

## Spectrophotometric Method for Determination of promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical formulation Based on coupling with 4-Aminoacetanilide in Presence of N-BromoSuccinimide

Shymaa Saud Sabri\*and Mohammad Salim Abdulaziz\*

\*Department of Chemistry, College of Education for Women, Tikrit

University, Tikrit, Iraq.

### Abstract

A Simple, rapid and sensitive spectrophotometric method has been proposed for the assay of Promethazine hydrochloride in pure and pharmaceutical formulations. The method based on formation of a Chloroform-Soluble green colored product having an absorption maximum at 606nm with after coupling of PMZH with 4-Aminoacetanilide in presence of N-bromosuccinimide in acid media (HCl). The optimum conditions for the reaction are described Beers law is obeyed in concentration range 2.0-22 $\mu$ g/ml, ( $R^2=0.9965$ ) having molar absorptivity of 9530.136 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, Sandel sensitivity equal to 0.0336 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>. The proposed method was successfully applied for estimation of Promethazine hydrochloride in Pharmaceutical (ample) formulations. The results demonstrated that the procedure is accurate, precise and reproducible RSD<0.4743%, DL=0.2129 $\mu$ g/ml, Average recovery=100.54% depending on the concentration of promethazine hydrochloride. No interference was observed from common excipients.

طريقة طيفية لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية الاقتران التأكسدي مع كاشف 4-أمينواسيتانلايد وجود N-رومو سكسنيميد

شيماء سعود صبري<sup>1</sup> و محمد سالم عبدالعزيز<sup>2</sup>

قسم الكيمياء (201) / جامعة تكريت- كلية التربية للبنات

### الخلاصة :

تم وصف طريقة سهلة وسريعة وحساسة لتقدير عقار البروميثازين هيدروكلوريد في حالته النقية وفي بعض المستحضرات الصيدلانية. تعتمد الطريقة المقترحة على تكوين معقد ذائب ملون باللون الاخضر ويمتلك اعلى امتصاص عند الطول الموجي 606nm وبعد اقتران العقار مع الكاشف 4-أمينواسيتانلايد بوجود N-بروموسكسنيميد في الوسط الحامضي (HCl). وتم دراسة الظروف الفضلى لتكوين المعقد وجد ان قانون بير ينطبق ضمن مدى من التراكيز 2.0-22 $\mu$ g/ml وبلغت قيمة معامل الارتباط 0.9965، الامتصاصية المولارية 9530.136L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>، وقيمة دلالة ساندل 0.0336 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>، حد الكشف 0.2129 $\mu$ g/ml، الانحراف القياسي النسبي لا يتجاوز 0.4743%، وقيمة معدل الاسترجاعية 100.45%. وطبقت الطريقة بنجاح في تقدير البروميثازين هيدروكلوريد في حالته النقية وفي بعض المستحضرات الصيدلانية، كما وجد ان لا تأثير للمضافات الدوائية في الطريقة الدوائية.

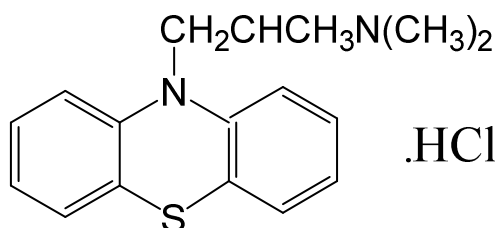
**الكلمات المفتاحية:** التقدير الطيفي، الاقتران التأكسدي، البروميثازين هيدروكلوريد، 4-امينواسيتانالايد.

## المقدمة

البروميثازين هيدروكلورايد اسمه العلمي:

( *N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amine hydrochloride )

صيغته التركيبية هي(1):



M.wt=320.9 g/mol

يُعد البروميثازين هيدروكلورايد من ضمن المشتقات الفينوثيازينات (وهو الجيل الاول من مضادات الهستامين  $H_1$ )<sup>(2)</sup>. له تأثير منوم ومضاد للتقيء بعد العمليات الجراحية، واهم 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<sup>(3)</sup>، الاعراض الجانبية للعقار في الجهاز العصبي المركزي (دوخة- هدوء- نعاس-ارتباك- دوار) وفي الجهاز القلب الوعائي (ارتفاع او انخفاض ضغط الدم -الاغماء- تباطئ في دقات القلب ) وفي الجهاز الهضمي (جفاف الفم)<sup>(4)</sup>، من الصفات الفيزيائية للبروميثازين هيدروكلوريد 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 امتصاص لمحلوله المائي عند الطول الموجي 297-249 nm<sup>(5)</sup>. يتواجد العقار في المستحضرات الصيدلانية بأشكال حقن او شراب او حبوب بالأسماء التجارية التالية وحسب الدول المنتجة<sup>(6)</sup>.

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

لأهمية العقار الطبية تم تقديره بالعديد من الطرائق التحليلية المختلفة مثل تقنية الكروماتوغرافيا السائل ذات الاداء العالي HPLC (7-9)، الطيفية (10-17)، الحقن الجرياني (18-20)، الكهربائية (21-22) والفولتامترية (23).  
**الهد** من البحث: ايجاد طريقة طيفية لتقدير البروميثازين بطريقة الاقتران التأكسدي مع كاشف 4-امينواسيتانالايد وتطبيق الطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية.

## الجزء العملي

### الاجهزة المستخدمة

استخدمت الاجهزة التالية: جهاز مطياف مزدوج -الزمة في قياس الامتصاصية مع خلية زجاجية ذات عرض 1سم، (Shimadzu UV-1800 Double beam Spectrophotometer-ياباني)، pH meter 3310 (Jenway)- (Clifton)-امريكي-ممام ماني، الماني- (Sartorius BL210S) ميزان -ساس، الماني

### الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة:

كانت المواد الكيميائية والكواشف على درجة عالية من النقاوة، من شركات SDI, BDH , Fluka. وأستخدم الماء المقطر في التحضيرات.

1. محلول البروميثازين هيدروكلوريد  $1000\mu\text{g/ml}$  ( $3.11 \times 10^{-3}\text{M}$ ) وكلويد القياسي 0.1000 g من مسحوق بروميثازين هيدروكلوريد في كمية من الماء المقطر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100ml بالمذيب نفسه وحفظ في قنينة معتمة بعيدة عن الضوء ويرمز له (PMZH).

2. محلول البروميثازين هيدروكلوريد  $500\mu\text{g/ml}$  ( $1.55 \times 10^{-3}\text{M}$ ) وكلويد ايد 50ml من المحلول القياسي وتخفيفه في قنينة حجمية سعة 100 ml واكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر.

3. محلول العامل المؤكسد N-Bromosuccinimide ( $1 \times 10^{-2}\text{M}$ ) 0.1779g من مسحوق N-بروموسكسينيميد في 2.00ml من الاسيتون لأنه لا يذوب في الماء ثم اكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100ml بالمذيب نفسه وحفظ في قنينة معتمة بعيدة عن الضوء، ويرمز له NBS.

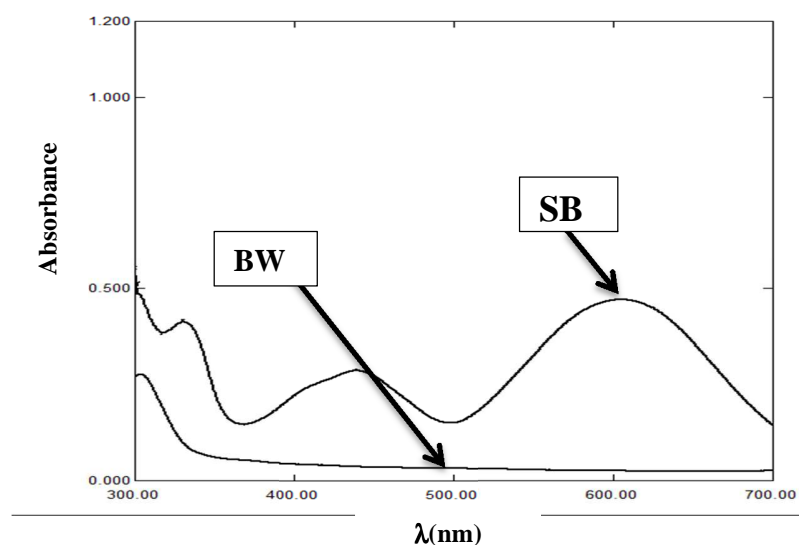
4. محلول 4-امينواسيتانلايد ( $5 \times 10^{-3}\text{M}$ ) 0.075g من مسحوق 4-امينواسيتانلايد في كمية معينة من الاسيتون مع التسخين لمدة 3 دقائق لأنه لا يذوب في الماء ثم اكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100ml.

5. محلول المستحضرات الصيدلانية (500 $\mu\text{g/ml}$  ) Ampoules PMZH -oubari pharam -Syria يوجد هذا المستحضر بشكل حقن تحتوي على 50mg من البروميثازين هيدروكلورايد حيث يتم تفرغ الحقنه في قنينة حجمية سعة 100ml وتخفيفها بالماء المقطر لحد العلامة للحصول على تركيز 500 $\mu\text{g/ml}$ .

### النتائج والمناقشة

#### 1-الاختبارات الاولية

لوحظ عند اضافة 1.0ml من PMZH الى 1.0 ml من NBS ثم اضافة 1.0ml من محلول كاشف 4-امينواسيتانلايد بوجود 1.0ml حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1.0M يتكون ناتج اخضر اللون وتم قياس الامتصاص (بعد اكمال الحجم في قنينة حجمية سعة 25ml بالماء المقطر) مقابل المحلول الصوري وجد انه اعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 606nm في حين ان المحلول الصوري لم يُعط اي امتصاص عند هذه المنطقة.



الشكل رقم (1) طيف الاختبارات الأولية

Where: sample vs. Blank , Blank vs. Water

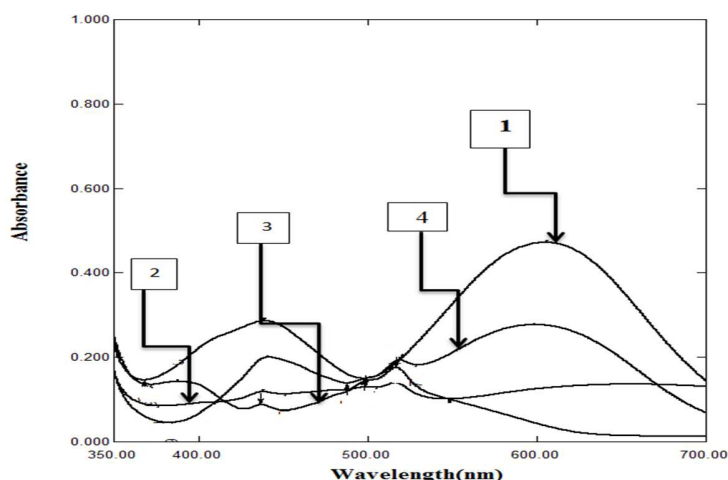
## 2- ضبط الظروف الفصلي

### أ- اختيار أفضل كاشف اقتران

تم استخدام عدد من الكواشف الكيميائية التي من الممكن استخدامها ككواشف اقتران بتركيز ( $5 \times 10^{-3} M$ )، وهي 4-امينواسيتانلايد و 2-امينوبريميدين و 4-امينو 2- هيدروكسي بنزوات الصوديوم وبحجم 1.0ml لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد بتركيز ( $500 \mu g/ml$ ) وبوجود 1.0 ml من محلول العامل المؤكسد NBS ذي التركيز ( $1 \times 10^{-2} M$ ) في وسط حامضي (1.00 ml بتركيز 1.0M من HCl) في قنينة حجمية سعة 25ml ثم اكمل الحجم بالماء المقطر لحد العلامة وتم قياس الامتصاص لكل نموذج مقابل محلوله الصوري في مدى من الطول الموجي 200-700nm، أظهرت التجارب ان الكاشف الذي يعطي افضل امتصاص هو 4-امينواسيتانلايد لذلك تم اعتماده في التجارب اللاحقة، والنتائج مدونة في الجدول رقم (1). والشكل رقم (2) يبين ذلك.

الجدول رقم (1) اختيار افضل كاشف اقتران

NO	Reagent, $5 \times 10^{-3} M$	Var.	$\lambda_{max}$ nm	Abs.	$\epsilon$ , L/mol.cm
1	4-Aminoacetanilide	SB	606.00	0.472	7573.81
		BW	364.50	0.235	
2	Resorcinol	SB	516.50	0.140	2246.46
		BW	400.50	0.080	
3	2-Amino pyrimidine	SB	517.00	0.176	2824.13
		BW	304.00	0.239	
4	4-Amino-2-hydroxy sodium benzoate	SB	599.00	0.277	4444.80
		BW	536.50	0.033	



الشكل رقم (2) اختياراً أفضل كاشف اقتران

#### ب- اختيار أفضل عامل مؤكسد

تمت هذه الدراسة بإضافة 1.0ml من كل من العوامل المؤكسدة ذي التركيز ( $1 \times 10^{-2} M$ ) الى 1.0ml من محلول PMZH وإضافة 1.0ml من الكاشف 4-امينواسيتانلايد اليها ذي التركيز ( $5 \times 10^{-3} M$ ) وإضافة 1.00ml من حامض HCl بتركيز 1.0M في قنينة حجمية سعة 25ml ثم اكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة , وتم قياس الامتصاص عند الطول الموجي 606nm بوجود محلوله الصوري والنتائج مدونة في الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2) اختياراً أفضل عامل مؤكسد

Oxidizing agent	NBS	KIO3	KIO4	$K_3[Fe(CN)_6]$
Abs.	0.556	0.250	0.423	0.032

#### ج- تأثير نوع المذيب

تمت هذه الدراسة بأخذ ثلاث قناني ذات حجم 25ml ووضع لكل منها 1.0ml من محلول PMZH ذي التركيز ( $500 \mu g/ml$ ) وإضافة 1.5ml من محلول NBS ذي التركيز ( $1 \times 10^{-2} M$ ) ثم إضافة 2.0ml من محلول الكاشف 4-امينواسيتانلايد بتركيز ( $5 \times 10^{-3} M$ ) و1ml من HCl بتركيز 1.0M واكمال الحجم بمذيبات مختلفة: الماء، ايثانول، اسيتون وجد ان الماء يعطي اعلى امتصاص، لذلك تم اعتماده كأفضل مذيب والنتائج موضحة في الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3) اختياراً أفضل مذيب

NO	Solvent	$\lambda_{max}$	Absorbance
1	Water	606	0.556
2	Acetone	610	0.412
3	Ethanol	615	0.383

#### د- تأثير نوع الحامض

تمت هذه الدراسة باستخدام تركيز من (1.00M) من احماض قوية وضعيفة كما موضح في الجدول رقم (4) لمعرفة مدى تأثير نوع الحامض وتركيزه على امتصاص الناتج الملون واختيار افضل حامض وافضل تركيز حيث يتم اضافتها بتسلسل الى قناني حجمية سعة 25ml تحتوي 1.0ml من PMZH بتركيز  $500 \mu g/ml$  و1.0ml من

4-امينواسيتانلايد و1.0ml من NBS , ثم اكمل الحجم بالماء المقطر لحد العلامة, وتم قياس الامتصاص عند الطول الموجي 606 مقابل المحلول الصوري.

الجدول رقم (4) تأثير نوع الحامض على الامتصاص الناتج الملون

ml Acids of 1M	HCl	CH <sub>3</sub> COOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Abs.	0.598	0.460	0.489

لوحظ من الجدول اعلاه ان استخدام 1.0ml من حامض HCl بتركيز 1.0M اعطى اعلى امتصاص (0.598) لذلك تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

#### و- تأثير الدالة الحامضية

بعد اتخاذ حامض HCl بتركيز 1.0M كأفضل حامض، تم دراسة الدالة الحامضية بإضافة احجام مختلفة من الحامض الى قناني حجميه سعة 25ml تحتوي على 1.0ml من العقار PMZH بتركيز 500µg/ml و1.0ml من NBS بتركيز (1×10<sup>-2</sup> M) و1.0ml من الكاشف 4-امينواسيتانلايد بتركيز (5×10<sup>-3</sup> M) و1.0ml من HCl بتركيز 1.00M ثم اكمل الحجم بالماء المقطر لحد العلامة وتم قياس الامتصاص بعد 10 دقائق عند الطول الموجي 606nm والناتج موضحة في الجدول رقم (5).

الجدول رقم (5) تأثير الدالة الحامضية

ml of 1M HCl	Abs.	PH
Without	0.377	4.3
0.5	0.463	2.2
0.8	0.411	2.6
1.0	0.536	2.8
1.5	0.504	2.1
2.0	0.484	1.6
2.5	0.466	1.4

لوحظ من الجدول اعلاه ان استخدام 1ml من الحامض HCl بتركيز 1M كافية لإتمام التفاعل لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

#### ز- تأثير كمية العامل المؤكسد

تمت هذه الدراسة تأثير عامل المؤكسد N-بروموسكسنيמיד بتركيز (1×10<sup>-2</sup>M) من خلال اضافة احجام مختلفة من (0.2-2ml) منه الى قناني حجمية سعة 25ml ثم اضافة 1.0ml من محلول الكاشف 4-امينواسيتانلايد ذي التركيز (5×10<sup>-3</sup>M) ثم اضافة 1ml من ذو التركيز 1.0M HCl، واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر ثم تم قياس الامتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري بعد 10 دقائق عند الطول الموجي 606nm، والناتج مدونة في الجدول رقم (6).

الجدول رقم (6) تأثير كمية العامل المؤكسد

of NBS 1×10 <sup>-2</sup> M ml	0.2	0.5	0.8	1.0	1.2	1.5	2.0	2.5
Abs.	0.256	0.316	0.448	0.538	0.506	0.491	0.463	0.442

لوحظ من الجدول اعلاه ان 1.5ml أعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 606nm، لذا تم اعتماده لاحقاً.

### ح- تأثير كمية كاشف الاقتران

تمت دراسة تأثير كاشف الاقتران بأخذ حجوم مختلفة من محلول الكاشف ذي التركيز  $(5 \times 10^{-3} \text{ M})$  من (0.5-2ml) مع كميات مختلفة من PMZH ذي التركيز  $500 \mu\text{g/ml}$  بوجود 1.5ml من العامل المؤكسد NBS ( $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ ) و 1.0ml من الحامض HCl ذو التركيز 1.0M في حجم نهائي 25ml، ثم تم قياس امتصاص المحاليل بعد 10 دقائق عند الطول الموجي 606nm مقابل المحلول الصوري والنتائج مبينة في الجدول رقم (7).

الجدول رقم (7) تأثير كمية كاشف الاقتران

Amount ml of Reagent $5 \times 10^{-3} \text{ M}$	Absorbance of $\mu\text{g/ml}$ PMZH			
	0.5	1.0	1.5	R <sup>2</sup>
0.5	0.065	0.179	0.216	0.9202
0.8	0.136	0.153	0.215	0.9024
1.0	0.176	0.439	0.589	0.9757
1.5	0.222	0.409	0.576	0.9989
2.0	0.229	0.516	0.794	0.9999

لوحظ من الجدول اعلاه ان استخدا 2.0ml من الكاشف 4-امينواسيتانلايد اعطى اعلى امتصاص للنتائج الملون واعلى معامل ارتباط لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

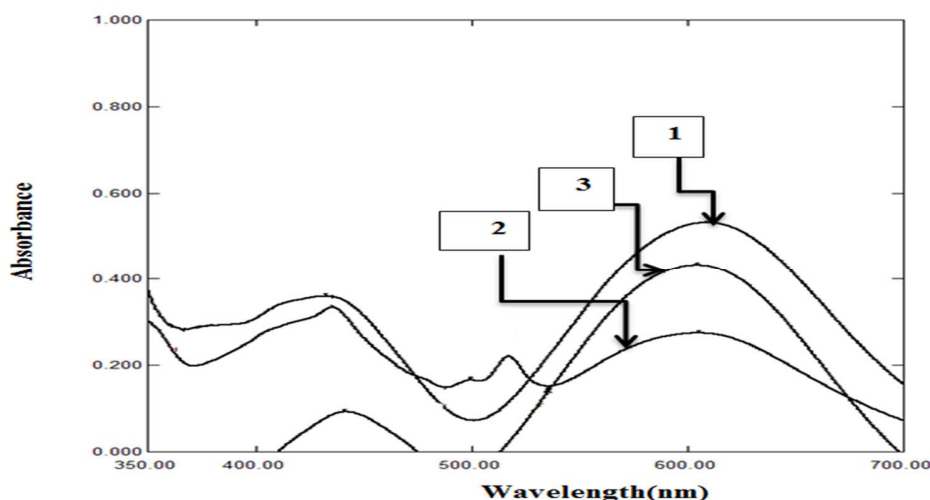
### ط- تأثير تسلسل الاضافات

ان لتسلسل اضافة المحاليل المستخدمة تأثير على شدة لون المركب الناتج لذلك تم اجراء عدد من التجارب وبتسلسل اضافات مختلفة في قناني حجمية سعة 25ml تحتوي 1ml من PMZH بتركيز  $500 \mu\text{g/ml}$  واضيف اليه 1.5ml من العامل المؤكسد NBS ( $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ ) و ثم اضافة 2.0ml من محلول الكاشف 4-امينواسيتانلايد ذي التركيز  $(5 \times 10^{-3} \text{ M})$  و 1.0ml من الحامض HCl بتركيز 1M في حجم نهائي 25ml، ثم تم قياس امتصاص المحاليل بعد 10 دقائق عند الطول الموجي 606nm مقابل المحلول الصوري ويُلاحظ من النتائج في الجدول رقم (8) أن التسلسل (1) يُعطي اعلى امتصاص لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة، والاطياف موضحة في الشكل رقم (3).

الجدول رقم (8) تأثير تسلسل الاضافات

NO	Order of addition	Absorbance
1	D + O + R + A	0.532
2	D + O + A + R	0.275
3	D + R + O + A	0.433
4	D + R + A + R	N.R.
5	D + A + O + R	N.R.

Where: D=Promethazine-HCl, O=N-Bromosuccinimide, R=4-Aminoacetinlide and A=HCl



الشكل رقم (3) اطيا تسلسل الاضافات

ي- تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون  
تمت دراسة تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون المتكون باستخدام درجات حرارية من 5-60م حيث تم اضافة 1.0ml من PMZH بتركيز 500µg/ml واضيف اليه 1.5ml من محلول NBS بتركيز  $(1 \times 10^{-2} M)$  ثم اضيف 2.0ml من 4-امينواسيتانلايد بتركيز  $5 \times 10^{-3} M$  و1.00ml من HCl بتركيز 1.0M وبعدها تم التخفيف بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 25ml وتركت المحاليل فترة 10 دقائق لإتمام التفاعل ومن ثم تم قياس الامتصاص للمحاليل عند الطول الموجي 606nm مقابل محاليلها الصورية والناتج مبينة في الجدول رقم (9).

الجدول رقم (9) تأثير درجة الحرارة على الامتصاص

Temp C°	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Abs.	0.592	0.603	0.604	0.585	0.573	0.570	0.480	0.412	0.365	0.357	0.340	0.329

يلاحظ من الجدول اعلاه ان درجة الحرارة الامثل هي 10-15م ويقل الامتصاص كلما زادت درجة الحرارة لذا تم اعتماد درجة الحرارة 15م في التجارب اللاحقة.

### 3- تأثير تغير الزمن على ناتج التفاعل (استقرارية ناتج التفاعل)

تمت هذه الدراسة بأخذ ثلاثة حجوم مختلفة وهي (0.5، 1.0، 1.5ml) يمثل تراكيز (10-20-30) µg/ml من محلول PMZH ذي التركيز 500µg/ml واطافة 1.5ml من محلول NBS ذي التركيز  $(1 \times 10^{-2} M)$  ثم اضافة 2.0ml من محلول الكاشف 4-امينواسيتانلايد ذي التركيز  $(5 \times 10^{-3} M)$  و1.0ml من HCl بتركيز 1.0M في قنينة حجمية سعة 25ml واکمال الحجم بالماء المقطر لحد العلامة وان قيمة امتصاص الناتج الملون تبقى مستقرة لمدة اكثر من 120 دقيقة وهذه المدة كافية لإتمام العديد من القياسات والناتج مدونة في الجدول رقم (10).

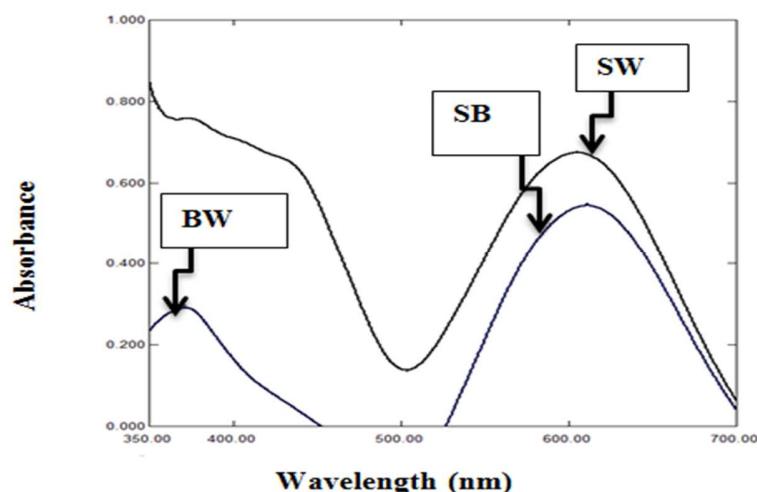


الجدول رقم (10) استقراره ناتج التفاعل

Time(min)	Absorbance $\mu\text{g/ml}$
	20
0	0.550
5	0.554
10	0.554
15	0.557
20	0.556
35	0.556
40	0.556
50	0.557
60	0.558
75	0.558
90	0.559
110	0.559
125	0.559

#### 4- طيف الامتصاص النهائي

بعد الوصول الى الظروف المثلى هي استخدام 1.0ml من PMZH ذي التركيز 500 $\mu\text{g/ml}$  و 2.0ml من الكاشف 4-امينواسيتانالايد ذي التركيز 5 $\times 10^{-3}\text{M}$  و 1.5ml من محلول العامل المؤكسد بتركيز 1 $\times 10^{-2}\text{M}$  و 1.0ml من HCl بتركيز 1.0M وفي درجة حرارة 15 $^{\circ}\text{C}$  وتركت المحاليل لمدة 10 دقائق لاكتمال واستقرار التفاعل واكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 25ml بالماء المقطر، ثم تم قياس الامتصاص النهائي للناتج الاخضر اللون مقابل محلوله الصوري، وجد انه يُعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 606 nm في حين ان محلوله الصوري لم يُعط اي امتصاص في هذه المنطقة كما موضح في الشكل رقم (4).

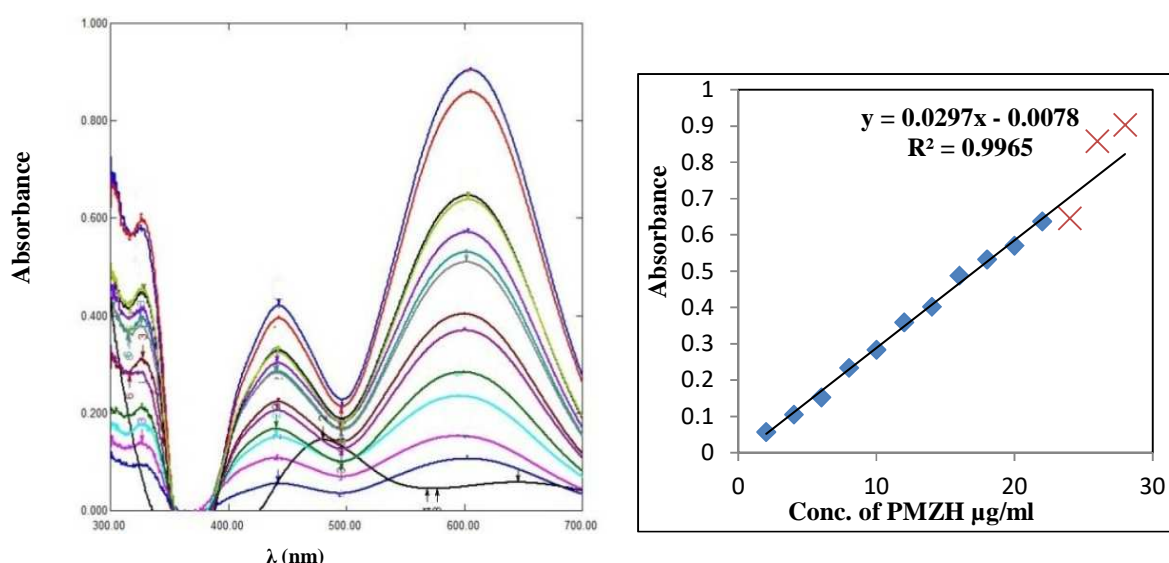


الشكل رقم (4) طيف الامتصاص النهائي لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد بتفاعله مع 4-امينواسيتانالايد بوجود العامل المؤكسد N-بروموسكسنيמיד.

□ بيث ان: SB- يمثل طيف امتصاص البروميثازين هيدروكلوريد مقابل الماء المقطر SB- يمثل طيف امتصاص البروميثازين مقابل المـلـول الصوري و BW- يمثل طيف الامتصاص المـلـول الصوري مقابل الماء المقطر.

### 5- طريقة العمل المعتمدة ومنحنى المعايرة

في سلسلة قناني حجمية سعة 25ml تم اخذ احجام مختلفة (0.1-1.8 ml) يمثل (2-36µg/ml) من محلول البروميثازين هيدروكلوريد ذي التركيز 500µg/ml ثم اضافة 1.5ml من محلول العامل المؤكسد NBS ذي التركيز  $1 \times 10^{-2} M$  ثم اضافة 2.0ml من محلول الكاشف 4-امينواسيتانلايد ذي التركيز  $5 \times 10^{-3} M$  و اضافة 1.0ml من محلول حامض الهيدروكلوريك ذي التركيز 1.0M اليها، وتركت المحاليل لمدة 10 دقائق لكي يكتمل التفاعل ويستقر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ثم قياس امتصاص المحاليل عند طول الموجي 606nm مقابل المحلول الصوري والشكلان رقم (5و6) يُبينان ان منحنى المعايرة يتبع قانون بير ضمن مدى (2-22µg/ml) (وهذا يُبين مدى خطيه واسعة للمنحنى وهي ميزة حسنة) حيث بلغت قيم الامتصاصية المولارية  $9530.136 L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$  ودلالة ساندل  $0.0336 \mu g/cm^2$  ومعامل الارتباط 0.9965.



الشكل (6) اطيا □ منحنى المعايرة

الشكل (5) منحنى المعايرة لتقدير PMZH تفاعله مع 4-امينواسيتانلايد

### 6- الدقة والتوافقية

تم استخدام الظروف الفضلى في طريقة العمل لاختبار دقة الطريقة وتوافقيتها، إذ تم اخذ معدل ست قراءات لثلاثة تراكيز مختلفة من محلول PMZH ضمن حدود قانون بير وتم حساب الخطأ النسبي والاقتراف القياسي لا يتجاوز 0.4743 ومعدل الاسترجاعية 100.5435%، أي أن الطريقة ذات دقة عالية وتوافقي جيد، والجدول رقم (11) يُبين ذلك.

الجدول رقم (11) الدقة والتوافقية

Conc. of PMZH µg/ml	RE*%	Recovery*%	Average recovery %	RSD*%
8.00	1.5151	101.5151	100.5435	0.3592
18.00	0.2992	100.2992		0.08220
22.00	-0.1836	99.8163		0.4743

\*Average of six determinations.

### 7- حد الكشف

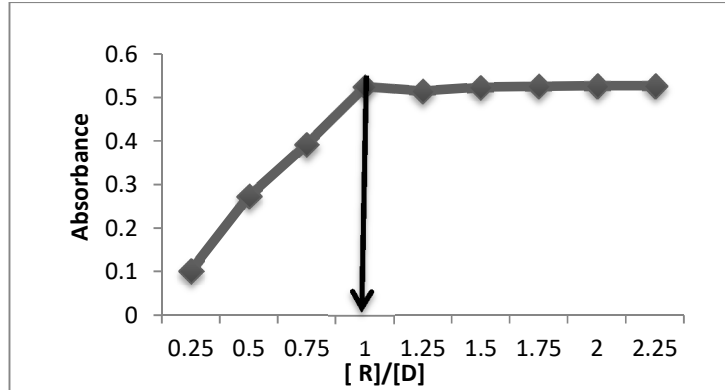
تم حساب حد الكشف (الجدول رقم 12) لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد عند الطول الموجي 606nm وذلك بقياس امتصاص لأدنى تركيز مأخوذ من مقياس المعايرة  $2\mu\text{g/ml}$  ولست قراءات وعند الظروف نفسها ويمكن التعبير عن حد الكشف بتطبيق القانون الآتي<sup>(24)</sup>:  $D.L=3 \times \text{Conc.} \times S/\bar{X}$

الجدول رقم (12) حد الكشف

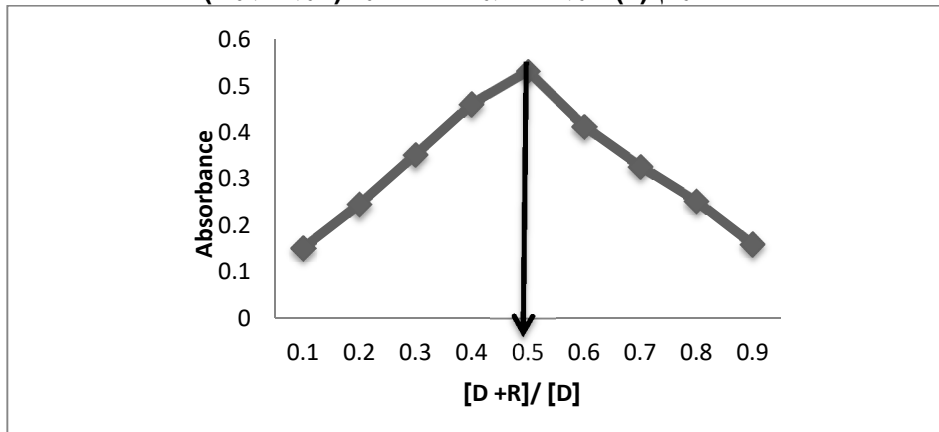
Conc. Of PMZH $\mu\text{g/ml}$	$\bar{X}$	S.D	D.L $\mu\text{g/ml}$
2.00	0.0628	0.000223	0.2129

### 7- طبيعة الناتج المتكون

لمعرفة طبيعة الناتج المتكون ونسبة ارتباط الكاشف بالعقار المراد تقديره طبقت طريقتين طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) وطريقة النسبة المولية<sup>(25)</sup> في كلا الطريقتين يكون تركيز لول العقار المراد تقديره ومقياس لول الكاشف 4-امينواسيتانالايد ثابت ( $5 \times 10^{-3} \text{M}$ ) ، اما في طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) تم وضع جام مختلفة في سلسلة قناني كمية سعة 25ml تتراوح من (0.5-4.5 ml) من PMZH واضيف مكملات هذه الايام الى 5ml من الكاشف 4-امينواسيتانالايد ثم اضافته 2.00ml من NBS بتركيز ( $1 \times 10^{-2} \text{M}$ ) و 1.00ml من امض الهيدروكلوريك بتركيز 1.00M ثم اكمل الحجم بالماء المقطر لحد العلامة وقياس الامتصاص لهذه الميائل عند الطول الموجي 606nm مقابل مقياسها الصورية ويوضح الشكلان رقم (7,8) ان النسبة هي 1:1 بين العقار والكاشف.

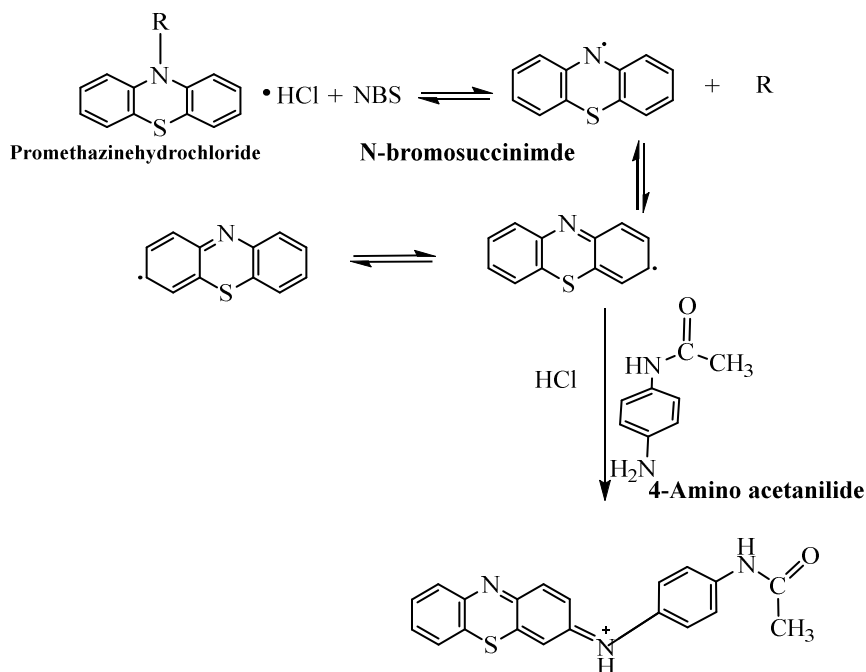


الشكل رقم (7) طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب)



الشكل رقم (8) طريقة النسبة المولية

اذن معادلة التفاعل المقترحة تكون:



(E)-(4-acetamido-1-methyl-1H-phenyl)(3H-phenothiazin-3-ylidene)ammonium

Green dye



### 8-التطبيقات

امكن تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضر الصيدلاني وهو البروميثازين اوبري الذي يوجد بشكل حقن وكل حقنة تحتوي على 50mg من البروميثازين هيدروكلوريد.

#### 1- الطريقة المباشرة

اخذت ثلاثة تراكيز مختلفة من محلول المستحضر الصيدلاني وهي (8-20-22 µg/ml) وعولمت المحاليل بنفس الخطوات المتبعة عند تحضير منحنى المعايرة وتم قياس الامتصاص لهذه المحاليل مقابل محاليلها الصورية عند الطول الموجي 606nm، وتم حساب معدل ست قياسات لكل تركيز والخطأ النسبي والاسترجاعية والنتائج كما موضح في الجدول رقم (13).

الجدول رقم (13) الطريقة المباشرة

Conc. of PMZH µg/ml, present	RE%	Recovery %	Average recovery %
8.00	-0.168	99.832	100.9173
18.00	1.421	101.421	
22.00	1.499	101.499	

النتائج في الجدول اعلاه تؤكد نجاح الطريقة في تقدير البروميثازين هيدروكلوريد فـي المستحضرات الصيدلانية الحاوي عليه، فقد بلغت قيمة معدل الاسترجاعية 100.9173 والخطأ النسبي لا يزيد عن 1.499.

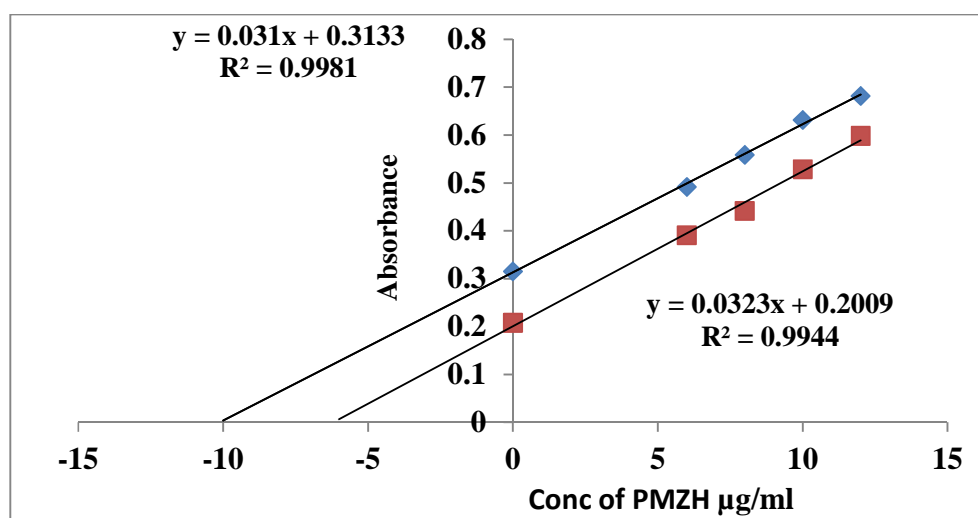
## 2- طريقة الاضافة القياسية

من اجل بيان مدى كفاءة الطريقة المقترحة ودقتها واثبات ان الطريقة خالية من التداخلات، طبقت طريقة الاضافة القياسية في تقدير العقار في المستحضرات الصيدلاني PMZH وتضمنت الطريقة اضافة كميات ثابتة من (0.3,0.5ml) من محاليل المستحضرات الصيدلانية ذو تركيز 500µg/ml، في سلسلتين قناني حجمية سعة 25ml ثم اضافة احجام مختلفة تتراوح من (0.3-0.7ml) من المحلول القياسي للبروميثازين-HCl النقي وتم معاملة المحاليل بالطريقة نفسها عند تحضير منحنى المعايرة، ثم تم قياس الامتصاص (معدل 5 قياسات) لكل محلول مقابل محاليلها الصورية عند الطول الموجي 606nm والنتائج مدونة في الجدول (14) والشكل رقم (9) يؤكد ذلك.

الجدول رقم (14) طريقة الاضافة القياسية

Ampoule of drug	Conc. of PMZH Present, µg/ml	Conc. of PMZH Measured, µg/ml	RE%	Recovery%	Average recovery %
	6.00	5.88	-1.909	98.09	100.448
	10.00	10.28	2.806	102.806	

يتبين من نتائج الجدول اعلاه ان طريقة الاضافة القياسية متفقة، وبشكل جيد مع الطريقة المباشرة ضمن مدى المقبول للخطأ مما يدل ان الطريقة مرضية وخالية من التداخلات.



الشكل رقم (9) منحنى طريقة الاضافة القياسية

9- مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الأخرى  
تم مقارنة المتغيرات التحليلية للطريقة المقترحة في تقدير PMZH مع طرائق طيفية أخرى والنتائج مدونة في  
الجدول رقم (15).

الجدول رقم (15) مقارنة الطريقة المقترحة مع الطرائق الأخرى

Analytical parameters	Literature <sup>(13)</sup> method	Literature <sup>(12)</sup> method	Present method
Reagent	Sulpanilic Acid	Sulphanilamide	4-Aminoacetanilide
colour	Red	green	green
$\lambda_{max}$	513nm	600nm	606nm
$\epsilon$ (L/mol.cm)	8280	7479.12	9530.136
Beers law range $\mu$ g/ml	4-28	8-40	2-22
Sandel Index $\mu$ g/cm <sup>2</sup>	-----	0.042	0.0336
D.L $\mu$ g/ml	-----	0.064	0.2129
Average recovery %	99.3	100.05	100.54

تبين من الجدول اعلاه ان الطريقة المقترحة في تقدير عقار البروميثازين هيدروكلورايد ذات حساسية جيدة مقارنة الى  
الطرائق الطيفية الأخرى المثبتة في الجدول رقم (15).

#### 10-الاستنتاج

تم تطوير طريقة تحليلية طيفية بسيطة وسهلة لتقدير البروميثازين هيدروكلورايد بواسطة تفاعلات الاقتران  
التأكسدي وتعتمد الطريقة على اكسدة العقار PMZH بواسطة N-بروموسكسنيמיד حيث يتكون لون اقتران  
ما بين اللون الاخضر ذائب في الماء عند اقترانه مع الكاشف 4-اميتواسيتانالايد في وسط اقتران امضي ويظهر  
اعلى امتصاص للناتج الملون عند الطول الموجي 606nm, ويتبع قانون بيرر ضمن مدى التراكيز  
(2-22 $\mu$ g/ml) وبلغت قيمة الامتصاصية المولارية  $9530.136L.mol^{-1}.cm^{-1}$  ودلالة ساندل 0.0336 ومعدل  
الاسترجاعية 100.45 ومعدل الاقتران النسبي القياسي لا يتجاوز 0.4743 والكشف 0.2129 $\mu$ g/ml, يتبين  
ان الطريقة ذات دقة وتوافقية جيدة وتمتاز الطريقة ببساطتها حيث يكتمل التفاعل ويستقر بعد مرور 15 دقيقة وتبقى  
مستقرة لمدة 120 دقيقة وهي مدة كافية لإجراء العديد من القياسات وطبق الطريقة المقترحة بنجاح على مستحضره  
الصيدلاني.

### المصادر

1. British pharmacopoeia, 6<sup>th</sup> Ed, London, **2009**, V I and II, pp1-3.
2. Michelle A.Clark,Richard, "Lippinconts illustrated reviews pharmacology", 5th ed., **2012**, pp553.
3. "Middle East Medical Index", 28<sup>th</sup>Edn., **2007**.
4. Seth D,and Vilmlsh Seth." Textbook of Pharmacology", 3<sup>rd</sup> Edition, Printed in Inda, **2009**, pp32-33, V1-4-8.
5. The Merk Index, 12<sup>th</sup> copyright by Merch Co. Inc. White house, **2000**, CD Rom.
6. www.Stabilis.org. (Promethazine Hydrochoride), Revision **2014**, p.1.
7. Thumma,S., Zhango,S.Q and Repkka, M. , "Development and Validation of Promethazine hydrochloride in hot-melt extruded dosage forms", Int. J Pharm, sci. **2008**, V63(8), pp.562-567.
8. Borkar,D., Godse,V., Bafana,Y., Bhosale,A. and Talpurandar,D.P., "Simultaneous estimation of Paracetamol and Promethazine hydrochloride in Pharmaceutical formulation by a Rp-HPLC method", Int. J. Chemtech Res., **2009**,V1(3), pp.667-670.
9. Kakadlay,J., Parmar,N. and Shah,N., "Development and Validation of Rp HPLC Method For Simultaneous Eestimation of Promethazine Hydrochoride and Paracetamol in Combined Liquid Formulation", Asian. J. of Res.in Biological and pharm. sci., **2014**, V 2(1), pp.11-26.
10. Ramesh,K., Gowda,B. and Keshavayya,J., "Spectrophotometric determination of Promethazine hydrochloride in Pharmaceutical formulations", Indian. J. of pharm. sci., **2003**,V 65, pp.432.
11. البياتي، أسين نعمان شريف، التقدير الطيفي للبروميثازين وهيدروكلورايد والترافلوبيرازين بالاقتران التأكسدي، رسالة ماجستير، جامعة تكريت، كلية التربية للبنات، **2018**.
12. AlWard,H.S. "Spectrophotometric micro determination of Promethazine hydrochloride in pharmaceutical Preparations via Oxidative Coupling reaction with Sulphanilamide and in the Presence of ferric chloride", J. of Um salama for sci., **2005**, V 2(1), pp.110-117.
13. AL-Sabha,T.N.,Ahmad,N.R.,and Ibrahim,M,I." Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride via Oxidative Coupling reaction With Sulphanilic acid", J. of pure Applide sci., **2006**, V 3(1), pp1-12.
14. AL-Ayash,A.s., Jasim,F. and Zair,T., "Spectrophotometric micro determination of drug Promethazine hydrochloride in Some Pharmaceutical by Chelating With Rhodium", J. of Um salama for sci., **2008**, V5(4), pp638-645.
15. AL-Talab,S.M. and AL-Sabha,T.A.N., " Spectrophotometric Determination of some Phenothiazines Using N-Chlorosuccinimide", J. Raf. sci., **2009**, V 20(4), pp27-37.

16. Balammal,G., Sagari,N.S.,K., Kumar,B.S. and Jayachandra,R.P., "Spectrophotometric Estimation of Promethazine hydrochloride in bulk and Pharmaceutical Formulation" *Intr.J.of pharm Resear&Analysis*, **2012**, V 2(1), pp6-8.
17. Qader,H.A., and Fakhre,N.A." Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride in pure and Pharmaceutical Dosage Forms", *Zanco. J. of Pure and Applied Scie.*, **2017**, V 29(4), pp.107-114.
18. Hassan,A.K., Saad,B., G hani,S.A., Adnan,R., Rahim,A.A., Ahmad,N., Mokhtar,M., Ameen,S.T. and AL-Araji,S.M., "Ionophore-based Potentiometry sensors for the flow-injection determination formulations and human urine", *J. Sensors.*, **2011**, V 11(1), pp.1030-1042.
19. Shakir,I.A., and Turkey, N.S., "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 Sci. J.*, **2013**, V 10(4), pp.1190-1202.
20. Jabbar,H,S. and Falzullah,A,T., "Flow Injection Analysis with Chemiluminescence Determination of two Phenothiazine ", *Indian J. of pharm. Sci. and Resear.*, **2015**, V 6(3), pp474-481.
21. Lara,F.J., Garcia., Campana,A,M., ALesbarrero,F. and Bosque Sends, J. M., "Determination of thiazinamium promazine and promethazine in pharmaceutical formulation using a CZE method", *Analytical chim. acta.*, **2005**, V535, PP.101-108.
22. Badawy,S.S. and El- Said,S.A.E.S, "Promethazine-tetraphenyl Boron(III) Modified Carbon Paste Electrode for the Determination of Promethazine hydrochloride", *American J. of Analytical chem.*, **2013**, V 4, pp.258.
23. Xiao,P.WU.W. and Zhao,F., "Voltammetric sensing of promethazine on a multi-Walled carbon nanotubes coated gold electrode", *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2007**, V2, pp.149-157.
24. Christian, G. D., "Analytical Chemistry", 6<sup>th</sup> ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 2004, p.90.
25. الـيدري، عبدالمـسن عبدالمـيد، التـليل الكيمياءى الـالى، المكتبة الوطنية، دار الكتب والوثائق، جامعة بغداد، 1999، ص 174-177.