



## Spectrophotometric Determination of Cinnarizine and Domperidone Maleate in Pharmaceutical Preparations by Ion Pair Complex Formation with Rose Bengal Dye

Abdussamed M. A. Saeed<sup>1</sup>

Elham S. Salih<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Branch of Basic Science / College of Agriculture and Forestry / University of Mosul, Iraq. Email: [abdmas74@hotmail.com](mailto:abdmas74@hotmail.com)

<sup>2</sup> Department of Chemistry / College of Education for Pure Science / University of Mosul, Iraq.

[Elham.salih@gmail.com](mailto:Elham.salih@gmail.com)

DOI: [10.33899/edusj.2019.162955](https://doi.org/10.33899/edusj.2019.162955)

Received  
17 / 02 / 2019

Accepted  
12 / 03 / 2019

### Abstract

A simple, rapid and sensitive spectrophotometric method has been developed for the determination of cinnarizine (CIN) and domperidone maleate (DOM) in bulk and pharmaceutical formulations. The method is based on the formation of ion-pair complexes between the studied drugs and rose Bengal dye in buffer solution (pH5). The complexes give maximum absorbance at 571 nm. The method obeys Beer's law in the range of 0.5-34 and 0.5-36  $\mu\text{g ml}^{-1}$  with molar absorptivity of  $2.55 \times 10^4$  and  $2.42 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  for CIN and DOM respectively. The method has been successfully applied for the determination of studied drugs on pharmaceutical dosages with no interferences. The results have been compared with official method and standard procedure with a good agreement.

**Keywords:** Spectrophotometric determination, Cinnarizine, Domperidone maleate, Ion association complex, Rose bengal dye.

## التقدير الطيفي المباشر للسيناريزين وماليت الدومبيريدون في المستحضرات الصيدلانية بتكوين معقد المزدوج الأيوني مع صبغة الروز بنكال

عبد الصمد محمد علي سعيد<sup>1</sup> إلهام سعد الله صالح<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>شعبة العلوم الأساسية / كلية الزراعة والغابات / جامعة الموصل  
Email: [abdm74@uomosul.edu.iq](mailto:abdm74@uomosul.edu.iq)  
<sup>2</sup>قسم الكيمياء / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة الموصل  
[Elham.salih@gmail.com](mailto:Elham.salih@gmail.com)

DOI: [10.33899/edusj.2019.162955](https://doi.org/10.33899/edusj.2019.162955)

القبول

2019 / 03 / 12

الاستلام

2019 / 02 / 17

### الخلاصة

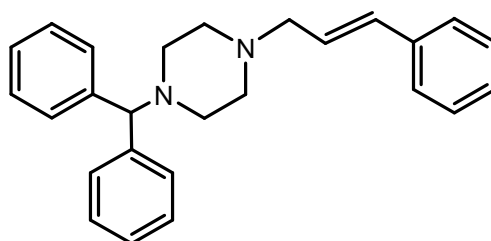
تم تطوير طريقة طيفية مباشرة بيسيرة وسريعة وحساسة لتقدير السيناريزين وماليت الدومبيريدون بشكلهما النقي وفي المستحضرات الصيدلانية. اعتمدت الطريقة على تكوين معقدي المزدوج الأيوني بين المركبين الدوائيين وصبغة الروز بنكال في وسط محلول منظم (pH5). أعطيا المعقدين أقصى امتصاص عند طول موجي 571 نانوميتر. اتبعت الطريقة قانون بير ضمن مدى التراكيز 0.5-34 و0.5-36 مايكروغرام/مللتر بامتصاصية مولارية قدرها  $410 \times 2.55$  و  $410 \times 2.42$  لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> لكل من السيناريزين وماليت الدومبيريدون على التوالي. طبقت الطريقة بنجاح في تقدير المركبين الدوائيين في مستحضراتهما الصيدلانية بدون تداخل. النتائج كانت متفقة مع الطريقة القياسية المعتمدة وطريقة الإضافة القياسية.

**الكلمات المفتاحية:** تقدير طيفي وسيناريزين وماليت الدومبيريدون ومعقد المزدوج الأيوني وصبغة الروز بنكال

### المقدمة

#### السيناريزين Cinnarizine

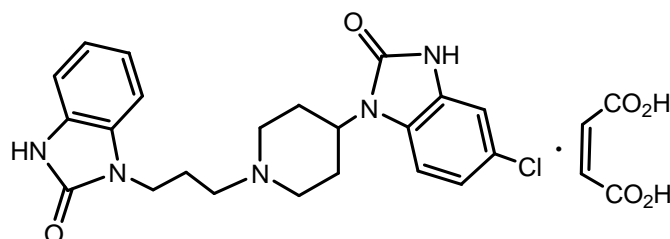
يُعد السيناريزين من مضادات الهستامين (H<sub>1</sub>)، له فعالية في علاج الغثيان والقيء ودوار الحركة الناجم عن خلل في الأوعية الدهليزية للأذن الوسطى والمسؤولة عن التوازن [1]، ويستعمل كذلك لعلاج حالات الغثيان والقيء خاصة تلك المرتبطة بدوار البحر وما بعد العمليات الجراحية [2]، يمتلك السيناريزين التركيب الكيميائي الآتي [3]:



Cinnarizine (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>)  
(E)-1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl)piperazine  
Molar mass = 368.5 g/mol

### ماليت الدومبيريدون Domperidone maleate

الدومبيريدون دواء مضاد لمستقبلات الدوبامين يشبه الميتوكلوبراميد، إلا أنه لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي، ويُعد علاجاً أولياً مضاداً للقيء [2]، خاصة الناتج من تعاطي الأدوية لذلك يوصف لعلاج القيء المرتبط بمنع الحمل الهرموني في حالات الطوارئ [1]. يمتلك الدومبيريدون التركيب الكيميائي الآتي [3]:



Domperidone maleate (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)

5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrogen (Z)-butenedioate.

Molar mass = 542.0 g/mol

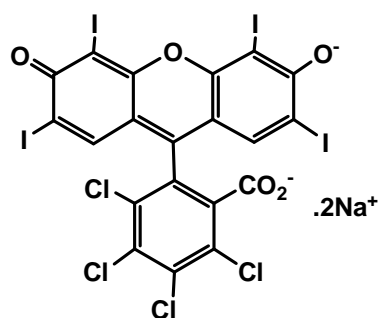
وُصفت طرائق مختلفة لتقدير المركبين الدوائيين قيد الدراسة، وفيما يأتي مراجعة مختصرة لبعض هذه الطرائق.

اقترحت طرائق طيفية لتقدير السيناريزين بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية من خلال تكوينه إما معقدي الشحنة المنقلة مع الكاشف ثنائي بكريل أمين و 6,2-ثنائي نيتروفينول [4] أو معقدات المزدوج الأيوني مع صبغتي الثايمول الأزرق والكريسول الأحمر واستخلاصهما بالكلوروفورم [5] أو مع صبغة الايوسين Y وتقدير العقار طيفياً وفلورومترياً [6]. كما قُدر فلورومترياً في وسط الميثانول وحامض الكبريتيك [7]. واستعملت تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء الطور العكوس (Rp-HPLC) في الفصل والتقدير الآني للسيناريزين وعدد من المركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية [8,9] وفي عينات بيولوجية [10] وبيئية [11]، فضلاً عن تقديره آنيّاً مع الدومبيريدون بتقنية الهجرة الكهربائية بالأنبوبة الشعرية [12].

نشرت طرائق طيفية حساسة لتقدير الدومبيريدون في مستحضراته الصيدلانية تضمنت إما تكوين معقدي المزدوج الأيوني مع صبغتي البروموثايمول الأزرق والبروموفينول الأزرق واستخلاصهما بالكلوروفورم [13] أو معقدي الشحنة المنقلة، مع الكاشف 3,2-ثنائي كلورو-6,5-ثنائي سيانو-4,1-بنزوكوينون (DDQ) في الأسيتونتريل، ومع اليود في الكلوروفورم [14] فضلاً عن التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية [15]. كما قُدر الدومبيريدون بتقانات RP-HPLC [16] وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة-قياس كثافة الطيف (TLC-) Spectrodensitometry [17] وفولتامترية النبضي المشتق (Differential pulse voltametry) [18].

### صبغة الروز بنكال Rose Bengal Dye وتطبيقاتها التحليلية

تعد صبغة الروز بنكال (RB) من صبغات الزانثين (Xanthene) [19]، وتكون بشكل مسحوق بني-محمّر وتصنع على شكل ملح ثنائي الصوديوم، تذوب في الماء والكحول الأيثلي، للصبغة التركيب الكيميائي الآتي [20]:



Rose Bengal Dye (C<sub>20</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>I<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)  
2,3,4,5-tetrachloro-6-(2,4,5,7-tetraiodo-3-oxido-  
6-oxoxanthen-9-yl)benzoate disodium salt  
Molar mass = 1017.64 g/mol

إذ تستعمل لتبقيع الأنسجة المختلفة لغرض فحصها تحت المجهر [20]. وفي الفحص المختبري اللوني للكشف عن بكتريا البروسيلا (*Brucella*) سالبة الغرام المتنقلة بين الحيوان والانسان والمسببة لحمى مالطا [21] كما تدخل في صناعة الأصباغ والطباعة [22]. وتركيب الخلايا الشمسية [23]، للصبغة كذلك أهمية في التعجيل من التئام الجروح [24]، وتشخيص أمراض العيون [25].

تُعد صبغة الـروز بنكال من الصبغات التي لها تطبيقات تحليلية-دوائية، إذ تمت الاستفادة منها بوصفها كاشفاً في استحداث طرائق لونية سريعة وحساسة لتقدير العديد من المركبات الدوائية وذلك بتكوينها مع المركب الدوائي معقدات الشحنة المتنقلة أو معقدات المزدوج الأيوني الثنائية أو الثلاثية مع أيون فلزي في محاليل منظمة بدوال حامضية مختلفة، ويبين الجدول 1 التطبيقات التحليلية للصبغة في التقدير اللوني للمركبات الدوائية.

جدول 1: التطبيقات التحليلية لصبغة RB في التقدير الطيفي للمركبات الدوائية

Compound	Medium	$\lambda_{max}$ (nm)	Linearity ( $\mu\text{g/ml}$ )	Comment	Ref.
Chlorphenoxamine HCl	pH 9.0	588	2-40	Charge-transfer complex	26
Caffeine (anhydrous)		551	2-34		
Prazosin HCl	Clark & Lubs buffer pH 5.5	572	2.5 - 25	Binary complex formation	27
Desloratadine	Acetate buffer pH 6.8	550	1-6	Extractive binary complexes	28
chlorpheniramine maleate	Acetate buffer pH 6.0		4-18		
Diphenhydramine hydrochloride			6-16		
Fexofenadine			2-22		
Terazosin HC	pH 5.0	570	4.599-41.39	Binary complex formation	29
Doxazosin mesylate	water		10.95-54.76		
Pioglitazone HCl	pH 5.0		11.79-31.43		
Fluconazole	pH 6.5	575	30.63-76.57	Binary complex formation	30
Voriconazole	pH 6.0		34.93-97.81		
Butoconazole nitrate	pH 4.0		580		

Erythromycin thiocyanate	water	558	15-60	Extractive ternary complexes in the presence of Cu(II)	31
Clarithromycin		557	7.5-40		
Azithromycin dihydrate		560	4-20		

## الجزء العملي

### الأجهزة المستعملة

أجريت القياسات الطيفية باستعمال جهاز المطياف الفوتومتري المزدوج الحزمة نوع Shimadzu UV-1800 PC UV-Visible double beam Spectrophotometer وخلايا مصنوعة من الكوارتز ذات سمك 1سم. وتمت عمليات الوزن باستعمال ميزان حساس نوع KERN ABS-Germany. وأنجزت عمليات التسخين باستعمال حمام مائي نوع Lab. Companion BS-11. وتم استعمال جهاز Ultrasonic Cleaner للرج بالموجات فوق الصوتية نوع POWER SONIC 405. وقيست الدالة الحامضية باستعمال جهاز قياس الدالة الحامضية Thermo RL 060P Electron Company-Singapore.

### محاليل المواد المستعملة

- محلول السيناريزين حُضِر بتركيز 100 مايكروغرام/ ملتر وذلك بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في 2.5 ملتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم يكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر ثم تُحضر بالتخفيف محاليل بتركيز 10 و20 مايكروغرام/ ملتر.
- محلول ماليت الدومبيريدون تم تحضيره بتركيز 100 مايكروغرام/ ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في بيكر مع القليل من الماء المقطر مع التحريك والتسخين في حمام مائي حتى تتم الإذابة، ويترك المحلول ليبرد، ثم ينقل الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر، ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر لتحضر منه بالتخفيف محاليل بتركيز 10 و20 مايكروغرام/ ملتر.
- محلول صبغة الروز بنكال تم تحضيره بتركيز 0.01 مولاري وذلك بإذابة 2.0353 غرام من مسحوق الصبغة في 200 ملتر من الماء المقطر، توضع القنينة الحجمية في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة، ومن هذا المحلول يُحضر بالتخفيف محلول بتركيز 0.001 مولاري ويبقى مستقرًا لمدة أسبوعين.
- محلول الفثالات المنظم (pH 4.0-6.0) يحضر بمزج فثالات الصوديوم الهيدروجينية وهيدروكسيد الصوديوم كلاهما بتركيز 0.1 مولاري وتؤخذ منها أحجام مختلفة [32] والتخفيف الى 100 ملتر للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة والتي يتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية:
- محلول الخلات المنظم (pH 4.0-6.0) يحضر بمزج خلات الصوديوم وحامض الخليك كلاهما بتركيز 0.2 مولاري وتؤخذ منها أحجام مختلفة [32] والتخفيف الى 100 ملتر للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة والتي يتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية:
- محلول السترات المنظم (pH 4.0-6.0) يحضر بمزج سترات الصوديوم وحامض الستريك كلاهما بتركيز 0.1 مولاري وتؤخذ منها أحجام مختلفة [32] والتخفيف الى 100 ملتر للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة والتي يتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية:

- محاليل المتداخلات تحضر محاليل المتداخلات بتركيز 1000 مايكروغرام/ ملتر بإذابة 0.1000 غرام منها في 100 ملتر من الماء المقطر.
- محاليل المواد الفعالة سطحياً تحضر محاليل المواد الفعالة سطحياً كل من SDS و CTAB و CPC بتركيز 0.1% وذلك بإذابة 0.1 غرام منها في 100 ملتر من الماء المقطر. وتحضر محاليل كل من المواد Tween 20 و Triton X-100 بتركيز 1.0% بإذابة غرام واحد منها في 100 ملتر من الماء المقطر.

#### طريقة العمل والمنحنيات القياسية

تضاف الى سلسلة من القناني الحجمية سعة 10 ملتر حجوم متزايدة (ملترات) من محاليل السيناريزين وماليت الدومبيريدون كل على انفراد (بتركيز 10 و 20 و 100 مايكروغرام/ملتر لكل منهما) لتغطية مديات التراكيز 0.5-34 و 0.5-36 مايكروغرام/ملتر للسيناريزين وماليت الدومبيريدون على التوالي، ثم يتم إضافة 1.5 ملتر من محلول الخلات المنظم (pH 5.0) عند تقدير السيناريزين، و 3.0 ملتر من محلول الفثالات المنظم (pH 5.0) لتقدير الدومبيريدون، يتبعها إضافة 2.0 أو 1.8 ملتر من كاشف الروز بنكال بتركيز  $10 \times 10^{-3}$  مولاري الى قناني السيناريزين وماليت الدومبيريدون على التوالي، يكمل الحجم بالماء المقطر الى العلامة، ويقاس الامتصاص لها بعد 5 دقائق عند طول موجي 571 نانوميتر مقابل المحاليل الصورية في درجة حرارة الغرفة.

#### تحليل أقراص الستوجيرون وسيفال

وزنت بدقة 10 أقراص من المستحضر الدوائي ستوجيرون (Stugeron) من انتاج شركة Janseen-Belgium، والمستحضر الدوائي سيفال (Sefal) من انتاج شركة NOBE-Turkey كلاهما ذي المحتوى الدوائي 25 ملي غرام سيناريزين، ثم طحنت ومزجت جيداً، ووزن من المسحوق ما يكافئ قرصاً واحداً (25 ملغرام سيناريزين) واذيب في 5 ملتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم أكمل الحجم الى 100 ملتر بالماء المقطر، ورُشح المحلول (250 مايكروغرام/ملتر) وحُضِر منه محاليل بتركيز 10 و 20 و 100 مايكروغرام/ملتر لكل مستحضر وأخذت من المحاليل كميات مايكروغرامية من المركب الدوائي وعوملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز كل قرص من المنحني القياسي للسيناريزين بصيغته النقية.

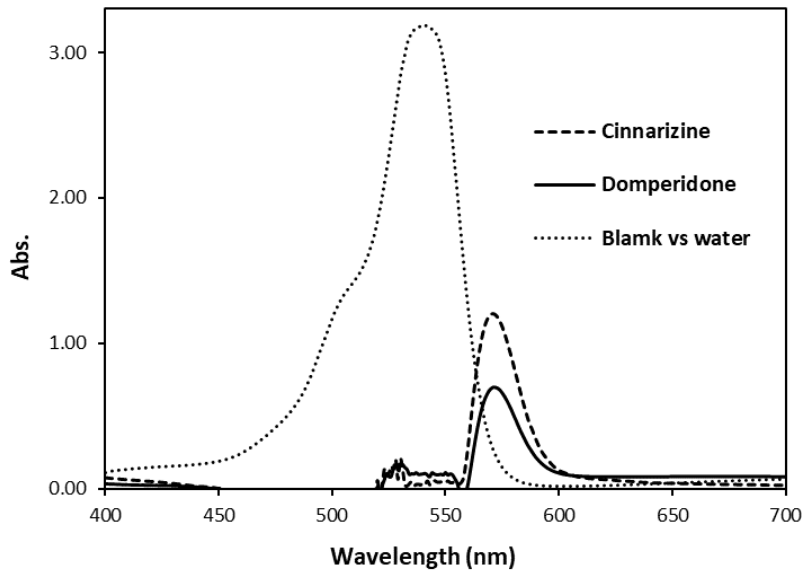
#### تحليل أقراص دوم-مارك وديفلوكس

وزنت بدقة 10 أقراص من المستحضر الدوائي دوم-مارك (Dom-Mark) من انتاج شركة Marksans-India، والمستحضر الدوائي سيفال (Deflux) من انتاج شركة BEXIMCO-Bangladesh، كلاهما ذي المحتوى الدوائي 10 ملي غرام ماليت الدومبيريدون، ثم طحنت ومزجت جيداً، ووزن من المسحوق ما يكافئ قرصاً واحداً (10 ملغرام ماليت الدومبيريدون) ووضع في بيكر مع القليل من الماء المقطر مع التحريك والتسخين في حمام مائي حتى تتم الإذابة، وأكمل الحجم الى العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 ملتر، ثم وُضعت في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة، رُشح المحلول (100 مايكروغرام/ملتر لكل مستحضر) وحُضِر منه محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/ملتر وأخذت من المحاليل كميات مايكروغرامية من المركب الدوائي وعوملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز كل قرص من المنحني القياسي لماليت الدومبيريدون بصيغته النقية.

## النتائج والمناقشة

### الدراسة التمهيدية وطيف الامتصاص

أجريت تجارب أولية حول إمكانية استعمال صبغة الروز بنكال بوصفها كاشفاً كروموجينياً في تقدير المركبين الدوائيين السياناريزين وماليت الدومبيريدون في المحلول المائي، فقد تم رسم طيف امتصاص الصبغة (1 ملتر بتركيز  $1.0 \times 10^{-3}$  مولاري) في وسط محلول الفثالات المنظم (pH 5.0) وأكمل الحجم إلى 10 ملتر بالماء المقطر، إذ أعطى أقصى امتصاص عند الطول الموجي 540 نانومتر، وعند مفاعلة كميات مايكروغرامية من المركبين الدوائيين (20 مايكروغرام/ملتر) مع صبغة الروز بنكال بوجود 2 ملتر من محلول الفثالات المنظم (pH 5.0) تم الحصول على ناتجين ذي لون أرجواني محمر أعطيا أقصى امتصاص عند طول موجي 571 نانومتر، وهذا يعني حدوث إزاحة باثوكرومية (إزاحة حمراء) مقدارها 31 نانومتر في طيف امتصاص كاشف الروز بنكال نتيجة تكون معقد المزدوج الأيوني بين الكاشف والمركبين قيد الدراسة (شكل 1). في حين لا يتكون المعقد في وسط التفاعل الخالي من المحلول المنظم. لذلك اعتمدت صبغة الروز بنكال كاشفاً كروموجينياً في تطوير طريقة طيفية حساسة وسريعة لتقدير كل من السياناريزين وماليت الدومبيريدون، والتطبيق على المستحضرات الصيدلانية.



شكل 1: أطيف امتصاص السياناريزين الدومبيريدون مع صبغة الروز بنكال مقابل محاليلها الصورية والمحلول الصوري مقابل الماء المقطر

### ضبط الظروف المثلى

أجريت جميع التجارب اللاحقة في قناني حجمية سعة 10 ملتر بوجود 20 مايكروغرام/ملتر من السياناريزين وماليت الدومبيريدون. وقياس الامتصاص عند طول موجي 571 نانومتر.

### تأثير الدالة الحامضية

وُجد تجريبياً أن معقد المزدوج الأيوني بين المركب الدوائي وصبغة الروز بنكال لا يتكون عندما تكون الدالة الحامضية أكثر من 6 بينما يصبح محلول التفاعل معكراً عند دالة حامضية أقل من 4 لذا تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية في امتصاص المعقد المتكون بتحضير محاليل منظمة بدوال حامضية بين 4 و 6 إذ

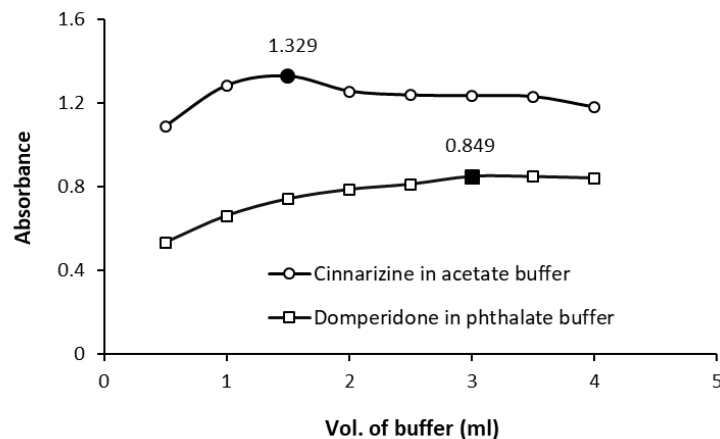
أضيفت بكميات ثابتة (2 ملتر) الى قنار حجمية تحتوي على 20 مايكروغرام/ملتر من المركبين المقدرين، يتبعها إضافة 1 ملتر من صبغة الروز بنكال بتركيز  $1.0 \times 10^{-3}$  مولاري وقيست امتصاصات المعقدات المتكونة مباشرة بعد اكمال الحجم الى 10 ملتر بالماء المقطر مقابل المحلول الصوري، وأدرجت النتائج في الجدول 2 التي تبين أن أقصى امتصاص للمعقد الملون للسيناريزين كان في وسط محلول الخلات المنظم (pH 5.0) بينما كان محلول الفثالات (pH 5.0) هو الأفضل في تقدير ماليت الدومبيردون، إذ أعطى أقصى امتصاص، وعليه تم اعتماد هذين المحلولين المنظمين في التجارب اللاحقة.

جدول 2: تأثير نوع المحلول المنظم والذالة الحامضية في التقدير

Type of buffer solutions*	pH	Cinnarizine		Domperidone maleate	
		Abs.	pH final	Abs.	pH final
Phthalate buffer	4	1.107	3.78	0.581	3.86
	4.5	1.146	4.11	0.652	4.16
	5	1.181	4.70	0.787	4.65
	5.5	1.202	4.99	0.696	4.83
	6	1.191	5.49	0.627	5.18
Acetate buffer	4	1.181	3.95	0.598	4.08
	4.5	1.229	4.51	0.617	4.54
	5	1.257	5.01	0.643	4.99
	5.5	1.201	5.38	0.712	5.25
	6	1.185	5.64	0.711	5.55
Citrate buffer	4	0.966	3.91	0.594	3.76
	4.5	1.133	4.45	0.674	4.27
	5	1.178	4.92	0.655	4.84
	5.5	1.115	5.37	0.623	5.02
	6	0.972	5.84	0.548	5.48

\* 2 ml of buffer

ثم دُرِس تأثير إضافة كميات متزايدة (0.5-4.0 ملتر) من محلول الخلات المنظم (pH5) ومحلول الفثالات المنظم (pH5) عند تقدير السيناريزين وماليت الدومبيردون، إذ كان الحجم الأفضل 1.5 ملتر من محلول الخلات المنظم الحجم عند تقدير السيناريزين و3.0 ملتر من محلول الفثالات المنظم عند تقدير ماليت الدومبيردون، لذا تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة (الشكل 2).



شكل 2: تأثير حجم المحلول المنظم



### تأثير كمية كاشف الـ روز بنكال

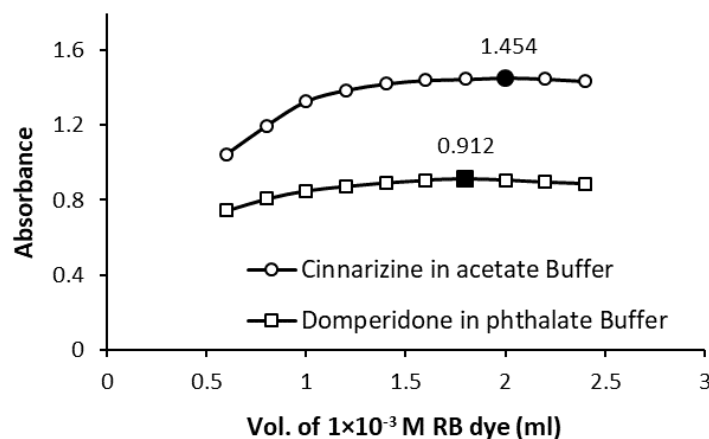
دُرِس تأثير تراكيز مختلفة من كاشف الـ روز بنكال ( $2 \times 10^{-4}$  -  $2.5 \times 10^{-3}$ ) في تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من المركبين قيد الدراسة. ومن البيانات المدونة بالجدول 3 نلاحظ أن التركيز  $1.0 \times 10^{-3}$  مولاري يعطي أعلى امتصاص للمعقدات الملونة، لذا تم اعتماده عند تقدير المركبين قيد الدراسة في الخطوات اللاحقة.

جدول 3: تأثير تركيز صبغة الـ روز بنكال

Molarity of RB [M]*	Absorbance			
	Cinnarizine		Domperidone maleate	
	Sample vs blank	Blank vs water	Sample vs blank	Blank vs water
$2.0 \times 10^{-4}$	0.581	0.104	0.357	0.081
$5.0 \times 10^{-4}$	0.949	0.249	0.599	0.215
$1.0 \times 10^{-3}$	1.329	0.364	0.849	0.379
$1.5 \times 10^{-3}$	1.304	0.503	0.832	0.512
$2.0 \times 10^{-3}$	1.312	0.610	0.835	0.628
$2.5 \times 10^{-3}$	1.308	0.734	0.827	0.759

\* 1 ml added

وفي السياق ذاته تمت دراسة تأثير إضافة حجوم مختلفة من كاشف الـ روز بنكال (0.6-2.4 ملتر) بتركيز  $1.0 \times 10^{-3}$  مولاري في امتصاص معقدي المزوج الأيوني المتكونين، إذ يستدل من النتائج المنتهية عليها في الشكل 3 أن 2.0 و 1.8 ملتر من محلول الـ روز بنكال هما الأنسب عند تقدير السيناريزين والدومبيريدون على التوالي.



شكل 3: تأثير حجم صبغة الـ روز بنكال

### تأثير درجة الحرارة والزمن في تكوين المعقد واستقراره

تمت دراسة تكوين المعقد في درجات حرارية مختلفة (0-50 م) وقد أظهرت النتائج أن المدونة في الجدول 4 أن أقصى امتصاص لمعقد المزوج الأيوني المتكون عند تقدير المركبين الدوائيين كان عند درجة حرارة الغرفة ( $25 \pm 2$  م) بزمن تكوين 5 دقائق وبزمن استقرار لا يقل عن 24 ساعة، ذا تم في التجارب اللاحقة قياس الامتصاص بعد 5 دقائق من التخفيف ال حد العلامة.

جدول 4: تأثير درجة الحرارة والزمن في تكوين معقدي الروز بنكال مع المركبين قيد الدراسة

Temp (C°)	Absorbance/ min standing time									
	5	10	15	20	30	40	50	60	120	Over night
Cinnarizine										
0	1.290	1.382	1.409	1.425	1.421	1.424	1.422	1.417	1.413	---
RT*	1.449	1.447	1.447	1.448	1.449	1.450	1.448	1.448	1.447	1.445
40	1.401	1.405	1.394	1.392	1.395	1.387	1.392	1.389	1.382	---
50	1.311	1.324	1.323	1.319	1.314	1.316	1.320	1.328	1.321	---
Domperidone maleate										
0	0.749	0.841	0.868	0.874	0.888	0.885	0.881	0.876	0.872	---
RT*	0.909	0.905	0.908	0.907	0.902	0.902	0.907	0.899	0.898	0.894
40	0.860	0.864	0.853	0.849	0.854	0.846	0.851	0.848	0.831	---
50	0.776	0.783	0.782	0.778	0.773	0.775	0.779	0.782	0.778	---

\*RT=25±2 °C

## تأثير المواد الفعالة سطحياً

دُرِس تأثير المواد الفعالة سطحياً (الموجبة والسالبة والمتعادلة) على امتصاص معقدي المزدوج الأيوني المتكونة بين المركبين الدوائيين وكاشف الروز بنكال للوقوف على إمكانية الاستعادة من هذه العوامل في زيادة حساسية الطريقة، إذ أضيفت هذه العوامل (1 ملتر) بشكل منفصل إلى وسط التفاعل للمركبين قيد الدراسة، ودونت النتائج في الجدول 5 التي تُبين عدم كفاءة هذه المواد في التقدير وذلك لتأثيرها السلبي على امتصاص المعقدات المتكونة للمركبات الدوائية لذا استبعدت من التجارب اللاحقة.

جدول 5: تأثير المواد الفعالة سطحياً

Surfactant*	Cinnarizine		Domperidone maleate	
	$\lambda_{max}$ (nm)	Abs.	$\lambda_{max}$ (nm)	Abs.
SDS 0.1%	573	0.695	574	0.347
CTAB 0.1%	turbid			
CPC 0.1%	turbid			
Triton X-100 1%	580	0.585	582	0.421
Tween 20 1%	580	0.523	581	0.389
without	571	1.453	571	0.911

## تأثير المذيبات

تمت دراسة تأثير مذيبات مختلفة في طيف امتصاص وحساسية الناتج المتكون من تفاعل المركبين قيد الدراسة مع كاشف الروز بنكال في أوساطهما المثلى، إذ وُجد تجريبياً أن التخفيف بالمذيبات العضوية إلى حد العلامة يؤدي إلى عدم تكوين معقد التجمع الأيوني بين المركب الدوائي والكاشف، لذلك أضيف 1 ملتر من كل مذيب إلى وسط تفاعل لكل مركب دوائي على حدة، وإكمال الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة في قنار حجمية سعة 10 ملتر، وأظهرت النتائج المدونة في الجدول 6 عدم جدوى إضافة المذيبات إلى وسط التفاعل، لذلك استبعدت من الدراسات اللاحقة.

جدول 6: تأثير المذيبات على حساسية تقدير السياناريزين والدومبيريدون

Solvent*	Cinnarizine			Domperidone maleate		
	$\lambda_{max}$ (nm)	Abs.	$\epsilon_{max}$ (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{max}$ (nm)	Abs.	$\epsilon_{max}$ (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )
Acetone	574	1.421	2.62×10 <sup>4</sup>	576	0.419	1.14×10 <sup>4</sup>
Methanol	572	1.439	2.65×10 <sup>4</sup>	573	0.743	2.01×10 <sup>4</sup>
Ethanol	573	1.399	2.58×10 <sup>4</sup>	574	0.659	1.79×10 <sup>4</sup>
DMF	576	1.261	2.32×10 <sup>4</sup>	579	0.047	1.27×10 <sup>3</sup>
DMSO	574	1.305	2.40×10 <sup>4</sup>	577	0.348	9.43×10 <sup>3</sup>
Water	571	1.453	2.68×10 <sup>4</sup>	571	0.911	2.46×10 <sup>4</sup>

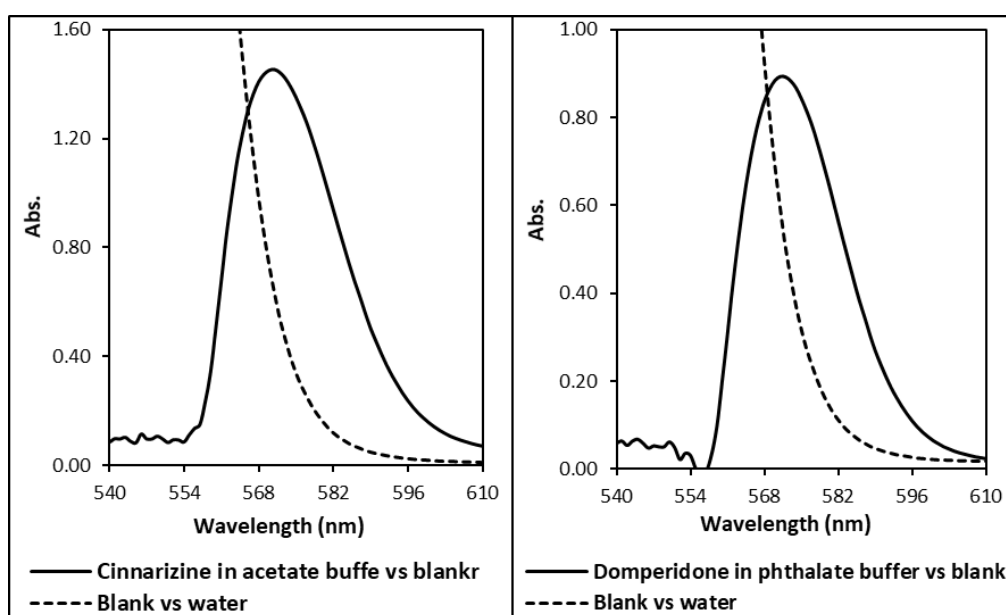
### تأثير تسلسل الاضافة

أعطى التسلسل المتبع في تثبيت الظروف المثلى لتقدير المركبين الدوائيين أقصى امتصاص مقارنة مع التسلسلات الأخرى لذلك تم اعتماده وحسب الآتي:

المركب الدوائي (S) + المحلول المنظم (B) + كاشف الروز بنكال (RB)

### طيف الامتصاص النهائي

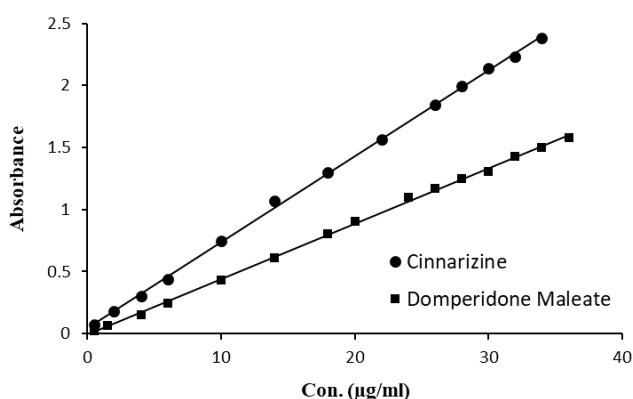
تم رسم اطياف الامتصاص النهائية لتقدير المركبين الدوائيين بعد أن تم تثبيت الظروف المثلى للتفاعل وذلك بإضافة الكمية المثلى من المحلول المنظم وكاشف الروز بنكال في قنار حجمية 10 ملتر وقياس الامتصاص عند 571 نانوميتر، ويوضح الشكل 4 طيف الامتصاص النهائي.



شكل 4: اطياف امتصاص معقدي المزدوج الأيوني للمركبين قيد الدراسة

### القيم التحليلية الإحصائية للطريقة المقترحة

يبين الجدول 7 القيم التحليلية للمنحنيين القياسيين لكل من السيناريزين وماليت الدومبيريدون والامتصاصية المولارية وحساسية ساندل، فضلاً عن قيم حدود الكشف والتقدير الكمي التي تم حسابها بأخذ مكررات للبلانك وقياس الامتصاص لها مقابل الماء المقطر وبتطبيق المعادلة  $LOD=3\sigma_B/S$  والمعادلة  $LOD=10\sigma_B/S$ ، إذ أن  $\sigma$  يمثل الانحراف القياسي لامتصاص المحلول الصوري و  $S$  يمثل ميل المنحني القياسي [33].



شكل 5: المنحنيات القياسية لتقدير السيناريزين وماليت الدومبيريدون

جدول 7: القيم التحليلية للمعالجات الإحصائية للمنحنيات القياسية لتقدير المركبين قيد الدراسة

Parameters	Value/ Drug	
	Cinnarizine	Domperidone maleate
Linearity range (µg/ml)	0.5-34	0.5-36
Molar Absorptivity (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	2.55×10 <sup>4</sup>	2.42×10 <sup>4</sup>
Slope	0.0692	0.0446
Intercept	0.0461	-0.0075
Correlation coefficient	0.9993	0.9990
Standard deviation of the Slope	5.76×10 <sup>-4</sup>	3.89×10 <sup>-4</sup>
Standard deviation of the intercept	1.26×10 <sup>-2</sup>	8.69×10 <sup>-3</sup>
Sandell sensitivity (ng/cm <sup>2</sup> )	14.45	22.40
LOD* (µg/ml)	0.266	0.227
LOQ* (µg/ml)	0.885	0.755

\*Average of ten determinations of blank

### دقة الطريقة وتوافقها

تم اختبار دقة الطريقة وتوافقها وذلك بحساب نسب الاسترجاع والانحراف القياسي لأربع تراكيز مختلفة من كل مركب دوائي، وأدرجت النتائج في الجدول 8 التي تبين دقة الطريقة وتوافقها.

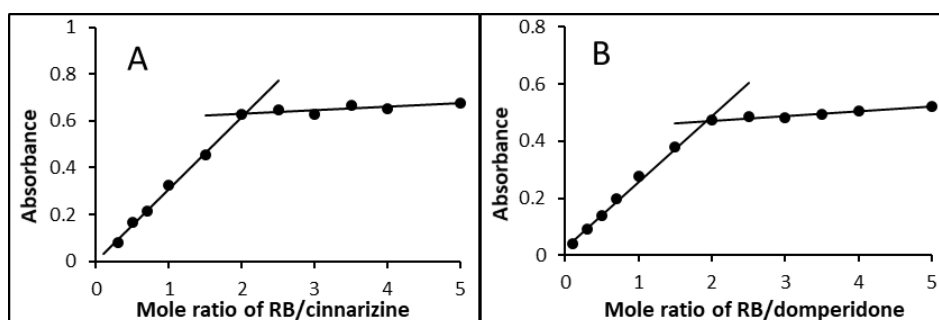
جدول 8: دقة الطريقة وتوافقها لتقدير السيناريزين وماليت الدومبيريدون

Drug	Amount taken (µg/ml)	Recovery* (%)	Average recovery (%)	RSD%*
Cinnarizine	4	99.42	100.11	1.340
	12	100.31		0.712
	20	100.79		0.719
	28	99.93		0.494
Domperidone maleate	4	98.04	99.68	2.298
	12	99.98		0.637
	20	100.98		0.917
	28	99.72		0.652

\*Average of five determinations.

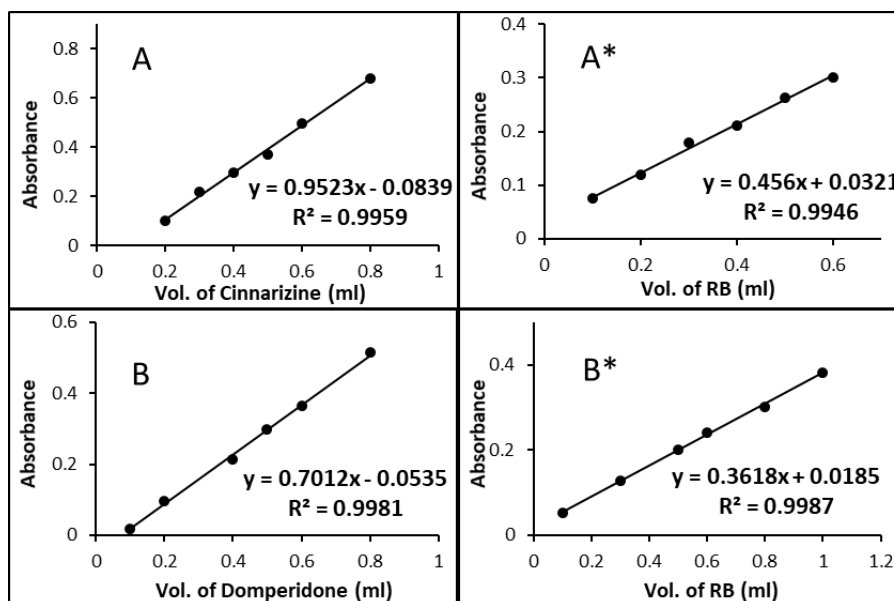
### دراسة طبيعة معقد المزدوج الأيوني الملون

تم إتباع طريقتي النسبة المولية ونسبة الميل للأجل التعرف على النسبة التركيبية المولية لمعقد السيناريزين وماليت الدومبيريدون مع كاشف الـ روز بنكال في وسط الخلايا والفتالات المنظمين على التوالي. إذ طبقت طريقة النسبة المولية بإضافة حجوم متزايدة (0.1-5.0) مللتر من الـ روز بنكال بتركيز  $3 \times 10^{-4}$  مولاري إلى حجم ثابت (1.0 مللتر) من المركبين الدوائيين بتركيز  $3 \times 10^{-4}$  مولاري، في حجم نهائي 10 مللتر، ويبين الشكل 6 أن النسبة المولية للمعقد 2:1 (مركب دوائي: روز بنكال).



شكل 6: رسم النسبة المولية A: للسيناريزين B: الدومبيريدون

وطبقت طريقة نسبة الميل للتأكد من النسبة المولية للمعقد بين كاشف الـ روز بنكال والمركبين الدوائيين قيد الدراسة، إذ تم رسم منحنيين قياسيين للـ روز بنكال وكل من المركبين الدوائيين المحضرين بالتركيز ذاته ( $3 \times 10^{-4}$  مولاري) كل على حده؛ حُضِر الـ روز بنكال بإضافة حجم ثابت (4 مللتر) من محلول كاشف الـ روز بنكال إلى حجوم متزايدة (0.1-1.0 مللتر) من محلول المركب الدوائي. وحُضِر الثاني بإضافة حجوم متزايدة (0.1-1.0 مللتر) من محلول كاشف الـ روز بنكال إلى حجم ثابت (4 مللتر) من محلول المركب الدوائي، ويوضح الشكل 7 رسم المنحنيات القياسية المزدوجة لكل مركب دوائي، ومن نتائج قسمة ميل المنحنى الأول إلى الثاني تبين ان النسبة المولية للمعقد 2:1 (مركب دوائي: روز بنكال) لكل من السيناريزين وماليت الدومبيريدون.



شكل 7: رسم نسبة الميل للمركبات الدوائية A\*,A: للسينايزين B\*,B: الدومبيريدون

#### ثوابت استقرار المعقدات المتكونة

تم حساب ثوابت استقرار المعقدات المتكونين بنسبة مولية 2:1 (مركب دوائي: روز بنكال) بتحضير محاليل تحتوي على نسب مولية (1) مركب دوائي: (2) روز بنكال، ومحاليل تحتوي الكمية ذاتها من المركب الدوائي ولكن بوجود كمية وفيرة (الكمية المثلى) من كاشف الـ روز بنكال وتطبيق العلاقة الآتية:

$$K_{st} = \frac{1 - \alpha}{4\alpha^3 C^2}$$

إذ بلغت قيمة معدل ثابت الاستقرار للمعقدات المتكونة  $10 \times 3.33$  و  $10 \times 1.02$  لتر.مول<sup>-1</sup> لكل من السينايزين وماليت الدومبيريدون على التوالي، وهذا يؤكد الاستقرار العالي للمعقدات المتكونة بين الـ روز بنكال و المركبين الدوائيين المدروسين (الجدول 9).

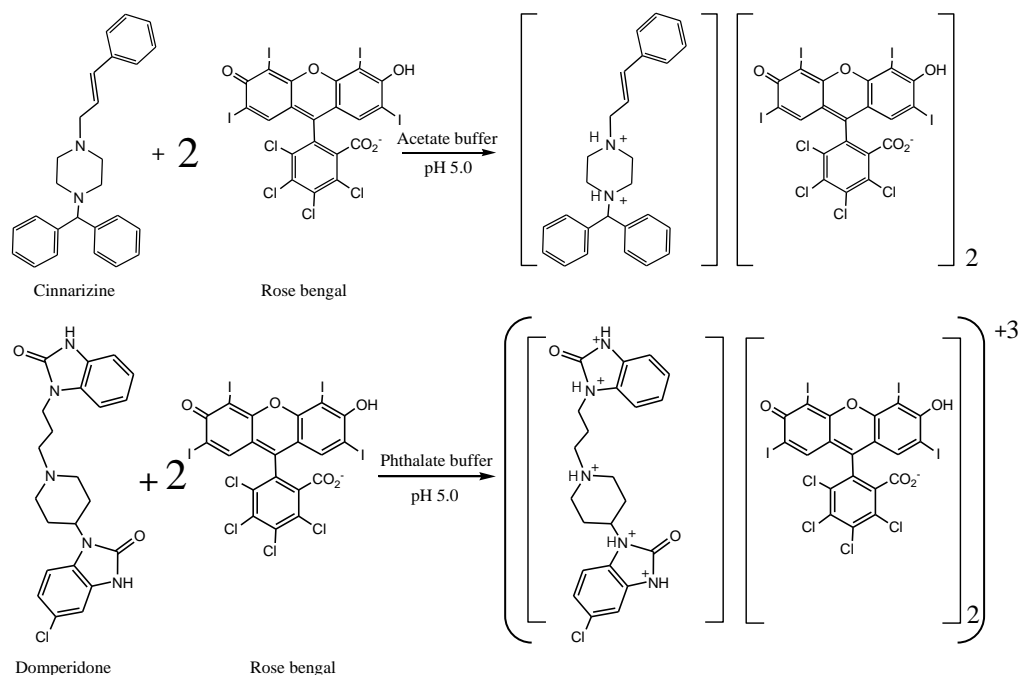
جدول 9: ثابت استقرار معقدي المزوج الأيوني المتكونين

Drug	Conc. (mol.l <sup>-1</sup> )	A <sub>m</sub>	A <sub>s</sub>	$\alpha$	K <sub>s</sub> (l <sup>2</sup> .mol <sup>-2</sup> )	Average K <sub>s</sub> (l <sup>2</sup> .mol <sup>-2</sup> )
Cinnarizine	1.5×10 <sup>-5</sup>	0.342	0.304	0.082	7.20×10 <sup>11</sup>	3.33×10 <sup>11</sup>
	3.0×10 <sup>-5</sup>	0.712	0.639	0.004	2.31×10 <sup>11</sup>	
	4.5×10 <sup>-5</sup>	1.012	0.879	0.131	0.47×10 <sup>11</sup>	
Domperidone maleate	1.5×10 <sup>-5</sup>	0.269	0.094	0.651	1.41×10 <sup>9</sup>	1.02×10 <sup>9</sup>
	3.0×10 <sup>-5</sup>	0.593	0.295	0.503	1.09×10 <sup>9</sup>	
	4.5×10 <sup>-5</sup>	0.913	0.468	0.487	0.55×10 <sup>9</sup>	

#### التفاعل الكيميائي المقترح

بينت الدراسة الطيفية لتكوين معقدي المزوج الأيوني بين كاشف الـ روز بنكال (لهما أقصى امتصاص عند 571 nm) وكل من السينايزين وماليت الدومبيريدون حدوث إزاحة باثوكرمومية في الطول الموجي لامتصاص الـ روز بنكال بحدود مقدارها 31 نانوميتر نتيجة حدوث تجاذب كهروستاتيكي بين مجاميع الأمينو الثلاثية لكل

مركب دوائي والمبرتنة (Protonated) بالوسط الحامضي المنظم ومجموعة الكربوكسيل السالبة (Deprotonated) للروز بنكال [30]. واستناداً الى نتائج دراسة طبيعة المعقدات المتكونة التي بينت أن النسبة التركيبية المولية لمعقدي المركبين الدوائيين مع كاشف الروز بنكال كانت 1:2، إذ تتجاذب مجموعتي أمينو ثالثية مع مجموعتي كربوكسيل لجزيئتي روز بنكال، لإعطاء ناتج متعادل، وهذا ما يحدث مع مركب السيناريزين، أما مركب الدومبيريدون فإنه يحتوي على أكثر من مجموعتين من الأمين الثالثية، فتتجاذب مجموعتين منهما مع جزيئتي روز بنكال دون البقية ربما بسبب الإعاقة الفراغية، وكما موضح في المخطط المقترح أدناه:



مخطط التفاعل الكيميائي المقترح لتقدير السيناريزين وماليت الدومبيريدون

### تأثير المتداخلات

تمت دراسة تأثير وجود بعض المضادات الدوائية والأملاح التي تضاف على المستحضرات الدوائية في تقدير 100 مايكروغرام/10 ملتر من السيناريزين وتحت الظروف المثلى لطريقة التقدير، ونلاحظ من النتائج المستحصل عليها في الجدول 10 عدم حدوث تداخل ملحوظ يمكن أن تسببه هذه المواد مما يشير إلى انتقائية الطريقة المقترحة وملائمة تطبيقها على المستحضرات الصيدلانية للمركبين الدوائيين.

جدول 10: تأثير المتداخلات في تقدير 10 مايكروغرام/ ملتر من السيناريزين بوصفه نموذجاً

Foreign compound	Recovery (%) of 100 µg of cinnarizine per µg of foreign compound added		
	100	500	1000
Acacia	98.24	98.16	97.59
Glucose	98.48	99.54	99.62
Lactose	100.11	99.38	99.38
Sucrose	97.26	100.44	100.93
Starch	98.56	99.71	100.52
Sodium chloride	99.38	99.54	100.11
Potassium chloride	100.28	100.28	101.09

تطبيق الطريقة المقترحة في التقدير المباشر للمركبين الدوائيين على المستحضرات الصيدلانية  
تم تطبيق الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير المركبين الدوائيين قيد الدراسة على مستحضراتها الصيدلانية ومن  
مناشئ مختلفة ودونت النتائج في الجدول 11 إذ يلاحظ الدقة العالية للطريقة المقترحة واتفاقها على نحو جيد مع  
المحتوى الأصلي للمركبين الدوائيين في مستحضراتها الصيدلانية.

جدول 11: تقدير المركبين الدوائيين قيد الدراسة في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المقترحة

Pharmaceutical preparation	Certified value (mg)	Amount taken ( $\mu\text{g/ml}$ )	Drug content found* (mg)	Recovery* (%)	Average recovery (%)
<b>Cinnarizine</b>					
Stugeron tablets Belgium	25	4	24.81	99.24	99.84
		12	24.83	99.31	
		20	25.20	100.81	
		28	24.99	99.98	
Sefal tablets Turkey	25	4	24.86	99.42	100.02
		12	25.03	100.13	
		20	25.19	100.77	
		28	24.94	99.75	
<b>Domperidone maleate</b>					
Dom-Mark tablets India	10	4	9.71	97.11	99.00
		12	9.90	98.98	
		20	10.01	100.11	
		28	9.98	99.80	
Deflux tablets Bangladesh	10	4	9.99	99.92	99.64
		12	9.92	99.22	
		20	9.99	99.89	
		28	9.96	99.56	

\* Average of four determinations

### تقييم نتائج الطريقة المقترحة

لغرض إثبات كفاءة الطريقة الطيفية المقترحة ونجاحها في تقدير المركبين الدوائيين والتأكد من خلوها من  
تداخلات المضافات في المستحضرات الصيدلانية. فقد تم تطبيق الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الأدوية  
البريطاني والتي تتضمن طريقة تسحيحية [3] على مستحضرات ماليت الدومبيريدون. وأجريت مقارنة وتقييم  
إحصائي بين الطريقة المقترحة لتقديره في المستحضرات الصيدلانية والطريقة القياسية باستعمال اختباري  $F$  و  $t$   
عند مستوى ثقة 95% [33] وأدرجت النتائج في الجدول 12 والتي تشير الى أن قيمة  $t$  التجريبية اقل من قيمة  $t$   
الجدولية البالغة 2.45 ولست درجات حرية بما يؤكد أن الطريقة المقترحة لا تختلف في المصادقية وصلاحية  
التطبيق على المستحضرات الصيدلانية. ووجد كذلك أن قيمة  $F$  التجريبية اقل من قيمتها الجدولية (9.28)  
ولثلاث درجات حرية، لذا يمكن أن القول بأنه لا يوجد فرق واضح بين دقة الطريقتين وان الانحراف القياسي  
للطريقتين ناتج عن أخطاء عشوائية. وبذلك تكون الطريقة الطيفية المقترحة ذات مصداقية جيدة.

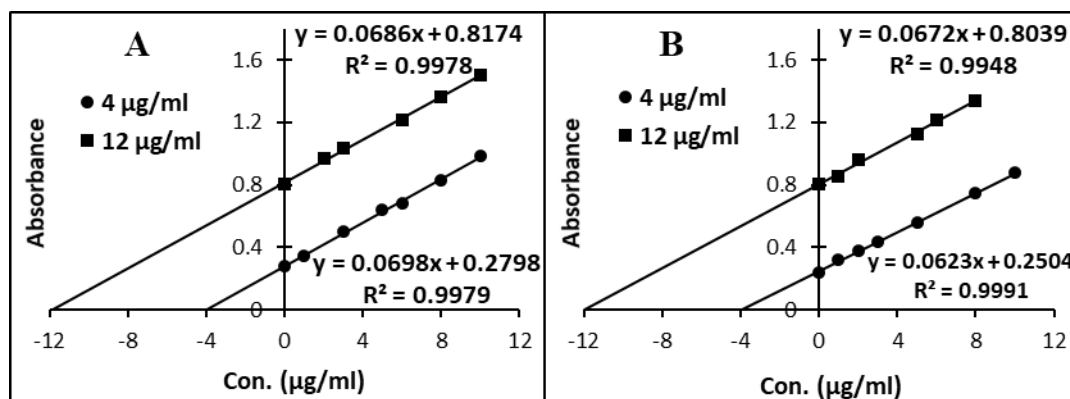


جدول 12: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير ماليت الدومبيريدون في المستحضرات الصيدلانية مع الطريقة القياسية

Pharmaceutical preparation	Recovery (%)		$t_{exp}$	$F_{test}$
	Present method*	Standard method <sup>(3)</sup>		
Dom-Mark tablets India	97.11	97.56	0.564	3.944
	98.98	98.92		
	100.11	98.92		
	99.80	98.92		
Deflux tablets Bangladesh	99.92	100.27	0.325	0.258
	99.22	98.92		
	99.89	100.27		
	99.56	99.59		

\* Average of four determinations

وللتأكد من كفاءة الطريقة الطيفية المطورة ونجاحها في تقدير السيناريزين في مستحضراته الصيدلانية، ولعدم توفر متطلبات الطريقة القياسية لدستور الأدوية البريطاني، فقد تم تطبيق طريقة الإضافة القياسية، إذ أشارت النتائج المستحصلة في الشكل 8 والمدرجة في الجدول 13 أن طريقة الإضافة القياسية متفقة على نحو جيد مع الطريقة الطيفية المقترحة ضمن المدى المقبول للخطأ بما يدل على أن الطريقة ذات انتقائية بشكل مرضٍ.



شكل 8: منحنيات الإضافة القياسية لتقدير السيناريزين في مستحضرات الأقراص:

A: ستوجيرون-بلجيكية المنشأ، B: سيفال-تركية المنشأ

جدول 13: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير السيناريزين في مستحضراته الصيدلانية مع طريقة الإضافة القياسية

Pharmaceutical preparation	Certified Value (mg)	Amount present (µg/ml)	Drug content found (mg)	
			Present Method*	Standard addition procedure
Stugerone tablets Belgium	25	4	24.81	25.07
		12	24.83	24.84
Sefal tablets Turkey	25	4	24.86	25.12
		12	25.03	24.94

\* Average of four determinations

## الاستنتاجات

أقترحت طريقة طيفية مباشرة سريعة وحساسة وانتقائية لتقدير السيناريزين وماليت الدومبيريدون من خلال تكوينهما معقدي المزدوج الأيوني مع صبغة الروز بنكال بوصفها كاشفاً كروموجينياً في وسط الخلات والفتالات المنظمين (pH5) للسيناريزين والدومبيريدون على التوالي، بدرجة حرارة الغرفة ودون الحاجة الى الاستخلاص، وتم تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية للمركبين المدروسين بنجاح وبدقة وتوفيق جيدين ونتائج متفقة احصائياً مع الطريقة القياسية لدستور الأدوية البريطاني وطريقة الإضافة القياسية فضلاً عن المحتوى الأصلي للمستحضرات.

## المصادر

- 1) Walker R. and Whittlesea C., "Clinical pharmacy and therapeutics" 5<sup>th</sup> Ed., Churchill Livingstone, Elsevier, China (2012), p. 510, 537-541.
- 2) Ritter J.M., Lewis L.D., Mant T.G.K. and Ferro A., "A textbook of clinical pharmacology and therapeutics". 5<sup>th</sup> Ed., Hodder Arnold (2008) p. 111, 126.
- 3) British Pharmacopoeia, CD-ROM. London, The Stationery Office Ltd., Norwich NR3 1GN (2013).
- 4) Issa Y.M., Youssef A.F.A. El-Hawary W.F. and Abdel-Ghaffar E.A., Eur. Chem. Bull., 2(7): 507-515 (2013).
- 5) Devagondanahalli M.H., Shaikh S.M.T., Jaldappagari S., Ramanaboyina S.K. and Kasalanti H., J. Chin. Chem. Soc., 54(1): 63-68 (2007)
- 6) Al-Abdali Z.Z.S. "Development of Spectrophotometric, fluorometric and High Performance Liquid Chromatographic Methods for Determination of Some Drug Compounds" Ph. D. Thesis, University of Mosul (2013).
- 7) Mohammad M.A., Bull Fac. Pharm. Cairo Univ., 42(1): 27-40 (2004).
- 8) Kalyankar T.M., Kulkarni P.D., Panchakshari P.P. and Narute A.S., Res. J. Pharm. Tech., 7(6): 650-654 (2014).
- 9) Khoja S.S., Jani H.D., Luhar S.V. and Pirani N.A., J. Pharm. Sci. Bioscientific Res., 6(3): 322-328 (2016).
- 10) Krukowska H.N., Rakowska M., Neubart K. and Kobylinska M., Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Res., 63(5): 407-411 (2007).
- 11) Angelov T. and Bagdassarian V.C., Chromatographia, 58(7-8): 483-485 (2003).
- 12) Abdelal A.A., Kitagawa S., Ohtani H., El-Enany N., Belal F. and Walash M.I., J. Pharm. Biomed. Anal., 46(3): 491-497 (2008).
- 13) Shah J., Jan M.R. and Shah M.T., Bangladesh Pharm. J., 17(1): 25-31 (2014).
- 14) Alarfaj N.A., Mostafa A.A. and Al-Ghamdi Z.A., Asian J. Chem., 25(13): 7377-7380 (2013).
- 15) Manojnavalli K., Sireesha D., Geetanjali K., Manvitha K., Saiprasanna K. and Bakshi V., Int. J. Pharm. Bio. Sci., 8(1): 428-433 (2018).
- 16) Mistry V. and Mishra R., Asian J. Pharm. Clin. Res., 11(10): 125-129 (2018).
- 17) Khashaba P.Y., Ali H.R.H. and El-Wakil M.M., Open Chem., 15: 293-298 (2017).
- 18) Wahdan T. and Abd El-Ghany N., Il Farmaco, 60(10): 830-833 (2005).
- 19) Ormond A.B. and Freeman H.S., Materials, 6: 817-840 (2013).
- 20) Sabnis R.W., "Handbook of Biological Dyes and Stains". John Wiley Sons Inc. Canada, (2010), p. 422.
- 21) Diaz R., Casanova A., Ariza J. and Moriyon I., PLoS Negl. Trop. Dis., 5(4): e950 (2011).

- 22) Vinuth M., Naik H.S., Vinoda B.M., Pradeepa S.M., Kumar G. and Chandra Sekhar K., *J. Environ. Anal. Toxicol.*, 6(2): DOI: 10.4172/2161-0525.1000355 (2016)
- 23) Toomey P., Kodumudi K., Weber A., Kuhn L., Moore E., Sarnaik A.A. and Thomas S.P., *PLoS One*, 8(7): e68561 (2013).
- 24) Kochevar I.E. and Redmond R.W., *Mag. Biochem. Soc.*, 38(6): 20-23 (2016).
- 25) Mannan A., Khan A.J., Khan M., Abass G., Roohullah S. and Khan Z.A., *RADS J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6(3): 185-189 (2018).
- 26) Amin A.S. and El-Henawee M.M., *Mikrochim. Acta*, 118: 177-183 (1995).
- 27) Elwy H.M. and Mohammed T.A., *Int. J.Sci. Res.*, 4(7): 1748-1755 (2015).
- 28) El-Didamony A.M. and Hafeez S.M., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 7(6): 152-157 (2015).
- 29) Zayed M.A. and Farrag Y.S., *Pharm. Anal. Acta.*, 7(8): DOI: 10.4172/2153-2435.1000503 (2016).
- 30) Zayed M.A., El-Shal M.A. and Abdallah M.A., *Egypt. J. Chem.*, 60(6):1177-1188 (2017).
- 31) Sayed R.A., Hassan W.S., El-Mammlı M.Y. and Shalaby A., *J. Spectroscopy*, DOI:10.1155/2013/214270 (2013).
- 32) Perrin D. D. and Dempsey B., "Buffer for pH metal ion control", Chapman and Hall Ltd., London, (1974), p. 128-139.
- 33) Ravisankar P., Navya CN., Pravallika D. and Sri DN., *IOSR J. Pharm.*, 5(10): 7-19 (2015).