	Oubari	Belgium,France	Phenergan

لأهمية العقار تم تقديره بالعديد من الطرائق التحليلية المختلفة مثل تقنية كروماتوغرافيا السائل ذات الاداء العالي

[7-9] HPLC، الطيفية [10-17]، الحقن الجرياني [18-20]، الكهربائية [21,22] والفولتامترية [23].

الهدف من البحث: ايجاد طريقة طيفية جديدة لتعيين بروميثازين-HCl بالاقتران التأكسدي مع الكاشف حامض ميتا-امينو بنزويك وتطبيقها على المستحضرات الصيدلانية.

2. الجزء العملي:

2.1 الاجهزة المستخدمة:

أُستخدمت الاجهزة التالية: مطياف مزدوج الحزمة (Shimadzu UV-1800 Double beam Spectrophotometer) -ياباني، خلية زجاجية سمكها 1 cm، pH meter 3310 (Jenway) -الماني، Sartorius BL 210 S -الماني وحمام مائي(Clifton) - امريكي.

2.2 المواد الكيميائية:

كانت المواد الكيميائية والكواشف على درجة عالية من النقاوة، كما في الجدول 1.

جدول 1: الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة.

Chemical name	Chemical formula	Molecular wt.	Purity%	Company
Promethazine-HCl	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S.HCl	320.88	100	SDI
m-amino benzoic acid	C ₇ H ₇ NO ₂	137.14	98	FLUKA
N-bromosuccinimide	C ₄ H ₄ BrNO ₂	177.9	99	BDH
Hydrochloric acid	HCl	36.5	96	BDH
PMZH Oubari Inj. & Syrup	—	-	-	Syria

2.3 تحضير المواد الكيميائية:

2.3.1 محلول بروميثازين هيدروكلورايد (PMZH) 1000 µg/ml (3.11×10^{-3} مولاري):

حضر هذا المحلول بإذابة 0.1000 gm من مسحوق PMZH في 100 ml واكمل بالماء المقطر، وحضر منه

500 µg/ml (1.55×10^{-3} مولاري) بالتخفيف، وحُفظ في قنينة معتمة.

2.3.2 محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسنيמיד (NBS) 1×10^{-2} مولاري (M):

حضر هذا المحلول بإذابة 0.1779 gm من مسحوق NBS في 2 ml من الاسيتون لأنه قليل الذوبان في الماء ثم اكمل الحجم الى 100 ml بالماء المقطر، وحُفظ في مكان مظلم.

2.3.3 محلول كاشف حامض ميتا-امينو بنزويك 5×10^{-3} مولاري:

وحُضر بإذابة 0.0685 g من مسحوق حامض ميتا-امينو بنزويك بالماء مع التسخين لمدة 5 دقائق في حمام مائي ثم الى 100 ml بالماء المقطر.

2.3.4 محلول حامض الهيدروكلوريك (HCl) 1 مولاري (M1 تقريبي):

حضر محلول حامض HCl ذي تركيز 1M بالتخفيف من الحامض المركز.

2.3.5 محلول المستحضر الصيدلاني بروميثازين هيدروكلورايد 500 مكغم/مل

توجد PMZH بشكل حقن وشراب (اوبري-سوريا) كل حقنة تحتوي على 50 g PMZH والشراب فكل 1ml يحتوي على 1 g من PMZH. وتم تحضير المحاليل كالاتي: اولاً $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ PMZH ويتم تخفيف الحقنة الواحدة الى 100 ml بالماء. ثانياً $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ PMZH ويتم تحضيره بسحب 50 ml من الشراب وتخفيفه الى 100 ml ماء مقطر.

3. النتائج والمناقشة:

3.1 الاجراءات الاولية:

عند اضافة 1 ml من محلول NBS تركيزه 1×10^{-2} M الى 1 مل من PMZH تركيزه $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ يتكون مركب وسطي بلون احمر، وهو عبارة عن جذور حرة سرعان ما يتحول الى اللون الاخضر عند اضافة 2 ml من كاشف محلول حامض ميتا-امينو بنزويك ذي تركيز 5×10^{-3} M لاقتارانه مع PMZH، واطافة 1 ml من HCl بتركيز 1M يشتد اللون، ثم تم قراءة طيف الناتج الملون، مقابل محلول الخلب، وجد انه يُعطي اعلى طيف عند الطول الموجي 592 nm في حين ان محلول الخلب لم يُعطي اي طيف عند 592 nm.

3.2 دراسة الظروف المثلى:

3.2.1 اختيار افضل عامل مؤكسد:

تمت هذه الدراسة بإضافة 1 ml من NBS تركيزه $1 \times 10^{-2} M$ الى 1ml من محلول PMZH تركيزه 500 $\mu g/ml$ واطافة 2 ml من الكاشف $5 \times 10^{-3} M$ و 1ml من 1M HCl والنتائج في الجدول 2 يبين ان NBS يُظهر اعلى امتصاص للمعد الملون عند الطول الموجي 592 nm مقارنة ببقية العوامل المؤكسدة لذا تم اختياره لاحقا.

جدول 2: اختيار افضل عامل مؤكسد.

Oxidizing agent $1 \times 10^{-2} M$	Abso	$\epsilon.l/mol.cm$
N-Bromosuccinimide (NBS)	0.541	8683.7
Potassium Periodate	0.535	8587.4
Potassium iodate	0.401	6436.5
Potassium Persulphate	0.394	6324.2

3.2.2 تأثير نوع الحامض :

تم دراسة تأثير نوع الحامض باستخدام 1 ml من الحوامض القوية والضعيفة ذي تركيز 1M كما في الجدول 3، يتبين ان الحامض HCl يظهر اعلى طيف امتصاص للمعد الملون لذا تم اعتماده لاحقا.

جدول 3: تأثير الحامض.

1ml of 1M acid	HCl	H ₂ SO ₄	CH ₃ COOH
Abso	0.540	0.520	0.499

3.2.3 تأثير الدالة الحامضية :

تمت دراسة تأثير الـ pH على الامتصاص باستخدام حامض HCl بأحجام متزايدة، اضيفت الى قناني سعة 25 مل تحتوي من محلول PMZH بتركيز $500 \mu g/ml$ اضيفت اليها 1ml من محلول NBS بتركيز $1 \times 10^{-2} M$ ، واطيف اليها 2 ml من الكاشف، وخففت المحاليل بالماء المقطر الى 25 مل، تم قياس امتصاصها عند الطول الموجي 592 nm مقابل محاليلها الصورية ويُلاحظ من النتائج في الجدول ادناه أن حامض HCl عند pH 1.2 يُعد محلولاً منظماً يحافظ على امتصاص الناتج الملون.

جدول 4: تأثير الدالة الحامضية.

ml of 1M HCl	Without	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
Abso	0.357	0.510	0.540	0.565	0.594	0.560	0.550
pH	3.6	1.8	1.5	1.3	1.2	1.18	1.1

3.2.4 تأثير الزمن على أكسدة العقار واقتارنه مع الكاشف:

تم دراسة تأثير الزمن لإتمام أكسدة PMZH بواسطة NBS بأخذ على 1ml من محلول PMZH بتركيز 500 µg/ml واضيف اليها 1 ml من NBS $1 \times 10^{-2} M$ و 2 ml من كاشف تركيزه $5 \times 10^{-3} M$ ثم اضيف 2 ml من HCl بتركيز 1M واكمل الى 25 ml، وتم قراءة طيف الامتصاص عند 592 nm مقابل المحلول الخلب في فترات زمنية مختلفة ولوحظ من النتائج ادناه ان مدة 5 دقائق كاف لإتمام عملية الأكسدة والاقتران.

جدول 5: تأثير الزمن على الأكسدة والاقتران.

Time, min	2	5	10	15	20
Absorbance	0.560	0.593	0.570	0.555	0.545

3.2.5 تأثير حجم العامل المؤكسد:

تمت دراسة تأثير حجم العامل المؤكسد NBS على الامتصاص بتركيز $1 \times 10^{-2} M$ بإضافة احجام مختلفة (0.1-0.5) منه الى حجم 1 ml من محلول PMZH 500 µg/ml و 2 ml من الكاشف M 0.005، وإضافة 2 ml من 1M HCl وتركت المحاليل لمدة 5 دقائق لغرض اتمام التفاعل واكمل الحجم الى 25 ml، ثم تم قياس امتصاص المحاليل عند 592 nm مقابل محاليل الخلب والنتائج في الجدول 6 يؤكد ان افضل حجم لمحلول NBS هو 1 ml لذا تم اعتماده لاحقاً.

جدول 6: تأثير حجم العامل المؤكسد.

ml of NBS $1 \times 10^{-2} M$	0.1	0.5	0.8	1.0	1.2	1.5
Abso	0.480	0.518	0.560	0.594	0.550	0.545

3.2.6 تأثير حجم الكاشف (حامض ميتا-امينو بنزويك):

درست مدى تأثير حجم الكاشف بأخذ (0.5-2.5) ml تركيزه $5 \times 10^{-3} M$ مع كميات متفاوتة من PMZH ما بين $10-40 \mu g/ml$ وإضافة 1 ml من محلول NBS $1 \times 10^{-2} M$ و 2 ml من HCl 1M في حجم نهائي 25 ml وتم تسجيل طيف المحاليل عند 592 nm مقابل محلولها الخلب والنتائج في الجدول 7 يُثبت ان 2 ml من الكاشف اعطى اعلى قيمة للميل 0.0277 ولمعامل الارتباط 0.9948 لذا تم اتخاذه لاحقاً.

جدول 7: تأثير حجم الكاشف (حامض ميتا-امينو بنزويك).

1ml of Reagent $5 \times 10^{-3} M$	Absorbance of $\mu g/ml$ PMZH						
	BW	10	20	30	40	R ²	Slope
1	0.001	0.238	0.499	0.710	0.825	0.9728	0.0197
1.5	0.002	0.242	0.530	0.750	0.930	0.9888	0.0228
2	0.002	0.265	0.594	0.860	1.101	0.9948	0.0277
2.5	0.003	0.255	0.530	0.839	0.983	0.9802	0.0249

3.2.7 تسلسل اضافة مواد التفاعل:

تم البحث عن تأثير تسلسل اضافة مواد التفاعل على طيف المعقد بأجراء عدة تجارب كما في الجدول 8. وجد أن التسلسل (1) يحقق اعلى طيف للمعقد الملون وتم اعتماده كظرف مثلي.

جدول 8: تسلسل الاضافات.

NO	The Order of addition	Absorbance
1	D+O+R+A	0.594
2	D+R+O+A	0.447
3	D+R+A+O	0.062
4	O+D+A+R	0.185
5	R+O+D+A	0.072
6	D+A+O+R	0.046

D =PMZH, R=m-Amino benzoic acid, O=NBS and A= HCl.

3.2.8 تأثير درجة الحرارة:

تمت دراسة تأثيرها على طيف المعقد الملون مع الزمن بدرجات حرارية $18-55\text{ C}^\circ$ ، الجدول 9 يبين ان 25 C° هي درجة الحرارة المثلى، لأنها تحقق اعلى امتصاصية.

جدول 9: تأثير درجة الحرارة.

Temp (C°)	18	25	35	45	55
Absorbance	0.593	0.594	0.592	0.590	0.588

3.2.9 استقرارية ناتج التفاعل:

تم البحث عن استقرارية المعقد بأخذ عدة محاليل من PMZH ذات تراكيز $10, 20, 26\text{ }\mu\text{g/ml}$ في قناني 25 ml واطافة 1 ml من NBS ذي تركيز $1 \times 10^{-2}\text{ M}$ و 2 مل من حامض ميتا-امينو بنزويك تركيزه $5 \times 10^{-3}\text{ M}$ ثم اضافة 2 مل من HCl تركيزه 1M ثم خفف الى 25 ml، وترك المحاليل لمدة 5 دقائق للتفاعل وتم قراءة طيف المعقد، لوحظ ان قيمة طيف الناتج الملون يستقر على الاقل لمدة 120 دقيقة وتعد هذه المدة مناسبة لإجراء اللازم، الجدول 10.

جدول 10: استقرار ناتج التفاعل.

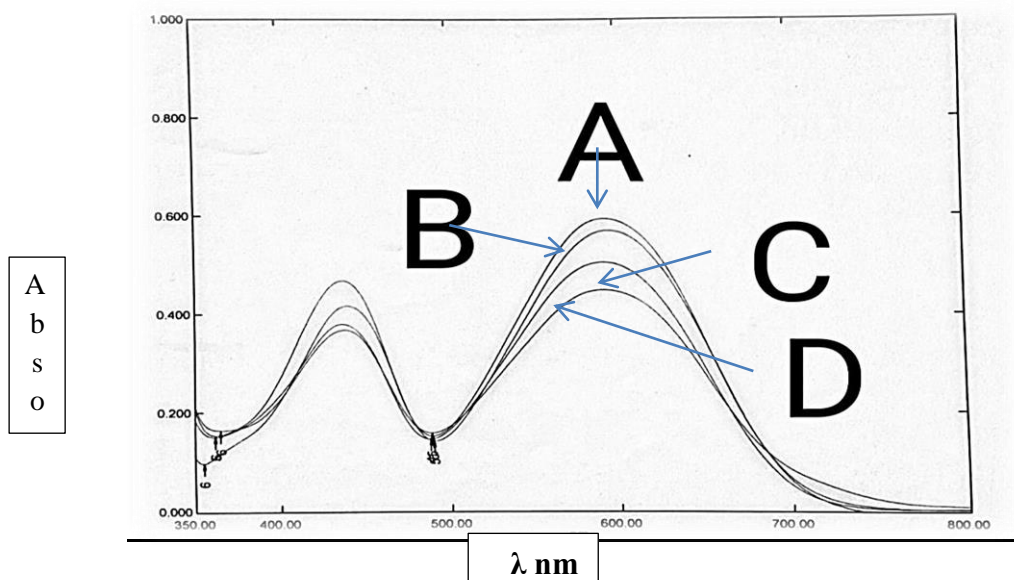
Time (min)	Absorbance of $\mu\text{g/ml}$ of PMZH		
	10	20	26
5	0.287	0.592	0.770
35	0.289	0.594	0.771
120	0.290	0.593	0.770

3.2.10 تأثير نوع المذيب المستخدم:

درست تأثير انواع المذيبات على طيف المعقد الناتج بوجود NBS في الوسط الحامضي HCl، تحت الظروف المثلى وباستخدام مذيبات متنوعة، إذ تم اخذ طيف الامتصاص عند $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ 592 والقيم والمنحنيات في الجدول 11 و الشكل 1 على التوالي يشيران أن الماء يعد مذيبا جيدا لأنه يعطي اعلى قيمة للامتصاص، علاوة عن توفره وزهد ثمنه.

جدول 11: تأثير المذيب.

Solvent	Water(A)	Methanol(B)	Isopropanol(C)	Acetone(D)
Abso	0.594	0.570	0.447	0.420



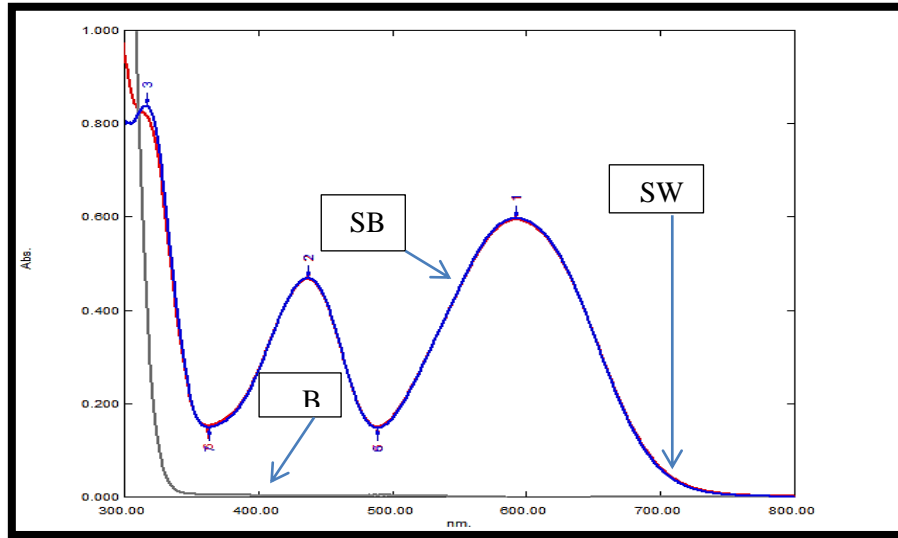
شكل 1: تأثير المذيب.

3.2.11 طيف الامتصاص النهائي:

بعد تثبيت الظروف المثلى: تم قياس طيف الامتصاص للمعقد الملون، وجد انه يُعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 592 nm في حين ان محلوله الصوري لم يُعطي اي امتصاص، كما في الشكل 2.

جدول 12: ملخص الظروف المثلى.

Experimental Conditions	
$\lambda_{max}(nm)$	592 nm
Amount of 500 $\mu g/ml$ PMZH	1 ml
Amount of $1 \times 10^{-2} M$ N – bromo Succinimide	1 ml
Amount of $5 \times 10^{-3} M$ m – amino benzoic acid	2 ml
Buffer Solution 1M HCl	2 ml
Temperature	25 C°
Solvent	Water

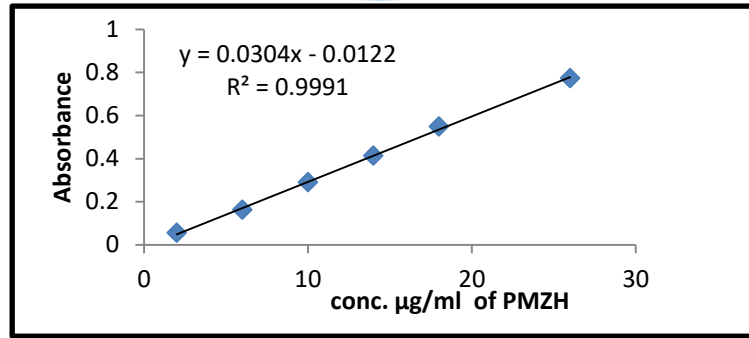


شكل 2: طيف الامتصاص النهائي.

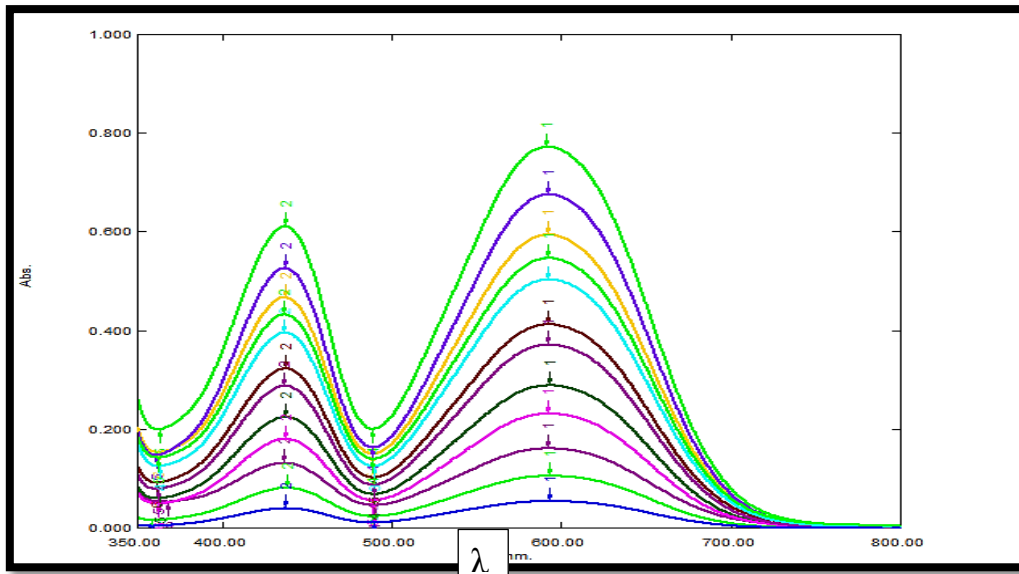
اذ ان SW: يمثل طيف امتصاص محلول الناتج المتكون مقابل الماء المقطر، SB: مقابل الملون السوري و BW: يمثل امتصاص محلول الخلب مقابل الماء المقطر.

3.3 طريقة العمل المعتمدة واعداد منحنى المعايرة:

بعد تثبيت الظروف المثلى، تم تحضير منحنى المعايرة كالتالي: اضيفت حجوم من (0.1-1.3) ml من محلول PMZH ذي تركيز $500 \mu\text{g}/\text{ml}$ الى مجموعة من القناني ذات 25 ml يضاف اليها 1 ml من محلول M NBS 1×10^{-2} و 2 ml من الكاشف 5×10^{-3} M و 2 ml من HCl 1M ويترك 5 دقائق لإتمام التفاعل ثم خفف الى 25 ml وتم قراءة طيف الامتصاص عند 592 nm مقابل المحلول السوري. يُبين الشكلان 3 و 4 ان منحنى المعايرة يتبع قانون بير لمدى من التراكيز بين $(2-26) \mu\text{g}/\text{ml}$ PMZH وقيمة معامل التقدير 0.9991، وبلغت الامتصاصية المولارية 9754.7 لتر/مول.cm ودلالة ساندل $0.03289 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$.



شكل 3: منحنى المعايرة لتقدير PMZH مع حامض ميتا-امينوبنزويك بوجود NBS.



شكل 4: طيف الامتصاص للتركيز من (2-26) µg/ml من PMZH وحامض ميتا-امينوبنزويك.

3.3.1 دقة الطريقة والتوافقية للطريقة المقترحة:

الدقة والتوافقية تم حسابها تحت الظروف المثلى ومن حساب الاستردادية والانحراف القياسي النسبي (RSD)

لثلاثة تراكيز متابينة من العقار PMZH (12,20,26) µg/ml (لست قراءات) وكان معدل الاستردادية 100.3969

% والانحراف القياسي النسبي لا يتجاوز % 0.3096، مما يشير ان الدقة والتوافقية جيدين للطريقة و الجدول 13 يثبت

ذلك.

جدول 13: دقة الطريقة والتوافقية.

Conc. of PMZH $\mu\text{g/ml}$		RE%	Recovery%	Average recovery%	RSD%
taken	found				
12.0	12.002	2.9075	102.9075	100.3969	0.3096
20.0	19.983	-0.8389	99.16107		0.2166
26.0	26.005	-0.8776	99.12235		0.2362

3.3.2 حد الكشف LOD وحد الكم LOQ:

تم حساب حدي الكشف والكم للعقار PMZH وذلك بقياس طيف الامتصاص لأدنى تركيز في منحني المعايرة وهي $2 \mu\text{g/ml}$ (لست قراءات) وبتطبيق الظروف المثلى والجدول رقم (13) يوضح ذلك، ويعبر عن حد الكشف LOD وحد الكم LOQ بتطبيق القانون الآتي [24,25]:

$$\text{LOD} = 3.3 \times S/b, \text{ LOQ} = 10 \times S/b \quad (\text{حيث ان } S = \text{الانحراف القياسي و } b = \text{الميل من منحي المعايرة})$$

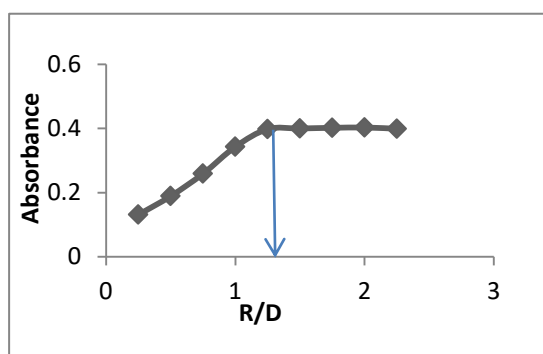
جدول 14: حد الكشف.

Conc. $\mu\text{g/ml}$	S	LOD $\mu\text{g/ml}$	LOQ $\mu\text{g/ml}$
2	0.001795	0.1949	0.5905

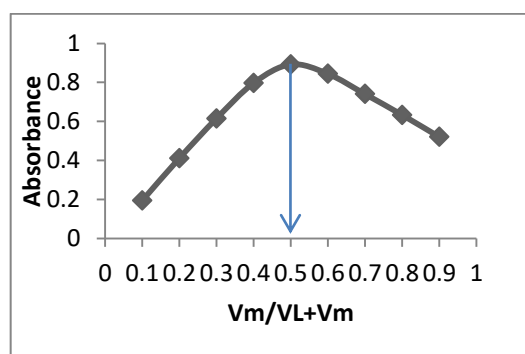
3.3.3 طبيعة الناتج المتكون (تكافؤية المعقد):

لأجل التعرف على نسبة PMZH الى الكاشف في المعقد المتكون طيفياً، اجريت طريقتا التغيرات المستمرة (طريقة جوب) وطريقة النسبة المولية في كلا الطريقتين يكون تركيز كل من العقار (PMZH) والكاشف $1 \times 10^{-3} \text{M}$ في طريقة تغييرات المستمرة تم وضع احجام مختلفة من العقار ما بين (0.5-4.5) مل في قناني 25 ml واضيفت مكملات هذه الاحجام الى 5 ml من محلول الكاشف ثم اكملت بقية الاضافات بالإحجام المثلى حسب طريقة منحني المعايرة وخفف بالماء المقطر، جرى قياس امتصاص المحاليل عند 592 nm مقابل محاليلها الصورية ويوضح الشكل 5 ان النسبة هي بين PMZH والكاشف 1:1.

وللتأكد ان نسبة التفاعل بين PMZH والكاشف هي 1:1 استخدمت طريقة النسبة المولية اذ تم وضع 2 ml من محلول العقار في سلسلة قناني سعة 25 ml واطيف اليها محلول الكاشف بأحجام مختلفة (0.5-4.5) ml ثم اكملت بقية الاضافات بالأحجام المثلى وخفف بالماء المقطر وتم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند 592 nm مقابل المحلول الصوري لكل منها، وجد ان النسبة المولية تتفق مع طريقة التغيرات المستمرة ويؤكد الشكل 6 ان النسبة هي 1:1 بين العقار والكاشف.

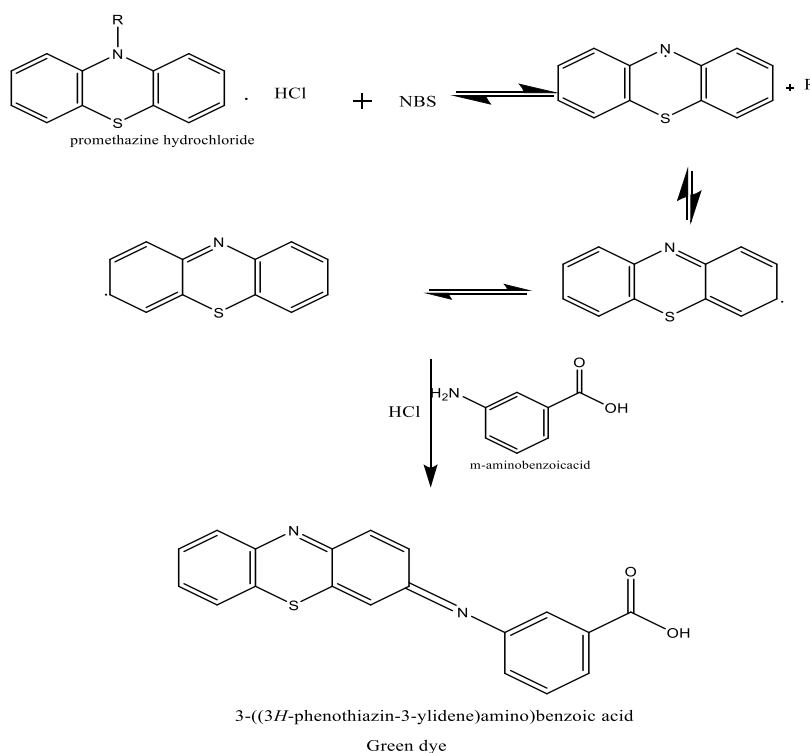


شكل 6: طريقة النسبة المولية.



شكل 5: طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب).

وعليه تكون معادلة التفاعل المقترحة كالاتي :



3.4 التطبيقات:

3.4.1 الطريقة المباشرة:

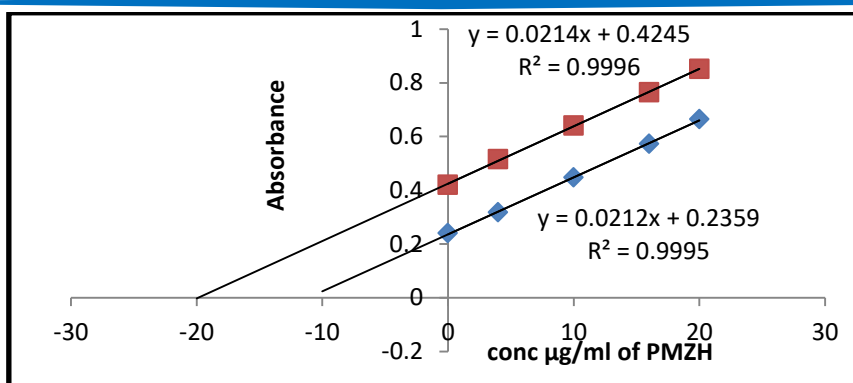
أخذت ثلاث تراكيز مختلفة من كل مستحضر $\mu\text{g/ml}$ (12,20,26) وعملت المحاليل كما في تحضير منحنى المعايرة، وتم قياس طيف امتصاصها عند λ_{max} 592 nm مقابل المحلول الصوري لست قراءات، ثم تم حساب الاسترجاعية، **الجدول 15** يبين تحقق نتيجة جيدة للطريقة المقترحة في تقدير PMZH في المستحضرات الصيدلانية المشار لها، فقد بلغت الاسترجاعية % 99.7143 في الحقنة و % 96.3281 للشرب.

جدول 15: الطريقة المباشرة.

Drug, PMZH	Conc. of PMZH $\mu\text{g/ml}$		RE%	Recovery %	Average recovery%	RSD%
	taken	found				
Oubari Injection	12.0	11.997	1.7897	101.789	99.7143	0.3833
	20.0	19.991	-1.5100	98.4899		0.2181
	26.0	26.035	-1.1357	98.8642		0.1881
Oubari Syrup	12.0	12.013	-2.9642	97.0357	96.3281	0.6478
	20.0	20.009	-4.463	95.5369		0.4207
	26.0	25.996	-3.588	96.4119		0.1881

3.4.2 طريقة الاضافات القياسية:

لأجل بيان مدى نفاذية الطريقة المقترحة ودقتها وإثبات أن الطريقة لا يوجد فيها تداخلات، أجريت طريقة الاضافات القياسية في تقدير PMZH في المستحضرات الصيدلانية، وتضمن مشروع الطريقة اضافة كميات ثابتة (0.5 و 1) ml من المستحضرات الصيدلانية بتركيز $500 \mu\text{g/ml}$ ، في سلسلتين من القناني الحجمية ml 25، ثم اضافة احجام متزايدة (0.2, 0.5, 0.8, 1) ml من المحلول القياسي PMZH النقي بالتركيز $500 \mu\text{g/ml}$ ، و معاملة المحاليل بنفس الاسلوب المستخدم في منحنى المعايرة وقياس طيف المعقد (لست قراءات) عند الطول الموجي 592 nm والنتائج في الشكل 7، والجدول 16.



شكل 7: الاضافات القياسية.

جدول 16: الاضافات القياسية.

Drug	Conc. of PMZH µg/ml		Recovery, %
	Present	Measured	
Injection(PMZH)	10.0	10.0000	100%
50mg Syria	20.0	20.0281	100.1408%

3.4.3 التقييم الاحصائي لنتائج الطريقة المقترحة:

قُرنت الطريقة الحالية مع الطريقة القياسية لمعرفة مدى دقة وبنافذية التطبيق التحليلي للطريقة الحالية عن طريق تطبيق t-test و F-test [24]. ولوحظ أن قيمة t-test التجريبية 0.285 أقل من قيمة t الجدولية 2.447 عند مستوى الثقة 95% ولست درجات حرية، مما يدل على مصداقية الطريقة. كما وجد أن F-test التجريبية 0.808 أقل من قيمة F الجدولية 4.28 عند مستوى الثقة 95% ولست درجات حرية، مما يشير بأنه لا يوجد فرق معنوي بين الطريقتين، وأن الانحراف القياسي للطريقتين ناتج عن خطأ عشوائية، وبهذا تكون الطريقة الحالية ذات صلاحية تطبيق موفقة.

3.4.4 مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الاخرى:

جدول 17: مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الاخرى.

Experimental conditions	Literature method [12]	Literature method [11]	Present method
Reagent	4-Dimethyl aminobenzaldehyde	4-Amino-2-Hydroxy benzoate sodium	m-amino benzoic acid
Medium	-----	HCl	HCl
Colour	Green	Green	Green
λ_{max}	590nm	605.5nm	592nm
Solvent	water	Water	Water
ϵ (l/mol.cm)	5.3751×10^4	7540.68	9764.7
Beer's Law range	0.481-7.22 $\mu\text{g/ml}$	2-32 $\mu\text{g/ml}$	2-36 $\mu\text{g/ml}$
Sandel's Index	0.005970 $\mu\text{g/cm}^2$	0.0425 $\mu\text{g/cm}^2$	0.03289 $\mu\text{g/cm}^2$
D.L $\mu\text{g/ml}$	-----	0.408	0.1949
Average recovery%	101.45	100.77428	100.396
RSD%	2.247-0.632	<1%	<0.3096%
R^2	0.9944	0.9966	0.9991
Pharm. preparation	Ampoule	Ampoule	Ampoule & syrup

4. الاستنتاج:

طورت طريقة طيفية جديدة لتعيين PMZH، بسيطة و عالية الحساسية تعتمد على التقدير المباشر للعقار من خلال تفاعل الاقتران التأكسدي مع الكاشف حامض ميتا-امينو بنزويك بوجود NBS كعامل مؤكسد عند pH 1.2 ، اذ تكون ناتج (معقد) ذا لون اخضر ذائب في الماء ومستقر ويعطي اعلى طيف امتصاص عند الطول الموجي 592nm. تتبع قانون بير في مدى من التراكيز (2-26) ، بمعامل التقدير (R^2) 0.9974، وذات امتصاصية مولارية 9.7547×10^3 لتر/مول.cm، ودلالة ساندل 0.03289 مكغم.سم⁻²، وحد الكشف 0.1949 $\mu\text{g/ml}$ وحد الكم 0.5905 $\mu\text{g/ml}$ ، وكانت الطريقة على درجة من الدقة والتوافقية وكانت قيمة معدل الاستردادية % 100.396 و RSD % لا يتجاوز % 0.3096. وقد جربت الطريقة بنجاح على بعض المستحضرات الصيدلانية الحاوية لعقار PMZH.

- [1] " *The British pharmacopoeia*", 6th Ed., British National Formulary, London, UK, I, 1 (2009).
- [2] M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey and K. Whalen, "*Lippincotts illustrated reviews pharmacology*", 5th Ed., Williams & Wilkins, Canada, 553 (2012).
- [3] "*The Middle East Medical Index- CCM Group*", 21th Ed., (2017).
- [4] Seth D, and Vilmlesh Seth. "*Textbook of Pharmacology*", 3rd Ed., Elsevier India, India, 1, 32 (2009).
- [5] Maryadele j. O., "*The Merk Index*", 12th copyright by Merch Co. Inc. White house, CD Rom (2000).
- [6] www.Stabilis.org. (**Promethazine Hydrochloride**), Revision, 1 (2014).
- [7] S. Thumma, S. Q. Zhang and M. Rekpka, "**Development and Validation of Promethazine hydrochloride in hot-melt extruded dosage forms**", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 63(8), 562 (2008).
- [8] D. Borkar, V. Godse, Y. Bafana, A. Bhosale and D. P. Talpurandar, "*Simultaneous estimation of Paracetamol and Promethazine hydrochloride in Pharmaceutical formulation by a Rp-HPLC method*", International Journal of ChemTech Research., 1(3), 667 (2009).
- [9] J. Kakadlay, N. Parmar and N. Shah, "*Development and Validation of Rp HPLC Method For Simultaneous Eestimation of Promethazine Hydrochoride and Paracetamol in Combined Liquid Formulation*", Asian Journal of Research in Biological and Pharmaceutical science, 2(1), 11 (2014).



- [10] S. S. Sabri and M. S. Abdulaziz, "*Spectrophotometric Method for Determination of promethazine Hydrochloride in Pharmaceutica formulation Based on coupling with 4-Aminoacetanilide in Presence of N- BromoSuccinimide*", Karbala Journal of Pharmaceutical Science, 14, 104 (2018).
- [11] S. S. Subri and M. S. Abdulaziz, "*Spectrophotometric Method for Determination of promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical formulation Based on coupling with 2-chloroaniline in Presence of N- BromoSuccinimide*", Karbala Journal of Pharmaceutical Science, 15, 49 (2019).
- [12] H. S. AlWard, "*Spectrophotometric micro determination of Promethazine hydrochloride in pharm. Preparations via Oxidative Coupling reaction with Sulphanilamide and in the Presence of ferric chloride*", Journal of Um Salama for Science, 2(1), 110 (2005).
- [13] T. N. AL-Sabha, N. R. Ahmad and M. I. Ibrahim, "*Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride via Oxidative Coupling reaction With Sulphanilic acid*", Journal of Pure Applied Science., 3(1), 1 (2006).
- [14] A. S. AL-Ayash, F. Jasim and T. Zair, "*Spectrophotometric micro determination of drug Promethazine hydrochloride in Some Pharmaceutical by Chelating With Rhodium*", Journal of Um Salama Science, 5(4), 638 (2008).
- [15] T. N. Al-Sabha and S. M. Al-Talib, "*Spectrophotometric determination of some Phenothiazine's using N-Chlorosuccinimide*", Rafidain Journal of Science, 20(4), 27 (2009).
- [16] G. Balammal, N. S. K. Sagari, B. S. Kumar and R. P. Jayachandra, "*Spectrophotometric Estimation of Promethazine hydrochloride in bulk and Pharmaceutical Formulation*", International Journal of pharmaceutical Research & Analysis, 2(1), 6 (2012).



- [17] H. A. Qader and N. A. Fakhre, "*Spectrophotometric determination of Promethazine hydrochloride in Pure and Pharmaceutical Dosage Forms*", Zanco Journal of Pure and Applied Sciences, 29(4), 107 (2017).
- [18] A. K. Hassan, B. Saad, S. A. Ghani, R. Adnan, A. A. Rahim, N. Ahmad, M. Mokhtar, S. T. Ameen, and S. M AL-Araji, "*Ionophore-based Potentiometry sensors for the flow-injection determination formulations and human urine*", Journal of Sensors, 11(1), 1030 (2011).
- [19] I. A. Shakir and N. T. Turkey, "*Flow injection analysis for the Photometric determination of Promethazine-HCl in pure and Pharmaceutical preparation via Oxidation by Persulphate using Ayah 3SX3-3D Solar micro photometer*", Baghdad Science Journal, 10(4), 1190 (2013).
- [20] H. S. Jabbar and A. T. Falzullah, "*Flow Injection Analysis with Chemilum-inescence Determination of two Phenothiazine*", Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research, 6(3), 474 (2015).
- [21] F. J. Lara Garcia., A. M. Campana, F. ALesbarrero and J. M. Bosque Sends, "*Determination of thiazinamium promazine and promethazine in pharmaceutical formulation using a CZE method*", Analytical Chim. Acta, 535, 101 (2005).
- [22] S. S. Badawy and S. A. E. S El-Said, "*Promethazine-tetraphenyl Boron(III) Modified Carbon Paste Electrode for the Determination of Promethazine hydrochloride*", American Journal of Analytical Chemistry, 4, 258 (3013).
- [23] P. WU. W. Xiao and F. Zhao, "*Voltammetric sensing of promethazine on a multi-Walled carbon nanotubes coated gold electrode*", International Journal Electrochemical Science, 2, 149 (2007).



-
- [24] G. D. Christian, "*Analytical Chemistry*", 6th Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 90 (2004).
- [25] A. Shivastava, "*Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods* ", *Chronicles of Young Scientists*, 2(1), 21 (2011).