Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride by the Oxidative Coupling Method using Sulfamethaxazole as A Coupling Reagent

Batool Mansoor Zaean

Education College for women Dept.Chemistry

batolaldoury@gmail.com

Israa Talib Humeidy

Engineering college Dept. Chemical Eng

Israatalib@tu.edu.iq

Mohamed Salem Abdelaziz

Education College for women Dept.Chemistry

salim-aziz30@tu.edu.iq

تقدير هيدروكلوريد البروميثازين طيفيا بطريقة الازدواج التأكسدي باستخدام السلفاميثاكسازول ككاشف

***بتول منصور زعيان **أ.م.د. اسراء طالب حميدي *** أ.م.د.محمد سالم عبد العزيز**

[1] قسم الكيمياء/ كلية التربية للبنات/جامعة تكريت، تكريت، العراق

[2] قسم الهندسة الكيمياوية / كلية الهندسة / جامعة تكريت، تكريت، العراق

[3] قسم الكيمياء / كلية التربية للبنات/ جامعة تكريت، تكريت، العراق

[1]batolaldoury@gmail.com

[2]Israatalib@tu.edu.iq

[3]salim-aziz30@tu.edu.iq

Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride by the oxidative coupling method using sulfamethaxazole as a coupling reagent

***Batool Mansoor Zaean ,**Israa Talib Humeidy, *** Mohamed Salem Abdelaziz**

* Education College for women Dept.Chemistry

** Engineering college Dept. Chemical Eng.

***Education College for women Dept.Chemistry

المخلص:

يتضمن البحث تطوير طريقة طيفية لتقدير عقار البروميثازين باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي مع الكاشف السلفاميثاكسازول في وسط متعادل بوجود العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم لتكوين ناتج اخضر اللون ذائب في الماء ويعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر. كانت حدود قانون بير في مدى التراكيز 3.125 - 43.75 مايكروغرام/مل من البروميثازين . والامتصاصية المولارية 7444.88 لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.0431 مايكروغرام /سم^{2}. وتراوحت قيمة الانحراف القياسي النسبي 0.1868% ، وحد كشف 0.0682 مايكروغرام/مل. تمّ تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتقدير البروميثازين في المستحضرات الصيدلانية (اقراص). وباسترجاعية 99.93%.

الكلمات المفتاحية : البروميثازين , السلفاميثاكسازول، اقتران تأكسدي

Abstract :

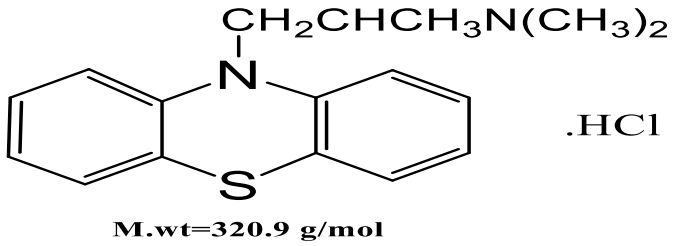
This research involves the development of spectrophotometric method for determination of promethazine hydrochloride by oxidative coupling reaction with sulfamethaxazole in a neutral medium in the presence of potassium periodate to produce an intense green color, soluble in water, stable product and absorbs at 600.5 nm. Beer's law was in the linear range 3.125-43.75 µg/ml of promethazine hydrochloride, the molar extinction coefficint, Sandell's sensitivity index and detection limit were 7444.88 L. $mol^{-1}.cm^{-1}$, 0.0431 µg.cm^{-2} and 0.0682 µg/ml respectively. The RSD value was (0.152-0.221)% depending on the concentration. This method was applied successfully to the determination of promethazine hydrochloride in pharmaceutical preparation(tablets) with recovery of not less than 99.93 % .

المقدمة

الاسم العلمي للبروميثازين:

- (2-dimethylaminoproply)phenothiazine
- N,N&-trimethyl-10H-phenothiazine-10-ethanamine

صيغته التركيبية :



صيغته الجزيئية هي : $C_{17}H_{20}N_2S_1.HCl$

وهو عبارة عن دواء مثبط للأعصاب من مضادات الهستامين ويعد من عائلة الفينوثيازين ويستخدم في معالجة الارق والمساعدة على النوم وعلاج اعراض امراض التهاب الانف التحسسي وسيلان الانف والعطاس [1]، وهو مسحوق ابيض اللون سريع الذوبان في الماء والكحولات والكلوروفورم ولكنه قليل الذوبان في الاسيتون والايثر وهو يتحول من اللون الابيض الى اللون الازرق عند تعرضه للرطوبة والهواء ويظهر اقصى امتصاص عند الطول الموجي 249-297نانومتر [2] , وهو عديم الرائحة ودرجة انصهاره 222 °م [3].

ولأهمية المركب قيد الدراسة طبيا تم تقديره بالعديد من الطرائق التحليلية المختلفة مثل الطرائق الطيفية [4-14] وطرائق الحقن الجرياني [15-17] والطرائق الكهروكيميائية [18-20] وطرائق البريق الكيميائي[21]

وطرائق الكروماتوغرافيا [22-25]. تم في هذا البحث تقدير العقار بطريقة طيفية بسيطة وحساسة عن طريق تفاعلات الاقتران التاكسدي .

المواد وطرائق العمل :

الأجهزة المستخدمة **Instruments**

1- جهاز المطياف مزدوج الحزمة نوع

Shimadzu UV-Visible Spectrophotometer UV-160

2- جهاز قياس الدالة الحامضية Jenway pH/mv meter 3310

3 - جهاز الأمواج فوق الصوتية مع حمام مائي

Ultrasonic with water bath, UNISONICS

4 - مسخن حراري ذو محرك مغناطيسي

Hot Plate with Magnetic Stirrer (BIOSAN MSH 300)

5 – ميزان حساس (بأربع مراتب عشرية)

Sartorius BL210 S AG GOTTINGEN

المواد الكيمياوية

إن جميع المواد الكيمياوية المستخدمة كانت بدرجة عالية من النقاوة ومجهزة من قبل شركتي Fluka وBDH

محاليل المواد المستخدمة :

1- محلول البروميثازين القياسي 1000 مايكروغرام(3.1162× 10^{-3} مولاري)

حضر بإذابة 0.1000غرام من مسحوق البروميثازين النقي في كمية من الماء المقطر ثم أكمل الحجم الى العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مللتر وحضرت المحاليل الاقل تركيز بالتخفيف .

2- محلول البروميثازين 250 مايكروغرام.مللتر (77.90588×10^{-2} مولاري).

تم تحضير هذا المحلول بسحب 25 مللتر من الحلول المحضر بتركيز 1000 مايكروغرام /مل ووضعها في قنينه حجمية سعة 100 مللتر واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر.

3- محلول كاشف السلفاميثاكسازول 1×10^{-2} مولاري

حضر المحلول بإذابة 0.253 غرام من الكاشف في 2 مللتر من حامض الكبريتيك المركز ثم أكمل الحجم الى العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مللتر بالماء المقطر

4- محلول بيريودات البوتاسيوم 1× 10^{-2} مولاري

حضر هذا المحلول باذابة 0.23غم من بيريودات البوتاسيوم في الماء المقطر باستخدام حمام مائي ثم بعد الاذابة اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجميه سعة 100 مللتر بالماء المقطر.

5- محلول هيدروكسيد الصود يوم التقريبي (1مولاري) .

حضر هذا المحلول باذابة 4 غم من هيدروكسيد الصوديوم في كميه قليلة من الماء المقطر ثم الى حد العلامة في قنينه حجمية سعة 100 مللتر بالماء المقطر .

6- محاليل المتداخلات 1000مايكروغرام/ مل

تم تحضيرها باذابة 0.1000غم من كل مادة في الماء المقطر واكمال الحجم الى 100 مللتر في قنينة حجمية سعة 100 مللتر بالماء المقطر ومنه حضرت المحاليل المخففة .

7- محلول حامض الهيدروكلوريك التقريبي (1مولاري)

حضر هذا المحلول بتخفيف 8.5 مللتر من HCl المركز ذو تركيز 11.8 مولاري بالماء المقطر، وأُكمل الحجم إلى 100 مللتر، بإستخدام قنينة حجمية سعة 100 مللتر ومنه حضرت المحاليل المخففة.

8- محاليل المستحضرات الصيدلانية 250 مايكرو غرام /مل

تم تحضير هذا المحلول من المستحضر المجهز من شركة (Brussels Laboratories Pvt.Ltd) في الهند حيث كل قرص يحتوي على 5 ملغرام ما يكافئ 0.05 غرام , ويحضر من طحن 20 حبة بشكل جيد معدل وزن الحبة الواحدة (0.6939) واخذ منة وزن (0.025)غم واذيب بنفس الطريقة التي اذيب فيها المحلول القياسي ,ثم رشح المحلول وغسل الراسب عدة مرات بعد ذلك تم نقل الراشح الى قنينة حجمية سعة 100مللتر واكمل الحجم بالماء المقطر للحصول على محلول بتركيز 250ما يكروغرام/مل.

الاختبارات الأولية Preliminary Investigations

لوحظ أنه عند مزج محلول البروميثازين مع محلول الكاشف السلفاميثاكسازول بوجود بيريودات البوتاسيوم مع الرج قليلاً يتكون مركب ذو لون اخضر غامق ، وأظهر أقصى امتصاص عند طول موجي 600.5 نانوميتر في حين اظهر المحلول الصوري امتصاصا قليلا عند الطول الموجي أعلاه ، لذا تم دراسة الظروف المثلى لتفاعل الازدواج للحصول على أفضل نتائج ممكنة لأجل تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير البروميثازين.

ضبط الظروف التجريبية

Optimization of the Experimental Conditions

تم إجراء التجارب اللاحقة باستخدام 1 مللتر من محلول العامل المؤكسد و 1 مللتر من محلول الكاشف المستخدم و1 مللتر من محلول البروميثازين ذو تركيز 250 مايكروغرام/ مل في حجم نهائي مقداره 20 مللتر وتم قياس الامتصاص للمحاليل عند طول موجي 600.5 نانوميتر مقابل المحلول الصوري.

اختيار أفضل كاشف اقتران :

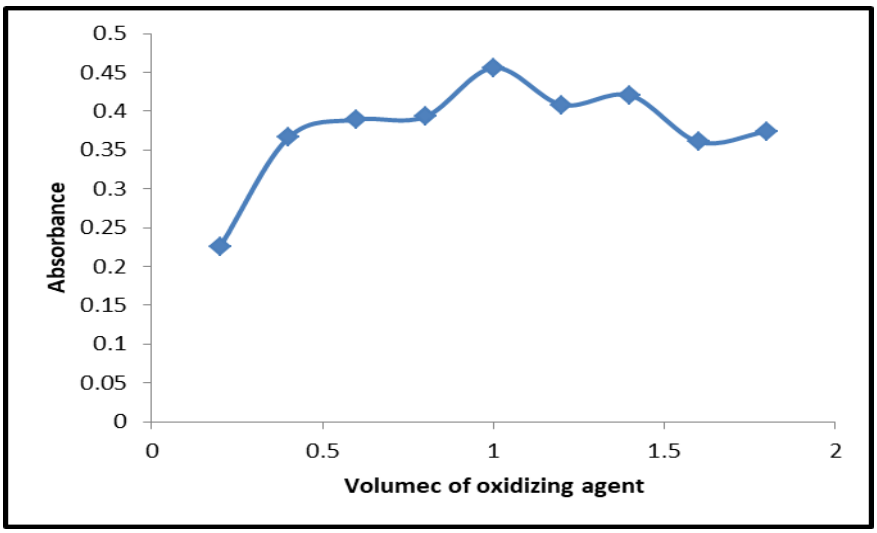
تّم إستخدام عدد من المركبات الكيمياوية التي من الممكن إستخدامها ككواشف اقتران مثل (4،2- ثنائي نايترو فنيل هيدرازين ، بايروكاتيكول، بارا فنلين داي امين، بارا امينو فينول، اورثوتولدين، 1،4 - داي امينو بنزين، السلفاميثاكسازول) بتركيز 1×10^{-2} مولاري في تقدير البروميثازين بوجود العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري وتم قياس الامتصاص لكل نموذج مقابل محلوله الصوري في مدى من الطول الموجي بين 200-800 نانوميتر، و تّم أختيار السلفاميثاكسازول كعامل إقتران لأنه أعطى أعلى امتصاص للناتج الملون عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر.

اختيار أفضل عامل مؤكسد

تّم إستخدام عدة عوامل مؤكسدة مثل (بيريودات البوتاسيوم، ن - برومو سكسنمايد، كبريتات الامونيوم، سيانيد البوتاسيوم الحديديكي، كبريتات السيريوم الامونياكي، كلوريد الحديديك) بتركيز 1×10^{-2} مولاري لكل منها أضيفت إلى 1 مللتر من البروميثازين بتركيز250 مايكروغرام/ مل، ثّم أضيف 1 مللتر من الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 1×10^{-2} مولاري في قنينة حجمية سعة 20 مللتر، وأُكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة. بعدها تّم قياس الإمتصاص لكل نموذج مقابل محلوله الصوري في مدى من الطول الموجي بين 200 – 800 نانوميتر، ووجد أن أفضل عامل مؤكسد هو بيريودات البوتاسيوم، لأنه اعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 600.5 وتّم استخدامه في التجارب اللاحقة.

تاثير حجم العامل المؤكسد

تمت دراسة تأثير حجم العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم (KIO_4) بتركيز 1×10^{-2} مولاري من خلال اضافة احجام من (0.2-1.8) مللتر منه الى قناني حجمية سعة 20 مللتر تحتوي على 2 مللتر من محلول البروميثازين بتركيز250 مايكروغرام / مل ومن ثم اضافة 1 مللتر من محلول الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 1×10^{2} مولاري واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر والنتائج كما موضحة في الشكل(1).

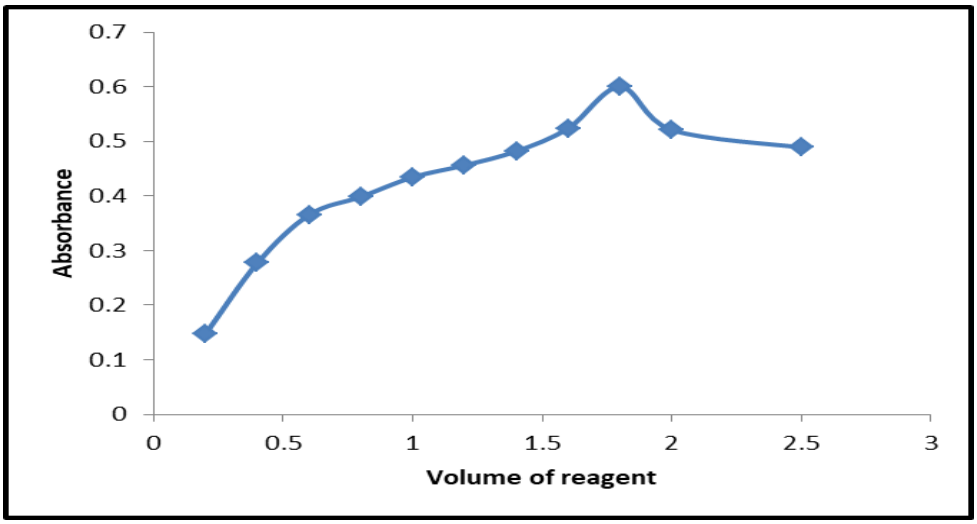


الشكل(1) تأثير حجم العامل المؤكسد

وجد من النتائج التي يظهرها الشكل (1) أن أفضل حجم من محلول العامل المؤكسد الذي يعطي افضل امتصاص هو 1.0 مللتر والذي استخدم في التجارب اللاحقة .

تأثير حجم الكاشف

تمت دراسة تأثير حجم كاشف الاقتران وذلك بأخذ حجم 2 مللتر من عقار البروميثازين بتركيز250 مايكروغرام / مل في قناني حجمية سعة (20 مللتر) واضافة حجم1 مللتر من العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم KIO_4 بتركيز 1×10^{-2} مولاري واضافة حجوم مختلفة من الكاشف السلفاميثاكسازول تبدأ من (0.2 -2) مللتر وأكمل الحجم الى العلامة بالماء المقطر وتم قياس الامتصاص مقابل المحلول الصوري لكل منها ووجد ان حجم 1.8 اعطى افضل امتصاص وتم استخدامه في التجارب اللاحقة والنتائج مبينة في الشكل (2).



الشكل (2) تأثير حجم الكاشف

تاثير حجم الحامض

تمت دراسة تاثير حجم الحامض على الامتصاص بإضافة حجوم مختلفة (0.2-1.8) مللتر من محلول حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 مولاري الى سلسلة من قناني حجمية سعة 20 مللتر تحتوي كل منها على 2 مللتر من البروميثازين بتركيز 250 مايكروغرام/ مل و1مللتر من العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري وتركت القناني لمدة 5 دقيقه لإتمام عملية الاكسدة، ثم اضيف 1.8 مللتر من الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 1×10^{-2} مولاري بعد ذلك تم تخفيف المحاليل بالماء المقطر ،ثم تم قياس الامتصاص لها عند الطول الموجي 600.5 نانومتر مقابل محاليلها الصورية وتم قياس الدالة الحامضية لها وجد من خلال الامتصاصات انه لا تأثير لإضافة الحامض على الامتصاص لذلك تم استبعاد اضافة الحامض في التجارب اللاحقة. والنتائج مبينة في الجدول (1) .

الجدول (1) تاثير حجم الحامض على الامتصاص

Volume of acid, ml	Absorbance
0.0	0.5997
0.2	0.5783
0.4	0.5364
0.6	0.5253
0.8	0.5098
1	0.4866
1.2	0.4498
1.4	0.4067
1.6	0.3856
1.8	0.3512

تاثير زمن الأكسدة

تّمت دراسة الزمن اللازم لأكسدة البروميثازين بواسطة بيريودات البوتاسيوم بأخذ سلسلة من القناني الحجمية سعة 20 مللتر، تحتوي على 2 مللتر من محلول البروميثازين بتركيز250

مايكروغرام/ مل واضيف اليه 1مللتر من محلول بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري، وتركت المحاليل مُدد زمنية مختلفة، ثّم أُضيف 1.8 مللتر من محلول الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 1×10^{-2} مولاري، بعدها تّم التخفيف بالماء المقطر إلى20 مللتر، وتّم قياس الإمتصاص للمحاليل عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية والنتائج مبينة في الجدول(2).

الجدول (2) تاثير زمن الأكسدة في الإمتصاص

Time minutes	Direct	5	10	15	20	25	30	35
Absorban	0.363	0.552	0.507	0.499	0.445	0.4099	0.403	0.402

يلاحظ من الجدول اعلاه أن 5 دقائق كافية لإتّمام عملية الأكسدة وتم اعتمادها في التجارب اللاحقة.

تأثير تسلسل الإضافات

تمت دراسة تأثير تغير تسلسل الاضافات للمحاليل المستخدمة في التفاعل حيث ان لتسلسل الاضافة تأثيرا على شدة لون المركب الناتج لذلك تّم إجراء عدد من التجارب وبتسلسل إضافات مختلفة، علماً إن جميع حجوم وتراكيز المواد المستخدمة كانت نفسها في الحالات كافةً. ولوحظ من النتائج التي تّم الحصول عليها في الجدول (3) أن الترتيب الأول يعطي أعلى امتصاص لذلك تم استخدامه غي التجارب اللاحقة .

- Promethazine (C)
- KIO_4(O)
- Sulfamethoxazol (R)

الجدول (3) تأثير تسلسل الإضافات في الامتصاص

No	Order of additions	Absorbance
1	C + O + R	0.5676
2	O + R + C	0.2257
3	C + R + O	0.4193
4	R + O + C	0.3152

استقرارية الناتج المتكون

تّـم تتبـــع استقرارية الناتج المتكون باستخدام الظروف المثلى التي تم الحصول عليها في التجارب السابقة وذلك بأخذ حجم 2 مللتر من محلول البروميثازين بتركيز 250 مايكروغرام/ مل، واضافة 1مللتر من العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري وتركت القناني لمدة 5 دقائق لاتمام عملية الاكسدة ثم تمت اضافة 1.8 مللتر من محلول الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز1×10^{-2} مولاري ثّم أُكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنانٍ حجمية سعة 20 مللتر، بعدها تّم قياس الامتصاص للمحاليل الملونة بعد تركها فترات زمنية معينة بالدقائق عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية والنتائج مبينة في الجدول (4).

الجدول (4) استقرارية الناتج المتكون

Time (min)	Absorbance
5	0.5111
10	0.5654
15	0.5469
20	0.5623
25	0.5698
30	0.5738
35	0.5768
40	0.5791
45	0.5584
50	0.5582
55	0.5873
60	0.5743

يتبين من النتائج في الجدول (4) ثبوت استقرارية الناتج الملون بعد 5 دقائق ولمدة 60 دقيقة على الأقل وهي مدة كافية لإجراء القياسات.

تأثير درجة الحرارة

تّمت دراسة تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون المتكون واستقراريته باستخدام درجات حرارية 5-50 مْ والنتائج مبينة في الجدول (5).

الجدول (5) تأثير درجة الحرارة في الامتصاص

Temperature °C	Absorbance
5	0.4956
10	0.4704
15	0.5044
20	0.5405
25	0.5637
30	0.5109
35	0.4725
40	0.4515
45	0.4436
50	0.4329

يبين الجدول(5) أن درجة الحرارة المثلى هي 20-30 مْ ويقل الامتصاص كلما زادت درجة الحرارة لذا تم استخدام 25 مْ في التجارب اللاحقة

تأثير نوع المذيب

بعد إضافة جميع مكونات التفاعل حسب القيم المثلى في التجارب السابقة، تّم استخدام مذيبات مختلفة لإكمال الحجوم إلى حد العلامة في قنانٍ حجميه سعة 20 مللتر، والنتائج كما مبينة في الجدول (6) .

الجدول (6) تأثير نوع المذيب

Solvent	λ_{max}(nm)	Absorbance
Water	600.5	0.5930
Ethanol	604	0.4603
Acetone	604.5	0.3819
Diethyel ether	Turbid	Turbid
Methanol	600	0.4222

توضح النتائج في الجدول (6) إن إستخدام الماء المقطر يعطي اعلى امتصاص للمحلول الناتج مقارنة بالمذيبات المستخدمة ولذلك تم استخدامه كمذيب في جميع التجارب اللاح

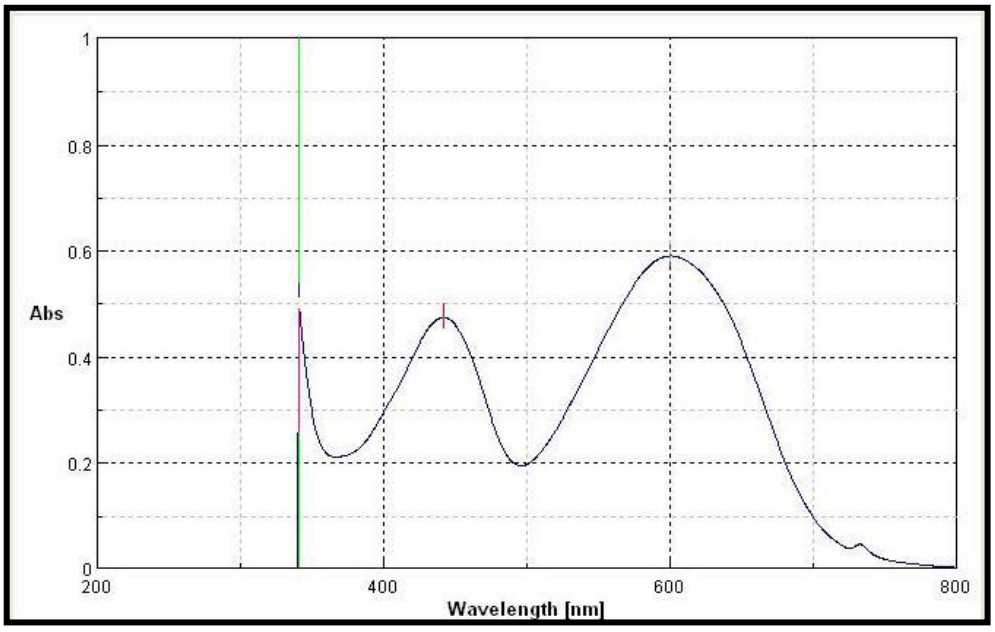
طيف الامتصاص النهائي

من خلال نتائج التجارب السابقة، تّم تلخيص الظروف المثلى لتقدير البروميثازين حسب ما موضح في الجدول (7) .

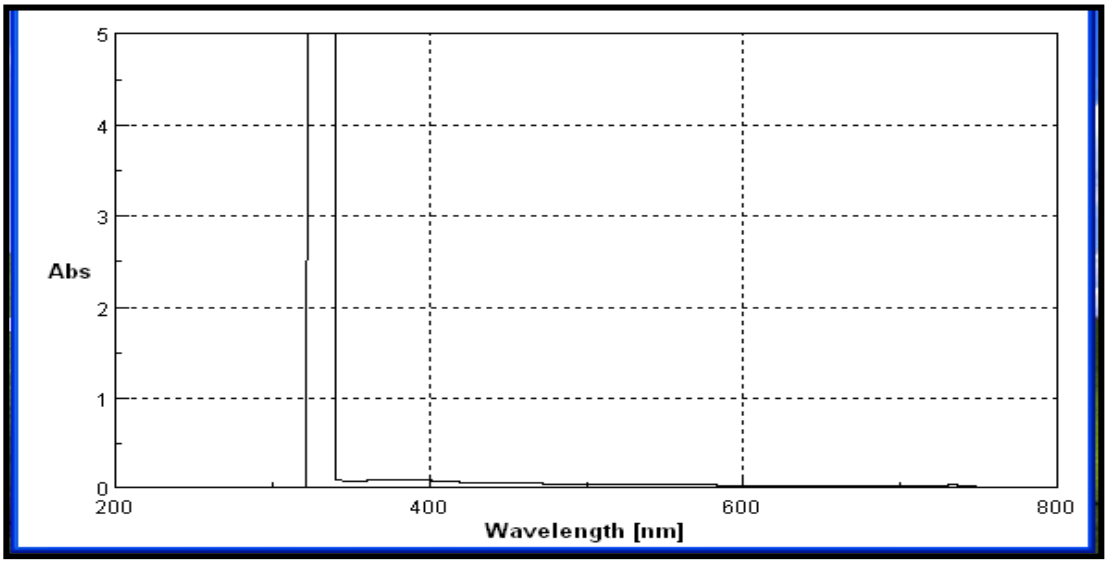
الجدول (7) ملخص الظروف المثلى لتقدير البروميثازين

Experimental Conditions	The value
λ_{max} (nm)	600.5
Amount (ml) of 1 $\times 10^{-2}$ M potassium	1.0
Amount (ml) of 1 $\times 10^{-2}$ M	1.8
Oxidation time	min5
Temperature (°C)	25
Solvent	Water

تّم التأكد من الطول الموجي لأعلى امتصاص تحت ظروف العمل المثلى لتقدير البروميثازين بقياس طيف الامتصاص للمحلول الناتج وتّم الحصول على الشكل (3) وتبين أن الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 600. 5 نانوميتر، و حسب ما وجد في الاختبارات الأولية.



شكل (3): طيف الامتصاص للناتج المتكون مقابل البلانك



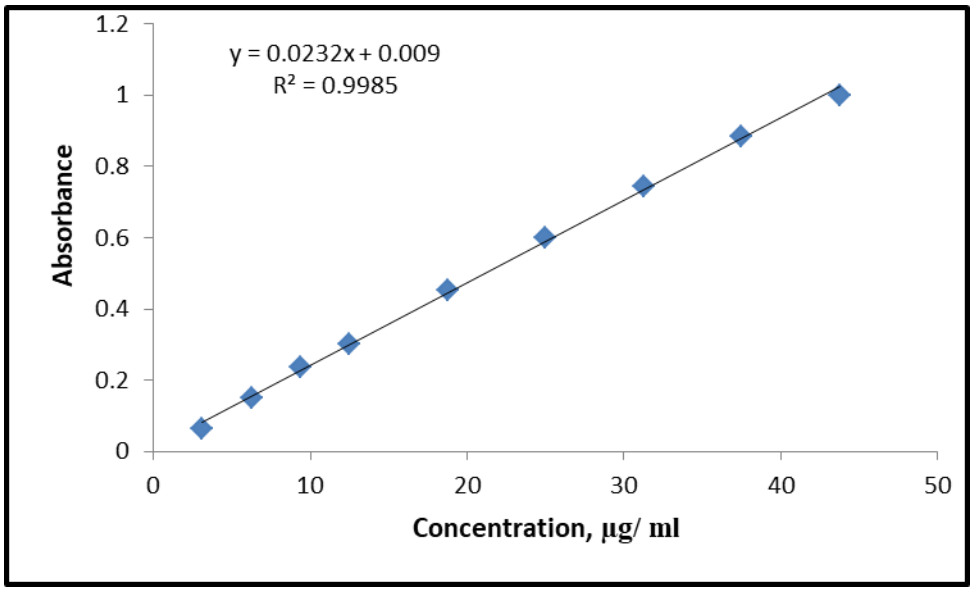
شكل (4): طيف الامتصاص لمحلول البلانك مقابل الماء المقطر

طريقة العمل المعتمدة وإعداد منحني المعايرة

بعد تثبيت الظروف المثلى لتقدير البروميثازين حضر المنحني القياسي وحسب الأتي :

أضيفت حجوم متزايدة (0.25 – 5) مللتر من محلول البروميثازين ذو تر 250 مايكروغرام/مل إلى سلسلة من القناني الحجمية سعة 20 مللتر، وأُضيف إليها 1 مللتر من محلـول العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري، وتركت المحاليـل 5 دقائق لاكتّمـال تفاعل الأكسدة، بعدها أضيف 1.8 مللتر مـن محلـول الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز1×10^{-2} مولاري، ثّم أُكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر، وتّم قياس الامتصاص لجميع المحاليل عند 600.5 نانوميتر مقابل المحلول الصوري لكل منها.

يمثل الشكل (5) المنحني القياسي الذي يتبع قانون بير لمدى من التراكيز بين (3.125 – 43.75) مايكروغرام/مل من البروميثازين، وبلغت الامتصاصية المولارية للطريقة 7444.88 لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ ، ودلالة ساندل 0.0431 مايكروغرام.سم$^{-2}$.



الشكل (5) المنحني القياسي لتقدير البروميثازين

دقة الطريقة وتوافقيتها[26]

تّم حساب دقة وتوافقية الطريقة المقترحة لتقدير البروميثازين تحت الظروف المثلى المبينة في طريقة العمل، وذلك من خلال حساب الاسترجاعية, والانحراف القياسي النسبي لتركيزين مختلفين من البروميثازين (6.25, 9.375) مايكروغرام/ مل بأخذ معدل ست قراءات لكل منها. وكان معدل الاسترجاعية 99.935 %, والانحراف القياسي النسبي لا يتجاوز 0.1868% , أي ان الطريقة ذات دقة عالية و ذات توافق مرضٍ وتَمَّ حساب كلا من الاسترجاعية ومعدلها والانحراف القياسي النسبي رياضياً كما يأتي:

$$RE\ \% = O\text{-}T/T \times 100$$

RE = الخطأ النسبي

O = القيمة العملية

T = القيمة الحقيقية

وتحسب قيمة الاسترجاعية (Recovery) من القانون الاتي

$$Recovery\ \% = RE\ \% + 100$$

أمَّا بالنسبة لحساب قيمة النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي فيتم بتطبيق القانون الآتي :

$$RSD = \frac{S}{\overline{X}} \times 100$$

S = الانحراف القياسي

$\overline{X}$ = معدل القراءات

والنتائج مبينة في الجدول (8).

الجدول (8) دقة الطريقة وتوافقيتها

Amount of Promethazine taken µg /ml	RE, %	Recovery, %	Average recovery, %	RSD, %
6.25	+0.1336	99.86		0.221

9.375	+0.0141	100.01	99.935	0.1526

حد الكشف وحد الكمية

تّم حساب حدي الكشف الكمي والنوعي من خلال قياس امتصاص 10 محاليل لأدنى تركيز (3.125مايكروغرام/مل) في منحني المعايرة ضمن حدود قانون بير وعند الظروف المثلى ,كان حد الكشف النوعي والكمي على التوالي 0.0682 مايكروغرام/مل , 0.2066 مايكروغرام/ مل كما في الجدول (9) وقد تم حسابه من العلاقة الرياضية الاتية[27] :

LOD=3.3S/B

LOQ=10S/B

إذ أن:

DOD=حد الكشف النوعي

LOQ = حد الكشف الكمي

S=الانحراف القياسي لادنى تركيز

B=الميل

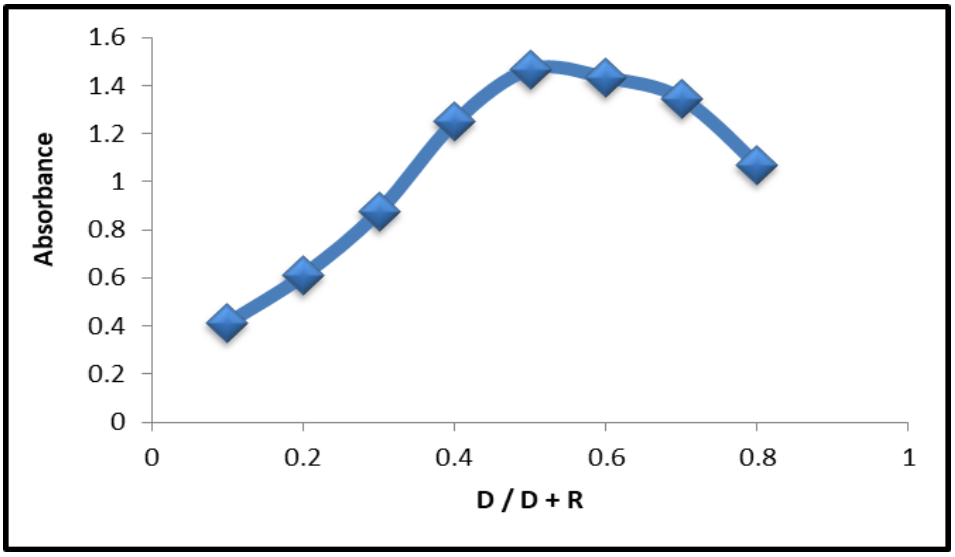
الجدول (9) حد الكشف

Conncentration µg /ml	*B*	*S*	*LOD µg /ml*	*LOQ µg /ml*
3.125	0.0232	0.0004795	0.0682	0.2066

طبيعة الناتج المتكون

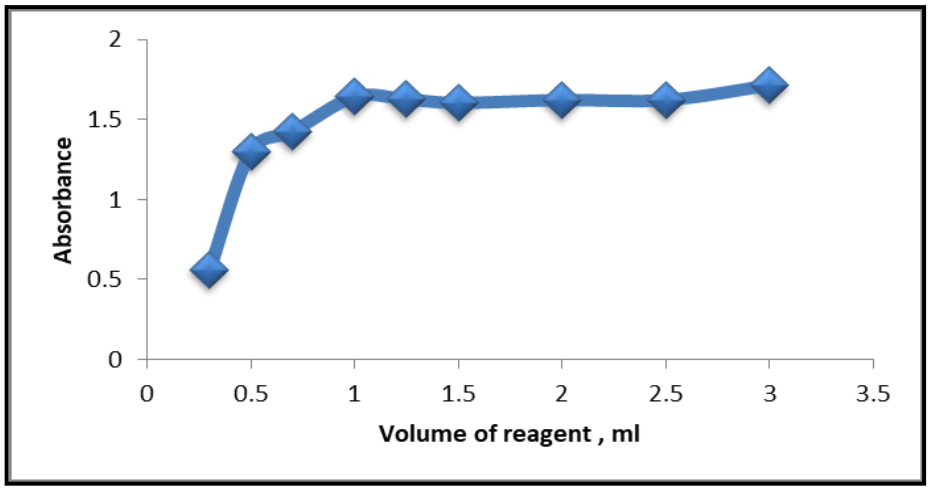
ولمعرفة طبيعة الناتج المتكون ونسبة ارتباط العقار مع الكاشف طبقت طريقتي التغيرات المستمرة (طريقة جوب) و طريقة النسبة المولية في كلا الطريقتين يكون تركيز كل من محلول البروميثازين ومحلول الكاشف السلفاميثاكسازول في نفس التركيز وهو 1×10^{-2} مولاري .في (طريقة جوب)[28] تم وضع احجام مختلفة من محلول العقار تتراوح بين0.1-0.9 مللتر في قنانٍ حجمية سعة 20 مللتر وأضيفت مكملات هذه الاحجام الى حجم 1مللتر من محلول الكاشف ثم أُضِيفَ 1 مللتر من محلول بيريودات

البوتاسيوم ذي التركيز1×10^{-2} مولاري و تم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة بعدها تم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول الموجي600 .5 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية ويوضح الشكل (6) أن النسبة هي 1:1 بين البرومثيازين والكاشف .



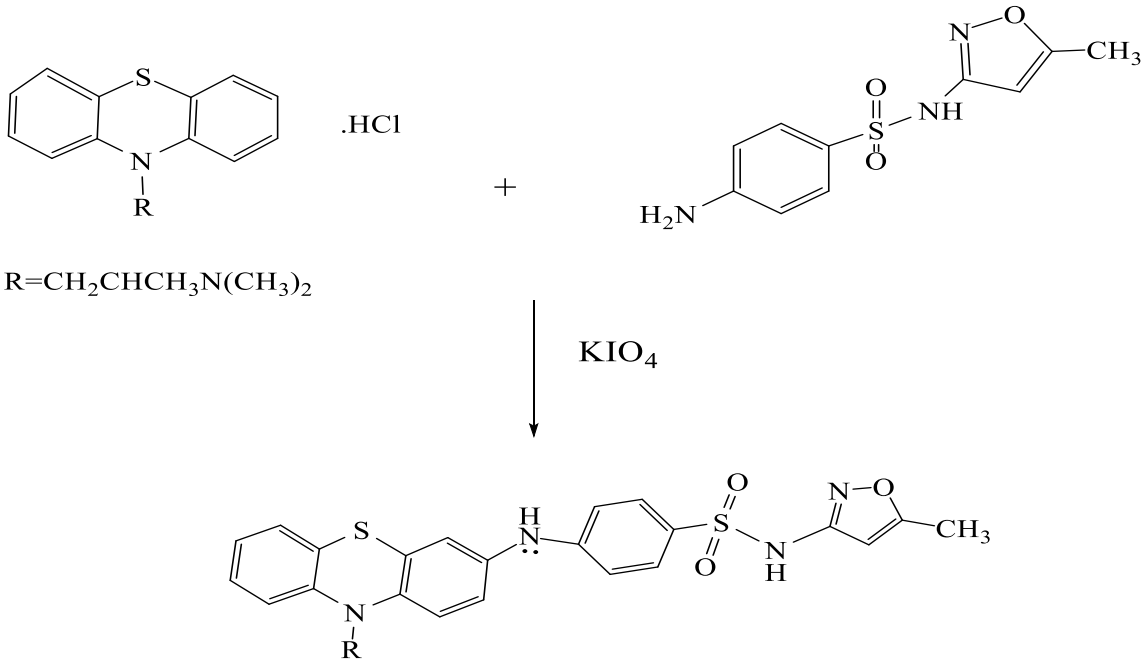
الشكل(6) منحني طريقة التغيرات المستّمرة (طريقة جوب)

وللتأكد من ان نسبة التفاعل بين البروميثازين الكاشف هي 1:1 استخدمت طريقة النسبة المولية [28] تم وضع 1 مللتر من محلول العقارالبروميثازين في سلسلة قناني حجمية سعة 20 مللتر واضيف إليها محلول الكاشف باحجام مختلفة (3.5-3.0) مللتر ثم اكملت بقية الاضافات بالأحجام المثلى , وتم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة , وتم قياس الامتصاص لهذه المحاليل عند الطول الموجي600 .5 نانوميتر مقابل المحلول الصوري لكل منها , وجد أن النسبة المولية تتفق مع طريقة التغيرات ويؤكد الشكل (7) أن النسبة هي 1:1بين البروميثازين: السلفاميثاكسازول.



الشكل (7) منحني طريقة النسبة المولية

وعليه تكون معادلة التفاعل المقترحة كالآتي:



Green Color Complex

تاثير المتداخلات

لغرض فحص انتقائية الطريقة وإمكانية تطبيقها على المستحضرات الصيدلانية، تّم دراسة تاثير المتداخلات وذلك عن طريق إضافة أحجام مختلفة من هذه المتداخل (6,4,2)مللتر بتركيز 1000 مايكروغرام/ مل إلى سلسلة من القناني الحجمية سعة 20 مللتر تحتوي على 2 مللتر من محلول البروميثازين و 1 مللتر من العامل المؤكسد بتركيز 1 ×10^{-2} مولاري، وتركت المحاليل مدة 5 دقائق لاكتّمال التفاعل ثّم أضيف 1.8 مللتر من المحلول الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 1×10^{-2}، بعدها تّم التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة ثّم قياس الامتصاص لجميع المحاليل عند طول موجي 600.5 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية وبحساب الاسترجاعية لكل إضافة وجد أنه لا يوجد تأثير للمتداخلات المستخدمة على الامتصاص مما يجعل إمكانية تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية والنتائج مبينة في الجدول (10)

الجدول (10) تأثير المتداخلات في الامتصاص

Foreign Compound	Recovery (%) of 500 µg Promethazine / µg and Foreign Compound Added		
	100	200	300

Maltose	100.01	99.93	100.03
Glucose	99.74	99.69	99.79
Lactose	99.89	99.84	99.78
Sucrose	96.68	99.74	99.78
Mannose	99.87	99.83	100.07

الجزء التطبيقي

تقدير البرومثيازين في القرص الدوائي 5 ملغرام بالطريقة المباشرة

تّم أخـذ حجـوم مختلفة (1، 2، 3) مللتر من محلول القرص الدوائي 5 ملغرام المحضـر للحصول على تراكيز12.5 , 25, 37.5 مايكروغرام/مل، تّمت معاملة هذه الحجوم وفق طريقة العمل المثلى، حيث تم وضع هذه الحجوم في ثلاث قناني حجمية سعة 20 مللتر واضيف الى كل قنينه حجم 1مللتر من العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 0.01 مولاري واضافة 1.8 مللتر من الكاشف السلفاميثاكسازول بتركيز 0.01 مولاري وتّم قياس الامتصاص (معدل ست قراءات) لكل محلول مقابل محلولها الصوري عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر، وتّم حساب الاسترجاعية وRSD والنتائج مبينة في الجدول (11) .

الجدول (11) تقدير البروميثازين في الأقراص الدوائية (5ملغرام) بالطريقة المباشرة

Amount of promethazine taken µg /ml	RE, %	Recovery *, %	Average recovery, %	RSD, %
12.5	-1.373	98.59	99.50	0.7138
25	-0.10	99.89		0.4670
37.5	0.0339	100.03		0.2883

* Average of five determinations

النتائج الموضحة في الجدول (11)، اكدت نجاح الطريقة المقترحة في تقدير البروميثازين في الأقراص الدوائية التي تمت دراستها.

الاستنتـــاجات

طورت طريقة طيفية جديدة لتقدير البروميثازين بسيطة وذات حساسية عالية تعتّمد على التقدير المباشر البروميثازين وذلك بطريقة تفاعلات الإقتران التأكسدي مع الكاشـف حامض السلفاميثاكسازول 1×10^{-2} مولاري بوجود العامل المؤكسد بيريودات البوتاسيوم بتركيز 1×10^{-2} مولاري، وقد تّم إجراء التفاعـل في وسط متعادل وظهر ناتج ذو لون اخضر ذائب في الماء ومستقر واعطى أعلى امتصاص عند الطول الموجي 600.5 نانوميتر وتتبـع الطريقة قانون بير في مدى 3.123- 43.75

مايكروغرام/مل ويحصل انحراف عند التراكيز الأعلى وبلغت الإمتصاصية المولاريــة 7444.88 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.0431 مايكروغرام. سم$^{-2}$. بمعامل ارتباط 0.9977 , والانحراف القياسي النسبي (0.152-0.221), وبحد كشف 0.0682 مايكروغرام/ مل, وتم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير البرومثيازين في المستحضرات الصيدلانية (أقراص), وباسترجاعية 99.93 % .

المصادر :.

1- Middle East Medical Index ,"28 th ed.,2007.

2. The Merk Index,12th copyright by Merch Co.Inc.White house ***2000***,CD Rom.

3. British pharmacopoeia, 6th Ed,London, vol I and II,pp1-3,***2009***.

4.Balammal,G.,Sagari,N.S.,K.,Kumar,B.S.,andJayachandra,R.P.,"Spectrophotometric Estimation of promethazine hydrochloride in bulk and pharmaceut –ical Formulation ".Inter.J.of pharm Research & Analysis.

5. Al-Samarrai, E.T. "Spectrophotometric Determination of promethiazine and thiamine in pharmaceutical preparations using membrane electrodes and spectrophotometric method " M.Sc., Thesis ,College of Education , Tikrit University, 2009.

6**.** Abdulrahman,L.K., and AL-Abachi,A.M.,"Spectrophotometric Micro Determ -ination of Promethazine Hydrochloride in Pharm -aceutical Dosage from Via Oxi -dative Coupling Reaction With p-Amino benzoic acid and N-Brom osuccin imide ",Um-Salam .Sci.J.,Vol .2,Issue.3,***2005***.

7. Al- Najafi, D.T. S., "Application of the Oxidative Coupling Reac-tions to the Spectrophotometric Determination of Paracetamol, Clioquinol and promethazine Hydrochloride" ,University of Mosul, Collage Of Education, pp.78-96,***2008*** **.**

8**.**Qader,H.A.,and Fakhre,N.A.,"Spectrophotometric determination of prom ethazi-ne hydrochloride in pure and Pharmaceutical Dosage Forms".Zanco.J.of Pure and Applied Scie**.,**Vol.29,Issue 4, pp.107-114, ***2017***.

9**.** Seif.M.J.,and Anwar.J., "A new spectrophometric methods for the determination of Promethazine hydrochloride from Pure and Phar-maceutical Preparati on ",Tala -nta ,Vol.67,Issue 5,pp.869-872, ***2005*.**

10. .Al-bayati, A.N.“ Spectrophotometric Determination of promethiazine hydrochloride and trofluroperazine hydrochloride by oxidative coupling reaction in their pharmaceutical preparations" M.Sc., Thesis ,College of Education for girls , Tikrit University,2018,43 .

11. Saif,M.J.and Anwar, J."AnewSpectrophotometric method for the determination of Promethazine Hydrochloride from pure and pharmaceutical Preparation s" Talanta ,67, 869-872, ***2005*.**

12. Ramesh,K.C.,Gowda,B.G., and Keshavayya, J.,"Spectrophot ometric determin- ation of Promethazine hydrochloride in Pharma ceutical formulations ",Indian.J.of Pharm.Sci.,pp.432-435, **2003.**

13.Nagaraja,P.J,Gowda,N.N.M,and Rangappa,K.S "A simple spectrophoto metric determination of some phenothiazine drugs in pharmaceutica samples" ,A naly. Sci .,vol.16,Issue11,pp.1127-1131***.2000***.

14. Al-kahdimy.,A.S.H.,"Flame Emission and Molecular Absorption Spectrop- hotometric Determination of Promethazine Hydrochloride via Potassium Dich- romate as Oxidant Reagent",World J. of Pharmaceutical Sci**.,** Vol.4,Issue 3,***2016*.**

15.Shakir,I.M.A.,and Turkey,N.S., "Flow injection analysis for the Sphotometric determination of promethazine-HCl in pure and pharmaceutical preparationvia oxi -dation by persulphate using Ayah 3SX3-3D solar microphotometer",Baghdad,J.Sci. ,Vol.10,Issue 4,***2013***.
16.Shakir,I.M.A.,"Flow injection analysis for the photometric determination of promethazine-HCl in pure and pharmaceutical preparationvia oxidation by persul- phate using Ayah 3SX3-3D solar micro photometer",Baghdad,J. Sci.,Vol.56, Issue.1, pp.25-37,***2015***
17.Calatayud,J.M.,and Sanchob,T.G., "Spectrophotometric determination prome -of thazine by flow injection analysis and oxidation by Ce(IV "), J. of Pharm .and Bio-medical Analy.,Vol.10, Issue 1, pp.37-40.***1992***
18. Marcoa , J. P., Borgesa, K. B , and Tarleyb, C. R.T, " Development of a Simple, Rapid and Validated Square Wave Volta Metric Method for Determination of Prom -ethazine in Raw Material and Pharmaceutical Formulation using DNA Modif -ied Multiwall Carbon Nanotube Paste Electrode", Chemical Sciences, Vol. 177, pp. 251-259.***2013***.
19. Honarmand , E., Hassan, M.,and Ghamarib ,M. j., " Paper Electro Analytical Approach for Determination of Promethazine Hydrochloride on Gold Nanoparticles-Incorporated Carbon Paste Electrode asa Nanosennsor", An International J. to Furth -er the Chemical Sciences, Vol.4, Issue. 67, pp.35511-35521, ***2014.***
20**.** Fabiana ,S. F., Luis. C. f.,Fernanda V.,Geraldo , M. T., and Viviane, S. S. A. F., " Paper Amperometric Determination in Tablets using an Electrochemically Redu -ced Grapheme Oxide Modified Electrode", New Journal of Chemistry, Vol. 39. Issue. 1, pp.696-702,***2015***.
21. Sultan. M. S, Hassan. Y. A. M, and Abulkibash. A. M ," Chemi luminescence Assay of Promethazine Hydrochloride using Acidic Permanganate Employing Flow Injection Mode Operated with Syringe and Peristaltic Pumps" Talanta, Vol. 59 pp.1073-1080.***2003.***
22. Al-Doury,I.T.H.,"Determination of pharmaceutical drugs Using Spectrophotometric and HPLC Techniques", University of Tikrit, Iraq, Collage of Science, pp.118-138.***2014.***
23. Kakadiya,J,Parmar,N.,Shah,N.,"Development and Validtion of RP-HPLC for Simultaneous Estimatiom of Prommethazine Hydroc -hloride and Paracetamol in Combined Liquid Formulation",Asian.J.of Res,in Biological and Pharm.Sci, Vol.2,Issue.1,pp. 11 -26.***2014***.
24.Borkar,D.D.,Godse,V.P.,Bafana,Y.S., and Bhosale, A.V., "Simultaneou Estim- ation of Paracetamol andPromethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Formula- tions by a RP-HPLC Method", Inter. J. of Chem.Tech. Res.,Vol.1, Issue. 3 .667-670,***2009***.
25. Tanaka, E.,Nakamura,T.,Terada,M.,and Shinozuka,T.,"Simple and simultaneous determination for 12 phenothiazine's in human serum by reversed phase high-performance liquid chromatography",J. Chromatogr., Vol.854,pp.116-120,***2007***.
26- Humeidy, I.T. " Spectrophotometric method for Determination of sulfamerazine Using 2,4-dinitrophenylhydrazine Reagent " Journal of physics Conference Serie1294,1-9, (2019).
27-Humeidy, I.T. " Spectrophotometric determination of cefotaxime sodium in pharmaceutical formulations" Materials Today: Proceedings, 47 , 6043–6049, (2021).
28- Humeidy, I.T, Salman, S.A., hashim, K.K. "Spectrophotometric Determination of Methyldopa With 2,6-Diaminopyridine Reagent Using Oxidative Coupling Reaction" J. Eng. Sci. Technol. 15 (3), 1824–1839, (2020).