مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 2017 (10) 22
ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

تقدير عقار الديكستروميثورفان هيدروبروميد في مستحضره الدوائي بطريقة طيف المشتقة

سهام توفيق امين[1] ، ايمان ذياب احمد السامرائي[2]

[1]قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2]قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة سامراء ، سامراء ، العراق

E mail : eman.t_78@yahoo.com
E mail : drsuhaam_t@yahoo.com

الملخص

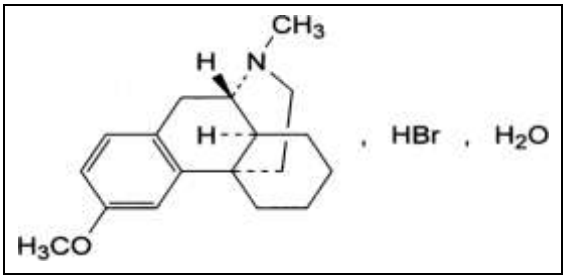
تم تطوير طريقة طيفية حساسة وبسيطة واقتصادية وذات تكرارية ودقة لتقدير عقار الديكستروميثورفان هيدروبروميد (DH) بوجوده مع مركبات أخرى في مستحضره الصيدلاني باستخدام مطيافية المشتقة الثانية (D2) والثالثة (D3). المدى الخطي للاستجابة يتراوح بين (50-10µg.ml^{-1}). التقدير الكمي للعقار تم بقياس ارتفاع القمة – خط الأساس عند (300,240,228 nm للمشتقة الثانية) و (303,290nm للمشتقة الثالثة)، وارتفاع قمة الى قمة للاطوال الموجية (240-228nm, 300-240 للمشتقة الثانية) و (303-290nm للمشتقة الثالثة)، وقياس المساحة تحت الحزمة لمديات الاطوال الموجية (232-223 nm , 256-230 , 313-290 للمشتقة الثانية) و (313-298, 297-281nm للمشتقة الثالثة) في(v/v%) 1 ايثانول مطلق: 10 ماء مقطر، وكانت النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة ودقيقة ، كما وامكن تطبيق الطريقة لتقدير عقار DH بنجاح في المستحضر الدوائي ميني موند وكانت قيم RSD% 2.222-0.023 بينما قيم Rec.% كانت 103.968-97.530%.

الكلمات المفتاحية : طيف المشتقة الثانية والثالثة ، الديكستروميثورفان هيدروبروميد

المقدمة

الديكستروميثورفان هيدروبروميد Dextromethorphan Hydrobromide (DH) اسمه العلمي-3 Morphinan, methoxy-17-methyl-, (9α,13α,14α)-, hydrobromide, monohydrate . الاستخدام الرئيسي للديكستروميثورفان هو لإيقاف السعال، ولراحة مؤقتة من السعال الناجم عن التهاب بسيط في البلعوم و تهيج الشعب الهوائية (مثل التي ترافق عادة الانفلونزا و نزلات البرد)، فضلًا عن تلك الناجمة عن مهيجات الجسيمات المستنشقة[1] .

تم تقدير العقار لوحده او مشتركا مع عقاقير أخرى باستخدام العديد من التقنيات الطيفية [4,3,2] والكروماتوغرافية [9-5] والجهدية [11,10] ، العقار ذائب في الكحول ويذوب في الماء بصورة شحيحة والشكل (1) يبين الصيغة التركيبية للعقار [12] .



الشكل (1) الصيغة التركيبية للعقار

1- الجزء التجريبي

1-1. الأجهزة المستعملة

1- ميزان حساس ذو اربع مراتب عشرية مجهز من شركة Sartorius – Germany

2- مطياف الأشعة فوق البنفسجية . المرئية UV-Visible model 1650 مجهز من شركة SHIMADZU اليابانية

1-2- محاليل المواد القياسية Standard Solutions of materials

محلول الكلورفينرامين ماليت (CM) القياسي (1000 µg.ml $^{-1}$)

محلول الدكستروميثورفان هيدروبروميد (DH) القياسي (1000 g.ml $^{-1}$)

محلول سيدوافدرين هيدروكلورايد (PSH) القياسي (1000 µg.ml^{-1})

أ- حضرت المحاليل الثلاثة بإذابة 0.1 غرام من المادة الفعالة القياسية لكل عقار كلا على حدة واضيف اليها 10 ml من الكحول الاثيلي ثم أكمل الحجم إلى العلامة في قنينة حجمية سعتها 100ml بالماء المقطر واستخدمت هذه النسبة للمذيب في كل التجارب اللاحقة (1 كحول اثيلي : 10 ماء مقطر).

ب- خففت هذه المحاليل الى (100 µg.ml $^{-1}$) بسحب 10ml من كل من المحاليل اعلاه كل على حدة والتخفيف الى 100ml بنفس النسبة من الماء والكحول الاثيلي

ج- محلول المستحضر الصيدلاني ميني موند (Mini Mond): حضر هذا المحلول بنقل 0.2ml من المستحضر الصيدلاني (الحاوي على 13.33mg CM و 100 mg DH و 200 mg PSH لكل 100ml من المستحضر) الى قنينة حجمية سعة 10ml وخففت الى حد العلامة بنفس النسبة من الماء والكحول الاثيلي للحصول على تراكيز µg.ml $^{-1}$ 40,20,2.66 لكل من PSH,DH,CM على التوالي.

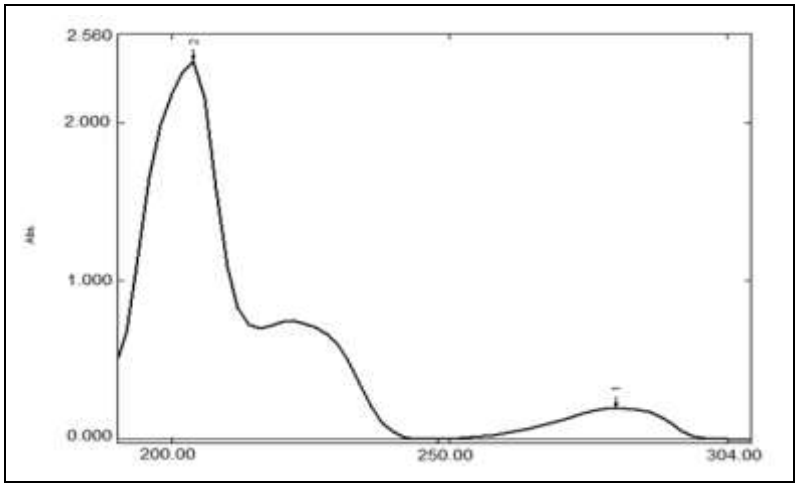
1-3- طريقة العمل

1-3-1-طيف الامتصاص

اجريت دراسة لمعرفة مدى التركيز الذي يعمل عنده العقار بنقل حجوم (0.01-6ml) (والذي يكافيء تراكيز µg.ml $^{-1}$ 0.1-60) من المحلول القياسي لعقار DH (100 µg.ml $^{-1}$) الى 15 قنينة حجمية سعة 10ml وخففت بنفس النسبة من المذيب إلى حد العلامة ، و سجل

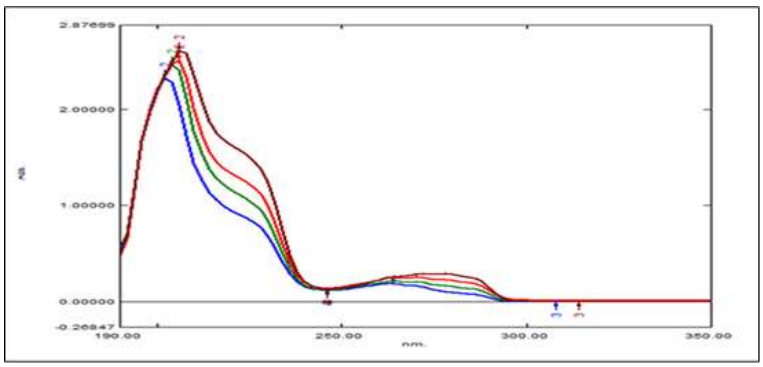
طيف الامتصاص وتبين ان العقار يعمل في حدود ($10\text{-}50\ \mu g.ml^{-1}$) لوحده.

بعدها حصل انحراف ، ويبين الشكل (2) ادناه المشتقة الصفرية للعقار

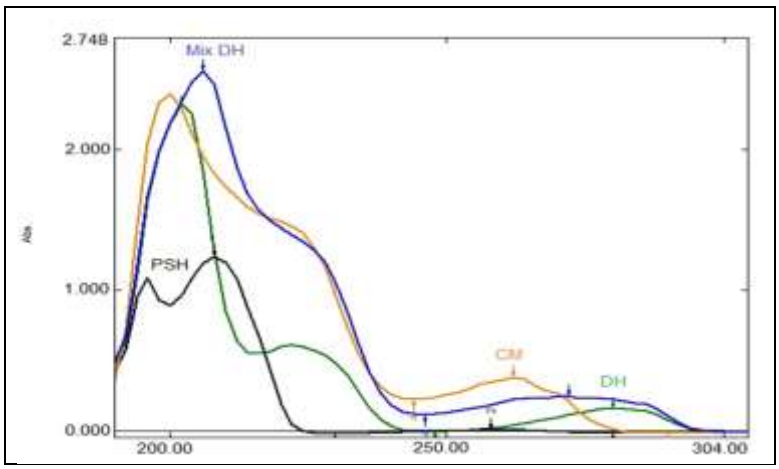


الشكل (2) المشتقة الصفرية لعقار DH

3-1-2- المـــزيج الثلاثـــي : حضـــر مـــزيج مـــن العقـــاقير الثلاثـــة (CM,DH,PSH) كمـــا يلـــي: مـــن المحلاليـــل القياســـية ذات التركيـــز ($100\mu g.ml^{-1}$) تـــم نقـــل كميـــات ثابتـــة مـــن عقـــاري CM, PSH ($1ml$) مايكافيء $10\ \mu g.ml^{-1}$ الى تسع من قناني حجمية سعة 10 ml واضيف اليها كميات متزايدة من عقار DH بتراكيز من (10-50) $\mu g\ .ml^{-1}$ وسجل الطيف مقابل المحلول الصوري المبين في الشكل (3) وقورن الطيف الناتج مع أطياف المشتقة الصفرية للعقاقير الثلاثة المبين في الشكل (4).



الشكل (3) طيف امتصاص المزيج الثلاثي



الشكل (4) مقارنة طيف امتصاص المزيج الثلاثي مع أطياف امتصاصCM , DH , PSH

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

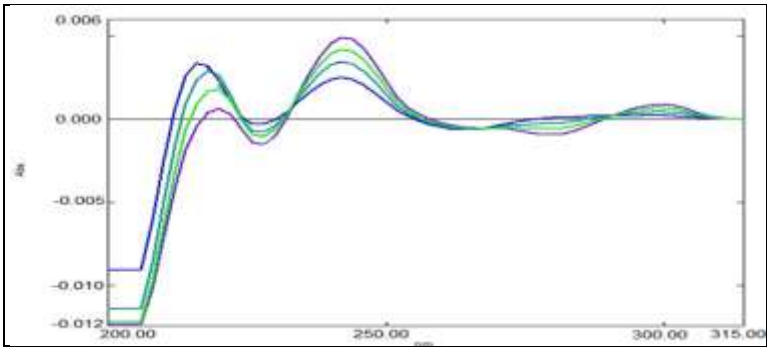
والجدول (1) يبين مقارنة للاطوال الموجية للعقاقير الثلاثة ومزيجها.

الجدول (1) يبين مقارنة للاطوال الموجية للعقاقير الثلاثة مع مزيجها

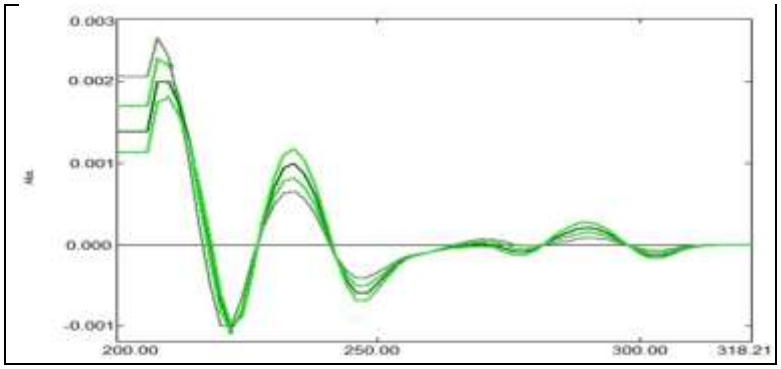
Wavelength			
DH = 80 nm	CM = 262 nm	PSH = 257 nm	Mix = 272 nm

2- النتائج والمناقشة

ان عملية تقدير عقار DH بشكل اني عند وجوده مع عقاري CM و PSH في نفس المحلول وبالاعتماد على قياسات طيف المرتبة الصفرية تكون صعبة جداً وربما غير ممكنة بسبب التداخل الكبير الذي اظهرته أطياف امتصاص المركبات (CM) و (DH) و (PSH) لذلك تم اللجوء الى طريقة طيف المشتقة إذ تعد من الطرائق المهمة التي يمكن استعمالها في تقدير تركيز مكون معين في مزيج من العينات ، وقد اثبتت النتائج امكانية استعمال هذه التقنية في تقدير تركيز عقار DH في مزيج له حيث استعمل لإعداد المشتقة الثانية (D2) والثالثة (D3) للطيف مجموعة محاليل تحوي كميات مختلفة من عقار DH بوجوده مع كميات ثابت من عقاري (CM) و (PSH) (وكما مبين في الفقرة 2-3-1) ، أطياف المشتقة الثانية والثالثة للمزيج موضحة في الاشكال ادناه.



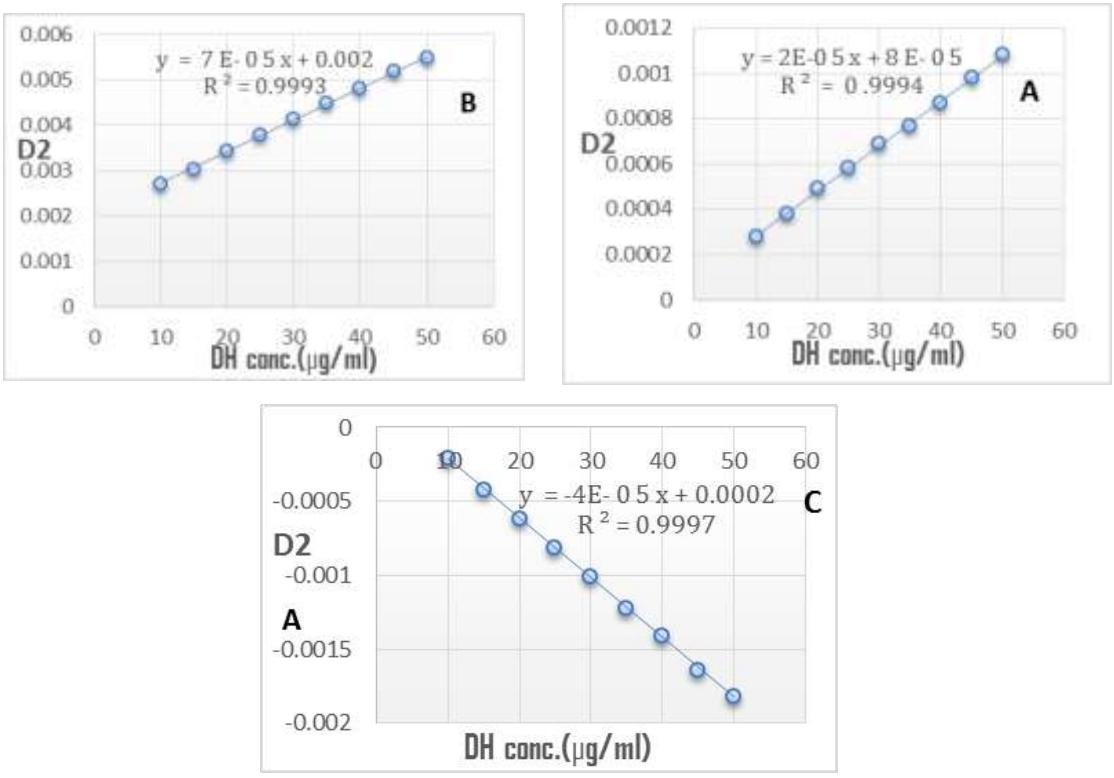
الشكل (5) أطياف المشتقة الثانية للمزيج الثلاثي



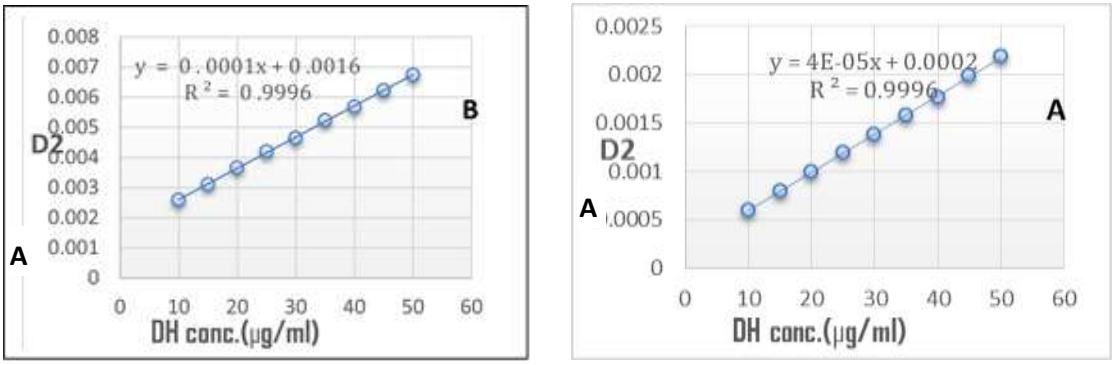
الشكل (6) أطياف المشتقة الثالثة للمزيج الثلاثي

2-1- منحنيات المعايرة لاطياف المشتقة الثانية والثالثة

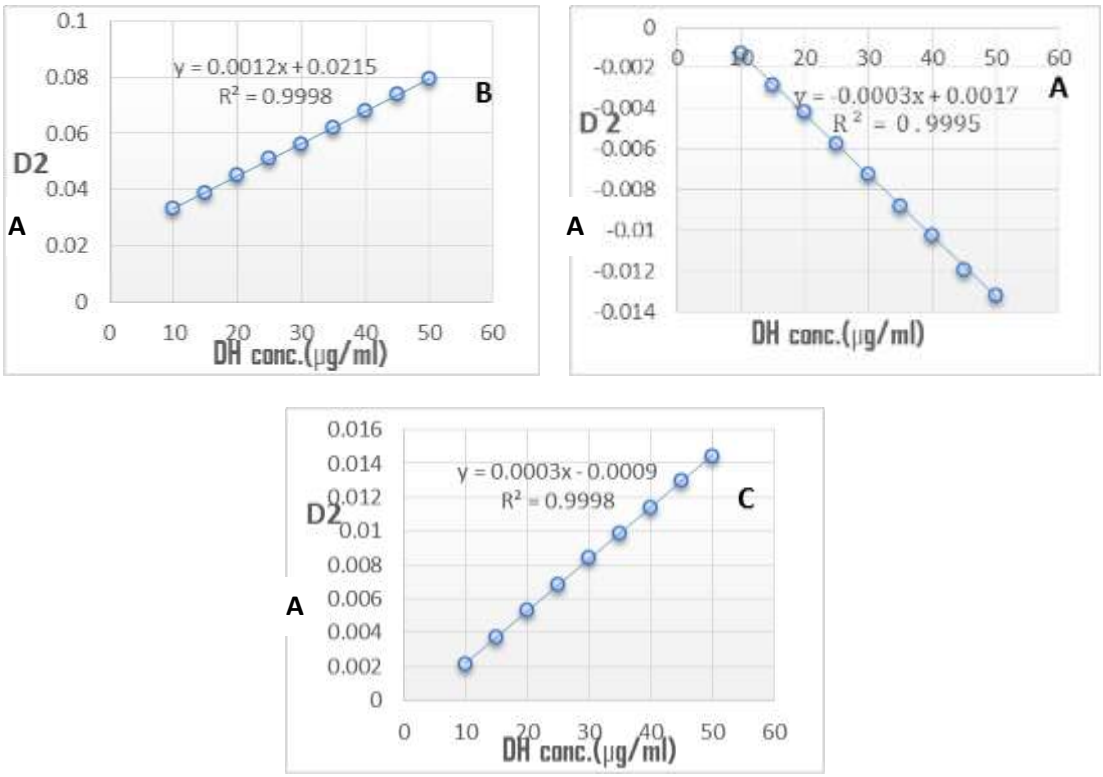
اظهر الفحص الدقيق لأطياف المشتقة الثانية (D2) لمزيج العقاقير الثلاثة إمكانية الاستفادة من قياس ارتفاع القمة نسبة إلى خط القاعدة وارتفاع قمة الى قمة وقياس المساحة تحت الحزمة وتفاصيل المنحنيات موضحة في الاشكال ادناه.



الشكل (7) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثانية للمزيج الثلاثي لارتفاع القمة عند (A)300nm و (B) 240 nm و (C) 228nm

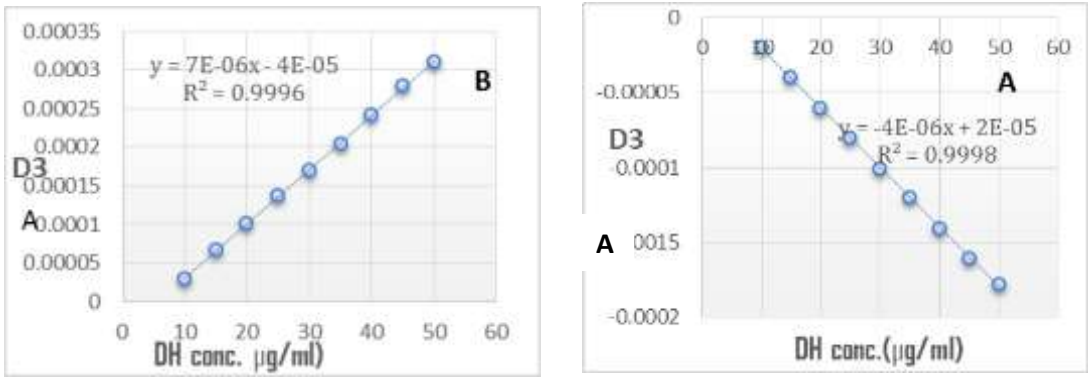


الشكل (8) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثانية للمزيج الثلاثي لارتفاع قمة الى قمة عند 300-240 nm (A) و (B) 240-228nm

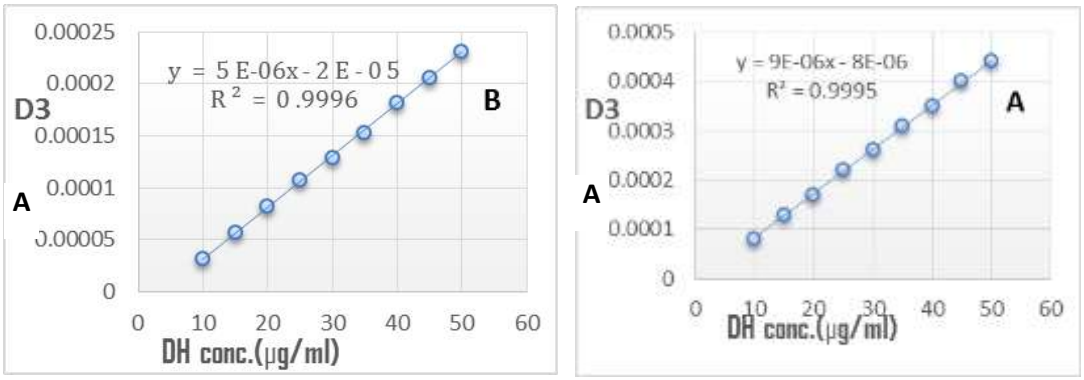


الشكل (9) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثانية للمزيج الثلاثي لمساحة القمة عند (A) 313-290 nm و (B) 256-230 nm و (C) 232-223 nm

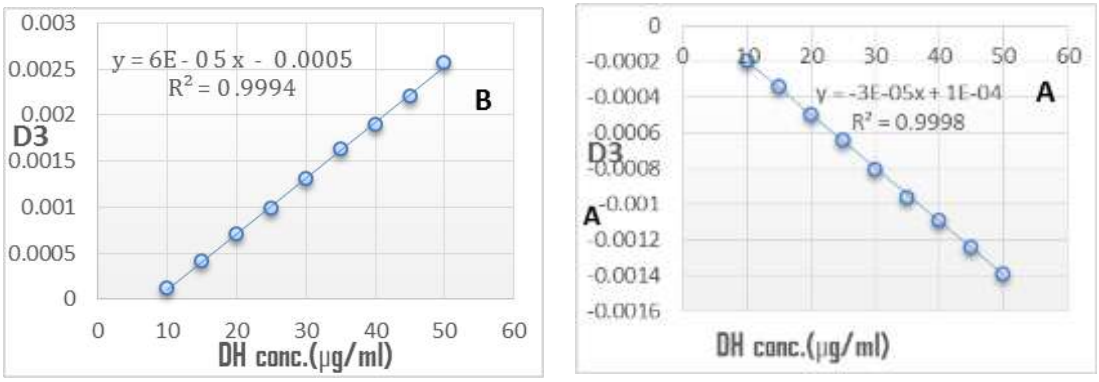
وبنفس الطريقة تم اعداد منحنيات المعايرة للمشتقة الثالثة (D3) لقياس ارتفاع القمة نسبة الى خط الأساس وارتفاع قمة الى قمة وقياس المساحة تحت الحزمة فضلا عن الارتفاع عند نقطة الصفر كما مبين في الاشكال ادناه.



الشكل (10) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثالثة للمزيج الثلاثي لارتفاع القمة عند (A)303 nm و (B) 290 nm



الشكل (11) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثالثة للمزيج الثلاثي لارتفاع قمة الى قمة عند (A) 303-290 nm والارتفاع عند نقطة الصفر (B) 298 nm



الشكل (12) منحنيات المعايرة لطيف المشتقة الثالثة للمزيج الثلاثي لمساحة القمة عند (A) 313-298 nm و (B) 297-281nm

ويلخص الجدول (2) جميع النتائج التي تم الحصول عليها من طيف المشتقة الثانية والثالثة لتحليل عقار الـ(DH) بواسطة طريقة العمل المقترحة.

الجدول (2) : نتائج تحليل عقار (DH) بواسطة مطيافية المشتقة الثانية والثالثة

Order of derivative	Mode of calculation	Wavelength (nm)	Regression equation	R^2	Slope
Second	Peak to base line	300	**Y= 2E-05x+8E-05**	**0.9994**	**2E-05**
		240	**Y= 7E-05x +0.002**	**0.9993**	**7E-05**
		228	**Y= -4E-05x +0.0002**	**0.9997**	**-4E-05**
	Peak to Peak	300-240	**Y= 4E-05x +0.0002**	**0.9996**	**4E-05**
		240-228	**Y= 0.0001x+0.0016**	**0.9996**	**0.0001**
	Peak area	313-290	**Y= 0.0003x+0.0017**	**0.9995**	**0.0003**
		256-230	**Y= 0.0012x+0.0215**	**0.9998**	**0.0012**
		232-223	**Y= 0.0003x+0.0009**	**0.9998**	**0.0003**
Third	zero-cross	298	**Y= 5E-06x-2E-05**	0.9996	**5E-06**
	Peak to base line	303	**Y= -4E-06x+2E-05**	0.9998	**-4E-06**
		290	**Y= 7E-06x-4E-05**	0.9992	**7E-06**
	Peak to Peak	290-303	**Y= 9E-06x-8E-06**	0.9995	**9E-06**
	Peak area	298-313	**Y= -3E-05x+1E-04**	0.9998	**-3E-05**
		281-297	**Y= 6E-05x-0.0005**	0.9994	**6E-05**

2-2- دقة الطريقة المقترحة

تم حساب دقة وتوافق الطريقة المقترحة بإجراء ثلاثة تكرارات لكل عملية من العمليات التي اجريت لتركيزين مختلفتين من كل عقار (18 µg.ml^{-1} و 22) اختيرت لتقع ضمن منحنيات المعايرة ، انجزت عمليات التحليل بإجراء ثلاثة انواع من القياسات (ارتفاع القمة عن خط القاعدة ، وارتفاع قمة الى قمة فضلاً عن المساحة تحت الحزمة)، ويبين الجدول (3) قيم النسبة المئوية للخطأ النسبي لنتائج التحليل فضلاً عن قيم النسبة المئوية للانحراف القياسي الذي يعبر عن توافق النتائج.

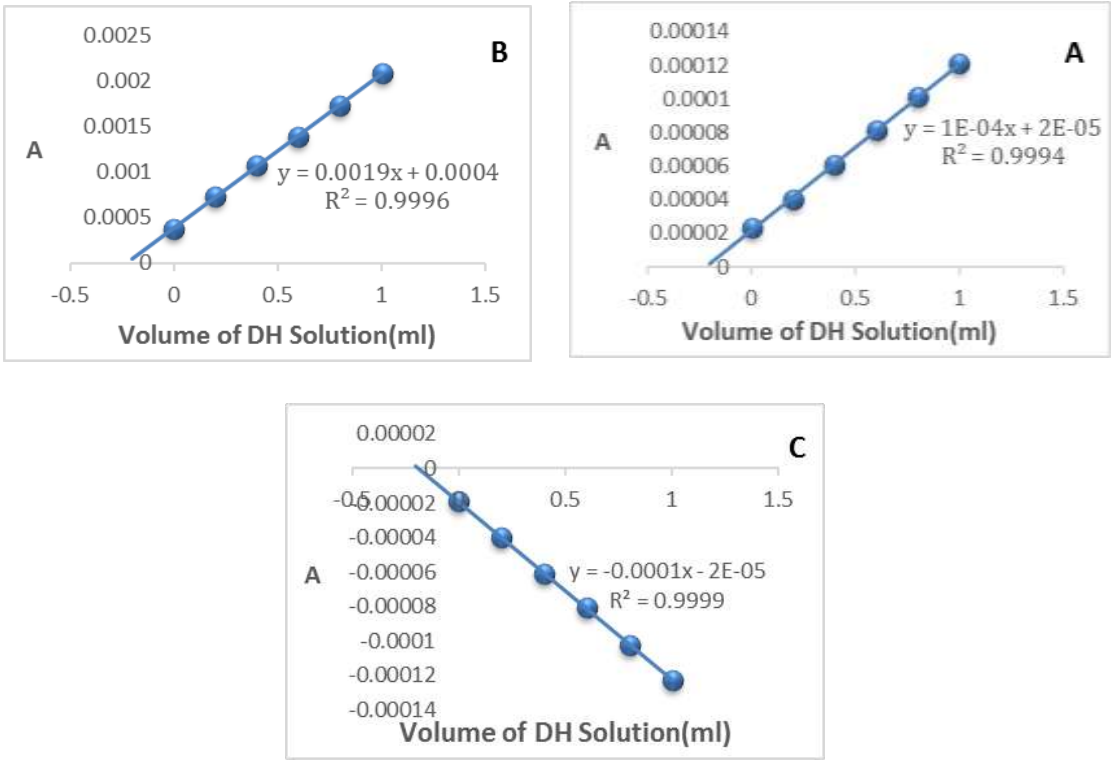
الجدول (3) : حساب دقة وتوافق نتائج تحليل عقار (DH) بطرائق العمل المقترحة

Second derivative						
Drug	Mode of analysis	Wavelength (nm)	DH Concentration (µg/ml)		Rec%	* RSD%
			Taken	Found*		
DH	Peak to base line	300	18	18.500	102.777	2.222
			22	21.500	97.777	1.960
		240	18	17.857	99.206	0.615
			22	22.485	101.948	0.560
		228	18	18.250	101.388	1.886
			22	22.250	101.136	1.449
	Peak to Peak	300-240	18	17.750	98.611	1.098
			22	21.750	98.863	0.934
		240-228	18	18.300	101.666	0.291
			22	22.100	100.454	0.529
	Peak area	313-290	18	17.766	98.703	0.550
			22	21.866	99.393	0.411
		256-230	18	17.658	98.101	0.023
			22	21.500	97.727	0.211
		232-223	18	18.500	102.777	0.438
			22	22.333	101.515	1.724
Third derivative						
Drug	Mode of analysis	Wavelength (nm)	DH concentration (µg/ml)		Rec%	*RSD%
			Taken	Found*		
DH	Zero cross	298	18	18.400	102.222	1.388
			22	22.200	100.909	1.098
	Peak to base line	303	18	17.750	98.611	1.960
			22	22.750	103.409	1.408
		290	18	18.714	103.968	1.098
			22	21.571	98.051	0.900
	Peak to peak	303-290	18	17.555	97.530	0.662
			22	21.888	99.494	0.529
	Peak area	313-298	18	18.333	101.851	2.222
			22	21.666	98.484	1.818

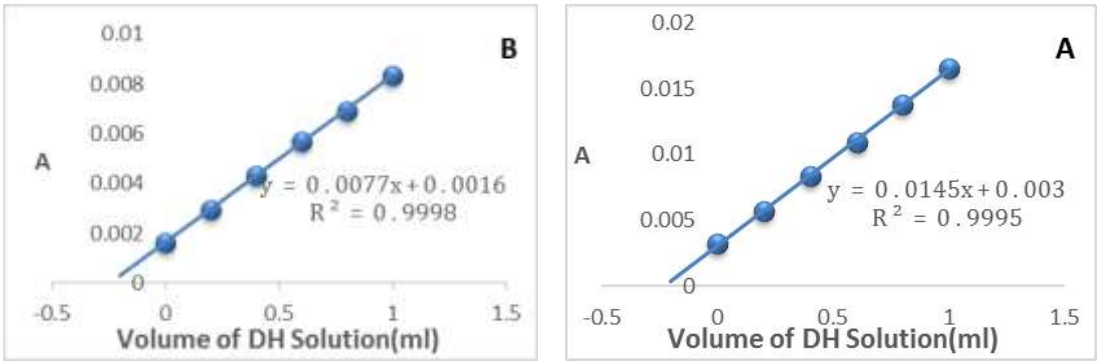
*معدل لثلاث قراءات

2-3- طريقة الإضافات القياسية

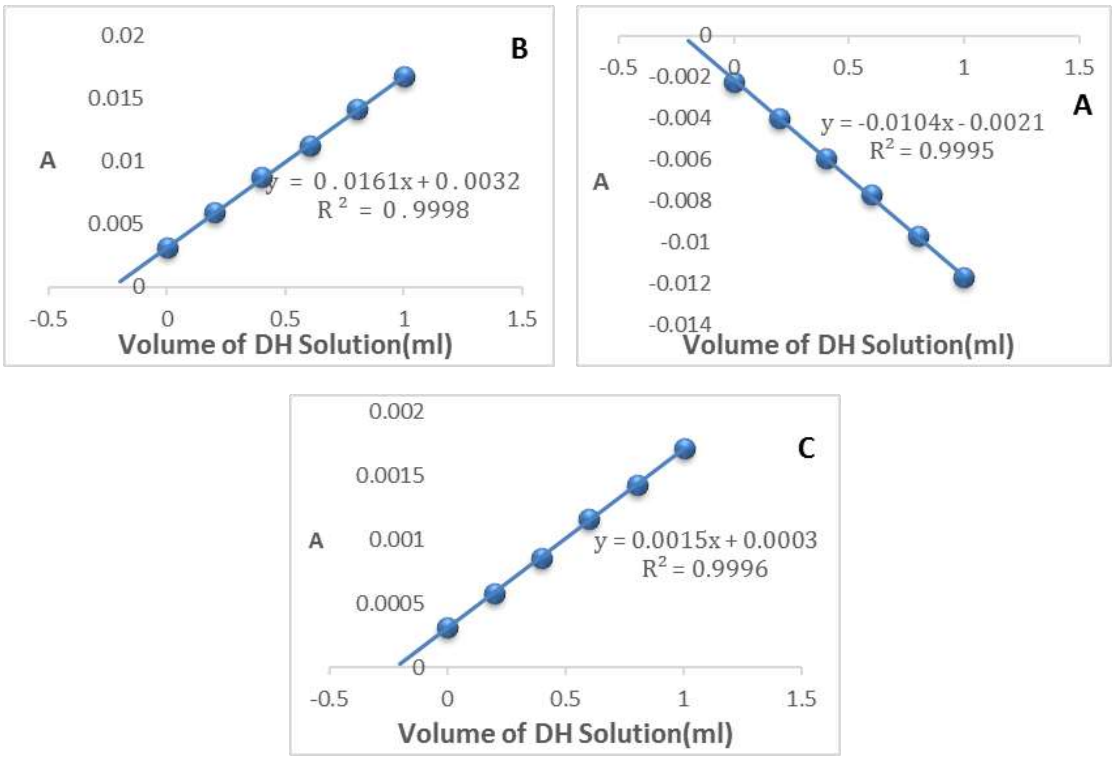
قدر العقار في المستحضر الصيدلاني ميني موند (Mini Mond) وتم الحصول على نتائج تظهر كفاءة ونجاح الطريقة المتبعة بمطيافية المشتقة الثانية والثالثة اذ تم نقل حجوم ثابتة (0.2 ml) من محلول المستحضر الصيدلاني ميني موند (Mini Mond) الى سبع قناني حجمية سعتها 10ml واضيف اليها حجوم متزايدة من (0-1.2 ml) من المحلول القياسي لعقار DH ($50\mu g.ml^{-1}$) واكمل الحجم بمزيج من الماء والكحول الاثيلي الى حد العلامة وسجل طيف الامتصاص لكل محلول لمدى من الاطوال الموجية تراوحت بين(190-380nm) واجري عليها عملية اشتقاق الطيف والقيم المقاسة التي تم الحصول عليها استخدمت في إعداد منحنيات الاضافات القياسية من خلال رسم هذه القيم مقابل حجم محلول العقار القياسي الذي تمت اضافته كما مبين في الاشكال (D2) (13) – (15) و (D3) (16) – (18) والجدول رقم (4).



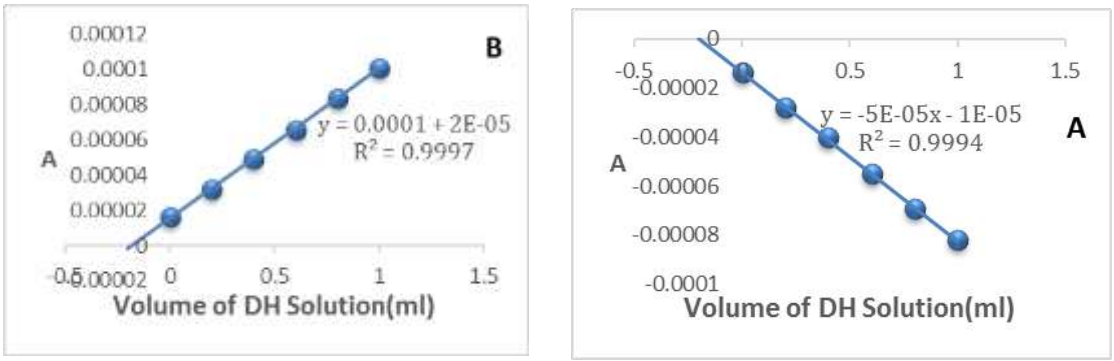
شكل(13) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثانية لقياس ارتفاع القمة عند الاطوال الموجية (A)عند nm (300) و(B) عند nm(240) و (C) عند nm 228



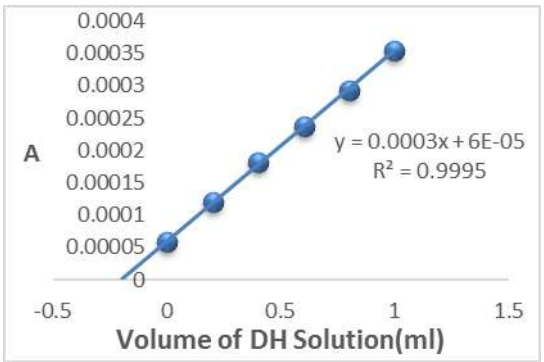
شكل(14) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثانية لقياس ارتفاع قمة الى قمة عند الاطوال الموجية (A)عند (240 nm -300 nm) و(B) عند (240nm-228 nm)



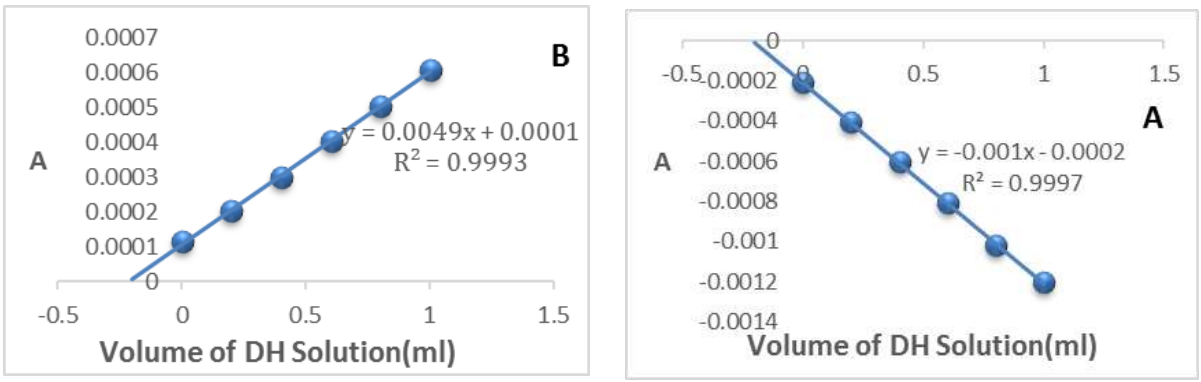
شكل(15) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثانية لقياس مساحة القمة عند الاطوال الموجية (A)عند (290 nm -313 nm) و (B) عند (230 nm- 256 nm) و (C) عند (223nm-232 nm)



الشكل(16) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثالثة لقياس ارتفاع القمة عند الاطوال الموجية (A)عند (303) nm و(B) عند (290)nm



شكل(17) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثالثة لقياس ارتفاع قمة الى قمة عند الاطوال الموجية (290 nm -303 nm)



شكل (18) تقدير عقار DH بطريقة الاضافات القياسية المتعددة المعتمدة على طيف المشتقة الثالثة لقياس مساحة القمة عند الاطوال الموجية (A)عند (298 nm -313 nm) و(B) عند (281nm-297 nm)

الجدول (4) نتائج تقدير عقار DH في المستحضر الصيدلاني حسب طريقة الإضافات القياسية

Sample	Order	Mode Of Analysis	Wavelength (nm)	DH concentration (µg/ml)		Rec%	Error %
				Taken	Found		
Mini Mond Syrup PSH 100mg/100ml Diamond Pharma - Syria	Second DH	Peak to Base Line	300	20	20.000	100.000	0.000
			240	20	21.050	105.263	5.263
			228	20	20.000	100.000	0.000
		Peak to Peak	300-240	20	20.689	103.448	3.448
			240-228	20	20.779	103.896	3.896
		Peak Area	313-290	20	20.192	100.961	0.961
			230-256	20	19.875	99.378	-0.622
			232-223	20	20.666	103.333	3.333
Mini Mond Syrup PSH 100mg/100ml Diamond Pharma - Syria	Third DH	Peak to Base Line	303	20	20.000	100.000	0.000
			290	20	20.000	100.000	0.000
		Peak to Peak	303-290	20	20.000	100.000	0.000
		Peak area	313-298	20	20.100	105.000	0.0037
			297-281	20	20.000	100.000	0.000

3- مقارنة الطريقة مع طرائق طيفية اخرى

تمت مقارنة الطريقة المقترحة مع طرائق طيفية أخرى والجدول (5) يبين ملخص هذه الطرائق.

الجدول (5) مقارنة الطريقة الحالية مع طرائق تحليلية أخرى

Method	Linearity (µg.ml^{-1})	Amount of Drug in Pharmaceutical (mg)	R.S.D %	R.E.C. %
التقدير الاني للباراسيتامول والسيتريزين والديكستروميثورفان باستخدام طيف المشتقة الثانية [13]	0.5-4.0	20.0	0.580	98.60
تطوير طريقة UV بسيطة وسريعة لتقدير الديكستروميثورفان هيدروبرومايد بشكله النقي وفي مستحضره الدوائي [14]	10-30	10	0.998	100.66-101.17
التقدير الطيفي للديكستروميثورفان هيدروبرومايد والكلورفينرامين ماليت انيا في المستحضر الدوائي (الشراب) [15]	10-70	5	0.782	99.1±0.77
الطريقة المقترحة	10-50	15.0	0.02-2.22	97.72-102.77

المصادر

1- M. Malladi, R. Jukanti, R. Nair, S. Wagh, S. Padakanti , and A., Acta Pharm. : 60 (2010) 267–280.
2- J.Pritam, S. Hardik, L. Tulsidas, S.and Sanjay, J. Pharm. BioSci. : 2(2014) 58-62
3- T. Krunali, P. Vijya, M..Rohit, and DB. Meshram, IJPCS : 2 (2013) 4,1961-1964
4- R. Vijalakshmi, S. Bhargavi, and M. D. Dhanaraju, E-Journal of Chemistry : 7(2010) S1, S314-S318 .
5- Z.A. Chaudhary, and J, Derasari , IBDR: 4(2014) 7, 66-83.
6 - H.AL-Akraa, N. Sarkis and M. ALShehaby, Int J Pharm Pharm Sci: 5 (2013) 4,234-241 .

7- P.G. Bhortake, and, R.S. Lokhande, IJPRR: 3 (2014): 9, 9-14 .
8- D. Varasala, and S. Konidala, Der Pharmacia Lettre : 7(2015) 2, 112-118 .
9- V.Jain and M.Sharma, JTUSCI :10(2106) 1,38-45 .
10, A.S Amin and M.A Elmosallamy, Anal Sci.: 30 (2014) 3, 419-25.
11- J.I. Al-Mustafa, M.A. Abu-Dalo, and N.S. Nassory, Int. J. Electrochem. Sci.: 9 (2014) 292 - 303.
12- European Medicines Agency, EMA/ CHMP/ 80029/ 2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), (2013) p-8 .
13- B. Chakraborthy, L. Sivasubramanian, and Anusha, Int J Pharm Pharm Sci.: 6(2014) 4, 291.
15- V. V. Khanvilkar and R. R. Kothekar, Int. J. Pharm. Sci. Drug Res :8(2016)3, 170-173.
16- K. D. Khalode, S. B. Waikar and S. P. Padmane, IJPT :4(2012)3, 4690-4699 .

Determination of Dextromethorphan Hydreobromide in pharmaceutical preparation using derivative spectrophotometric method

Suham Towfiq Ameen[1] , Eman Thiab Ahmed Al Samaraee[2]
[1] *Department of Chemistry , College of Science , Tikrit University , Tikrit , Iraq*
[2] *Department of Chemistry , College of Education , Samarra University , Samarra , Iraq*
E mail: drsuhaam_t@yahoo.com
E mail : eman.t_78@yahoo.com

Abstract
A simple, sensitive, economic, accurate and precise second (D2) and third (D3) derivative spectrophotometric method has been developed for determination of Dextromethorphan hydrobromide in pharmaceutical preparation. The method obeys Beer's Law in concentration range of 10-50µg/ml employed for evaluation . The quantitative determination of the drug was carried out using the second and third derivative values by measuring ; peak to base line at (300 nm ,240 nm and 228 nm for second derivative) and (303 nm, and 290 nm for third derivative) , peak to peak at (300 nm – 240 nm, 240nm – 228nm for second derivative) and (303 nm-290 nm for third derivative) and peak area at (313 nm – 290 nm, 256 nm – 230 nm and 232nm -223nm for second derivative) and at (313 nm -298 nm and 297 nm – 281 nm for third derivative) in 1:10% absolute ethanol: distal water . The results of analysis were validated by recovery studies . The recovery and RSD values was (103.968-97.530 %) and (2.222 – 0.023 %) respectively . The proposed method was applied on syrup formulation (Mini Mond) .

Key Words: Second & Third Derivative Spectrophotometry, Dextromethorphan Hydrobromide .