Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

التقدير الطيفي لهيدروكلوريد البروميثازين في المستحضرات الصيدلانية بطريقة الاقتران التأكسدي

محمد سالم عبد العزيز[1]، محسن حمزة بكر[2]، اسين نعمان شريف[3]
[3,2,1]قسم الكيمياء، كلية التربية للبنات، جامعة تكريت، تكريت، العراق.
[1]Salim-aziz30@tu.edu.iq, [2]Dr-mohsin-analchem@yahoo.com, [3]Aseenshareef@gmail.com.

الملخص

يتضمن تطوير طريقة طيفية سهلة وسريعة وانتقائية لتقدير هيدروكلوريد البروميثازين في الوسط المائي، اذ تعتمد الطريقة على تفاعلات الاقتران التأكسدي بأكسدة للعقار البروميثازين هيدروكلوريد بتفاعله مع N – بروموسكسنيميد ويتكون ناتج احمر سرعان ما يتحول الى لون اخضر عند اقترانه مع الكاشف 4–امينو 2– هيدروكسي بنزوات الصوديوم في وسط حامضي، وقد اعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 605.5 nm، ويتبع قانون بير في مدى من التراكيز بين 2-32µg/ml من هيدروكلوريد البروميثازين، والامتصاصية المولارية بلغت7540.68 l/mol.cm، ودلالة ساندل 0.04255 µg/cm^2 ومعدل الاسترجاعية 100.7703 %، والانحراف القياسي النسبي بين 0.3101-0.8475 %، وبلغ حد الكشف 0.40825µg/ml. وتم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير هيدروكلوريد البروميثازين في المستحضرات الصيدلانية.

الكلمات الدالة: التقدير الطيفي، الاقتران التأكسدي، هيدروكلوريد البروميثازين، 4–امينو–2– هيدروكسي بنزوات الصوديوم.

DOI: http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.2.7

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulation by Oxidative Coupling.

Mohammad Salim Abdulaziz[1], Mohsin Hamza Bakir[2], Aseen N. Shareef[3]
[1,2,3]Department of Chemistry, College of Education for Women, Tikrit University, Tikrit, Iraq.
[1]Salim-aziz30@tu.edu.iq, [2]Dr-mohsin-analchem@yahoo.com, [3]Aseenshareef@gmail.com

Abstract

A simple, rapid and sensitive spectrophotometric method for determination of trace amounts of Promethazine hydrochloric in aqueous solution is described**.** The method is based on using the oxidative coupling reaction of promethazine hydrochloride with 4-amino 2-hydroxy benzoate reagent in acid medium in the presence of N-bromo Succinimide to produce an intense green colour, water soluble, product which exhibit maximum absorbance at 605.5 nm. Beer's law is obeyed over concentration range of (2-32µg/m1), with a molar absorptivity 7540.68 l/mol.cm, Sandel index of 0.04255 µg /cm^2.The average recovery is 100.7703 %, relative standard deviation of 0.3101 to 0.8474 % and D.L of 0.40825 µg/ml.

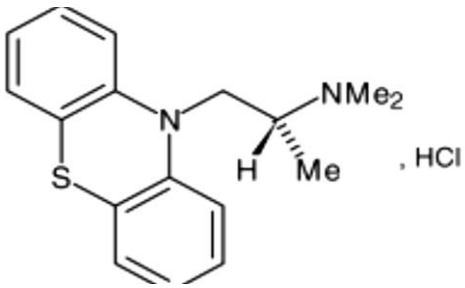
Keywords: Promethazine Hydrochloride, 4-Amino-2-Hydroxy benzoate, Oxidative Coupling, Spectrophotometric Determination.

DOI: http://doi.org/10.32894/kujss.2019.14.2.7

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

1. المقدمة:

هيدروكلوريد البروميثازين(Promethazine Hydrochloride) هو دواء مثبط للأعصاب وهو الجيل الاول من مضادات الهيستامين في عائلة الفينوثيازين. يعد هذا العقار مسكن قوي ولكنه علاج ضعيف للذهان(يعني انفصام الشخصية) [1] ويوصف لعلاج اعراض حالات الحساسية في الجهاز التنفسي العلوي والجلد التي تتضمن التهاب الانف التحسسي، وكمهدئ قبل وبعد العمليات الجراحية وعمليات الولادة. وكعلاج مساعد مع المسكنات للسيطرة على الالام ما بعد العمليات الجراحية. وكذلك الوقاية والسيطرة على الغثيان والقيء المرتبط بالسفر ويحتوي على خصائص مضادة للقيء المرتبطان بالتخدير والجراحة، وعلاج القيء بعد العمليات الجراحية، والوقاية والعلاج من دوار الحركة، ويستخدم كمهدئ ومعالج للأرق لدى البالغين ومهدئ للأطفال، ويستعمل كعلاج في افات الجلد الحاكة (الاكزيما، الحكة) [2]. وله اعراض جانبية تؤثر في الجهاز العصبي المركزي (دوخة، هدوء، نعاس، عدم وضوح الرؤية، دوار، ارتباك)، وفي جهاز القلب الوعائي (ارتفاع او انخفاض ضغط الدم، تسارع او تباطؤ في ضربات القلب و الاغماء)، وفي الجهاز الهضمي (جفاف الفم) [3]. والطريقة المثلى لاستعمال الدواء تناوله قبل السفر بمدة 30 دقيقة للوقاية من الدوار، ويجب تناول الاقراص او الشراب مع الطعام للوقاية من الاعراض الاخرى، ويمكن استعماله على شكل تحاميل [4]. والصيغة التركيبية لها [5].



شكل 1: الصيغة التركيبية لهيدروكلوريد البروميثازين.

والصيغة الجزيئية له $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ ووزنه الجزيئي 320.88g/mol، ودرجة انصهاره بين°C230-232 ويظهر اعلى امتصاص عند الطول الموجي بين nm249-297 (6) . وله الاسماء العلمية الاتية [7]

10-(2-dimethylaminopropyl) phenothiazine

N,N,α-Trimethyl-10H-phenothiazine-10-ethanamine

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

يوجد هيدروكلوريد البروميثازين في مستحضراته الصيدلانية على شكل حقن وشراب واقراص بالأسماء التجارية الاتية حسب الدول المنتجة [8] كما في الجدول1.

جدول 1: الاسماء التجارية للدواء.

Diphergan	Poland
Fenergan	Brazil, Portugal
Frinova	Spain
Phenergan	Belgium,France,GreatBritain,Repuplic of south Africa
Pipolehen	Hungary

الطرائق التحليلية المستخدمة في تقدير هيدروكلوريد البروميثازين منها الطرائق الطيفية [9–23] وتم ايضا تقديره بطريقة الحقن الجرياني [24] وتم ايضا تقديره بالطريقة الكروماتوغرافية [25].

2. الجزء العملي:

2.1 الاجهزة المستخدمة:

تم استخدام الاجهزة الاتية للقياس المبينة في الجدول 2 .

جدول 2: الاجهزة المستخدمة.

اسم الجهاز	نوع الجهاز	المنشأ
جهاز المطياف مزدوج الحزمة	Shimadzu UV-Visible Spectrophotometric UV-1800 نوع الخلايا المستخدمة زجاج (1سم)	ياباني
ميزان حساس(ذو اربع مراتب)	Sartorius BL 210 S	الماني
جهاز قياس الدالة الحامضية	(Jenway) pH meter 3310	الماني
حمام مائي	Clifton	اميركي

2.2 الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة:

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

كانت المواد الكيميائية والكواشف التحليلية المستخدمة جميعها على درجة عالية من النقاوة وهي مبينة في الجدول 3.

جدول 3: الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة.

Chemical name الاسم الكيميائي	Chemical formula الصيغة الجزيئية	Molecular Weight g/mol الوزن الجزيئي	Pure% النقاوة	Company المنشأ
Promethazine Hydrochloride	$C_{17}H_{20}N_2S.HCl$	320.88	100	S.D.I/Iraq
N-Bromo Succinimide	$C_4H_4O_2NBr$	177.9	99	FLUKA
4-Amino-2-Hydroxy sodium benzoate	$C_7H_{10}O_5NaN$	211	98	BDH
Hydrochloric acid	HCl	36.5	36	FLUKA

2.3 محاليل المواد والكواشف الكيميائية المستخدمة:

2.3.1 محلول هيدروكلوريد البروميثازين القياسي 1000 µg/ml (3.11×10^{-3} M):

حضر بإذابة 0.1000g من مسحوق هيدروكلوريد البروميثازين في كمية من الماء المقطر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 ml بالمذيب نفسه ويحفظ في قنينة معتمة بعيدة عن الضوء. ويرمز له (PMZH).

2.3.2 محلول هيدروكلوريد البروميثازين 500 µg/ml (1.55×10^{-3} M):

تم تحضير هذا المحلول بأخذ 50ml من المحلول القياسي(1000 ppm) وتخفيفها في قنينة حجمية سعة 100 ml واكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر.

2.3.3 محلول N – بروموسكسنيميد (1×10^{-2} M):

حضر بإذابة 0.1779 g من مسحوق N – بروموسكسنيميد في 2 ml من الاسيتون لأنه لا يذوب في الماء ويذوب في الاسيتون ثم اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية معتمة سعة 100 ml بالماء المقطر، وحفظ بعيدا عن الضوء. ويرمز له NBS.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

2.3.4 محلول 4-امينو-2 هيدروكسي بنزوات الصوديوم (5×10^{-3} M):

حضر بإذابة 0.1055 g من مسحوق 4- امينو-2 هيدروكسي بنزوات الصوديوم في كمية معينة من الماء المقطر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 ml بالماء المقطر.

2.3.5 محلول حامض الهيدروكلوريك 1M:

حضر بإضافة 8.47 ml من محلول حامض الهيدروكلوريك (11.8 M) الى كمية من الماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 ml واكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر.

2.3.6 محلول المستحضرات الصيدلانية (500µg/ml):

Promethazine يوجد هذا المستحضر Ampoules Promethazin Oubari – Oubari Pharma – Syria . Oubari بشكل حقنة و كل حقنة تحتوي على 50mg من Promethazine HCl. حيث تم تخفيف الحقنة الواحدة في 100 ml من الماء المقطر للحصول على محلول ذي تركيز 500 µg/ml.

3. النتائج والمناقشة:

3.1 المبدأ العام للطريقة: عند اضافة كمية من العامل المؤكسد N- بروموسكسنيميد الى محلول عقار هيدروكلوريد البروميثازين يتكون ناتج الاكسدة مركب وسطي بلون احمر وهو عبارة عن جذور حرة سرعان ما يتحول الى اللون الاخضر عند اضافة محلول الكاشف 4- امينو-2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم اليه في وسط حامضي لاقترانه معه، وليعطي امتصاص عند الطول الموجي 605.5 nm مقابل المحلول الصوري.

3.2 الدراسة التمهيدية: عند اضافة 1ml من محلول NBS ذي تركيز (1×10^{-2}M) الى 1ml PMZH ذي تركيز (500µg/ml) ثم اضافة 1ml من محلول الكاشف 4- امينو-2 هيدروكسي بنزوات الصوديوم ذي تركيز (5×10^{-3} M) بوجود حامض الهيدروكلوريك (1M) يتكون ناتج اخضر اللون وتم قياس امتصاص الناتج الملون (بعد اكمال الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 25 ml بالماء المقطر) مقابل محلوله الصوري وجد انه يعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 605.5 nm في حين ان محلوله الصوري لم يعط اي امتصاص في هذه المنطقة.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

3.3 دراسة الظروف المثلى: تمت دراسة مختلف العوامل المؤثرة على الامتصاص باستخدام 1ml من محلول PMZH بتركيز 500 µg/ml في حجم نهائي مقداره 25 ml (تركيز نهائي 20 µg/ml)، وتم قياس الامتصاص للمحاليل عند اطوال موجية مختلفة مقابل المحلول الصوري.

3.3.1 اختيار افضل كاشف اقتران: تم اخذ 1 ml من كل من محاليل الكواشف المستخدمة ذي التركيز 5×10^{-3} M و 1ml من محلول العامل المؤكسد NBS ذي التركيز 1×10^{-2} M و1ml من العقار PMZH ذي تركيز 500 µg/ml و1ml من الحامض HCl (1M) والنتائج مدونة في الجدول 4.

جدول 4: اختيار افضل كاشف اقتران.

Reagent 5×10^{-3}M	Variable (Var)	λ_{max}	Abs	Ɛ.l/mol.cm
4-Amino-2- Hydroxy sodium benzoate	S B BW	605.5 401	0.443 0.07	7107.491
2-Nitro phenol	S B BW	533 288	0.115 0.213	1845.0598
Benzyl amine	S B BW	418 290	0.293 0.282	4700.8917
8-Hydroxy quinolone	S B BW	516.5 319	0.313 0.241	5021.7717
Resorcinol	S B BW	664 395	0.174 0.154	2807.6998

Where: S= is the sample, B= is the blank and W= is the water

لوحظ من الجدول اعلاه ان الكاشف 4 –امينو –2– هيدروكسي بنزوات الصوديوم اعطى اعلى امتصاص للناتج الملون المتكون مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 605.5 nm لذا تم اختيار هذا الكاشف في التجارب اللاحقة.

3.3.2 اختيار افضل عامل مؤكسد: تمت هذه الدراسة بإضافة 1ml من كل من العوامل المؤكسدة المستخدمة ذي التركيز (M 1×10^{-2}) الى 1ml من محلول PMZH ذي تركيز 500 µg/ml واضافة 1ml من الكاشف اليها ذي تركيز (M 5×10^{-3}) واضافة 1ml من حامض HCl (1M). والنتائج مدونة في الجدول 5.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 5: اختيار افضل عامل مؤكسد.

Oxidizing agent 1×10^{-2}M	Variable (Var)	λ_{max}	Absorbance (Abs)	Ɛ, L/mol.cm
N-Bromo Succinimide	S B B W	605.50 403	0.443 0.049	7107.491
Potassium Periodate	S B B W	602.0 303	0.317 0.349	5088.2825
Potassium Iodate	S B BW	601.0 305	0.019 0.332	304.97592
Potassium Persulphate	S B BW	602.0 305	0.126 0.295	2022.4719
Ammonium Ferric Sulphate	S B B W	517 304.50	0.011 0.696	176.56501

Where: S= is the sample, B= is the blank and W= is the water

لوحظ من الجدول 5 ان العامل المؤكسد NBS اعطى اعلى قيمة امتصاص للناتج المتكون الأخضر لذلك تم استخدام NBS في التجارب اللاحقة.

3.3.3 تأثير نوع الحامض: تم هذه الدراسة باستخدام 1ml من تراكيز مختلفة تتراوح بين M (0.1 −1) من حوامض قوية وحوامض ضعيفة لمعرفة تأثير نوع الحامض وتركيزه الذي يعطي اعلى امتصاص للناتج الملون واختيار افضل حامض وافضل تركيز والجدول 6 يوضح ذلك.

جدول 6: تأثير نوع الحامض.

1 ml of acid	Absorbance		
	1 M	**0.5 M**	**0.1 M**
HCl	0.442	0.430	0.411
H_2SO_4	0.424	0.389	0.359
CH_3COOH	0.331	0.321	0.315

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

لوحظ من الجدول 6 ان اعلى امتصاص كان عند استخدام حامض HCl ذي التركيز 1M لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

3.3.4 تأثير القاعدة: عند اضافة اي حجم من محلول هيدروكسيد الصوديوم ذي تركيز1M يؤدي الى تغير لون المحلول من ازرق مخضر الى بنفسجي ويقل امتصاصه.

3.3.5 تأثير الدالة الحامضية: بعد ان تم تثبيت تركيز حامض الهيدروكلوريك 1M كأفضل حامض، تم دراسة تأثير الدالة الحامضية بإضافة احجام من ml (0.5-2.5) منه. والنتائج مبينة في الجدول 7.

جدول 7: تأثير الدالة الحامضية.

ml of 1 M Acid	Abs	pH
Without	0.408	4.5
0.5	0.429	2
0.8	0.438	1.8
1	0.443	1.7
1.5	0.457	1.5
2	0.450	1.4
2.5	0.441	1.3

يلاحظ من الجدول 7 ان استخدام 1.5 ml من الحامض كافية لإتمام التفاعل لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

3.3.6 تأثير حجم العامل المؤكسد: تمت دراسة تأثير حجم عامل المؤكسد محلول N- برومو سكسنيميد (1×10^{-2} M) من خلال اضافة احجام ml (0.2- 2) منه الى قناني حجمية سعة 25 ml تحتوي على 1ml من محلول هيدروكلوريد البروميثازين ذي التركيز 500 µg/ml ثم اضافة 1ml من محلول الكاشف ذي التركيز 5×10^{-3} M ثم اضافة 1.5 ml من HCl (1M) واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر ثم تم قياس امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري والنتائج مدونة في جدول 8.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 8: تأثير حجم العامل المؤكسد.

ml of NBS 1×10^{-2} M	Absorbance
0.2	0.186
0.5	0.380
0.8	0.442
1	0.458
1.2	0.448
1.5	0.438
2	0.431

لوحظ من النتائج المبينة في الجدول 8 ان افضل حجم لمحلول NBS هو في المدى ml (0.8-1.2) لذا تم استخدام 1ml في التجارب اللاحقة.

3.3.7 تأثير حجم كاشف الاقتران(4-امينو-2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم): تمت دراسة تأثير حجم كاشف الاقتران(4-امينو-2-هيدروكسي بنزوات الصوديوم) بأخذ حجوم مختلفة من محلول الكاشف ذي التركيز 5×10^{-3} M من ml (0.3-2) مع كميات مختلفة من محلول هيدروكلوريد البروميثازين تتراوح بين µg/ml (10-30) بوجود 1ml من محلول N- برومو سكسنيميد 1×10^{-2} M و 1.5 ml من حامض 1M HCl في حجم نهائي 25 ml ثم تم قياس امتصاص المحاليل عند الطول الموجي 605.50 nm مقابل محلوله الصوري والنتائج مدونة في الجدول 9.

جدول9: تأثير حجم كاشف الاقتران

Amount (ml) of Reagent 5×10^{-3}M	Absorbance of µg/ml PMZH				
	BW	10	20	30	R^2
0.3	0.027	0.153	0.314	0.513	0.9963
0.5	0.068	0.193	0.410	0.552	0.9857
1	0.075	0.210	0.457	0.592	0.9731
1.5	0.080	0.240	0.466	0. 666	0.998
2	0.037	0.177	0.427	0.582	0.981

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

يتبين من النتائج الموضحة في الجدول9 ان استخدام 1.5 ml من الكاشف يعطي اعلى امتصاص للناتج الملون اذ تم اتباع ذلك في التجارب اللاحقة.

3.3.8 تأثير الزمن: تمت دراسة الزمن اللازم لإتمام التفاعل وذلك بأخذ سلسلة من القناني الحجمية سعة 25 ml تحتوي على 1.5 ml من محلول PMZH بتركيز 500 µg/ml اضيف اليه 1ml من محلول NBS بتركيز 1×10^{-2} M, ثم اضيفت 1.5 ml من محلول كاشف 4–امنو–2– هيدروكسي بنزوات الصوديوم ذي تركيز $(5 \times 10^{-3}M)$ بعدها تم اضافة 1.5 ml من محلول حامض HCl بتركيز 1M، وتركت المحاليل مدد زمنية مختلفة بعدها تم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة(25ml). ومن ثم تم قياس امتصاص للمحاليل عند الطول الموجي 605.5 nm مقابل محاليلها الصورية والنتائج مبينة في الجدول 10.

جدول10: تأثير الزمن.

Time/min	2	5	10	15	20
Absorbance	0.450	0.466	0.460	0.456	0.451

يلاحظ من الجدول 10 ان 5 min كافية لإتمام عملية الأكسدة والاقتران لذا قد تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

3.3.9 تأثير تسلسل الاضافات: ان لتسلسل اضافة المحاليل المستخدمة احيانا تأثير على شدة لون المركب الناتج لذلك تم اجراء عدد من التجارب وبتسلسل اضافات مختلفة, علما ان جميع احجام وتراكيز المواد المستخدمة كانت نفسها في الحالات كافة، ولوحظ من النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول 11 ان الترتيب (4) يعطي اعلى امتصاص لذلك تم استخدامه في التجارب اللاحقة.

جدول 11: تأثير تسلسل الاضافات

No	Order of additions	Absorbance of 20 µg/ml of PMZH
1	D+R+O+A	0.084
2	D+A+R+O	0.047
3	D+A+O+R	0.010
4	D+O+R+A	0.467

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

- Promethazine Hydrochloride(D)
- N-bromo Succinimide(O)
- 4-Amino-2-Hydroxy Sodium benzoate (R)
- Acid HCl (A)

3.3.10 تأثير درجة الحرارة: تمت دراسة تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون مع الزمن حسب طريقة العمل المثلى واستقراريته باستخدام درجات حرارية مختلفة والنتائج مبينة في الجدول 12.

جدول 12: تأثير درجة الحرارة مع الزمن.

Temp C°	Absorbance/min of PMZH								
	5	10	15	20	25	30	40	50	60
18	0.467	0.475	0.475	0.476	0.475	0.470	0.465	0.463	0.461
25	0.469	0.473	0.472	0.473	0.472	0.472	0.472	0.471	0.471
30	0.473	0.470	0.470	0.466	0.464	0.460	0.458	0.452	0.452
40	0.467	0.468	0.468	0.467	0.466	0.465	0.456	0.451	0.450

يلاحظ من الجدول 12 ان درجة الحرارة الامثل هي 25 C° ويقل الامتصاص كلما زادت درجة الحرارة لذا تم استخدام 25 C° في التجارب اللاحقة.

4. استقراريه ناتج التفاعل:

تمت هذه الدراسة بأخذ ثلاثة حجوم مختلفة وهي (0.5, 1, 1.4) ml من محلول PMZH ذي التركيز 500 µg/ml يمثل تراكيز (10, 20, 28)µg/ml واضافة 1ml من محلول NBS ذي التركيز 1×10^{-2}M ثم اضافة 1.5 ml محلول الكاشف 4-amino-2-hydroxy benzoate sodium ذي تركيز 5×10^{-3}M و 1.5ml من حامض (1M)HCl في قنينة حجمية سعة 25 ml، واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ان قيمة امتصاص الناتج الملون تبقى مستقرة لمدة على الاقل 60 دقيقة، وتعد مدة كافية لإتمام العديد من القياسات والنتائج مدونة في الجدول 13 ادناه.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 13: استقرارية ناتج التفاعل.

Time (min)	Absorbance of µg/ml PMZH		
	10	20	28
0	0.212	0.466	0.640
5	0.220	0.469	0.643
10	0.232	0.473	0.645
15	0.240	0.472	0.644
20	0.247	0.471	0.641
25	0.245	0.468	0.640
30	0.245	0.469	0.639
35	0.245	0.471	0.638
40	0.245	0.470	0.637
45	0.245	0.471	0.638
50	0.245	0.470	0.637
55	0.238	0.472	0.636
60	0.237	0.470	0.636

تأثير نوع المذيب المستخدم:

بعد اضافة جميع مواد التفاعل حسب الطريقة المثلى الموجودة في التجارب السابقة، تم استخدام مذيبات مختلفة لإكمال الحجوم الى حد العلامة في قناني حجمية سعة 25ml للحصول على اعلى شدة امتصاص والنتائج مبينة في الجدول 14.

جدول 14: تأثير نوع المذيب المستخدم.

Solvent	λ_{max}	Absorbance
Water	605.50	0.473
Ethanol	606.0	0.371
Acetone	603.50	0.480
Methanol	601.0	0.461

يتبين من النتائج في الجدول اعلاه ان استخدام الأسيتون كمذيب يعطي اعلى امتصاص للمحلول الناتج مقارنة بالمذيبات الاخرى ولكن يفضل استخدام الماء لوفرته ورخصه ولهذا تم استخدام الماء المقطر في التجارب اللاحقة.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

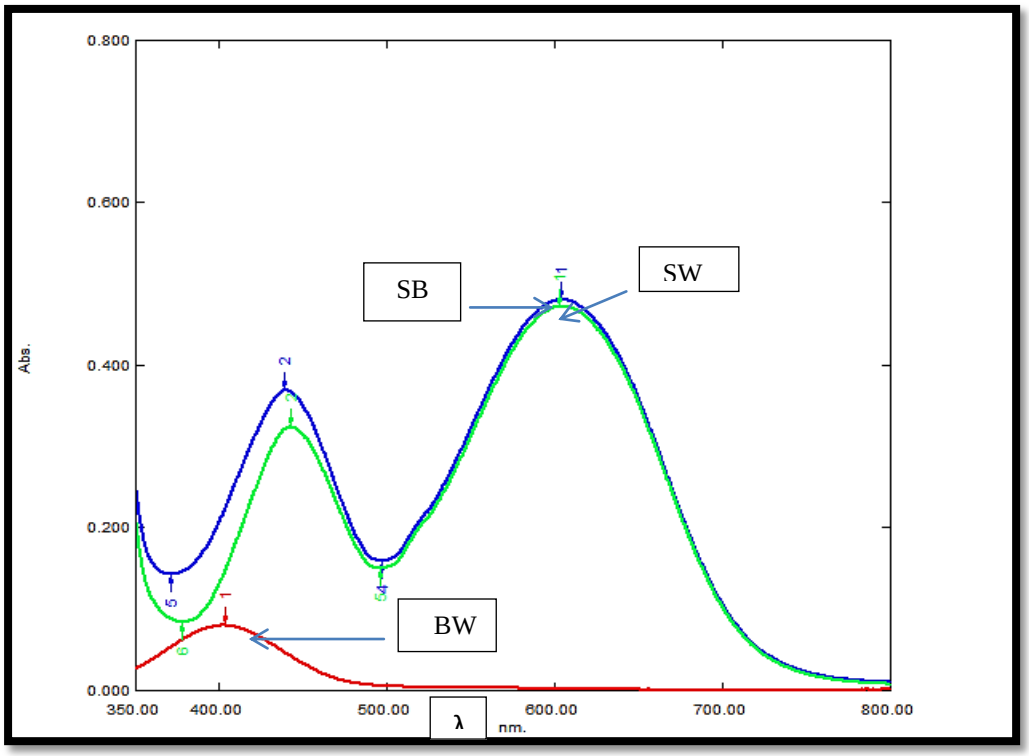
5. طيف الامتصاص النهائي:

بعد الوصول الى الظروف المثلى وهي استخدام 1ml من محلول PMZH ذي تركيز 500µg/ml و1ml من محلول العامل المؤكسد NBS ذي تركيز 1×10^{-2} M و1.5ml من محلول الكاشف 4- امينو 2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم ذي تركيز 5×10^{-3} M و 1.5 ml من محلول حامض هيدروكلوريك ذي التركيز 1M وفي درجة حرارة الغرفة، وترك المحلول لمدة 10 دقائق لاكتمال واستقرار التفاعل واكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 25ml بالماء المقطر، تم قياس طيف الامتصاص النهائي للناتج الاخضر اللون المتكون مقابل محلوله الصوري، وجد انه يعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 605.5 nm في حين ان محلوله الصوري لم يعط اي امتصاص في هذه المنطقة، كما موضح في الشكل 2. وفيما يلي ملخص للظروف المثلى لتقدير هيدروكلوريد البروميثازين في الجدول 15.

جدول 15: ملخص الظروف المثلى.

Experimental Conditions	
λ max (nm)	605.5nm
Amount (ml) of $1\times\ 10^{-2}$M N − bromo Succinimide	1 ml
Amount (ml) of 5×10^{-3}M 4 − amino − 2 − hydroxy sodium benzoate	1.5 ml
Buffer solution HCl	1.5 ml
Temperature	25 C°
Solvent	Water

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)



شكل 2: طيف الامتصاص النهائي لتقدير هيدروكلوريد البروميثازين بتفاعله مع 4- امينو- 2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم بوجود العامل المؤكسد N- برومو سكسنيميد.

اذ ان SW= يمثل طيف امتصاص الناتج المتكون مقابل الماء المقطر. SB = يمثل طيف امتصاص الناتج المتكون مقابل المحلول الصوري. BW= يمثل طيف امتصاص المحلول الصوري مقابل الماء المقطر.

6. طريقة العمل المعتمدة ومنحني المعايرة:

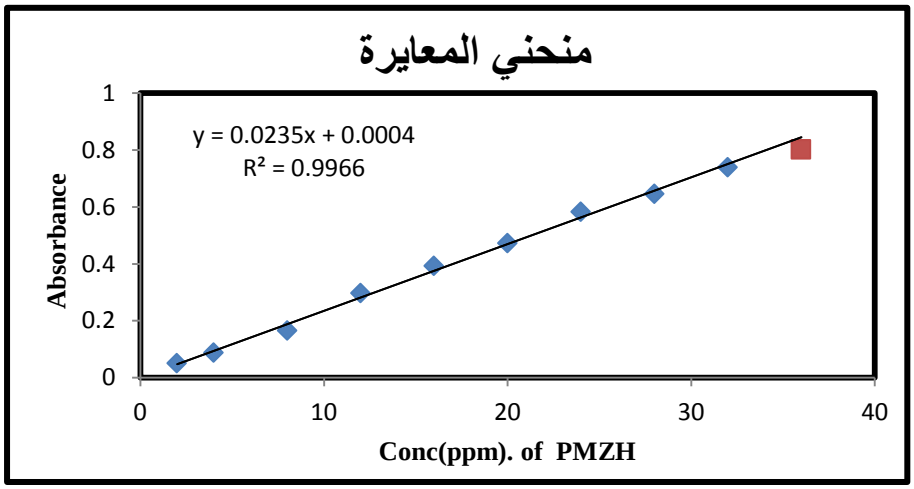
في سلسلة قناني حجمية سعة 25ml تم اخذ احجام مختلفة (0.1-1.8) ml من محلول هيدروكلوريد البروميثازين ذي التركيز 500 µg/ml يمثل (2-36µg/ml) ثم اضافة 1ml من العامل المؤكسد N- بروموسكسنيميد ذي التركيز M 1×10^{-2} ثم اضافة 1.5 ml من محلول الكاشف 4- امينو 2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم ذي تركيز M 5×10^{-3} واضافة1.5 ml من حامض هيدروكلوريك ذي تركيز 1M اليها، وترك المحاليل لمدة 10 دقائق لكي يكتمل التفاعل ويستقر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ثم قياس امتصاص المحاليل عند طول الموجي 605.5 nm مقابل المحلول الصوري. الجدول 16 والشكلان 3، 4 يبينان ان منحني المعايرة يتبع قانون بير في حدود µg/ml (2-32) ويحدث انحراف

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

عنه بتراكيز اعلى من 32µg/ml وقد بلغت قيمة معامل الارتباط 0.9966 وقيمة الامتصاصية المولارية 7540.68 l/mol.cm وقيمة دلالة سأندل cm^2 µg/ 0.04255.

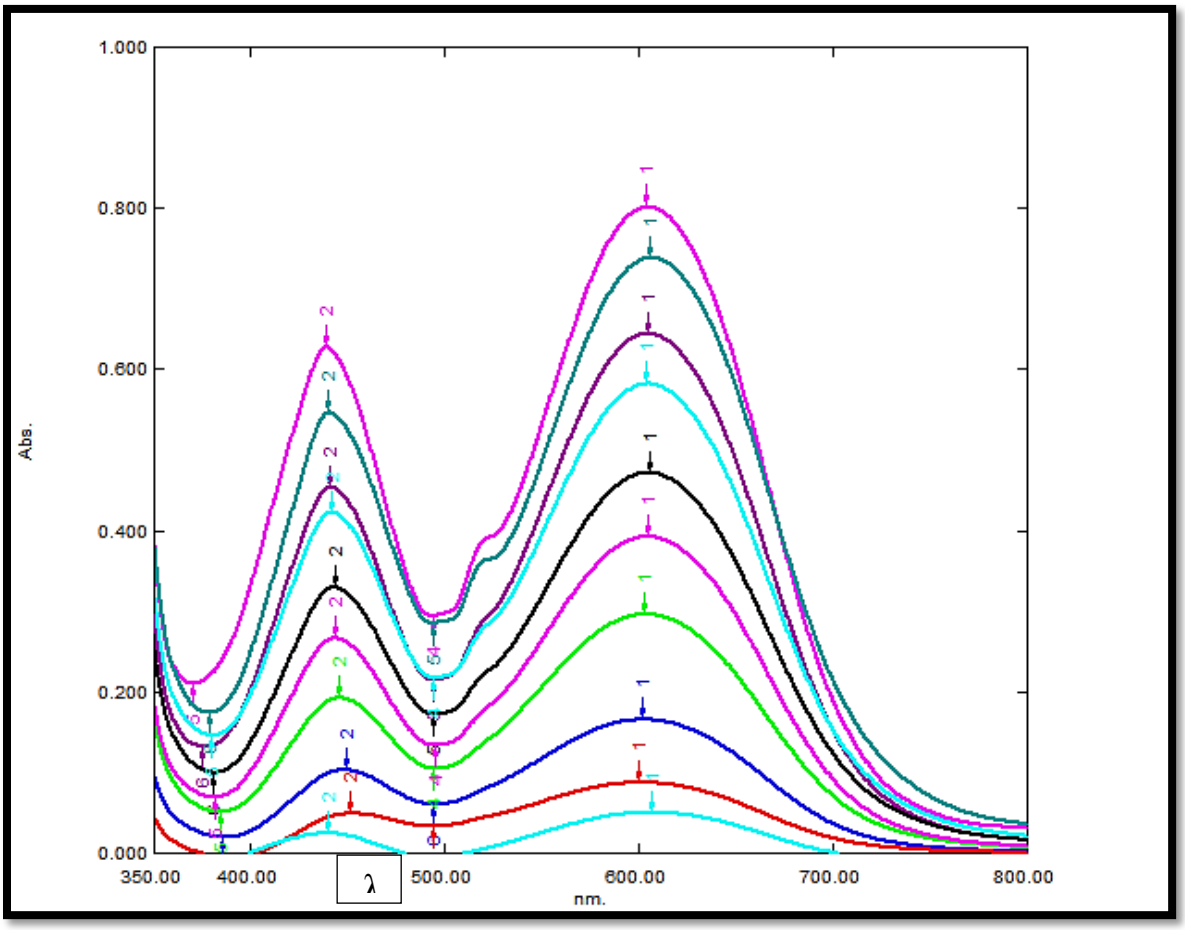
جدول 16: تأثير تغير تركيز PMZH على قيم الامتصاص.

V(ml) of PMZH	Conc. Of PMZH µg/ml	Absorbance
0.1	2	0.05
0.2	4	0.087
0.4	8	0.165
0.6	12	0.296
0.8	16	0.392
1	20	0.472
1.2	24	0.582
1.4	28	0.645
1.6	32	0.739
1.8	36	0.802



شكل 3: منحنى المعايرة لتقدير هيدروكلوريد البروميثازين بتفاعله مع 4-امينو 2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم بوجود العامل المؤكسد N – برومو سكسنيميد.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)



شكل 4: اطياف الامتصاص لتراكيز (منحني المعايرة) µg/ml (2-36).

7. الدقة والتوافقية:

تم حساب دقة الطريقة المقترحة لتقدير PMZH وتوافقيتها تحت الظروف المثلى المبينة في طريقة العمل، وذلك من خلال حساب الاسترجاعية والانحراف القياسي النسبي لثلاثة تراكيز مختلفة من PMZH µg/ml(12-20-28). بأخذ معدل ست قراءات لكل منها وكان معدل الاسترجاعية 100.7703% والانحراف القياسي النسبي لا يتجاوز 0.8475% اي ان الطريقة ذات دقة عالية و ذات توافق جيدين، والنتائج مبينة في الجدول 17.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 17: الدقة والتوافقية.

Amount of PMZH µg/ml	RE.%	Recovery.%	Average	RSD.%
12	4.2198	104.2198	100.7703	0.8475
20	0.127659	100.1276		0.3467
28	-2.036474	97.9635		0.3101

8. حد الكشف:

تم حساب حد الكشف للتقدير عند الطول الموجي 605.5 nm وذلك بقياس الامتصاص لأدنى تركيز مأخوذ من منحنى المعايرة 2µg/ml ولست (6) قراءات وعند الظروف نفسها والنتائج مبينة في الجدول 18.

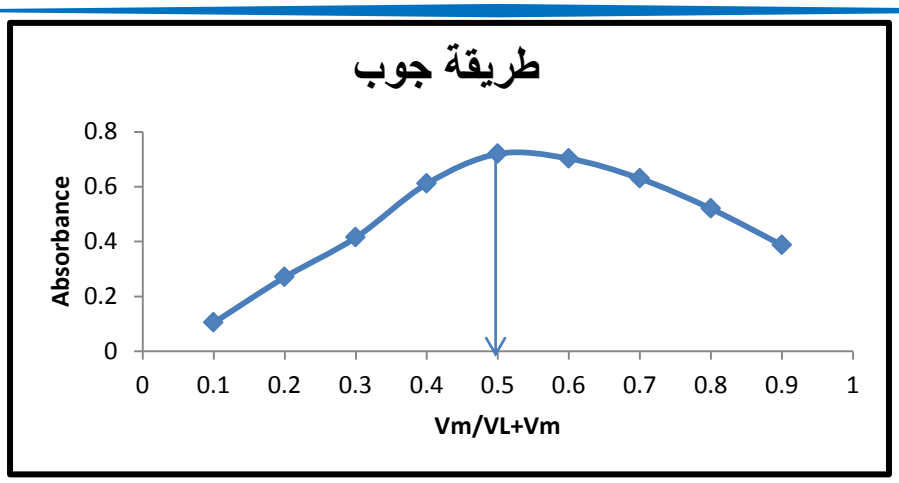
جدول 18: حد الكشف.

Concentration µg/ml	$\bar{X}$	S	D.L µg/ml
2	0.048	0.003266	0.40825

9. طبيعة الناتج المتكون:

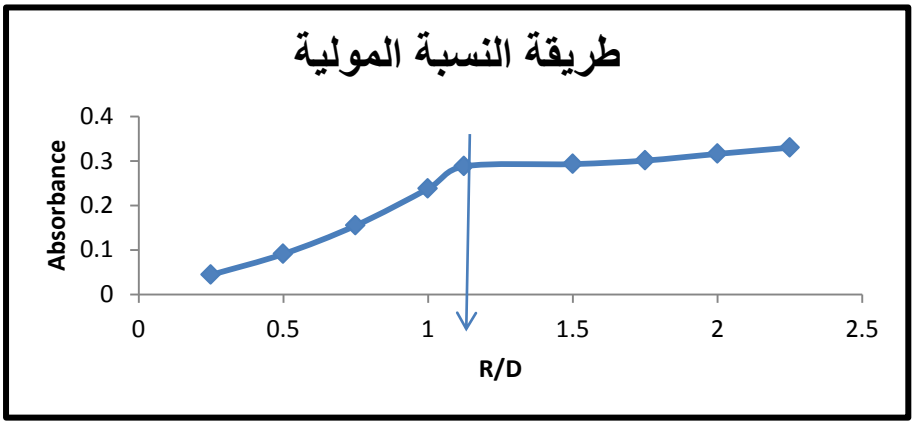
لمعرفة طبيعة الناتج المتكون ونسبة ارتباط العقار بالكاشف طبقت طريقتي التغيرات المستمرة (طريقة جوب) وطريقة النسبة المولية [26] في كلا الطريقتين يكون تركيز كل من محلول PMZH ومحلول الكاشف 4-امينو2-هيدروكسي بنزوات الصوديوم 1×10^{-3} M ففي طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) تم وضع احجام مختلفة من محلول العقار تتراوح بين (0.5-4.5) ml في قناني حجمية سعة 25ml وأضيف مكملات هذه الاحجام الى 5ml من محلول الكاشف، ثم اكملت بقية الاضافات بالأحجام المثلى حسب طريقة العمل، ثم تم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة بعدها تم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول الموجي 605.5 nm مقابل محاليلها الصورية ويوضح الشكل 5 ان النسبة هي 1:1 بين الدواء والكاشف.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)



شكل 5: طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب).

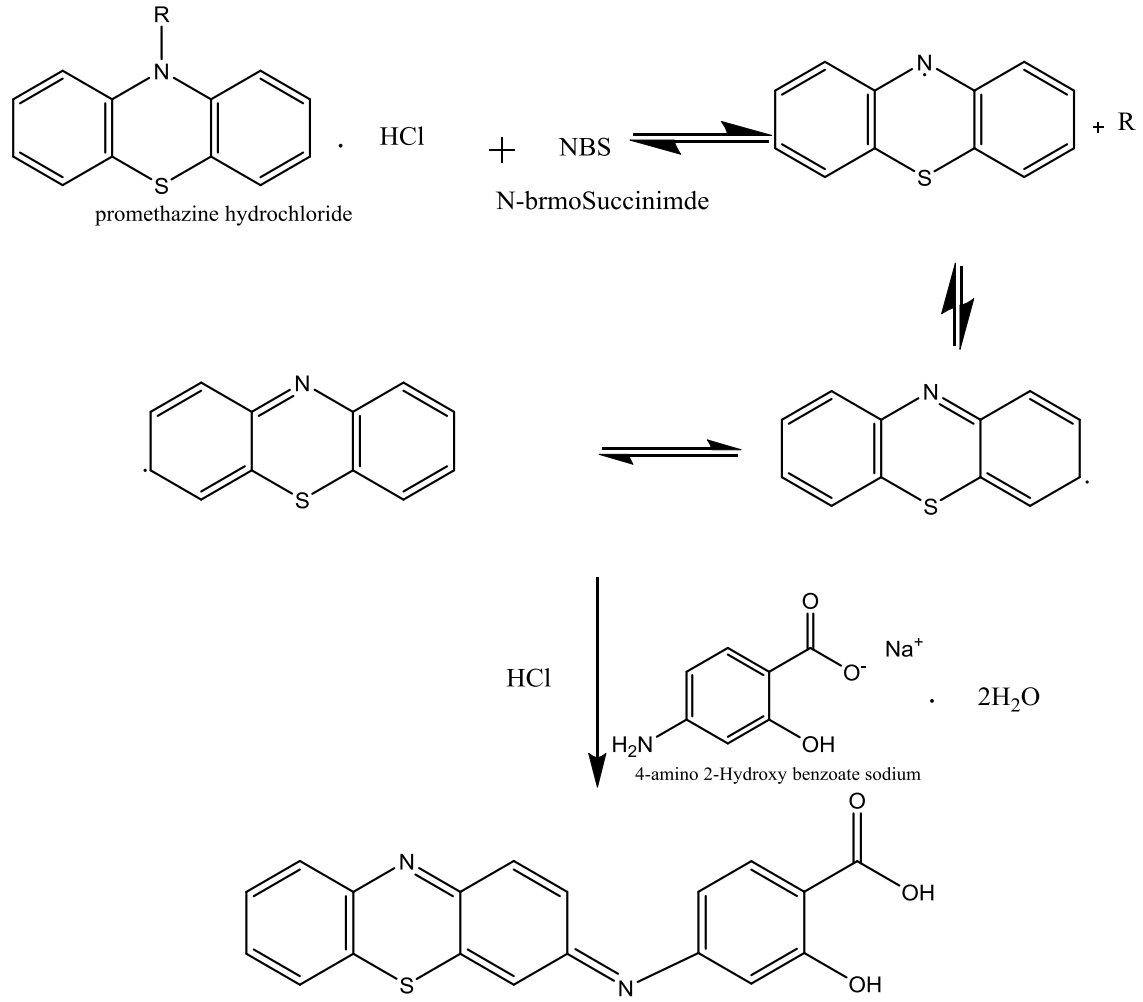
وللتأكد ن ان نسبة التفاعل بين PMZH والكاشف هي 1:1 استخدمت طريقة النسبة المولية اذ تم وضع 2ml من محلول العقار في سلسلة قناني حجمية سعة 25ml واضيفت اليها محلول الكاشف بأحجام مختلفة 0.5-4.5 ml ثم اكملت بقية الاضافات بالأحجام المثلى وتم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة، وتم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول الموجي 605.5 nm مقابل المحلول الصوري لكل منها وجد ان النسبة المولية تتفق مع طريقة التغيرات المستمرة ويؤكد الشكل 6 ان النسبة 1:1 بين الدواء والكاشف.



شكل 6: طريقة النسبة المولية.

وعليه يكون معادلة التفاعل المقترحة كالاتي:

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)



(*E*)-4-((3*H*-phenothiazin-3-ylidene)amino)-2-hydroxybenzoic acid

Green dye

R= $CH_2(CH)CH_3)N(CH3)_2$

10. التطبيقات:

امكن تطبيق الطريقة على المستحضرات الطبية الصيدلانية الحاوية على عقار هيدروكلوريد البروميثازين وهي المستحضر الصيدلاني بروميثازين اوبري بشكل حقن وكل حقنة تحتوي 2 ml وكل ml واحد فيها 25 mg من مادة هيدروكلوريد البروميثازين اي الحقنة الواحدة فيها 50 mg من هيدروكلوريد البروميثازين.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

11.1 الطريقة المباشرة:

اخذت ثلاثة تراكيز مختلفة من محلول المستحضر (مبين تحضيرها في الفقرة 6-3-2) هي 10, 20, 28 µg/ml، وعوملت المحاليل بالخطوات نفسها المتبعة عند تحضير منحني المعايرة وتم قياس الامتصاص لها عند الطول الموجي 605.5 nm مقابل المحلول الصوري، وتم حساب معدل ستة قياسات لكل تركيز، ثم تم حساب الاسترجاعية والنتائج مدونة في الجدول 19.

جدول 19: الطريقة المباشرة.

Cone of PMZH µg/ml	Absorbance of pure PMZH	Absorbance of PMZH	RE%	Recovery,%	Average recovery%
10	0.239	0.2305	-2.08510	97.9148	98.1417
20	0.473	0.465	-1.14893	98.8510	
28	0.645	0.641	-2.34042	97.6595	

تبين من نتائج الجدول اعلاه نجاح الطريقة المقترحة في تقدير هيدروكلوريد البروميثازين في حقنة Promethazine oubari

11.2 طريقة الاضافات القياسية:

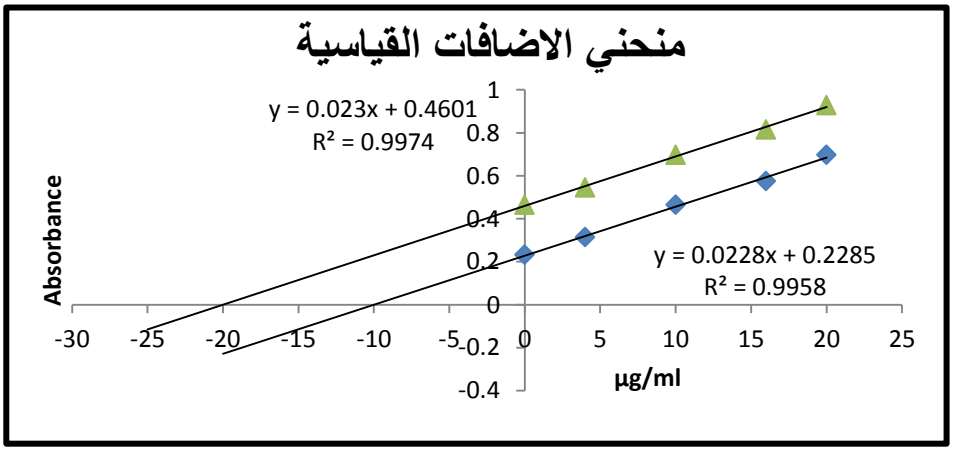
من اجل بيان مدى كفاءة الطريقة المقترحة ودقتها واثبات ان الطريقة المطورة خالية من التداخلات، طبقت طريقة الاضافات القياسية [27] في تقدير PMZH في المستحضرات الصيدلانية. وتضمنت الطريقة اضافة كميات ثابتة (0.5و1)ml من محاليل المستحضرات الصيدلانية المحضرة في صفحة (3) بتركيز 500 µg/ml، في سلسلتين من القناني الحجمية سعة 25ml، ثم اضافة احجام متزايدة (0.2, 0.5, 0.8 ,1)ml من المحلول القياسي PMZH النقي بتركيز 500 µg/ml، وتم معاملة المحاليل اعلاه بطريقة العمل نفسها المستخدمة عند تحضير منحني المعايرة، ثم تم قياس الامتصاص (معدل 5 قراءات) لكل محلول مقابل محلوله الصوري عند الطول الموجي 605.5 nm والنتائج مبينة حسب الجدول 20 و الشكل 7.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 20: طريقة الاضافات القياسية.

Ampoule of Drug	PMZH Present µg/ml	PMZH measured µg/ml	Recovery,%
Ampoule(PMZH) 50mg.Syria	10	10.0219	100.219
	20	20.00434	100.0217

يتبين من نتائج الجدول 20 ان طريقة الاضافات القياسية متفقة وبشكل جيد مع الطريقة المباشرة ضمن المدى المقبول للخطأ مما يدل ان الطريقة مرضية وخالية من التداخلات.



شكل 7: منحني الاضافات القياسية لتقدير PMZH في الحقن الدوائية 50 mg.

11. مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الاخرى:

تمت مقارنة بعض المتغيرات الفيزيائية للطريقة المقترحة مع بعض متغيرات الطرائق الطيفية في الاديبات المستخدمة في تقدير هيدروكلوريد البروميثازين وكما موضحة في الجدول 21.

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

جدول 21: مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الاخرى

Analytical parameter	Literature[11] method	Literature[16] method	Present Method
Reagent	2-Furioc acid hydrazide	Sulphanilamide	4-Amino- 2-Hydroxy Sodium benzoate
λ max (nm)	550.0	600	605.5
Beers Law Range µg/ml	0.8-40	8-40	2-32
Solvent	Water	Water	Water
pH	2.931	1.5-1.8	1.2
Recovery(%)	98.70%	100.0563	100.7703
Molar absorptivity (l/mol.cm)	6569	7479.12	7540.68
Sandel Index µg/cm^2	0.049	0.042	0.0425
RSD%	<4%	4%	<1%
D.L	0.08	0.064	0.408
Colour of the dye	Violet	Green	Green
Pharmaceutical preparation	Tablet Injection	Injection	Injection

تبين من النتائج الموضحة في الجدول اعلاه ان الطريقة المقترحة ذات حساسية جيدة ولا تقل جودة من الطرائق الطيفية الاخرى ولا تحتاج الى استخدام اي من المذيبات العضوية وهناك امكانية لتطبيقها في تقدير المركب قيد الدراسة في مستحضراته الصيدلانية.

12. الاستنتاج:

تم استحداث طريقة طيفية بسيطة وحساسة وسريعة لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد بواسطة تفاعلات الاقتران التأكسدي، وتعتمد الطريقة على اكسدة هيدروكلوريد البروميثازين بواسطة N- برومو سكسنيميد حيث يتكون ناتج احمر سرعان ما يتحول الى لون اخضر حال اقترانه مع الكاشف 4-امينو-2-هيدروكسي بنزوات الصوديوم في وسط حامضي. ويظهر اعلى

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

امتصاص للناتج الملون عند الطول الموجي 605.5 nm ويتبع قانون بير في مدى من التراكيز بين (2-32)µg/ml وبلغت قيمة الامتصاصية المولارية 7540.68 l/mol.cm ودلالة ساندل 0.04255 µg/cm^2 وحد الكشف 0.408 µg/ml ومعدل الاسترجاعية 100.7703% والانحراف النسبي القياسي بين 0.3101-0.8475%. يتبين ان الطريقة ذات دقة وتوافقية جيدة، وتمتاز الطريقة ببساطتها ويكتمل ويستقر التفاعل بعد مرور عشر دقائق ولمدة على الاقل 60 دقيقة وهي مدة كافية لأجراء عدة قياسات، اضافة الى ان الطريقة لا تحتاج الى ظروف خاصة وامكن تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية بنجاح.

References

[1] Michelle A. Clark, Richard," ***Lippincott's Illustrated Reviews***", 5th Ed., Pharmacology (2012).

[2] Don A. Ballington, Mary M. Laughlin," ***Pharmacology***" 3rd Ed., Printed at Swastic Packaging, Delhi-92 (India), (2008).

[3] Seth D, Vimlesh Seth . "***Textbook of Pharmacology***", 3rd Ed, Printed in India, (2009).

[4] Bennett. P. N, Brown. M. J. " ***Clinical Pharmacology***", 10th Ed., the library of congress, Spain, (2008).

[5] **British Pharmacopoeia**, 6th Ed, London, (2009).

[6] " ***The Merck Index***", 12th Copyright by Merch Co. Inc. White house, CD Rom, (2000).

[7] Safety Data Sheet "***Promethazine Hydrochloride***" Revision (2014).

[8] www.Stabilis.Org., "**Promethazine Hydrochloride**", (2017).

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

[9] Ramesh. K. C, Gowda. B. G, and Kcshavyya. Jh" ***Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulation***" Indian Journal of Pharmaceutical Sciences,81, 432 (2003).

[10] Durra Talal Saeed Al- Najafi "***Application of the Oxidative Coupling Reactions to the Spectrophotometric Determination of Paracetamol, Clioquinol and Promethazine Hydrochloride***", MSC thesis, University of Mosul, Collage Of Education, (2008).

[11] Alham Ngamesh Mezal "***Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride by In-(III)***", MSC thesis, Collage of Education (Ibn- Al-Haitham) Baghdad University, Baghdad, Iraq. Wasit Journal for Science and Medicine, (2009).

[12] Balammal. G, Midhnne Sagari. N. S, Manoj Kumar. B. S, and Jayachandra Reddy. P, "***Spectrophotometric Estimation of Promethazine Hydrochloride, In Bulk and Pharmaceutical Formulations***", International Journal Pharmaceutical Research and Analysis, 2(1), 6(2012).

[13] منى محسن خضر الدوري، "***التقدير الطيفي للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد البروميثازين هيدروكلوريد بتفاعل الاقتران التأكسدي وللايزونيازايد بتكوين قواعد شيف***"، رسالة ماجستير، جامعة تكريت–العراق كلية التربية، (2011).

[14] Padmara Jaiah Nagaraja, Nandipura D. Dinesh, Netkal M. Made Gowda and Kanchugarakoppal S. Rangappa," ***A Simple Spectrophotometric Determination of Some Phenothiazine Drugs in Pharmaceutical Samples***" The Japan Society for Analytical Chemistry, Analytical Sciences, 16(1), 1127 (2000).

[15] Khaleda H.A- Saidi and Rana A, Hammza," ***Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride and Paracetamol in Pharmaceutical Tablets***", Journal of Al- Nahrain University, 17(1), 14(2014).

Kirkuk University Journal /Scientific Studies (KUJSS)
Volume 14, Issue 2, June 2019 , pp. (98-124)
ISSN: 1992-0849 (Print), 2616-6801 (Online)

[16] ايمان ذياب احمد، " ***التقدير الطيفي للبروميثازين هيدروكلوريد والثيامين في المستحضرات الصيدلانية باستخدام الطرائق الطيفية*** "، رسالة ماجستير جامعة تكريت– كلية التربية، (2009).

[17] K. Upadhyay, A. Asthana, and R. K. Tamrakar, "***Sensitive Spectrophotometric Method for Determination of Some Phenothiazine Drugs***", Res chemi. Intermed, 14(10), 7481 (2015).

[18] Theia Najim AlSabha and Nief Rahman Ahmed, Mona Ismael Abrahim,"***Spectrophotometric determination of Promethazine Via Oxidative Coupling Reaction with Sulphanilic Acid*** **".**University of Sharjah Journal of Pure and Applied Sciences,3(1), 1(2006).

[19] Saif. M. J. and Anwar. J, "***A New Spectrophotometric Method for the Determination of Promethazine Hydrochloride from Pure and Pharmaceutical Preparations***", Talanta,67(l), 869 (2005).

[20] Ashraf. Al. Ayash, Fadhil Jasim and Thamer Zair "***Spectrophotometric Micro Determination of Drug Promethazine Hydrochloride in Some Pharmaceutical be Chelating with Rhodium***", Vm-Salama Science Journal, 5(l), 638 (2008).

[21] Gowda.H.Sanke and Padmaji. K. A," ***Spectrophotometric Stuies on Platinum***"**-.**

[22] Abdol – Ali M. Emami Khoi," ***Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride using Bromcresol Green***". Journal of Pharmaceutical Sciences,72(6),7013 (1983).

[23] P. Nagaraja, K. C. Srinivasa Muthy, K. S. Rangappa, and G. T. Bhandage, "***Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride using Anthranilic***

Acid" Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section A: Physical Sciences,69(3,Cop), 281(1999).

[24] Issam M A. Shaker, "***Promethazine . HCl Determination using Entrapped Persulphate in Water Crystals by Flow Injection / Stopped-Flow Technique and Ayah 3 sx3-3D Solar Cell Micro Photometer***". Iraqi Journal of Science, Baghdad University,56(IA), 25 (2015).

[25] Israa Talib Humeidy Al- Doury,"***Determination of Pharmaceutical Drugs Using Spectrophotometric and HPLC Techniques***",MSC thesis, University of Tikrit, Iraq, Collage of Science.(2014).

[26] عبد المحسن الحيدري " ***التحليل الكيميائي الالي***" المكتبة الوطنية، دار الكتب والوثائق، جامعة بغداد، 177، (1999).

[27] عبدالله محمود ابو الكباش"***المفاهيم الاساسية في التحليل التقليدي***" الرياض، مكتبة العكبيان، الطبعة الاولى، الفصل الثاني 211، (2012).