IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
ISSN:2663-7405
www.sjpas.com

التقدير الطيفي للدايازيبام وهيدروكلوريد البروبرانالول في مستحضراتهما الصيدلانية بطريقة الاطوال الموجية المزدوجة

قيس فوزي دحام *، ايمان ذياب احمد
قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء (clmerson88@gmail.com)
البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول

معلومات البحث:

تأريخ الاستلام: 2020/02/10
تأريخ القبــول: 2020/04/05

الكلمات المفتاحية:

الدايازيبام
DZP،البروبرانالول PRO،الاطوال الموجية المزدوجة

الخلاصة:

تم تقدير دوائي الدايازيبام DZP وهيدروكلوريد البروبرانالول PRO في مستحضراتهما الصيدلانية بطريقة طيفية جديدة وحساسة تعتمد على حساب الفرق في الامتصاص عند اطوال موجية مزدوجة، وكانت خطية الطريقـــة ما بين (5-45) و (5-20) مايكروغرام/مل لكل من الدوائين على التوالي، وتم الحصـول على قيم استرجاعية مئوية مقبولة تتراوح ما بين (101.6694-97.5947) % لدواء DZP و (101.0398-99.3272) % لدواء PRO ومعدل انحراف قياسي نسبي RSD% جيد يتراوح ما بين (0.2928-0.0587) % لدواء DZP و (1.0830-0.1617) % لدواء PRO، اما حد الكشف فكان 0.0439 مايكروغرام/مل لدواء DZP و0.1624 مايكروغرام/مل لدواء PRO والحد الكمي 0.1449 مايكروغرام /مل لدواء DZP و 0.5359 مايكروغرام/مل لدواء PRO، ومعامل الامتصاص المولاري 17283.718 لتر/مول. سم لدواء DZP و9672.66 لتر/مول. سم لدواء PRO، ودلالة ساندل 0.0164 مايكروغرام/سم^2 لدواء DZP و 0.0305 مايكروغرام/سم^2 لدواء PRO وقد تم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير الدوائين في المستحضرات الصيدلانية.

المقدمة

الدايازيبام هو دواء يستخدم بشكل اساسي لعلاج القلق، ونوبات الهلع وحالات الارتداد وعلاج الارق على المدى القصير[1]، ويستخدم علاجا مساعدا في شلل العضلات التشنجي الناجم عن حالات تصيب الدماغ او الحبل الشوكي كالسكتة الدماغية [2] ، وينبغي تجنب استخدام الدايازيبام في بعض الحالات مثل القصور الكبدي الحاد والحمل والرضاعة [3]، وان هناك بعض الاثار الجانبية له فهو يضعف الذاكرة على المدى القصير ويسبب انخفاض ضغط الدم والاكتئاب [4]. الصيغة الجزيئية له $C_{16}H_{13}ClN_2O$ وكتلته المولية 284.74 غم/مول وله الاسم العلمي التالي [1]: 7-Chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-one

هيدروكلوريد البروبرانالول هو دواء شائع الاستخدام اسمه النظامي هو [5]:1-ispropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propranolol hydrochloride، أما صيغته الجزيئية هي $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ وكتلته المولية (295.8غم/مول). يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب و القلق والتسمم الدرقي [6] ويستخدم لمنع الصداع ومنع المزيد من مشاكل القلب عند المصابين بالنوبات القلبية والذبحة الصدرية [7]، يسبب البروبرانالول اثارا ضارة على الطفل اذا تم تناوله اثناء الحمل [8].

قدر الدواءان PRO, DZP بتقنيات عديدة، كطريقة المشتقة الطيفية باستخدام مطيافية الاشعة فوق البنفسجية [9] وطريقة انحدار المربعات الصغرى الجزيئية [10]، وتم تطوير طريقة طيفية سريعة لتقدير DZP في اشكاله النقية والصيدلانية عن طريق

تكوين معقد المزدوج الايوني [11]، وكذلك تقدير PRO بطريقة الاقتران التأكسدي وهي من الطرق اللونية الدقيقة والسريعة [12]، وقدر الدواءن باستخدام كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء(HPLC) و RP-HPLC [13،14]. ومن الطرق الاخرى لتقدير الدوائين انيا طريقة المعادلات الانية [15]. يهدف البحث الحالي الى تطوير طريقة تحليلية طيفية جديدة وحساسة لتقدير كلا الدوائين أنياً تعتمد على اختيار اطوال موجية مزدوجة للدوائين.

المواد وطرائق العمل

الأجهزة والمواد الكيميائية المستعملة

استخدمت العديد من الأجهزة في طريقة التقدير وهي حمام مائي فوق صوتي LabTech – Korea، جهاز الاشعة فوق البنفسجية- المرئية ثنائي الحزمة SHIMADZU UV-Visible-1650 – Japan ، ميزان حساس Sartorius – Germany واستخدمت مواد ذات نقاوة عالية جدا وهي الايثانول Fisher Chemical ، الدايازيبام وهيدروكلوريد البروبرانالول The state company for drug industries and media appliances Samarra-Iraq (SDI)

تحضير محاليل الدوائين

المحلول القياسي للدوائين (DZP and PRO) 1000 مايكروغرام /مل

تم وزن0.1 غم من كل من DZP و PRO كلاً على حدة وأذيبت بوساطة الايثانول بقنينة حجمية سعة 100 مل ليصبح التركيز 1000 مايكروغرام /مل كمحلول خزين بعدها تم سحب 10 مل من كل محلول وخفف الى 100 مل بالمذيب نفسه ليصبح التركيز 100 مايكروغرام /مل كمحلول عمل.

محلول المستحضر الدوائي الفاليبام Valipam (10 mg)

تم طحن 10 حبات من مستحضر الفاليبام واخذ معدل وزن حبة واحدة تحتوي على 10 ملغم من DZP، وضع المسحوق في قنينة حجمية سعة 100 مل واذيب بكمية مناسبة من الايثانول وتم إكمال الحجم بالمذيب نفسه ورشح المحلول باستعمال ورقة ترشيح Whatman No. 42 وأُخذ الراشح والذي يحوي 100 مايكروغرام /مل من DZP.

محلول المستحضر الدوائي البيكاردين Becardin (10 mg)

تم طحن 10 حبات من مستحضر البيكاردين واخذ معدل وزن حبة واحدة تحتوي على 10 ملغم من PRO، وضع المسحوق في قنينة حجمية سعة 100 مل واذيب بكمية مناسبة من الايثانول وتم إكمال الحجم بالمذيب نفسه ورشح المحلول باستعمال ورقة ترشيح Whatman No. 42 وأُخذ الراشح والذي يحوي 100 مايكروغرام /مل من PRO.

محاليل السواغات

تم أخذ وزن 0.01 غم من المواد المضافة (Aerosol، Maize .Starch، Lactose، Talc، Mg. Stearate)، ووضعت كل مادة في قنينة حجمية سعة 10مل واذيبت بالإيثانول وأكمل الحجم إلى العلامة ليصبح التركيز 1000 مايكروغرام /مل لكل مادة مضافة اعلاه .

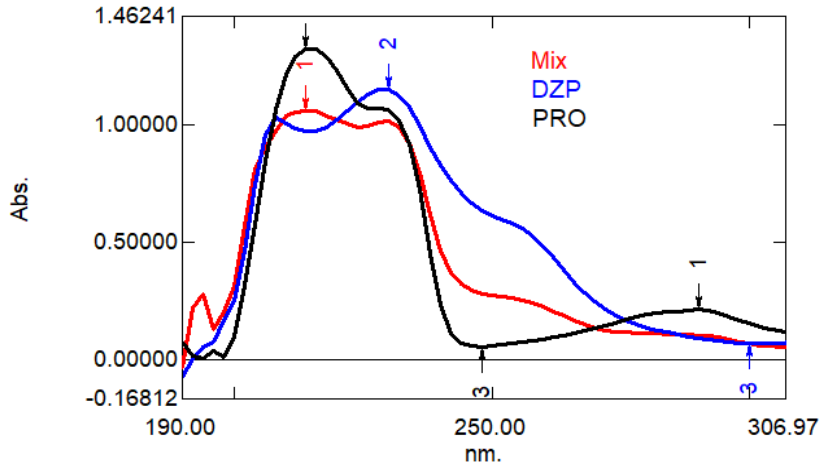
طريقة العمل

بالاعتماد على مسح الاطوال الموجية للأطياف الصفرية تم اختيار طولين موجيين 240.5nm و 280.5nm لدواء DZP حيث يكون الفرق في الامتصاص لدواء PRO يساوي صفر اما الفرق في الامتصاص لدواء DZP لا يساوي صفر ويرسم الفرق في الامتصاص ضد التراكيز المأخوذة ومنه تحسب النتائج الخاصة بدواء DZP. وتم اخذ طولين موجيين 220.3nm و235.0nm لدواء PRO حيث يكون الفرق في الامتصاص لدواء DZP يساوي صفر اما الفرق في الامتصاص لدواء PRO لا يساوي صفر ويرسم الفرق في الامتصاص ضد جميع التراكيز المأخوذة ومنه تحسب النتائج الخاصة بدواء PRO وكما موضح في الشكل 1 .

النتائج والمناقشة

أطياف الامتصاص

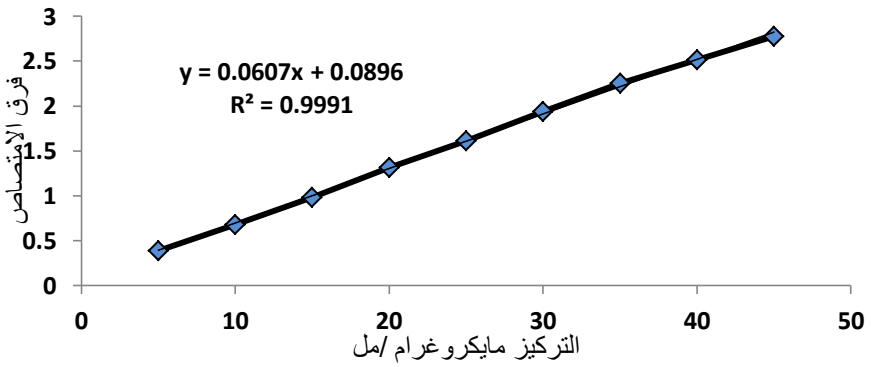
بالاعتماد على مسح الاطوال الموجية للأطياف الصفرية تم اختيار طولين موجيين 240.5nm و 280.5nm لدواء DZP و 220.3nm و235.0nm لدواء PRO وكما في الشكل 1.



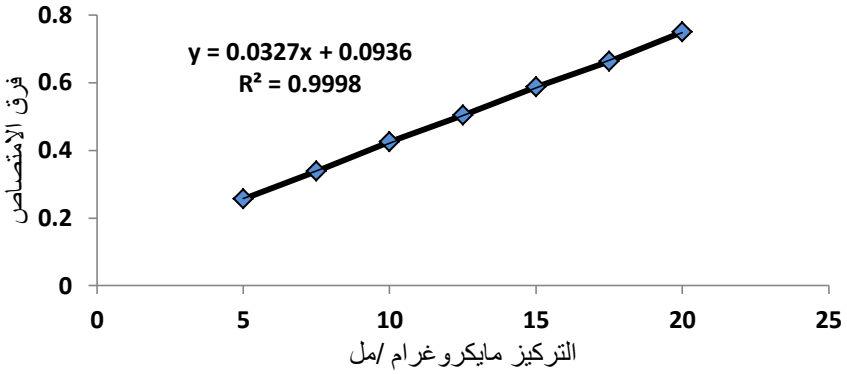
شكل 1: الطيف الصفري وطيف المزيج لدوائي الديازيبام والبروبرانالول بتركيز 10 مايكروغرام/مل

طريقة عمل وبناء منحنيات المعايرة

حضرت تراكيز 1-50 مايكروغرام /مل في سلسلة من القناني الحجمية سعة 10 مل لكل من محلول دواء DZP ومحلول دواء PRO من المحاليل المحضرة ذوات التركيز 100 مايكروغرام /مل (محلول العمل) وحضرت التراكيز من هذين المحلولين كلاً على حدة وخففت الى العلامة بوساطة الايثانول، وتم القياس لكل تركيز بوساطة جهاز الاشعة فوق البنفسجية ثنائي الحزمة وباستعمال خلايا من الكوارتز مقابل محلول البلانك بعدها رسم طيف مزيج الدوائين معا وعند الاطوال الموجية المحددة تم رسم منحنيا المعايرة لكل تركيز مقابل الفرق في الامتصاص وكما موضح في الشكلين 2 و 3، بالنسبة لدواء DZPعند الاطوال الموجية 240.5 نانوميتر و 280.5 نانوميتر وكانت خطية الطريقة بين 5-45 مايكروغرام /مل وحد الكشف 0.0439 مايكروغرام /مل والحد الكمي 0.1449 مايكروغرام /مل، ومعامل الامتصاص المولاري 17283.718 لتر/مول. سم ودلالة ساندل 0.0164 مايكروغرام /سم^2 ولدواء PRO عند الاطوال الموجية 220.3 نانوميتر و 235.0 نانوميتر وكانت خطية الطريقة بين 5-20 مايكروغرام /مل وحد الكشف 0.1624 مايكروغرام /مل والحد الكمي 0.5359 مايكروغرام /مل ومعامل الامتصاص المولاري 9672.66 لتر/مول .سم ودلالة ساندل 0.0305 مايكروغرام /سم^2 والمنحنيات موضحة في الشكلين 2 و 3.



شكل 2: المنحني القياسي لدواء DZP عند الاطوال الموجية 240.5 و 280.5 نانوميتر للتراكيز 5-45 مايكروغرام /مل.



شكل 3: المنحني القياسي لدواءPRO عند الاطوال الموجية 220.3 و 235.0 نانوميتر للتراكيز 5-20 مايكروغرام/مل

الدقة والتوافق:

تم اختبار الدقة والتوافق لدواء DZP وPRO وبمعدل خمس قراءات بشكل مزيج، اذ تم الحصول على قيم Rec% تتراوح ما بين (101.6694-97.5947) % و (101.0398-99.3272) % و RSD% يتراوح ما بين (0.2928-0.0587)% و (1.0830-0.1617) % لكل من DZP وPRO على التوالي كما في الجدول 1 و 2.

جدول1: الدقة والتوافق لدواء DZP بوجود دواء PRO

Conc. taken µg/ml	Ave. ΔA	Conc. found µg/ml	Rec %	RSD %
5.0000	0.3890	4.9324	98.6480	0.2928
10.0000	0.6820	9.7594	97.5947	0.2221
15.0000	0.9850	14.7512	98.3413	0.2906
20.0000	1.3130	20.1548	100.7743	0.0992
25.0000	1.6140	25.1136	100.4544	0.1191
30.0000	1.9410	30.5008	101.6694	0.0587
35.0000	2.2540	35.6573	101.8781	0.0657
40.0000	2.5160	39.9736	99.9341	0.1073
45.0000	2.7770	44.2734	98.3853	0.0859

جدول 2 : الدقة والتوافق لدواء PRO بوجود دواء DZP

Conc. taken µg/ml	Ave. ΔA	Conc. found µg/ml	Rec %	RSD %
5.0000	0.2560	4.9663	99.3262	1.0830
7.50000	0.3380	7.4740	99.6533	0.1617
10.0000	0.4240	10.1039	101.0398	0.2106
12.50000	0.5030	12.5198	100.1590	0.3324
15.0000	0.5870	15.0886	100.5906	0.2525
17.50000	0. 6630	17.4128	99.5017	0.1718
20.0000	0. 7490	20.0428	100.2140	0.3131

تطبيق الطريقة

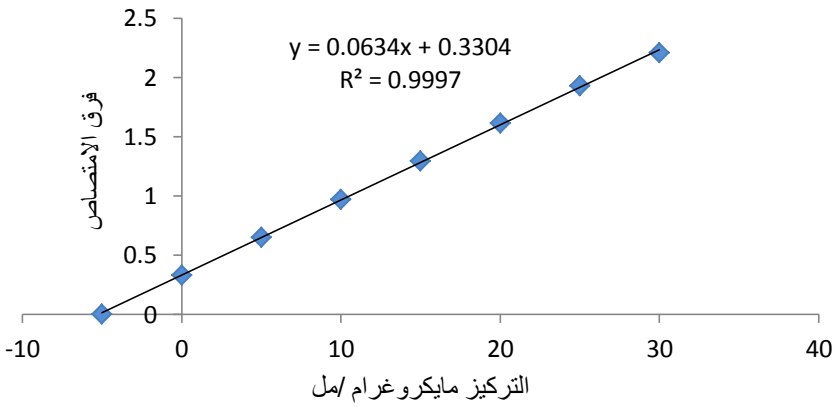
تم تطبيق الطريقة قيد الدراسة على دوائي Valipam و Becardin والمنتج من الشركة العامة لصناعة الادوية في سامراء- العراق (SDI)، اذ تم اخذ ثلاثة تراكيز مختلفة من كل دواء من ضمن تراكيز منحنيات المعايرة وهي (10،15،20) مايكروغرام /مل لدوائي DZP ، PRO وطبقت معادلة الخط المستقيم لمنحنيي المعايرة الخاصة بالمزيج لمعرفة تركيز المادتين الفعالتين في الحبة الواحدة وكما موضح في الجدول 3 والذي يمثل معدل خمس قراءات .

جدول 3 : تطبيق الطريقة لدواءي DZP و PRO

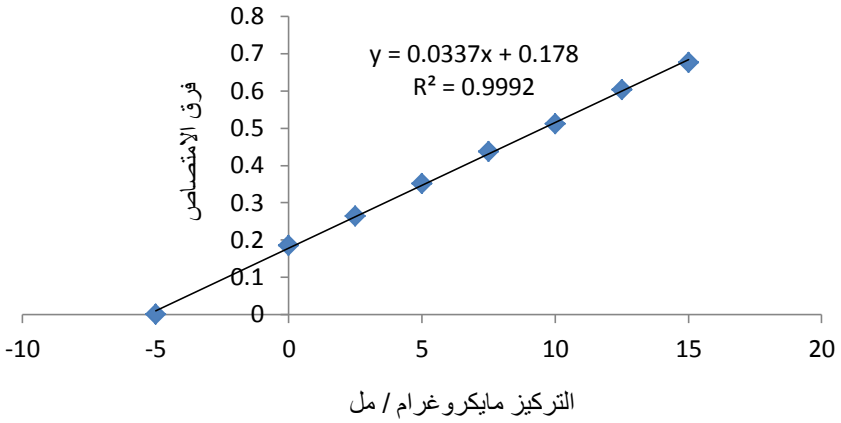
DZP				
Conc. taken µg/ml	Ave. ΔA	Conc. found µg/ml	Rec %	RSD %
10.000	0.694	9.9571	99.5710	0.3946
15.000	0.976	14.6029	97.3526	0.3158
20.000	1.285	19.6935	98.4675	0.2268
PRO				
Conc. taken µg/ml	Ave. ΔA	Conc. found µg/ml	Rec %	RSD %
10.000	0.419	9.9510	99.5100	0.6536
15.000	0.593	15.2721	101.8140	0.2666
20.000	0.751	20.1039	100.5195	0.4210

تقدير دوائي الدايازيبام والبروبرانالول بطريقة الإضافات القياسية

أخذت سبع قناني حجمية سعة 10 مل ووضع في كل منها 0.5 مل من الراشح الحاوي على 100 مايكروغرام /مل من الـــ DZP اضيفت حجوم متزايدة من المحلول القياسي ذي التركيز 100 مايكروغرام /مل لدواء DZP من (0-3) مل لسلسلة القناني وأكمل الحجم بالمذيب الى حد العلامة وتم الحصول على التراكيز (0-35) مايكروغرام /مل ورسم تركيز المحلول المضاف ضد الفرق في الامتصاص عند الطولين الموجيين 240.5 نانوميتر و280.5 نانوميتر وتم الحصول على قيمة استرجاعية مئوية مقبولة 104.1640% ومعدل انحراف نسبي RSD% يتراوح بين (0.1377-0.2481) كما في الشكل 4. وتم أخذ سبع قناني حجمية سعة 10 مل ووضع في كل منها 0.5 مل من الراشح الحاوي على 100 مايكروغرام /مل من الـ PRO وتم إضافة حجوم متزايدة (0-1.5) مل من المحلول القياسي لدواء الـــ PRO لسلسلة القناني وأكمل الحجم بالمذيب الى حد العلامة وتم الحصول على التراكيز (0-20) مايكروغرام /مل ورسم تركيز المحلول المضاف ضد الفرق في الامتصاص عند الطولين الموجيين 220.3 نانوميتر و235.0 نانوميتر وتم الحصول على قيمة استرجاعية مئوية مقبولة 103.7758% ومعدل انحراف نسبي RSD% يتراوح بين (0.0809-0.4656)% وكما في الشكل 5.



شكل 4: منحني الإضافات القياسية لدواء DZP



شكل5: منحني الإضافات القياسية لدواء PRO

تأثير السواغات

تم دراسة تأثير السواغات (Talc, Aerosol, , Starch, Lactose , Mg. Streate) المضافة للدوائين من زيادة تركيزها إلى 10 أضعاف تركيز كل من الدوائين 10 مايكروغرام /مل و 10 مايكروغرام /مل لدواء DZP وPRO على التوالي ولم يحدث أي تأثير ملموس لها على تقدير كل من الدوائين وتم الحصول على قيم استرجاعية مئوية مقبولة تتراوح مابين (97.4299-96.9357)% لدواء DZP و (99.2048-98.2874)% لدواء PRO.

الاستنتاجات

تم في هذه الدراسة تقدير المواد الفعالة لدوائي الدايازيبام وهيدروكلوريدالبروبرانالول في مستحضراتهما الصيدلانية وذلك بوساطة طريقة الاطوال الموجية المزدوجة وتم الحصول على منحني معايرة مثالي لكل من الدوائين. اذ بينت النتائج المستحصلة لقيم الانحراف القياسي النسبي والاسترجاعية المئوية وحد الكشف والحد الكمي بأن الطريقة مناسبة وذات دقة وتوافق جيدين وتمتاز بحساسية عالية ويمكن تطبيقها في مختبرات السيطرة النوعية بشكل دوري لتقدير الدوائين المذكورين.

Reference

1. Srivastava,V.(2016). Development of instrumental methods and stability studies for simultaneous estimationof imipramineand diazepam in bulk and pharmaceutical formulations,*6*(1),7-21.
2. Ali, M. S., Vijendar, C., Kumar, S. D., & Krishnaveni, J. (2016). Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of diazepam. *Journal Pharmacovigilance, 4*(3), 210.
3. Stewart, R. C. (1978). Respiratory depression with diazepam: potential complications and contraindications. *Anesthesia progress, 25*(4), 117-118.
4. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S.(2008).Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta neurologica scandinavica;118*(2):69-86.
5. Khan, S. M., Abbas, G., Rehman, N. U., Hanif, M., Adnan, S., Kanwal, F., ... & Ahmed, M. M. (2019). Method Development and Simultaneous Determination of Propranolol Hydrochloride and Isosorbide Mononitrate by Central Composite Rotatable Design. *Latin. American Journal of Pharmacy,38*(1), 39-45.
6. Al-Majed AA, Bakheit AH, Aziz HA, Alajmi FM, AlRabiah H.(2017). Propranolol. InProfiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. *Academic Press 1;42*(1): 287-338.
7. Davidson, J. R. (2006). Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us?. *The Journal of clinical psychiatry, 67*, 20-26.
8. Charlton, R. A., Neville, A. J., Jordan, S., Pierini, A., Damase-Michel, C., Klungsøyr, K., ... & Puccini, A. (2014). Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *pharmacoepidemiology and drug safety, 23*(6), 586-594.

9. Patel SA, Patel PU, Patel NJ.(2011). Development and Validation of Spectrophotometric Method For Simultaneous Estimation of Diazepam and Propranolol Hydrochloride in Combined Dosage Form. *International Research Journal of Pharmacy ,2*(8): 119-123.
10. Mohammed, S. B. D. A. K., & Alassaf, N. A. (2016). Spectrophotometric-Assisted Chemometric Method for the Simultaneous Analysis of Furosemide, Carbamazepine, Diazepam, and Carvedilol in Their Bulk and Marketed Formulation. *Journal of Natural Sciences Research, 6*(6), 48-59.
11. Mutair, A. A., Koya, P. A., & Al-Areqi, N. A. S. (2016). Spectrophotometric Determination of Diazepam in Pharmaceutical Forms by Ion-Pairing with Ferrithiocyanide Complex. *Science Journal of Analytical Chemistry, 4*(4), 52.
12. Mohammed IS, Ibrahim MK, AL-Niaimi AF.(2018) A simple and sensitive colorimetric method for the determination of Propranolol Hydrochloride in pure and pharmaceutical preparation via oxidativecoupling organic reaction. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research;10*(12):3025-3030.
13. Kasawar, G. B., & Farooqui, M. (2010). Development and validation of a stability indicating RP-HPLC method for the simultaneous determination of related substances of albuterol sulfate and ipratropium bromide in nasal solution. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 52*(1), 19-29.
14. Rani, T. G., Shankar, G. D., Kadgapathi, P., & Satyanarayana, B. (2011). Development of an RP-HPLC method for the simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and diazepam in combined dosage form. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 45*(4), 296-300.
15. Daharwal, S. J. (2013). Development and validation of UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of diazepam and propranolol in bulk drug and its formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis, 3*(1), 20-23.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

ISSN:2663-7405

www.sjpas.com

Spectrophotometric determination of Diazepam and Propranolol hydrochloride in pharmaceutical by dual wavelengths method

Qays Fawzi Dahham*, Eman Diab Ahmed
Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra , Iraq (clmerson88@gmail.com)

Article Information

Received: 10/02/2020
Accepted: 05/04/2020

Keywords:

Diazepam DZP, Propranolol PRO, Dual wavelengths.

Abstract

A new, sensitive, accurate and fast spectrophotometric method for determination of Diazepam DZP and Propranolol hydrochloride PRO drugs was developed. The method based on the calculation of the difference in absorbance at dual wavelengths. The linearity of the method was between 5-45 µg/ml for the DZP drug and 5-20 µg/ml for the PRO drug. The optioned recovery percentage Rec was (101.0398-97.5947)% for DZP and (99.3272-101.0398)% for PRO. The relative standard deviation RSD % (0.2928-0.0587)% for DZP and (0.1617-1.0830)% PRO. LOD was 0.0439 µg/ml for DZP and 0.1624 µg/ml for PRO. The LOQ was 0.1463 µg/ml DZP µg/ml PRO. and molar absorptivity was 17283.718 L/mol.cm DZP and 9672.66 L/mol.cm PRO. The method was applied to the determination of DZP and PRO in Pharmaceutical.