

## التقدير الطيفي لعقار كبريتات السالبيوتامول بالاقتران التأكسدي مع كاشف 4-امينو انتي بايرين

أسماء أحمد محمد

قسم الكيمياء ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

### الملخص

في هذا البحث تم تقدير طريقة طيفية بسيطة وسريعة لتقدير عقار كبريتات السالبيوتامول (SBS) عن طريق الاقتران التأكسدي مع الكاشف العضوي 4-امينوانتي بايرين بوجود بيرابودات الصوديوم كعامل مؤكسد حيث ظهر محلول التفاعل بلون ارجواني اعطى اقصى امتصاص عند الطول الموجي 506 نانومتر وبعد دراسة الظروف المثلى للطريقة وجد ان افضل تركيز للعقار هو 2 مايكروغرم/مل بينما كان افضل تركيز للكاشف والعامل المؤكسد  $2.4 \times 10^{-3}$  ،  $4.8 \times 10^{-3}$  مولاري على التوالي وبزمن تفاعل قدره 4 دقائق عند درجة حرارة المختبر 25 م° وكان المحلول متعادل وبعد اجراء المعالجة الاحصائية لمدى من التراكيز تراوح بين (0.4-40) مايكروغرم /مل وكانت النتائج حسب الاتي : معامل الارتباط  $r = 0,9984$  ، حد الكشف 0,0317 مايكروغرم/مل ، معامل الامتصاص المولاري = 19028 وقد نجحت الطريقة في تقدير العقار في مستحضراته الصيدلانية وكانت نسبة الارتباط مع الكاشف 1:1.

الكلمات الدالة : كبريتات السالبيوتامول ، 4-امينو انتي بايرين ، تقدير طيفي

### المقدمة

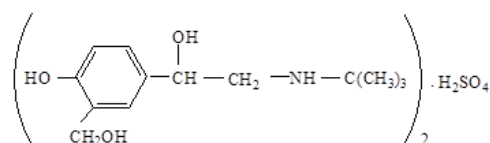
بشكله الحر أو في المستحضرات الدوائية وفيما يلي بعض من هذه الطرائق .

استطاع الباحث Enein و Zaid<sup>(7)</sup> تقدير السالبيوتامول وتشخيص الشوائب الموجودة معه باستخدام طريقة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ذات الاتجاهين. تم تقدير كبريتات السالبيوتامول باستخدام تقنية الحقن الجرياني وذلك بمفاعله مع الكاشف folin-ciocalteau وتم القياس طيفياً عند الطول الموجي 750 نانومتر<sup>(8)</sup>. تمكن الباحث<sup>(9)</sup> El-Gendy من تقدير العديد من الأدوية الفينولية المستخدمة في علاج الربو وذلك باستخدام تقنية الحقن الجرياني وتتضمن الطريقة مفاعلة الأدوية مع الكاشف (4-AAP) 4-aminoantipyrine و potassium hexa cyano ferrate (III) وكانت حدود قانون بير في مدى من التركيز 2-50 ملغم/مل. تم استخدام تقنية الحقن الجرياني في تقدير عقار كبريتات السالبيوتامول في مستحضراته الصيدلانية باستخدام نتروروبوسيد الصوديوم في وسط قاعدي<sup>(10)</sup>. تم تقدير العقار بصورة متزامنة مع فيوميرت الكيتوتيفين طيفياً بواسطة المشتقة الاولى بمدى خطية 5-45 مايكروغرم /مل لعقار كبريتات السالبيوتامول<sup>(11)</sup> تم تقدير العقار في محلول مائي بعد تكوين صبغة الازو بالتفاعل مع 2 و 4 ثنائي كلورو انيلين واعطى محلول كان اقصى امتصاص له عند الطول الموجي 447 نانومتر وبمدى خطية تراوح بين 2.5-20 مايكروغرم/مل<sup>(12)</sup>. استخدمت كروماتوغرافيا السائل ذي الطور العكوس في تقدير العقار مع دوكسوفيلين باستخدام العمود C18 بوجود الاسيتونترايل وفسفات البوتاسيوم الحامضية كطور متحرك<sup>(13)</sup>. قدر العقار طيفياً بالتفاعل مع كاربونات الصوديوم بوجود هيدروكسيل الامونيوم فاعطى محلولاً اخضر اللون يمتص عند 701 نانومتر<sup>(14)</sup>. تم تقدير العقار طيفياً بوجود هيدروكسيد الصوديوم حيث اعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 292 نانومتر<sup>(15)</sup>. قدر العقار متزامناً مع ثيوفيلين باستخدام تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء وطبقت الطريقة على

عقار كبريتات السالبيوتامول salbutamol sulphate drug (SBS)

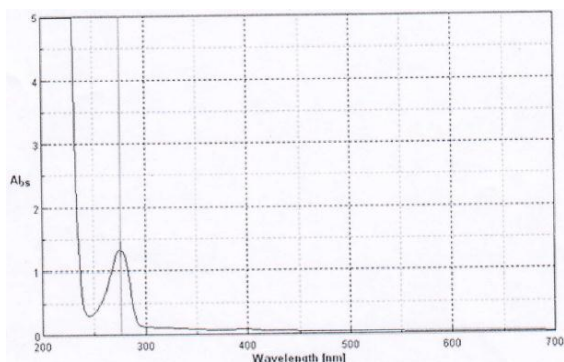
كبريتات السالبيوتامول أو Salbutamol sulphate هو أحد مركبات السالبيوتامول الراسيمية<sup>(1)</sup> له الاسم والتركيب الكيميائي أدناه.

RS-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)-2-(tertbutyl amino)-ethanol sulphate.



وهو عبارة عن مسحوق بلوري أبيض سهل الذوبان في الماء، قليل الذوبان في محلول الايثانول (96%)، الكلوروفورم والايثر<sup>(2)</sup>. يدخل السالبيوتامول في تحضير العديد من المركبات الدوائية حيث مضى على وجود هذه المستحضرات في الأسواق أكثر من ربع قرن وقد وجد أنه فعال في معالجة الربو ويستخدم للوقاية من الربو الناتج عن الاجهاد والتمارين الرياضية<sup>(3)</sup>. إن تأثير السالبيوتامول أكبر عندما يعطى سوية مع الأمينوفلين كما أن تأثيره على القلب يعادل ثلث تأثير الأيزوبرينالين (isoprenaline)<sup>(4)</sup>. تعمل كبريتات السالبيوتامول بشكل مباشر وغالباً تعطى للمرضى عن طريق الاستنشاق بواسطة البخاخ أو عن طريق الفم بجرعة 2-4 ملغم ثلاث إلى أربع مرات يومياً<sup>(5)</sup>. من التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً الناتجة عن استخدام السالبيوتامول في العلاج تسارع نبضات القلب، ارتعاش، صداع، التشنجات العضلية أثناء التمارين الرياضية الشديدة، انخفاض مستوى البوتاسيوم في الدم، ارتفاع مستوى السكر في الدم في حالة الجرعة الكبيرة وأخيراً عدم تأثير الجسم بحالات العلاج الطويل مع جرعة كبيرة<sup>(6)</sup>.

ونظراً لأهمية هذا العقار استخدمت طرائق تحليلية مختلفة في تقديره



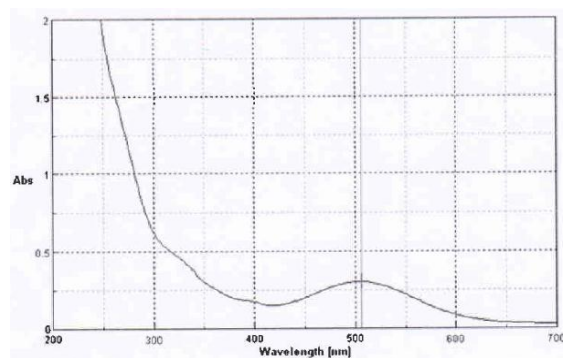
شكل (1) طيف الامتصاص لعقار كبريتات السالبيوتامول مقابل الماء كمرجع

ثانياً :- دراسة طيف الامتصاص للعقار مع الكاشف



- الاختبارات الأولية :-

تم مزج (1.0مل) من محلول العقار ذي تركيز (100 مايكروغرام/مل) مع (2.0مل) من محلول الكاشف (0.05 مولاري) و (2.0مل) من العامل المؤكسد ( $\text{NaIO}_4$ ) بتركيز 0.1 مولاري في قنينة حجمية سعة (25 مل) ثم أكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر مع الرج لمجانسة المحلول وتم قياس طيف الامتصاص للمحلول الارجواني الناتج مقابل المحلول الصوري كمرجع للحصول على الطول الموجي وكان طيف الامتصاص كما في الشكل رقم (2) الذي يبين ان اعلى قمة للامتصاص هي عند الطول الموجي 506 نانوميتر ،في حين لم يعط المحلول الصوري (الذي حضر من محلولي الكاشف والمؤكسد فقط) أي امتصاص عند هذا الطول الموجي .



شكل (2) طيف الامتصاص للتفاعل بين العقار والكاشف بوجود العامل المؤكسد

ثالثاً- دراسة الظروف المثلى :-

بعد الحصول على طيف الامتصاص لمحلول التفاعل تم دراسة ظروف التفاعل التي تعطي أفضل امتصاصية عند الطول الموجي المقترح والنتائج مبينة في الجدول (1) ادناه

المستحضرات الصيدلانية<sup>(16)</sup>. كما قدر العقار بوجود بيردنزولون طيفيا وباستخدام تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء<sup>(17)</sup> .

## الجزء العملي

### الاجهزة المستخدمة :

- 1- مطياف الأشعة فوق البنفسجية - المرئية Beckman Du - 20 Spectrophotometer احادي الحزمة
  - 2- جهاز قياس الدالة الحامضية Microprocessor pH meter Hanna 211
- المحاليل المستخدمة :-

جميع المواد السائلة والصلبة التي استخدمت في هذه الدراسة هي مواد نقية كما ان الماء المستخدم في تحضير المحاليل وإذابة المواد الصلبة وغسل الأدوات الزجاجية وغيرها هو ماء مقطر .

### 1- المحاليل القياسية :-

المحلول القياسي لعقار كبريتات السالبيوتامول (SDI) (1000مايكروغرام/مل) أم: حضر المحلول من إذابة (0.1 غم) من المادة الدوائية النقية (SBS) في كمية من الماء المقطر في كأس زجاجي صغير وبعد تمام الإذابة نقل المحلول إلى قنينة حجمية سعة 100مل وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى العلامة .

### 2- محاليل الكواشف :-

أ- محلول 0.05 مولاري من 4-امينو انتي بايرين ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ ): حضر المحلول من إذابة 1.015 غرام من مادة 4-امينو انتي بايرين ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ ) في كمية من الماء المقطر وبعد تمام الإذابة نقل المحلول إلى قنينة حجمية سعة 100مل وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى العلامة.

ب- محلول 0.1 مولاري من بير ايودات الصوديوم ( $\text{NaIO}_4$ ) (BDH)

ج- محلول 0.1 مولاري حامض الهيدروكلوريك (HCl) (Reidel-Dehen)

### 3- محلول المستحضر الدوائي

تم طحن 20 حبة من حبوب المستحضر الدوائي (Butadine) بعد ان وزنت الحبات العشرون واخذ معدل الوزن تم اخذ نموذج ممثل بوزن (1.045) غم يعادل 10 حبات تحتوي كل حبة على 2ملغم من العقار بعد ذلك تم إذابة النموذج في الماء المقطر وبعد ترشيحه تم الحصول على محلول بحجم 200مل تركيزه 100مايكروغرام/مل .

## النتائج والمناقشة

### أولاً :- دراسة طيف الامتصاص للعقار فقط:

تم تسجيل طيف الامتصاص للعقار ذي تركيز 100مايكروغرام /مل مقابل الماء المقطر كمرجع وتم ذلك بنقل 1مل من المحلول ذي تركيز 100 مايكروغرام/مل إلى قنينة حجمية سعة (10مل) وبعد ذلك أكمل الحجم بالماء المقطر إلى العلامة. اخذ طيف الامتصاص كما في الشكل الذي يظهر فيه ان العقار يعطي امتصاص عند الطول الموجي 276 نانوميتر - شكل رقم (1) .

الامتصاص المولاري (E) وحساسية ساندل (S) اما الجدول رقم (4) يبين معادلة الخط المستقيم (Y)، معامل الارتباط (r)، معامل الخطية ( $r^2$ ).

جدول (3) مدى خطية التركيز، الانحراف القياسي النسبي المئوي، حد

الكشف، معامل الامتصاص المولاري وحساسية ساندل

S ( $\mu\text{g.c m}^{-1}$ )	E ( L/Mol.cm )	D.L $\mu\text{g/ml}$	RSD %	LDR g/ml $\mu$	$\lambda_{\text{Max}}$ x
0.027 4	19028	0.0317 4	26.45 5	0.04- 40	506

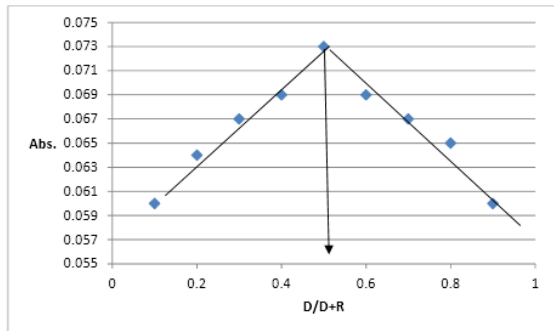
يتضح من الجدول (3) ان تعيين عقار (SBS) بالطريقة المقترحة مناسب ويظهر ذلك من قيم (RSD%) وكذلك من حد الكشف (D.L)، ومن حيث الحساسية المتمثلة بمعامل الامتصاص المولاري العالي بالاضافة الى حساسية ساندل الواضحة<sup>(19)</sup>، كما يلاحظ من الجدول خطية منحنى المعايرة الجيدة التي تشير الى امكانية التحليل لمدى واسع من التراكيز .

جدول (4) معادلة الخط المستقيم، معامل الارتباط، معامل الخطية

$r^2$	r	Y=a+bx (n=3)	$\lambda_{\text{Max}}$
0.9968	0.9984	Y=0.0333x+0.364	506

سابعاً- طبيعة المركب المتكون

تم التعرف على طبيعة المركب المتكون من خلال طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) التي تضمنت اضافة حجوم متزايدة من (0.1-0.9 مل) من العقار (SBS) بتركيز ( $1.73 \times 10^{-4}$  مولاري) الى حجوم متعكسة من محلول الكاشف بنفس التركيز بحيث اصبح الحجم الكلي لكل من المحلولين 1.0 مل ومع اتباع خطوات منحنى المعايرة انفة الذكر تم الحصول على الشكل رقم (5) الذي يبين ان نسبة ارتباط العقار بالكاشف هي 1:1 (R:D).



شكل رقم (5) طريقة جوب للتغيرات المستمرة

ثامناً: تطبيق الطريقة على المستحضر الصيدلاني بيوتادابين

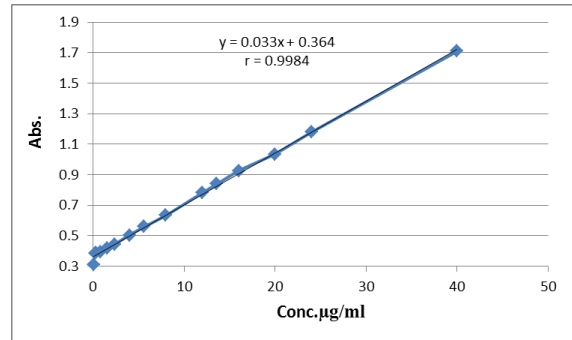
تم تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضر الصيدلاني بيوتادابين حسب الفقرة (3) اعلاه والجدول (5) يوضح قيم الاستردادية المئوية والخطأ النسبي المئوي لثلاث قراءات ويلاحظ من خلال القيم ان الطريقة الطيفية ذات دقة جيدة لتقدير العقار في المستحضرات الصيدلانية.

جدول (1) الظروف المثلى المختارة لتقدير العقار

ت	الظروف المدروسة ورمز التسلسل	النتائج للمثلي للدراسة
1	تركيز عقار كبريتات السالبيوتامول (B)	2 مايكروغ / مل
2	تركيز الكاشف 4-امينو انتي بايرين (A) ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ )	$24 \times 10^{-4}$ مولاري
3	تركيز العامل المؤكسد بير ايودات الصوديوم (C). ( $\text{NaIO}_4$ )	$48 \times 10^{-4}$ مولاري
4	تسلسل الاضافات	A +B+C
5	زمن التفاعل	4 دقائق
6	درجة الحرارة	26 درجة مئوية
7	الدالة الحامضية	7.15

رابعاً- ايجاد منحنى المعايرة لمحلول التفاعل

تم ايجاد منحنى المعايرة وذلك بتطبيق الظروف المثلى على سلسلة من قناني حجمية سعة 25 مل فيها الحجم الامثل (1.2 مل) لكل من الكاشف والمؤكسد مع حجوم متزايدة لمحلول العقار (SBS) ذي تركيز 100 مايكروغ/مل تراوحت بين (0.01-10 مل) واكمل الحجم بالماء المقطر الى العلامة حيث سجلت الامتصاصية للمحاليل مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 506 نانومتر واخذ معدل الامتصاصية ثلاث مرات لكل تركيز والشكل رقم (3) يظهر المنحنى القياسي بمدى خطية (0.04-40 مايكروغ/مل)



شكل رقم (3) منحنى قياسي لتقدير عقار كبريتات السالبيوتامول في محلول مائي بالازدواج مع كاشف 4-امينو انتي بايرين بوجود بير ايودات الصوديوم

خامساً- توافق الطريقة ودقتها

تم اختبار توافق الطريقة ودقتها وذلك بقياس ثلاثة تراكيز مختلفة لعقار كبريتات السالبيوتامول لكل منها ثلاث قراءات ودونت النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول رقم (2) الذي يظهر الدقة العالية والتكرارية الجيدة التي تمتاز بها الطريقة قيد البحث .

جدول (2) توافق الطريقة ودقتها

الاستردادية المئوية $R_{\text{cc}}\%$	الخطأ النسبي المئوي $E_{\text{rel}}\%$	تركيز محلول العقار (SBS) مايكروغ /مل الملاحظ	
101.25	1.25	8.1	8
101.35	1.35	20.27	20
101.75	1.75	40.7	40

سادساً- المعطيات التحليلية والاحصائية

يتبين من الجدول رقم (3) المدى الخطي للتركيز (LDR)، الانحراف القياسي النسبي المئوي (RSD%)، حد الكشف (D.L)، معامل

#### الاستنتاجات

أظهر عقار كيريتات السالبيوتامول استجابة للتفاعل مع كاشف 4-امينو انتي بايرين بوجود بير ايودات الصوديوم وعلى هذا الاساس تم اقتراح الطريقة كطريقة طيفية بسيطة لتقدير العقار بصورته الحرة وفي المستحضرات الصيدلانية وقد اظهرت النتائج التحليلية لها نجاحاً من حيث الدقة والحساسية المتمثلة بحد الكشف وكذلك قيم الاسترادية المثوية التي لم تقل عن 100.047

جدول (5) قيم الاسترادية والخطأ النسبي لتقدير (SBS) في المستحضر

#### الصيدلاني بيوتاديين

الاسترادية المثوية % R <sub>rel</sub>	الخطأ النسبي المثوي % E <sub>rel</sub>	التركيز الملاحظ بالميكروغ/مل	التركيز المدروس بالميكروغ/مل
100.087	0.087	8.007	8
100.064	0.064	20.013	20
100.047	0.047	40.019	40

n=3

#### المصادر

- 1- Al-Timimy, B. K. "M. Sc. Pharmacy Thesis", Baghdad University, (1998).
- 2- Lund, W. "The Pharmaceutical Codex", 12<sup>th</sup> Edn., The Pharmaceutical Press, London, (1994).
- 3- Dolley, C. "Therapeutic Drug", Churchill Living Stone, London, (1991).
- 4- مجلة الدواء العربي، مقالة د. فاروق حسن الجواد، المملكة الأردنية الهاشمية، العدد 43، (2002).
- 5- Reynolds, J. E. F. Martindale, "The Extra Pharmacopeia", 31<sup>th</sup> Edn., The Pharmaceutical press, London, (1996).
- 6- Berges, R. Segura, J. Ventura, R. Fitch, K. Morton, A. and Torre, X. Clinical Chemistry, (2000), 46, 1365-1375.
- 7- Enein, H. and Zaid, S. Anal. Lett., (2001), 34, 2099-2110.
- 8- Satinsky, D. Karliceck, R. and Svoboda, A. Anal. Chim. Acta, (2002), 455, 103-109.
- 9- El-Gendy, A. Anal. Lett., (2000), 33, 2927-2938.
- 10- Al Abachi. M and Hind Hadi, International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Vol. 3(3)Jul – Sep 2012
- 11- Parth R. Joshi, Shraddha J. Parmar, and Bhavna A. Patel, International Journal of Spectroscopy Volume 2013(2013), Article ID 589218, 6pages.
- 12- Maha Kadim Salman, Baghdad Science Journal Vol 7(1)2010.
- 13- Deepak. J, Pratibha. P and Nilesh. J, Der Pharmacia Lettre , 2011:3(4) 56-62.
- 14- Manasa.A, Mohammed. A and Sudheerbu. I , The Experment , Feb,2013 Vol.7(4), 445-449.
- 15- Eswarudu. M, Sushma. M and Yamini. K, International Research Journal of Pharmacy 2012,3 (4), 423-425.
- 16- Maithani. M& Singh. R, J Anal Bioanal Tech 1:116 ,2012.
- 17- Chitlange. SS and Chaturved. K, J Anal Bioanal Tech 2:117, 2012.
- 18- العبايجي، مؤيد قاسم والغيشة، ثابت سعيد، اسس الكيمياء التحليلية ، جامعة الموصل ، مديرية مطبعة الجامعة، (1986).

## Spectrophotometric Determination for Salbutamol Sulphate drug by Oxidation Coupling with 4-Aminoantipyrine

Asmaa Ahmed Mohammed

Chemistry Department , College of Education for pure Sciences , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

#### Abstract

This research introduce simple & fast spectrophotometric method for determination of Salbutamol Sulphate drug by Oxidation Coupling with 4-aminoantipyrine(4-AAP) and NaIO<sub>4</sub> as Oxidant reagent. Purple color solution is found which give maximum absorbance at 506 nm.

The optimum conditions of the method are as the follow :

(2 µg/ml, 2.4X10<sup>-3</sup> M and 4.8X10<sup>-3</sup> M) concentration of drug ,reagent and oxidation reagent respectively with 4min as a reaction time at room temperature in neutrality solution.

The results of statistical treatment of linear concentration range (0.4- 40) µg/ml are: r= 0.9984, Detection limit = 0.0317 µg/ml and Molar absorption coefficient =19028 L/mol.cm , This method is applied successfully for the determination drug in pharmaceutical formulation with ratio 1:1.