التقدير الطيفي لسلفاستاميد الصوديوم في مستحضر قطرات العين باستخدام الكاشف 6،2-ثنائي هيدروكسي تولوين كعامل اقتران جديد

سعد حساني سلطان

قسم الكيمياء/ كلية العلوم/ جامعة الموصل

E-mail: Saad.hasani@yahoo.com

(أُستلم 2018/ 11 /21 ؛ قُبِلَ 2019/ 1 / 22)

المخلص

تضمن البحث وصف طريقة طيفية سهلة وحساسة لتقدير سلفاستاميد الصوديوم في المحلول المائي. اعتمدت الطريقة المقترحة على ازوتة المركب الدوائي بوساطة نترت الصوديوم في الوسط الحامضي لإعطاء ملح الديازونيوم المقابل للمركب الدوائي الذي يقترب مع الكاشف 6،2-ثنائي هيدروكسي تولوين بوجود كاربونات الصوديوم لتكوين صبغة آزوية ملونة، ذائبة ومستقرة في الماء ولها أعلى امتصاص عند الطول الموجي 435 نانوميتر. كانت حدود قانون بير للطريقة المقترحة في مدى التراكيز 0.25-12.5 مايكروغرام. مللتر⁻¹، وبامتصاصية مولارية مقدارها 4.6×10^4 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹، ودلالة ساندل 0.00543 مايكروغرام. سم⁻²، وقد تراوحت قيم الخطأ النسبي بين -0.40 و +3.60 % بينما تراوحت قيم الانحراف القياسي النسبي بين ± 0.13 و ± 1.25 % اعتمادا على مستوى التركيز، وقد تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح لتقدير سلفاستاميد الصوديوم في مستحضره الصيدلاني بشكل قطرة العين.

الكلمات الدالة: سلفاستاميد صوديوم، أزوتة واقتران، 6،2-ثنائي هيدروكسي تولوين، طريقة طيفية.

Spectrophotometric Assay of Sulphacetamide Sodium in Ophthalmic Preparation Using 2,6-Dihydroxytoluene as a New Coupling Agent

Saad H. Sultan

Department of Chemistry/ College of Science/ University of Mosul

ABSTRACT

A simple and sensitive spectrophotometric method was described for the determination of sulphacetamide sodium (SAS) in aqueous solution. The proposed method depends on diazotization of drug compound using sodium nitrite in acidic medium to produce the corresponding diazonium salt which coupled with 2,6-dihydroxytoluene reagent in presence of sodium carbonate to form a colored water soluble and stable azo-dye, which has a maximum absorption at 435 nm with a molar absorptivity and Sandal's sensitivity of 4.6×10^4 l.mol⁻¹.cm⁻¹ and 0.00543 µg.cm⁻² respectively. Beer's law is valid over the concentration range 0.25-12.5 µg.ml⁻¹. The relative error is in between -0.40 and +3.60 % and the relative standard deviation from ± 0.13 to ± 1.25 % depending on the concentration level. The proposed method was applied successfully to determine sulphacetamide sodium in its pharmaceutical formulation as ophthalmic drops.

Keywords: Sulphacetamide sodium, diazotization and coupling, 2,6-dihydroxytoluene reagent, spectrophotometry.

المقدمة

تعد أدوية السلفا من أقدم المضادات الحيوية المصنعة والمستخدم في معالجة الالتهابات وتعرف أيضا بالسلفوناميدات، ويعود سبب أهميتها الى فعاليتها في معالجة الالتهابات البكتيرية ولأنها وفرت معلومات عن كيفية عمل المضادات الحيوية في معالجة هذه الالتهابات (Csaky, 1979)، وعلى الرغم من اكتشاف مضادات حيوية أخرى مثل البنسلينات إلا ان أدوية السلفا مازال تستخدم لحد الان في المجالات الطبية (Carey, 1996). ان اغلب ادوية السلفا تعمل كمضادات للأبيض للبكتيريا خلال تثبيطها للإنزيم البكتيري الذي يقوم بتحضير فيتامين حامض الفوليك من جزيئة بارا- امينو حامض البنزويك والذي يعد ضروريا لانتقال مجاميع المثل في عملية الانتاج الحيوي للمثيونين والقواعد النيتروجينية داخل البكتيريا، وعند تناول ادوية السلفا فإنها تقوض داخل الجسم وتحول الى مركب السلفانيلاميد الذي يرتبط بالإنزيم البكتيري وبذلك يمنع تكوين حامض الفوليك وبالتالي يؤدي الى موت البكتيريا (Jacqueline and Melvin, 1990; Robert *et al.*, 2001; Suchoki, 2004). ولوحظ ان جسم الانسان لا يتأثر بفعل ادوية السلفا وذلك لان الجسم لا يصنع حامض الفوليك بل يحصل عليه من الغذاء الذي يتناوله وخاصة الخضراوات الورقية (Rang and Dale, 1987).

ينتمي السلفاستاميد الى عائلة أدوية السلفا وعادة يوجد بشكل ملح الصوديوم ويدعى بـ (Soluble sulphacetamide) والاسم النظامي له: Acetamide, N-[(4-aminophenyl)sulfonyl]-, monosodium salt, monohydrate (Alfonso, 1995) أما الأسماء التجارية له فهي: AK-Sulf, Albucid, Bleph-10, Cetamide, Sodium Sulamyd, Sulf-10, Sulten-10 (Budavary, 2001). والتركيب الكيميائي له:

وهو عبارة عن مسحوق بلوري أبيض عديم الرائحة ينصهر عند درجة حرارة 257 °م، ويذوب جدا في الماء وقليل في الكحول والأسيتون وعمليا غير ذائب في الأثير والكلوروفورم (British Pharmacopoeia, 2013).

قدّر سلفاستاميد الصوديوم باستخدام طرائق تحليلية مختلفة منها طرائق تسحيحية (Asahi *et al.*, 1991) أو طرائق طيفية (Othman and Kadder, 2006; AL-Nuri, and Al-Obaydi, 2009; Al-Uzari and Fadil, 2017; Ahmed *et al.*, 2017; Alsaffar, 2017; Chaluvaraju *et al.*, 2010) أو بتقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء (El-Raqehy *et al.*, 2017) أو بطرائق كهربائية (Yadav *et al.*, 2014).

نظرا للأهمية الطبية لمركب السلفاسيتاميد الدوائي وبساطة الطرائق الطيفية في تقدير المركبات لذلك كان الهدف من البحث هو تطوير طريقة طيفية سهلة وسريعة لتقدير السلفاسيتاميد في المحلول المائي باستخدام تفاعلات الأزوتة والاقتزان ذات الحساسية العالية وباستخدام كاشف اقتزان جديد هو 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين والذي لم يستخدم سابقا حسب معلوماتنا بوصفه كاشفا للأقتزان، ثم تطبيق الطريقة المقترحة على مستحضره الصيدلاني بشكل قطرة العين واختبار مدى كفاءة الطريقة المقترحة باستخدام طريقة الإضافة القياسية.

الجزء العملي

الأجهزة المستخدمة:

تمت القياسات الطيفية باستخدام جهاز المطياف الضوئي ذي الشعاع المزدوج من نوع CECIL CE 7200 باستخدام خلايا من البلاستيك ذات مسار ضوئي مقداره 1 سم، وتم قياس الدالة الحامضية للمحاليل باستخدام جهاز قياس الدالة الحامضية من نوع TRANS BP3001، واستخدام ميزان حساس من نوع KERN لإجراء عمليات الوزن.

المواد الكيميائية المستخدمة:

كانت جميع المواد الكيميائية والكواشف التحليلية المستخدمة على درجة عالية من النقاوة.

محلول سلفاسيتاميد الصوديوم SAS (50 مايكروغرام . مللتر⁻¹):

حضّر هذا المحلول بإذابة 0.0100 غرام من سلفاسيتاميد الصوديوم النقي (شركة أدوية سامراء SDI) في كمية كافية من الماء المقطر، ثم أكمل الحجم إلى 200 مللتر بالماء المقطر باستخدام قنينة حجمية وتم حفظ المحلول في قنينة معتمدة.

محلول حامض الهيدروكلوريك المخفف (1 عياري):

يحضّر هذا المحلول بتخفيف 8.6 مللتر من الحامض المركز (Thomas Baker) بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مللتر ويكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر.

محلول نترت الصوديوم (1 % وزن / حجم):

يحضّر هذا المحلول بإذابة غرام واحد من ملح نترت الصوديوم (BDH) بكمية كافية من الماء المقطر إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مللتر .

محلول حامض السلفاميك (3 % وزن / حجم):

حضّر هذا المحلول بإذابة 3.0000 غرام من حامض السلفاميك (BDH) بالماء المقطر باستخدام قنينة حجمية سعة 100 مللتر .

محلول الكاشف 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين (2،6-DHT) (0.1 % وزن / حجم) :

حضّر هذا المحلول بإذابة 0.1000 غرام من الكاشف 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين (Fluka) في كمية كافية من الماء المقطر مع التحريك ، ثم يكمل الحجم إلى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مللتر ويحفظ في قنينة معتمدة في الثلاجة ويكون مستقرًا لمدة عشرة أيام.

محلول كاربونات الصوديوم (1 مولاري):

يحضّر هذا المحلول بإذابة 10.6000 غرام من كاربونات الصوديوم (Sigma) في 100 مللتر من الماء المقطر باستخدام قنينة حجمية.

محاليل مواد السواغ (10 مايكروغرام . مللتر⁻¹):

تحضّر هذه المحاليل بإذابة 0.0100 غرام من المواد المضافة في 100 مللتر من الماء المقطر باستخدام قنينة حجمية، ثم يؤخذ 10 مللتر من هذا المحلول ويخفف بالماء المقطر باستخدام قنينة حجمية سعة 100 مللتر .

محلول المستحضرات الدوائية لقطرة العين Apisulfa-20 (50 مايكروغرام . مللتر⁻¹):

حضّر هذا المحلول وذلك بمزج محتويات ثلاث عبوات من قطرة العين (Apisulf-20) من إنتاج شركة عمّان للصناعات الدوائية/ الأردن (1 مللتر من محلول القطرة يحتوي على 200 مليغرام من سلفاسيتاميد الصوديوم) وأخذ 1 مللتر من المحلول الناتج من عملية المزج وخفف الى حجم 100 مللتر بالماء المقطر باستخدام قنينة حجمية، ثم أخذ 2.5 مللتر من المحلول الأخير وخفف بالماء المقطر الى حجم 100 مللتر باستخدام قنينة حجمية.

النتائج والمناقشة

تمت دراسة تأثير مختلف الظروف المؤثرة على امتصاص الصبغة المتكونة وذلك باستخدام 1.0 مللتر من محلول سلفاسيتاميد الصوديوم (50 مايكروغرام. مللتر⁻¹) في حجم نهائي 20 مللتر.

المبدأ العام للطريقة

تعتمد الطريقة المقترحة على أزوتة المركب الدوائي سلفاسيتاميد الصوديوم بواسطة نترتيت الصوديوم في وسط حامضي لتكوين ملح الدايازونيوم الذي يقترن مع الكاشف 6،2-ثنائي هيدروكسي تولوين ليعطي صبغة الأزو ذات اللون الأصفر وكما هو موضح في المعادلات الآتية:

تأثير نوعية وكمية الحامض المستخدم في عملية الأزوتة

إن من متطلبات عملية الأزوتة هو وجود حامض لتكوين ملح الدايازونيوم حيث تمت دراسة تأثير إضافة نوعيات وكميات مختلفة من الحوامض، النتائج في (الجدول 1) تبين أن إضافة 1.0 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 عياري أعطى أفضل امتصاص للصبغة الأزوية المتكونة لذا تم اختياره في التجارب اللاحقة.

الجدول 1: تأثير نوعية وكمية الحامض في تفاعل الأزوتة

Acid used, (1N) soln.	Absorbance / mL of acid added					
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
HCl	0.388	0.417	0.428	0.425	0.422	0.418
HNO ₃		0.419	0.425	0.420	0.410	0.391
H ₃ PO ₄		0.421	0.417	0.415	0.405	0.407
CH ₃ COOH		0.413	0.418	0.422	0.420	0.415

تأثير كمية نترتيت الصوديوم والزمن

تمت دراسة تأثير كمية نترتيت الصوديوم اللازمة في عملية أزوتة سلفاسيتاميد الصوديوم مع الزمن و (الجدول 2) يوضح أن إضافة 0.3 مللتر من محلول 1% نترتيت الصوديوم وبزمن ثلاث دقائق كان كافياً لإعطاء أعلى امتصاص للصبغة الأزوية المتكونة لذلك فقد تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

الجدول 2: تأثير كمية نترت الصوديوم والزمن في تفاعل الأزوتة

mL of NaNO ₂ , (1%) soln.	Absorbance / Standing time(min.)				
	1	3	5	7	10
0.1	0.420	0.423	0.424	0.441	0.443
0.2	0.424	0.430	0.441	0.427	0.427
0.3	0.438	0.439	0.437	0.430	0.431
0.4	0.437	0.432	0.430	0.429	0.425
0.5	0.421	0.430	0.435	0.421	0.416

تأثير كمية حامض السلفاميك والزمن

إن كمية حامض النتروز المتبقية بعد عملية الأزوتة غير مرغوب بها إذ تعمل على نترزة عامل الاقتران مما يقلل من فعاليته تجاه عملية الاقتران (Clayden, 2001)، بالإضافة إلى أنها تعمل على زيادة امتصاص المحلول الصوري حيث أن غالبية مركبات النايتروزو صفراء اللون (Baum and Scaife, 1980)، لذلك تم استخدام حامض السلفاميك في إزالة المتبقي من حامض النتروز وذلك من خلال اختزاله إلى غاز النيتروجين الخامل (Brown *et al.*, 1981) وكما هو موضح في المعادلة الآتية:

النتائج المثبتة في (الجدول 3) تبين أن استخدام 0.3 مللتر من محلول 3 % حامض السلفاميك مع زمن تحريك مقداره خمس دقائق يكون كافياً لإعطاء أعلى امتصاص للصبغة الأزوية المتكونة مع قيمة امتصاص قليلة للمحلول الصوري لذلك تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

الجدول 3: تأثير حامض السلفاميك والزمن على الامتصاص

mL of (3%) sulphamic acid, soln.	Variable	Absorbance / Standing time (min)				
		1	3	5	7	10
0.1	S	0.416	0.464	0.438	0.322	0.300
	B	0.485	0.473	0.328	0.295	0.289
0.2	S	0.397	0.438	0.432	0.423	0.423
	B	0.027	0.028	0.023	0.022	0.024
0.3	S	0.429	0.442	0.451	0.449	0.445
	B	0.023	0.022	0.021	0.020	0.014
0.4	S	0.416	0.423	0.433	0.435	0.433
	B	0.028	0.017	0.019	0.017	0.016
0.5	S	0.418	0.437	0.430	0.429	0.428
	B	0.026	0.015	0.015	0.017	0.013

S = Sample , B = Blank

تأثير كمية عامل الاقتران 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين

تمت دراسة تأثير كمية عامل الاقتران على امتصاص الصبغة الأزوية المتكونة، (الجدول 4) يبين أن إضافة 0.5 مللتر من محلول 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين بتركيز 0.1 % قد أعطى أعلى امتصاص للصبغة المتكونة مع أفضل قيمة لمعامل التقدير (R^2) لذلك فقد تم اختياره للتجارب اللاحقة.

الجدول 4: تأثير كمية عامل الاقتران على الامتصاص

mL of 2,6-DHT(0.1%) soln.	Absorbance / μg of SAS								R^2
	25	50	75	100	125	150	175	200	
0.1	0.116	0.312	0.516	0.729	0.885	1.118	1.470	1.580	0.9920
0.25	0.241	0.445	0.643	0.860	1.050	1.266	1.496	1.612	0.9977
0.5	0.242	0.442	0.668	0.864	1.078	1.270	1.502	1.628	0.9979
1	0.248	0.451	0.663	0.868	1.084	1.274	1.45	1.598	0.9974
1.5	0.256	0.462	0.665	0.895	1.095	1.282	1.482	1.596	0.9959

تأثير نوعية وكمية القاعدة

بيّنت التجارب التمهيدية للتفاعل أن الصبغة الأزوية تتكون في الوسط القاعدي. لذلك تمت دراسة تأثير نوعية وكمية محاليل قاعدية قوية وضعيفة مختلفة على امتصاص الصبغة المتكونة والنتائج في (الجدول 5) تبين أن استخدام 1.5 مللتر من كاربونات الصوديوم (pH=9.43) قد أعطى أفضل امتصاص للصبغة الأزوية المتكونة لذلك فقد تم اعتماده في التجارب اللاحقة.

الجدول 5: تأثير نوعية وكمية القواعد على الامتصاص

Base used (1M)	Absorbance / mL of base added					λ_{max} (nm) range	pH range
	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0		
NaOH	0.191	0.452	0.432	0.363	0.323	431-438	2.31-12.71
KOH	0.199	0.436	0.420	0.351	0.315	435-437	2.37-12.89
Na ₂ CO ₃	0.472	0.499	0.498	0.495	0.490	434-436	7.06-10.17
NaHCO ₃	0.271	0.453	0.485	0.495	0.489	407-436	5.27-9.18

تأثير إضافة المواد الفعالة سطحياً

تمت دراسة تأثير إضافة 3 مللتر من ثلاثة أنواع مختلفة من المواد الفعالة سطحياً (المتعادلة مثل Triton x-100 وسالبة مثل SDS وموجبة مثل CPC) إلى محيط التفاعل وبتسلسلات مختلفة على امتصاص الصبغة المتكونة، وقد دلت النتائج المستحصلة أن استخدام عوامل الشد السطحي أدى إلى تقليل الامتصاصية لذلك فقد تم استبعادها في التجارب اللاحقة.

زمن استقراره الصبغة المتكونة

تمت دراسة استقراره الصبغة المتكونة عند درجة حرارة المختبر ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) وذلك بقياس الامتصاص مقابل المحلول الصوري لفترات زمنية مختلفة ولثلاثة تراكيز مختلفة والنتائج في (الجدول 6) توضح أن الصبغة تتكون بعد إضافة مواد التفاعل مباشرة وتبقى مستقرة لمدة ساعتين على الأقل.

الجدول 6: زمن استقرارية الصبغة المتكونة

Time (min .)	Absorbance/ μg of SAS		
	25	50	200
After dilution	0.265	0.499	1.886
5	0.265	0.503	1.885
10	0.265	0.503	1.885
15	0.266	0.503	1.884
20	0.266	0.503	1.883
25	0.267	0.502	1.883
30	0.268	0.503	1.880
35	0.269	0.503	1.878
40	0.270	0.503	1.877
45	0.271	0.503	1.875
50	0.272	0.502	1.875
55	0.270	0.502	1.874
60 (1hr.)	0.269	0.502	1.873
2 hr.	0.267	0.501	1.860

طيف الامتصاص النهائي

عند مفاعلة المركب الدوائي سلفاسيتاميد الصوديوم مع نترتيت الصوديوم في الوسط الحامضي يتكون ملح الدايازونيوم الذي يقترب مع الكاشف 6،2- ثنائي هيدروكسي تولوين في الوسط القاعدي لتكوين صبغة صفراء مستقرة وذائبة في الماء تعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 435 نانومتر مقارنة مع المحلول الصوري الذي يظهر امتصاصاً قليلاً عند نفس الطول الموجي. والشكل (1) يبين طيف الامتصاص النهائي للصبغة المتكونة مقابل المحلول الصوري وطيف امتصاص الصبغة مقابل الماء المقطر وطيف امتصاص المحلول الصوري مقابل الماء المقطر.

الشكل 1: طيف الامتصاص لـ 50 مايكروغرام / 20 مللتر من سلفاسيتاميد الصوديوم مقاساً (A) مقابل الماء المقطر (B) مقابل المحلول الصوري (C) المحلول الصوري مقابل الماء المقطر

طريقة العمل المعتمدة والمنحنى القياسي

يتم تحضير المنحنى القياسي لطريقة العمل بعد تثبيت الظروف المثلى عملياً لتقدير سلفاسيتاميد الصوديوم وكما يلي:

تضاف حجوم متزايدة من محلول سلفاسيتاميد الصوديوم بحيث تحتوي على (2-300) مايكروغرام إلى سلسلة من القناني الحجمية سعة 20 مللتر ثم يضاف 1.0 مللتر من محلول حامض الهيدروكلوريك 1 عياري و 0.3 مللتر من محلول نترتيت الصوديوم 1% وتترك المحاليل لمدة ثلاثة دقائق مع الرج بين فترة وأخرى، بعد ذلك يضاف 0.3 مللتر من محلول حامض السلفاميك 3% مع ترك المحاليل لمدة خمس دقائق مع التحريك للتخلص من الفائض من نترتيت الصوديوم، بعد ذلك يضاف 0.5 مللتر من محلول الكاشف 2،6-ثنائي هيدروكسي تولوين 0.1% يتبعه إضافة 1.5 مللتر من محلول كاربونات الصوديوم 1.0 مولاري ثم تكمل الحجوم بالماء المقطر إلى حد العلامة ويقاس الامتصاص للمحاليل مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 435 نانوميتر، والمنحنى القياسي الموضح في الشكل (2) يكون موافقاً لقانون بير في مدى التراكيز 5 - 250 مايكروغرام/20 مللتر (0.25-12.5 مايكروغرام. مللتر⁻¹)، وأن هنالك انحرافاً سلبياً عند التراكيز الأعلى من 250 مايكروغرام/20 مللتر وبلغت قيمة الامتصاصية المولارية للصبغة الناتجة 4.6×10^4 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹، أما قيمة دلالة ساندل فقد بلغت 0.00543 مايكروغرام . سم⁻².

الشكل 2: المنحنى القياسي لتقدير سلفاسيتاميد الصوديوم المعامل وفق الطريقة المقترحة

وقد تم حساب قيمة حد الكشف (LOD) وقيمة حد التقدير الكمي (LOQ) (Valcarcel, 2000) للطريقة المقترحة وذلك بقياس الامتصاص لعشرة محاليل صورية مقابل الماء المقطر عند الطول الموجي 435 نانوميتر وحسب طريقة العمل المثلى، حيث بلغت قيمة حد الكشف 0.03627 مايكروغرام/ مللتر وقيمة حد التقدير الكمي 0.12093 مايكروغرام/مللتر.

طبيعة الصبغة المتكوّنة

لغرض معرفة نسبة ارتباط ملح الدايازونيوم المقابل لسلفاسيتاميد الصوديوم المختزل مع كاشف 2،6-ثنائي هيدروكسي تولوين فقد تم تطبيق طريقة التغيرات المستمرة (طريقة جوب) وكما في الشكل (3).

الشكل 3: منحنى طريقة جوب لصبغة الآزو الناتجة من اقتران سلفاسيتاميد الصوديوم المؤزوت مع كاشف 6،2 - ثنائي هيدروكسي تولوين

إن الشكل (3) يوضح ان نسبة ارتباط سلفاسيتاميد الصوديوم المؤزوت مع الكاشف 6،2 - ثنائي هيدروكسي تولوين كانت 1:1، عليه تكون الصيغة المقترحة للصبغة المتكونة كما يأتي :

تأثير المتداخلات

تمت دراسة تأثير بعض المركبات والتي يمكن أن تضاف عند تصنيع المستحضر الدوائي لسلفاسيتاميد الصوديوم بشكل قطرة العين بوصفها مواد حافظة مثل ثايوكبريتات الصوديوم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) وكلوريد البنزالكونيوم أو بصفتها مركبات دوائية مثل خلات البريدنيزولون، إذ تمت إضافة محاليل هذه المركبات بكميات مختلفة إلى 50 مايكروغرام من سلفاسيتاميد الصوديوم تحت ظروف الطريقة المعتمدة والنتائج في (الجدول 7) تبين عدم وجود تداخل ملحوظ لهذه المركبات في تقدير المركب الدوائي قيد الدراسة، أي إمكانية تقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في مستحضراته الدوائية بوجود هذه المركبات باستخدام الطريقة المقترحة.

الجدول 7: تأثير المضافات على تقدير سلفاسيتاميد الصوديوم حسب الطريقة المقترحة

Additives	Recovery (%) of 50 µg SAS / µg of foreign compound added			
	2.5	5.0	7.5	10.0
Benzalconium chloride	99.0	99.2	98.8	99.2
Sodium thiosulfate	98.8	98.6	97.6	99.6
Prednisolone acetate	96.6	97.4	96.6	97.0

الجزء التطبيقي

تم تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في المستحضر الصيدلاني المتوفر في الأسواق المحلية على شكل قطرة عين، وذلك بأخذ ثلاثة تراكيز مختلفة (25 و 50 و 200) مايكروغرام من سلفاسيتاميد الصوديوم ثم تطبق خطوات العمل حسب الطريقة المعتمدة في الظروف المثلى، وتم حساب نسبة الاسترجاع والنتائج في (الجدول 8) تؤكد الحصول على قيم استرجاعية جيدة للسلفاسيتاميد الصوديوم في المستحضر الصيدلاني قطرة العين نوع Apisulfa-20.

الجدول 8: إيجاد النسبة المئوية للاسترجاع لتقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في قطرة العين

Pharmaceutical preparation	Amount taken, µg	Amount measured, µg	Recovery*, %
Apisulfa-20 Steril Eye Drops (20%) Amman pharmaceutical Industries Co. Ltd (Jordan)	25	25.1	100.4
	50	49.1	98.2
	200	193.6	96.8

*Average of five determinations

كفاءة الطريقة المقترحة

لغرض إثبات كفاءة الطريقة المقترحة ونجاحها في تقدير سلفاسيتاميد الصوديوم وخلوها من تداخلات المواد المضافة في المستحضر الصيدلاني فقد طبقت طريقة الإضافة القياسية على تركيزين مختلفين من المستحضر الصيدلاني وذلك لعدم توفر مستلزمات الطريقة القياسية المعتمدة لتقدير السلفاسيتاميد (والتي تتضمن التسحيح المجاهدي للسلفاسيتاميد مع محلول نترتير الصوديوم) وتشير النتائج المبينة في الشكل (4) و(الجدول 9) أن طريقة الإضافة القياسية متفقة بشكل جيد مع الطريقة المقترحة مما يدل على أن الطريقة ذات انتقائية جيدة.

الشكل 4: منحنيات الإضافة القياسية لتقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في المستحضر الصيدلاني

للتراكيز ▲ : 25 مايكروغرام/20 مللتر ، ● : 100 مايكروغرام/20 مللتر

الجدول 9: نتائج استرجاعية سلفاسيتاميد الصوديوم في المستحضر الصيدلاني بالطريقة المقترحة والإضافة القياسية

Pharmaceutical preparation	Amount taken, µg	Recovery*, %	
		Present method	Standard addition method
Apisulfa-20 Steril Eye Drops (20%) Amman pharmaceutical Industries Co. Ltd (Jordan)	25	100.4	100.8
	100	99.8	99.6

مقارنة الطريقة الحالية

لغرض معرفة مميزات الطريقة الحالية فقد تمت مقارنة قيم بعض المتغيرات التحليلية لها مع متغيرات طريقة طيفية أخرى وكما هو مبين في (الجدول 10).

الجدول 10: مقارنة بعض المتغيرات التحليلية للطريقة المقترحة مع طريقة طيفية أخرى

Analytical parameter	Present method	Literature method*
Reagent	2,6- DHT	-Dihydroxybenzophenone6,2
pH	9.43	basic
Temperature (C°)	R.T	R.T
Development time (min.)	After dilution	After dilution
$\lambda_{\max}$ (nm)	435	497.5
's law range ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)Beer	0.25 – 12.5	25–1
Molar absorptivity ($\text{l} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	4.6×10^4	2.2×10^4
Stability of the color (hr.)	2	1
Color of the dye	Yellow	Orange
Nature of the dye	1 : 1	1 : 1
Application of the method	Eye drop	Eye drop

*Al-Safar, 2017

النتائج في (الجدول 10) تبين أن الطريقة المقترحة الحالية تمتلك حساسية أعلى مقارنة مع الطريقة المنشورة، كما أن الصبغة المتكونة ذات استقرارية أكبر (ساعتين على الأقل) مما يتيح وقت كافي لإجراء عدة قياسات.

الاستنتاجات

تم اقتراح طريقة طيفية سهلة وسريعة ودقيقة لتقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في المحلول المائي بالاعتماد على أزوت المركب الدوائي قيد الدراسة بواسطة نترت الصوديوم في الوسط الحامضي ثم إقرانه مع الكاشف 2,6-ثنائي هيدروكسي تولوين في الوسط القاعدي لتكوين صبغة صفراء ذائبة في الماء ومستقرة وتعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 435 نانوميتر. وتم تقييم الطريقة المقترحة باستخدام طريقة الإضافة القياسية وقد دلت النتائج على صلاحية تطبيق هذه الطريقة في تقدير سلفاسيتاميد الصوديوم في المستحضر الدوائي قطرة العين (20-Apisulfa).

المصادر

- Ahmed, S.; Anwar, N.; Sheraz, M.A.; Ahmad, I. (2017). Validation of a stability-indicating spectrophotometric method for the determination of sulphacetamide sodium in pure form and ophthalmic preparations. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, **9**(2),126-134.
- Alfonso, R.G. (1995). "Remington: The Science and Practice of Pharmacy". 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, pp.1272.
- Al-Nuri, I.J.; Al-Obaydi, I.A. (2009). Direct determination of sulfacetamide sodium by derivative uv spectrophotometry. *J. Raf. Sci.*, **20**(4), 17-26.
- Al-Sabha, T.N.; Hasan, M.A.; Ibrahim, H.A. (2014). Spectrophotometric assay of some nitrogen containing drugs in pharmaceutical formulation using p-chloranilic acid reagent. *J. Advan. Chem.* **9**(1), 1798-1809.
- AlSaffar, R.S. (2017). Development of spectrophotometric methods for determination of amoxicillin and sulphacetamide sodium -applications to pharmaceutical preparations. Ph.D. Thesis of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq, pp.1-153.

- Al-Uzari, W.A.; Fadil, G. (2017). Spectrophotometric determination of sulfacetamide sodium in pharmaceutical preparation using 8-hydroxy-7-iodoquinoline-5-sulfonic acid as chromogenic reagent. *Asian J. Chem.*, **29**(4), 782-786.
- Asahi, Y; Tanaka, M.; Sugimoto, M. (1991). Titration of sulfa drugs with perchloric acid in non aqueous solution. *Bunseki Kagaku*, **40**(12), 889-893.
- Baum, S. ; Scaife, C. (1980). "Chemistry a Life Science Approach". 2nd ed., Macmillan Publishing Co. Inc., New York. 477 p.
- British Pharmacopoeia, (2013). On CD-ROM, "System Simulation Ltd". The Stationary Office, London.
- Brown, R.M.; Fry, R.; Moyers, J.L.; Nothway, S.J.; Denton, N.B.; Welson, G.S. (1981). Interference by volatile nitrogen oxides and transition-metal catalysis in the pre-concentration of arsenic and selenium as hydrides. *Anal. Chem.*, **53**, 1560-1566.
- Budavari, S. (2001). "The Merck Index". 13th ed., Merk and Co., NJ, 8986 p.
- Carey, F.A. (1996) . " Organic Chemistry". 5th ed. The McGraw-Hill Company, New York. pp. 935-936.
- Chaluvaraju, K.C.; Bhat, K.I.; Zaranappa, (2010). Quantitative spectrophotometric determination of sulphacetamid sodium in bulk and in pharmaceutical dosage form. *J. Pharm. Res.*, **3**(1), 47-48.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wathers, P. (2001). "Organic Chemistry". 2nd ed. Oxford University Press, London. 477 p.
- Csaky, T.Z. (1979). "Cutting's Handbook of Pharmacology, The Actions and Uses of Drugs". 6th ed., Appleton-Century-Criffs, New York. 1 p.
- El-Raqehy, N.A.; Hegazy, M.A.; Abd El Hamid, G.; Tawfik, S.A. (2017). Validated chromatographic methods for the simultaneous determination of sulphacetamide sodium and prednisolone acetate in their ophthalmic suspension. *J. Chromatogr. Sci.* **55**(10), 1000-1005.
- Jacqueline, I.K.; Melvin, W. (1990). "Chemistry: General, Oranig, Biological". 2nd ed., The McGraw-Hill, Inc., New York. 690 p.
- Othman, N.S.; Kadder, R.M. (2006). Application of trifluoperazine hydrochloride as a chromogenic reagent for spectrophotometric determination of sulphacetamide sodium-application to ophthalmic preparations. *Raf. J. Sci.*, **17**(4), 92-103.
- Rang, H.P.; Dale, M.M. (1987). "Pharmacology". Longman Group Ltd., London, pp.629-630.
- Robert, L.C.; Katherine, J.D.; Joseph, J.T. (2001). "Principles and Applications of Inorganic, Organic and Biological Chemistry". 2nd ed., WCB/McGraw- Hill Company, New York. 480 p.
- Suchoki, J. (2004). "Conceptual Chemistry". Benjamin Cummings, New York. pp. 443-444.
- Valcarcel, M. (2000). "Principles of Analytical Chemistry". Springer Verlag, Berlin, pp. 67-68.
- Yadav, S.K.; Choubey, P.K.; Aqrawal, B.A.; Goyal, R.N. (2014). Carbon nanotube embedded poly 1,5-diaminonaphthalene modified pyrolytic graphite sensor for the determination of sulfacetamide in pharmaceutical formulations. *Talanta.*, **118**, 96-103.