

التقدير الطيفي للماليت دومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين في المستحضرات الصيدلانية بتكوين معقد التجمع الأيوني مع صبغة الإريثروسين B

مثنى بشير عبدالله
إلهام سعدالله صالح
كلية التربية للعلوم الصرفة، قسم الكيمياء، جامعة الموصل، الموصل، العراق
(قدم للنشر ١/٥ / ٢٠٢١، قبل للنشر ٢/٦ / ٢٠٢١)

الخلاصة

تم تطوير طريقة طيفية مباشرة يسيرة وسريعة وحساسة لتقدير المركبات الدوائية ماليت دومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين، اعتمدت الطريقة على استعمال صبغة الإريثروسين B بوصفها كاشفاً كروموجينياً لتكوين معقدات التجمع الأيوني مع المركبات الدوائية اما في وسط محلول السترات المنظم (pH4.5) وقياس امتصاص المعقد المتكون عند الطول الموجي 555 نانوميتر عند تقدير ماليت دومبيريدون، او في وسط الخلايا المنظم (pH 5-5.3) وقياس امتصاص المعقدات المتكونة عند الاطوال الموجية 556 و 556 و 555 نانوميتر عند تقدير الكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين على التوالي. اتبعت الطريقة قانون بير ضمن مدى التراكيز 0.5-20 مايكروغرام/مللتر بامتصاصية مولارية قدرها 410×3.70 و 410×3.43 و 410×2.62 و 410×3.53 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹ لكل من ماليت دومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين على التوالي وكانت الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين، إذ تراوح معدل نسبة الاسترجاع بين 99.47 و 101.27% وبانحراف قياسي نسبي أقل من 3.04%.

تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية المدروسة بدون تداخل، إذ وجد أن نتائج الطريقة تتفق مع المحتوى الأصيل للمستحضرات الصيدلانية ومع الطريقة القياسية المعتمدة وطريقة الإضافة القياسية.

الكلمات المفتاحية: تقدير طيفي وماليت دومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين وصبغة الإريثروسين B ومعقد التجمع الأيوني.

Spectrophotometric Determination of Domperidone Maleate, Carvedilol, Dimetindene Maleate and Cinnarizine in Pharmaceuticals by Ion Association Complex Formation with Erythrosine B Dye

Muthanna B. Abdullah

Elham S. Salih

Department of Chemistry, Collage of Education for Pure Sciences,
University of Mosul, Mosul, Iraq.

Abstract

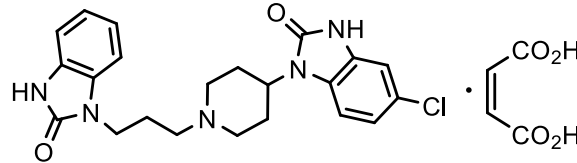
A direct simple, rapid and sensitive spectrophotometric method has been developed for the determination of domperidone maleate (DOM), carvedilol (CAR), dimetindene maleate (DIM), and cinnarizine (CIN) in bulk and pharmaceutical formulations. The method was based on the formation of ion association complexes between the studied drugs and erythrosine B dye in citrate buffer solution (pH4.5), which show maximum absorbance at 555 nm for DOM or in acetate buffer solution (pH5-5.3) and measure the absorbance at 556, 556, 555 nm for CAR, DIM and CIN respectively. The method obeyed Beer's law in the concentration range 0.5-20 $\mu\text{g/ml}$ with molar absorptivity 3.70×10^4 , 3.43×10^4 , 2.62×10^4 , and $3.53 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ for DOM, CAR, DIM and CIN respectively. The accuracy (average recovery) was ranged between 99.47 and 101.27% and precision (RSD%) is less than 3.04%. The method has been successfully applied for the determination of studied drugs in pharmaceutical formulations with no interferences. The results were in a good agreement with certified value, official method and standard addition procedure.

Keywords: Spectrophotometric determination, Domperidone maleate, Carvedilol, Dimetindene maleate, Cinnarizine, Erythrosine B dye, Ion association complex.

المقدمة

ماليت الدومبيريدون Domperidone maleate

يُعد الدومبيريدون دواء مضاد لمستقبلات الدوبامين مشابه لدواء الميتوكلوبراميد، يُوصى بماليت الدومبيريدون في علاج ثقل المعدة والشبع المبكر وآلام البطن والانتفاخ [1]، ويمتلك ماليت الدومبيريدون التركيب الكيميائي الآتي [2]:



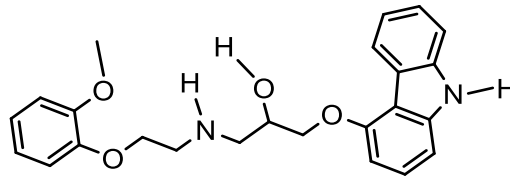
Domperidone maleate (C₂₂H₂₄ClN₅O₂)

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

الكارفيديلول Carvedilol

ان الكارفيديلول هو عبارة عن حاصر (blocker) للمستقبلات بيتا، أليف الدهون وموسع للأوعية الدموية وفاقداً للفعالية المحاكية السمبثاوية، مما يعطيه الأفضلية على حاصرات مستقبلات بيتا القديمة، إذ يمتاز بكفاءته العلاجية في حالات امراض الجهاز القلبي الوعائي مثل فرط الضغط والذبحة الصدرية وعجز القلب الاحتقاني [3]. ويقلل من خطر الوفاة لدى المرضى المصابين بضعف البطين الأيسر [4]، ويمتلك التركيب الكيميائي الآتي [2]:



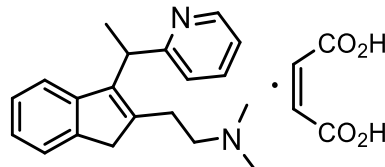
Carvedilol (C₂₄H₂₆N₂O₄)

(2RS)-1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol.

Molar mass = 406.5 g/mol

ماليت الدايميبتدين Dimetindene maleate

يُعد ماليت الدايميبتدين (المعروف فنيستيل Fenistil) من مضادات للهستامين القوية من خلال تأثيره على مستقبلات الهستامين- H_1 [5] يستعمل ماليت الدايميبتدين في تخفيف اعراض حالات الحساسية المتضمنة الشرى (طفح جلدي ذو بثور حمراء) وحمى القش والتهاب الأنف والاضطرابات الجلدية الناتجة عن لدغات ولسعات الحشرات [6]، ويمتلك التركيب الكيميائي الآتي [2]:



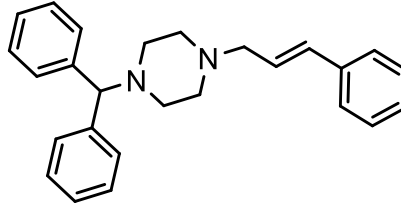
Dimetindene maleate (C₂₄H₂₈N₂O₄)

N,N-Dimethyl-2-[3-[(RS)-1-(pyridin-2-yl)ethyl]-1H-inden-2-yl]ethanamine(Z)-butenedioate.

Molar mass = 408.5 g/mol

السيناريزين Cinnarizine

يُعتبر السيناريزين من الأدوية المضادة للهستامين (H_1)، إذ يمنع انقباض العضلات القلبية والعضلات الملساء من خلال تثبيط دخول الكالسيوم إلى الخلايا العضلية [7]، يمتلك فعالية في علاج القيء والغثيان ودوار الحركة الناتج عن خلل في الاوعية الدهليزية للأذن الوسطى والمسؤولة عن التوازن [8]، وله التركيب الكيميائي الآتي [2]:



Cinnarizine ($C_{26}H_{28}N_2$)
(E)-1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl)piperazine.
Molar mass = 368.5 g/mol

طورت طرائق بتقنيات مختلفة لتقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة وتطبيقها على مستحضراتها الصيدلانية، وفيما يأتي مراجعة مختصرة لبعض هذه الطرائق.

إذ نُشرت طرائق طيفية لتقدير ماليت الدوميبيرون اعتماداً على تكوينه معقدي الشحنة المنتقلة نوع $n-\pi$ مع الكاشف DDQ في وسط الأستونتريل و $n-\sigma$ مع اليود في وسط الكلوروفورم [9] او معقدات التجمع الأيوني مع الصبغات البروموثايمول الأزرق والبروموفينول الأزرق [10] والروزينكال في وسط الخلات المنظم، فضلاً عن تقديره فلورومترياً من خلال اخماده لتفلور صبغة الروزينكال [11] كما حلل العقار في عينات مختلفة بتطبيق تقنية HPLC-الطور العكوس المقترن بمكشاف UV [12-14]، او كروماتوغرافيا السائل بالطبقة الرقيقة مقترن بمقياس الكثافة البصري [15].

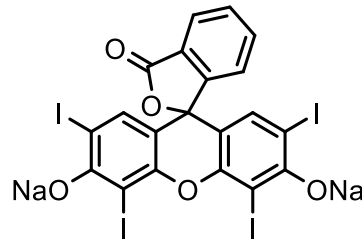
وقدرت كميات مايكروغرامية من كارفيديلول طيفياً وذلك من خلال مفاعله مع الكاشف NBD-Cl بتكوينه مشتقاً ملون بدرجة حرارية 80°M [16] او تكافئه مع الكاشف بارا-ثنائي مثيل امينو بنزالديهايد بدرجة حرارية 60°M في وسط مكون من محلول منظم (pH4) والايثانول [17]، او تكوينه معقد التجمع الأيوني غير المتفلور مع صبغة الايوسين Y وقياس الاخمد في شدة تفلور الصبغة الذي يعطي دالة خطية مع تراكيز المركب الدوائي [18] كما قُدر العقار فلورومترياً مباشرة في وسط مكون من عامل الشد السطحي كبريتات دوديسيل الصوديوم والميثانول ومحلول الفوسفات المنظم (pH4) [19]. ونجحت تقنيات فولتامترية النبضي الحلقي [20] و HPLC-الطور العكوس المقترن اما بمكشاف UV [21] او بمكشاف نظام الصمام الثنائي الضوئي [22] في تحليل العقار.

يمكن تقدير ماليت الدايميبتدين طيفياً اعتماداً إما على أكسدته المباشرة مع محلول برمكانات البوتاسيوم وقياس امتصاص المنكعات عند 610 نانوميتر [23] او تكوين معقد الشحنة المنتقلة مع المستقبل TCNQ في وسط الاستونتريل بدرجة حرارية 70°M والقياس عند 480 نانوميتر [24]. كما حُلل المركب الدوائي في مستحضراته بتقنيات كروماتوغرافيا السائل-الطبقة الرقيقة عالية الاداء [25] و HPLC-الطور العكوس المزدوج الأيوني [26] و HPLC المقترن بمكشاف UV [27] او بمكشاف نظام الصمام الثنائي [28].

ووصفت طرائق طيفية لتقدير السيناريزين من خلال معقدات التجمع الأيوني مع صبغتي الثايمول الأزرق والكريسول الأحمر واستخلاصهما بالكلوروفورم [29] او مع صبغتي الايوسين Y [30] او الروزينكال وتقدير المركب الدوائي طيفياً وفلورومترياً [31], واستعملت تقنية HPLC-الطور العكوس في الفصل والتقدير الانى للسيناريزين وعدد من المركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية [32-34], فضلاً عن تقديره أنياً مع ماليت الدومبيريدون بتقنية الهجرة الكهربائية بالأنبوبة الشعرية [35].

صبغة الإريثروسين Erythrosine B dye B وتطبيقاتها التحليلية

تُعد صبغة الإريثروسين B (eosin B) من صبغات الزانثين المهلجن (Halogenated-) [36] (xanthene) وتكون بشكل مسحوق أحمر عديم الرائحة، تُصنع بشكل ملح ثنائي الصوديوم، تذوب في الماء والايثانول وتمتلك التركيب الكيميائي الآتي [37]:



Erythrosin B dye (C₂₀H₆I₄Na₂O₅)

(Lactone form)

Molar mass = 879.87 g/mol

لقد وافقت منظمة الغذاء والدواء الامريكي منذ اوائل ستينيات القرن الماضي على استخدام الصبغة في صناعة الاغذية (قشدة الحلويات والملجبات وهلام تزيين الكيك والصوصج واللحوم) وفي الصناعات الدوائية واغلفة الحبوب والشراب ومعجون الاسنان ومستحضرات التجميل والحمام والعناية بالبشرة [36].

وقد استخدمت صبغة الإريثروسين B بوصفها كاشفاً كروموجينياً في استحداث طرائق طيفية بيسيرة وحساسة لتقدير العديد من المركبات الدوائية بالاعتماد على تكوينها معقدات التجمع الأيوني, إذ أمكن تقدير كميات مايكروغرامية من المضادات الحيوية الكينولون (quinolone antibiotics) ومضادات الهيستامين (السيتريزين والإباستين والفيكسوفينادين والكيتوتيفين واللوراتادين) بكميات مايكروغرامية طيفياً وفي مستحضراتها الصيدلانية.

كما نُشرت طريقة طيفية لتقدير التيربينافين هيدروكلوريد في مستحضراته الصيدلانية بتطبيق تقنية تشتت رايلي بالرنين (Resonance rayleigh scattering), إستناداً على مبدأ تكوين معقد المزدوج الأيوني هيدروفوبي بين المركب الدوائي وصبغة الإريثروسين B في وسط الخلايا المنظم (pH5) وقياس قمة شدة تشتت رايلي للمعقد عند 369 نانوميتر [38].

الجزء العملي

الأجهزة المستعملة

أُجريت القياسات الطيفية بإستعمال مطياف فوتومتري مزدوج الحزمة نوع Shimadzu UV-1800 PC, UV-Visible double-Spectrophotometer وخلايا مصنوعة من الكوارتز ذات السمك 1.0 سم. أُجريت عمليات الوزن بإستعمال ميزان حساس نوع KERN ABS-Germany. تمت عمليات التسخين بإستعمال حمام مائي نوع BS-11 من شركة Lab Companion-Korea. تمت عمليات الإذابة في تحضير المحاليل بإستخدام

جهاز Ultrasonic Cleaner للرج بالموجات فوق الصوتية نوع Power Sonic 405 من شركة Lab Tech-Korea. وقيست الدالة الحامضية باستخدام جهاز الدالة الحامضية نوع Jenway 3510 PH Meter مرتبط بقطب مجهز من الشركة ذاتها.

الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة

- محلول ماليت الدومبيريون حُضِر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في بيكر مع القليل من الماء المقطر بالتحريك والتسخين في حمام مائي الى أن تتم الإذابة ويترك المحلول ليبرد ثم يتم نقله الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ثم حُضِر منه بالتخفيف محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/ملتر .
- محلول الكارفيديلول حُضِر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في 10 ملتر ايثانول في بيكر مع التحريك الى أن تتم الإذابة ثم يُنقل الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ثم حُضِر منه محلول بتركيزي 10 و 20 مايكروغرام/ملتر .
- محلول ماليت الدايميتردين حُضِر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في بيكر مع القليل من الماء المقطر بالتحريك والتسخين في حمام مائي الى أن تتم الإذابة ويترك المحلول ليبرد ثم يتم نقله الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ثم حُضِر منه بالتخفيف محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/ملتر .
- محلول السيناريزين حُضِر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في 2.5 ملتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري مع التحريك الى أن تتم الإذابة ثم يُنقل الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ثم حُضِر منه بالتخفيف محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/ملتر .
- محلول الإيثيروسين B (بشكل لاكتون) حُضِر المحلول بتركيز 0.01 مولاري بإذابة 0.8799 غرام من مسحوق الصبغة في 100 ملتر الماء المقطر وتوضع القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الأذابة ثم حُضِر منه بالتخفيف محلول بتركيز 10×5^{-4} مولاري ويحفظ المحلول في قنينة معتمة ويبقى مستقرًا لمدة اسبوعين .
- محلول الخل المنظم (pH4.5-6.0) حُضِر بمزج خلالات الصوديوم وحامض الخليك كلاهما بتركيز 0.2 مولاري وتتؤخذ منها احجام مختلفة [39] ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 ملتر, للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة ويتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية.
- محلول السترات المنظم (pH4.5-6.0) حُضِر بمزج سترات الصوديوم وحامض الستريك كلاهما بتركيز 0.1 مولاري وتتؤخذ احجام مختلفة [39] والتخفيف الى 100 ملتر بالماء المقطر, للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة والتي يتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية.
- محلول الفثالالات المنظم (pH4.5-6.0) حُضِر بمزج فثالالات الصوديوم الهيدروجينية وهيدروكسيد الصوديوم كلاهما بتركيز 0.1 مولاري وتتؤخذ احجام مختلفة [39] ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة

حجمية سعة 100 مللتر، للحصول على الدالة الحامضية المطلوبة ويتم ضبطها بواسطة جهاز قياس الدالة الحامضية.

- محاليل المتداخلات حُضرت محاليل المتداخلات بتركيز 1000 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.1000 غرام من المتداخل في 100 مللتر من الماء المقطر.
- محاليل المواد الفعالة سطحياً حُضرت محاليل المواد الفعالة سطحياً كل من CPC و CTAB و SDS بتركيز 0.1% بإذابة 0.1 غرام منها في كمية من الماء المقطر، وتحضر محاليل كل من المواد Tween 20 و Triton X-100 بتركيز 1.0% وذلك بإذابة 1.0 غرام منها في 100 مللتر ماء مقطر.

طريقة العمل والمنحنى القياسي

تُضاف الى قنار حجمية سعة 10 مللتر حجوم متزايدة (ملترات) من محاليل المركبات الدوائية المدروسة كل على انفراد بتركيز 10 و 20 و 100 مايكروغرام/مللتر لكل منهما لتغطية مديات التراكيز 0.5-20 مايكروغرام/مللتر، ثم يتم إضافة 1.5 مللتر من محلول السترات المنظم بدالة حامضية 4.5 للماليت الدومبيريدون و 1.5 و 1 مللتر من محلول الخللات المنظم بدالة بدوال 5 و 5.3 و 5.3 لكل من الكارفيديلول وماليت الدايميبتدين والسيناريزين كل على حدى بالتوالي، ليتبعها إضافة 1 مللتر من صبغة الإريثروسين B بتركيز $10 \times 5.0 \times 10^{-4}$ مولاري، يُكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة، وتقاس امتصاصات المحاليل بعد 5 دقائق عند الطول الموجي 555 نانوميتر للماليت الدومبيريدون والسيناريزين، وعند الطول الموجي 556 نانوميتر للماليت الدايميبتدين والكارفيديلول مقابل محاليلها الصورية في درجة حرارة الغرفة.

تحليل أقراص مستحضرات ماليت الدومبيريدون

تم وزن بدقة 10 أقراص من كل مستحضر دوائي (Zydom-10, 10mg, India ; Motilium, 10mg, Belgium) كلاهما ذي المحتوى الدوائي 10 ملي غرام ماليت الدومبيريدون وطُحنت ومُزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ قرص واحد (10 ملي غرام ماليت الدومبيريدون) وأذيب بالماء المقطر مع التحريك والتسخين في حمام مائي وترك المحلول ليبرد ثم اكمل الحجم الى 100 مللتر بالماء المقطر ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الأذابة ورُشح المحلول للحصول على ماليت الدومبيريدون بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر وحُضرت منه محاليل بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/مللتر لكل مستحضر، وأُخذت منه حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 1 و 5 و 10 و 15 و 20 مايكروغرام/مللتر، وعوملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز ماليت الدومبيريدون في قرص كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

تحليل أقراص مستحضرات الكارفيديلول

تم وزن بدقة 10 أقراص من كل مستحضر دوائي (Carvedilol, 12.5mg, British ; Carvedilol, 25mg, Jordan) كلاهما ذي المحتوى الدوائي 12.5 و 25 ملي غرام ماليت الكارفيديلول وطُحنت ومُزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ قرص واحد (12.5 و 25 ملي غرام كارفيديلول) وأذيب في 10 مللتر ايثانول في بيكر مع التحريك واكمل الحجم الى 100 و 250 مللتر بالماء المقطر ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الأذابة ورُشح المحلول للحصول على الكارفيديلول بتركيز 125 و 100 مايكروغرام/مللتر وحُضرت من المحلول الأول محاليل بتركيز 10 و 20 و 100 مايكروغرام/مللتر ومن المحلول الثاني محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/مللتر، وأُخذت منه حجوم مختلفة

للحصول على التراكيز 1 و 5 و 10 و 15 و 20 مايكروغرام/ملتر، وعملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز الكارفيديلول في قرص كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

تحليل القطرات الفموية لمستحضرات ماليت الدايميتدين

تم مزج محتوى ثلاثة حاويات من كل مستحضر دوائي (Newstil, 1mg/1ml, Jordan ; Fenistil, 1mg/1ml, Iraq) وخفف 10 ملتر من المزيج الى 100 ملتر بالماء المقطر للحصول على محلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر من ماليت الدايميتدين، ثم خُضِرَ منه بالتخفيف محلولين بتركيزين 10 و 20 مايكروغرام/ملتر، وأُخذت منه حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 1 و 5 و 10 و 15 و 20 مايكروغرام/ملتر، وعملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز ماليت الدايميتدين في كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

تحليل أقراص مستحضرات السيناريزين

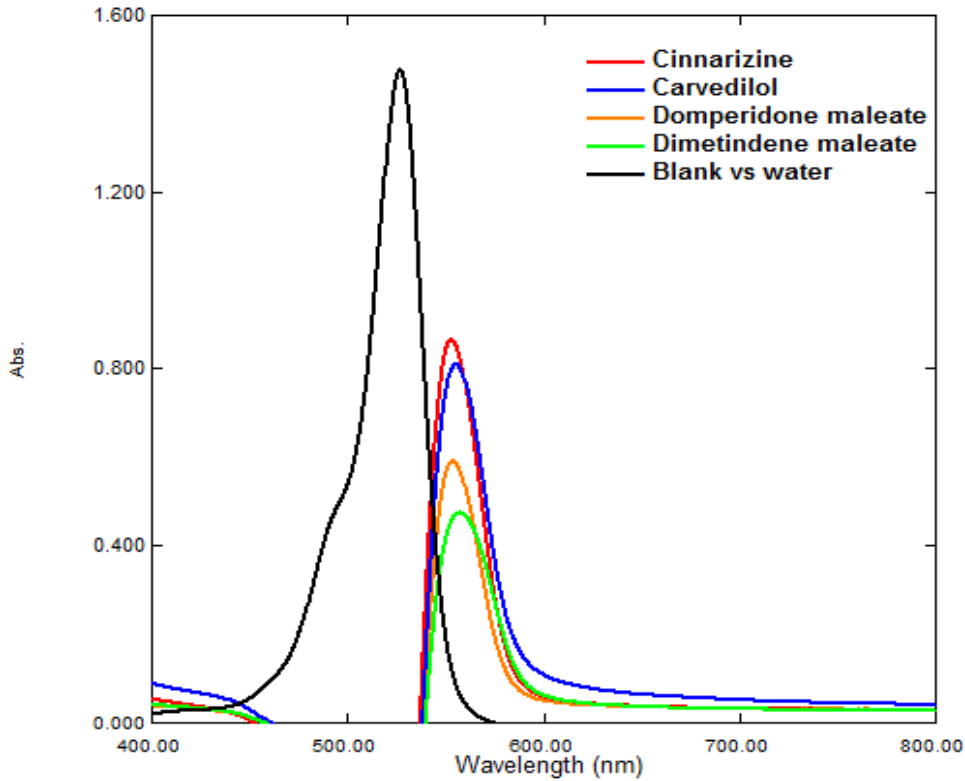
تم وزن 10 أقراص بدقة من كل مستحضر دوائي للسيناريزين (Stugeron, 25mg, Belgium ; Cinnarizine, 25mg, Syria) وطُحنت ومُزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ قرص واحد (25 ملغرام سيناريزين) وأُذيب في 5 ملتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري مع التحريك ثم اكمل الحجم الى 250 ملتر بالماء المقطر ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الأذابة ورُشِحَ المحلول للحصول على السيناريزين بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر وخُضرت منه محلولين بتركيز 10 و 20 مايكروغرام/ملتر لكل مستحضر، وأُخذت منه حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 1 و 5 و 10 و 15 و 20 مايكروغرام/ملتر، وعملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز السيناريزين في قرص كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

النتائج والمناقشة

الدراسة التمهيدية وطيف الامتصاص لصبغة الإريثروسين B

أُجريت أختبارات أولية لدراسة إمكانية استخدام صبغة الإريثروسين B (بشكل لاكتون) بوصفها كاشفاً كروموجينياً في تطوير طريقة طيفية مباشرة ويسيرة وحساسة لتقدير المركبات الدوائية السيناريزين وماليت الدايميتدين وماليت الدومبيريدون والكارفيديلول في المحلول المائي. فقد تم رسم طيف امتصاص محلول الصبغة (0.5 ملتر بتركيز 5.0×10^{-4} مولاري) في وسط محلول الخلايا المنظم (pH 5.0) وتم أكمال الحجم الى 10 ملتر بالماء المقطر، إذ اعطى أقصى امتصاص عند طول موجي 526 نانوميتر، وعند مفاعلة كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية (10 مايكروغرام/ملتر) مع صبغة الإريثروسين B بوجود 1 ملتر من محلول الخلايا المنظم (pH 5.0) تم الحصول على معقدات ذات لون أحمر أعطت أقصى امتصاص عند الطول الموجي 555 نانوميتر لكل من السيناريزين وماليت الدومبيريدون، و 556 نانوميتر للكارفيديلول وماليت الدايميتدين، هذا يعني حدوث إزاحة باثوكرومية (إزاحة حمراء) تراوحت بين 29 و 30 نانوميتر في طيف امتصاص كاشف الإريثروسين B نتيجة تكون

معقد التجمع الأيوني بين الكاشف والمركبات الدوائية المدروسة الشكل 1, لذا أعتمدت صبغة الإريثروسين B كاشفاً كروموجينياً في التقدير الطيفي للمركبات الدوائية المدروسة, والتطبيق على المستحضرات الصيدلانية.



الشكل 1: أطيايف امتصاص المركبات الدوائية المدروسة (10 مايكروغرام/ملتر) مع صبغة الإريثروسين B (5.0×10⁻⁴ مولاري) مقابل محاليلها الصورية والمحلول الصوري مقابل الماء المقطر.

ضبط الظروف المثلى

أجريت التجارب اللاحقة في قنار حجمية سعة 10 ملتر بوجود (20 مايكروغرام/ملتر) من المركبات الدوائية السيناريزين وماليت الدومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين وبوجود المحلول المنظم ومحلل الصبغة. وقياس الامتصاص عند الطول الموجي 555 نانوميتر للسيناريزين وماليت الدومبيريدون, وعند 556 نانوميتر للكارفيديلول وماليت الدايميتدين.

تأثير الدالة الحامضية والمحاليل المنظمة

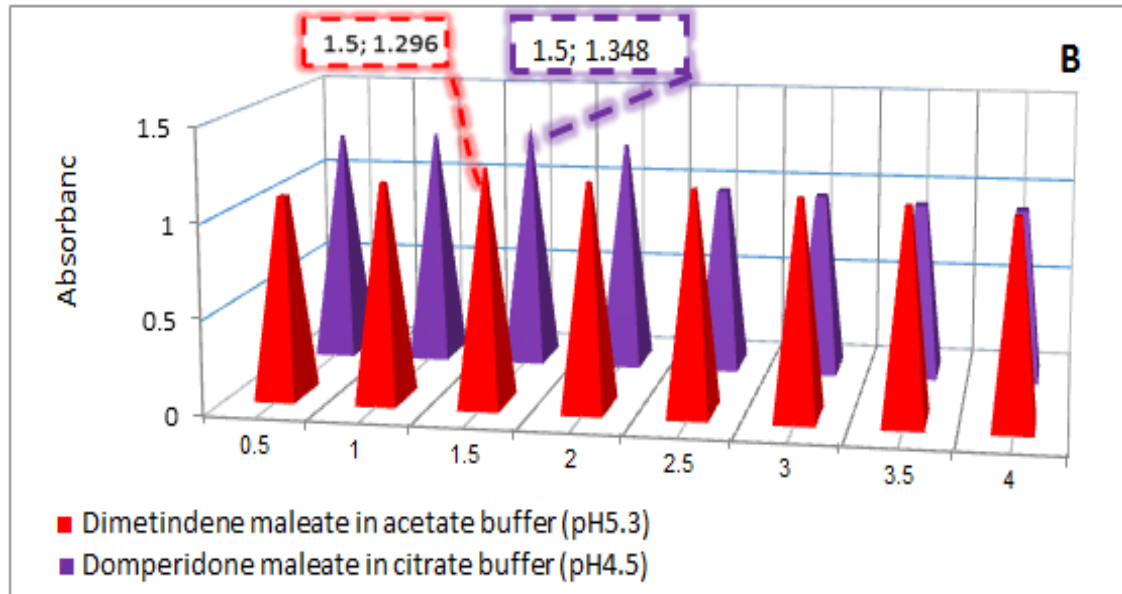
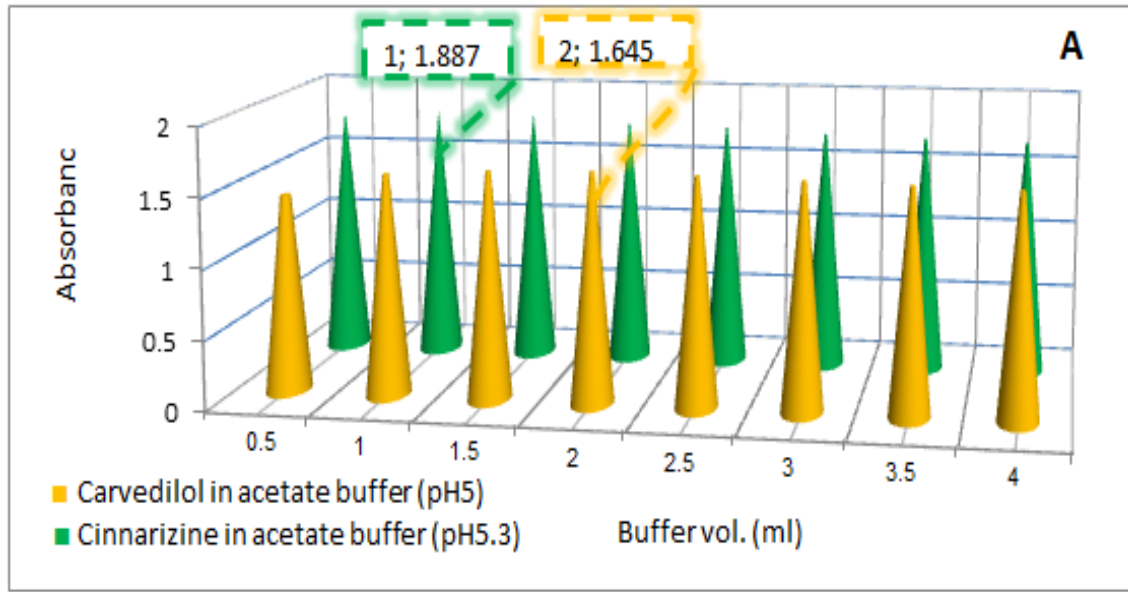
تُعد الدالة الحامضية عاملاً مهماً في تكوين معقدات التجمع الأيوني وقد وجد تجريبياً أن مفاعلة المركبات الدوائية كل على حدة مع صبغة الإريثروسين B في وسط منظم دالته الحامضية اقل من 4.5 يصبح محلول التفاعل معكراً, لذا تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية في أمتصاص معقد التجمع الأيوني المتكون باستعمال محاليل منظمة محضرة بدوال حامضية بين 4.5 و 6 إذ اضيفت بكميات ثابتة (1 ملتر) الى قنار حجمية تحتوي على 20 مايكروغرام/ملتر من المركبات الدوائية المدروسة, يتبعها اضافة 1.0 ملتر من صبغة الإريثروسين B بتركيز 5×10⁻⁴ مولاري, وقيست امتصاص المعقدات المتكونة مباشرة بعد أكمال الحجم الى 10 ملتر بالماء المقطر مقابل محاليلها الصورية بدرجة حرارة الغرفة, ودونت النتائج المستحصلة في الجدول 1 التي تبين ان اقصى امتصاص لمعقد ماليت الدومبيريدون كان وسط السترات المنظم (pH4.5), بينما كان محلول الخلات المنظم هو الافضل

بدوال حامضية 5 و 5.3 و 5.3 في تقدير الكارفيديلول وماليت الدايميبتدين والسيناريزين على التوالي. وعليه تم اعتماد هذين المحلولين المنظمين في التجارب اللاحقة.

الجدول 1: تأثير نوع المحلول المنظم في تقدير المركبات الدوائية المدروسة.

Type of buffer solution	pH	Domperidone maleate		Carvedilol		Dimetindene maleate		Cinnarizine	
		Abs.	pH final	Abs.	pH final	Abs.	pH final	Abs.	pH final
Acetate buffer	4.5	1.112	4.41	turbid		turbid		turbid	
	5.0	1.062	4.94	1.602	4.95	turbid		turbid	
	5.3	0.985	5.23	1.564	5.18	1.150	5.12	1.858	5.21
	5.5	0.944	5.37	1.532	5.29	1.122	5.28	1.748	5.37
	6.0	0.870	5.85	1.445	5.67	0.956	5.72	1.699	5.86
Citrate buffer	4.5	1.262	4.47	turbid		turbid		turbid	
	5.0	1.117	5.08	1.532	5.11	turbid		turbid	
	5.3	1.004	5.27	1.486	5.37	turbid		turbid	
	5.5	0.956	5.58	1.372	5.68	turbid		1.764	5.55
	6.0	0.802	6.13	1.263	6.21	1.077	5.92	turbid	
Phthalate buffer	4.5	1.159	4.65	turbid		turbid		turbid	
	5.0	1.026	5.18	turbid		turbid		turbid	
	5.3	0.965	5.41	turbid		turbid		turbid	
	5.5	0.903	5.58	turbid		turbid		turbid	
	6.0	0.729	6.11	1.172	5.63	turbid		turbid	

ثم دُرُس تأثير إضافة كميات متزايدة (0.5-4.0 ملتر) من محلول الخلطات المنظم بدالة حامضية 5 عند تقدير الكارفيديلول و 5.3 عند تقدير السيناريزين وماليت الدايميبتدين ومحلول السترات المنظم 4.5 عند تقدير ماليت الدومبيريدون، إذ وُجد أن 2.0 و 1.0 و 1.5 ملتر من محلول الخلطات المنظم الحجم الأفضل في تقدير الكارفيديلول والسيناريزين وماليت الدايميبتدين على التوالي، بينما الحجم 1.5 ملتر من محلول السترات المنظم هو الأفضل في تقدير ماليت الدومبيريدون، فتم اعتماد هذه الأحجام في الدراسات اللاحقة والشكل 2 (A,B) يوضح النتائج المستحصل عليها.



الشكل 2: تأثير حجم المحلول المنظم في تقدير المركبات الدوائية المدروسة.

تأثير كمية كاشف الإيثروسين B

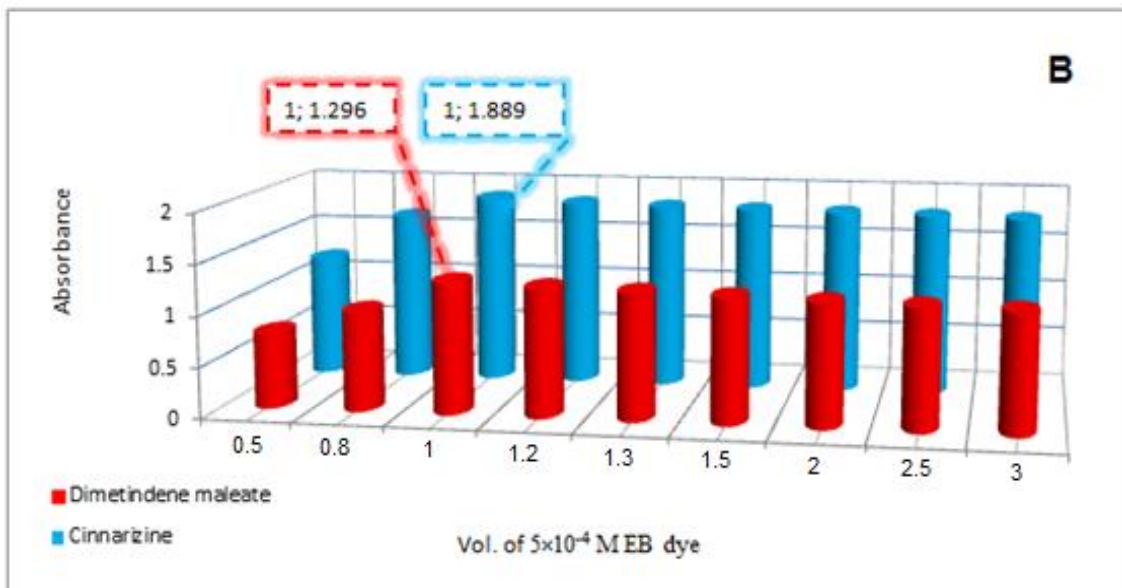
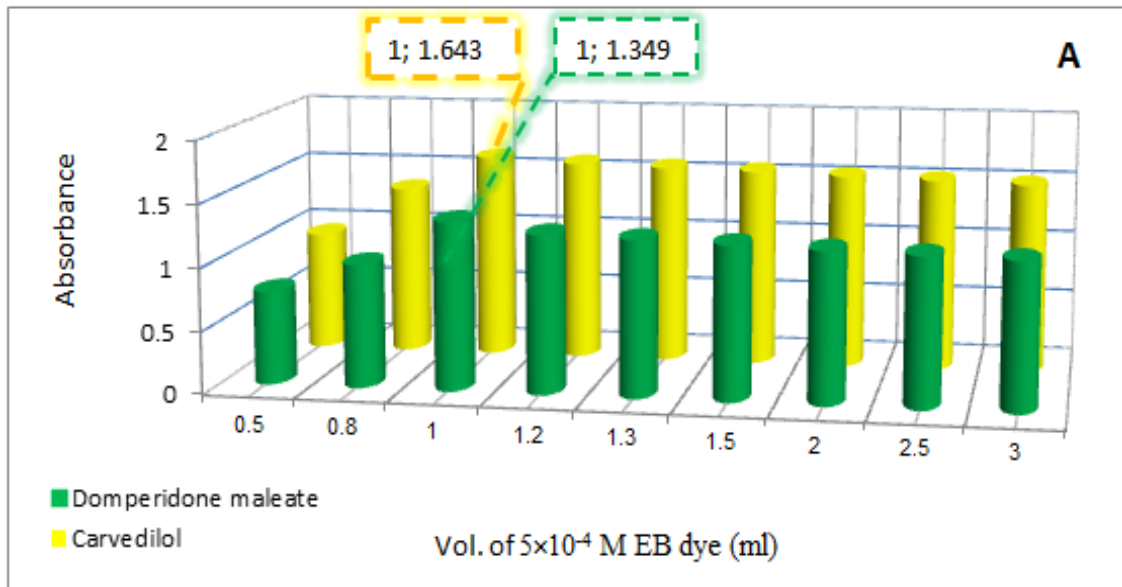
دُرِس تأثير تراكيز مختلفة من كاشف الإيثروسين B (1×10^{-4} - 5×10^{-3} مولاري)، في تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من المركبات الدوائية المدروسة، ومن البيانات المدرجة بالجدول 2 نلاحظ أن التركيز 5.0×10^{-4} مولاري يعطي أعلى امتصاص للمعدن الملونة، إذ تم أعماده عند تقدير المركبات الدوائية المدروسة في الخطوات اللاحقة.

الجدول 2: تأثير تركيز صبغة الإيثروسين B في تقدير المركبات الدوائية المدروسة.

Molarity of EB (M)	Absorbance								
	Domperidone maleate		Carvedilol		Dimetindene maleate		Cinnarizine		
	Sample vs.	Blank vs.	Sample vs.	Blank vs.	Sample vs.	Blank vs.	Sample vs.	Blank vs.	

	blank	water	blank	water	blank	water	blank	water
1.0×10^{-4}	0.338	0.071	0.408	0.072	0.165	0.056	0.401	0.068
2.0×10^{-4}	0.632	0.117	0.716	0.115	0.411	0.096	0.677	0.116
5.0×10^{-4}	1.347	0.265	1.640	0.253	1.294	0.222	1.890	0.253
1.0×10^{-3}	1.294	0.519	1.608	0.498	1.211	0.424	1.815	0.505
5.0×10^{-3}	0.182	3.139	0.318	3.031	0.155	1.968	0.293	3.036

وتمت دراسة تأثير إضافة حجوم متزايدة من كاشف الإريثروسين B (0.5 – 3.0 مللتر) بتركيزه الأمثل (5.0×10^{-4} مولاري) في امتصاصات المعقدات المتكونة، وتبين من الشكل 3 (A,B) أن 1.0 مللتر من محلول الكاشف كان الحجم الأمثل لتقدير المركبات الدوائية المدروسة.



الشكل 3 : تأثير كمية كاشف الإريثروسين B.

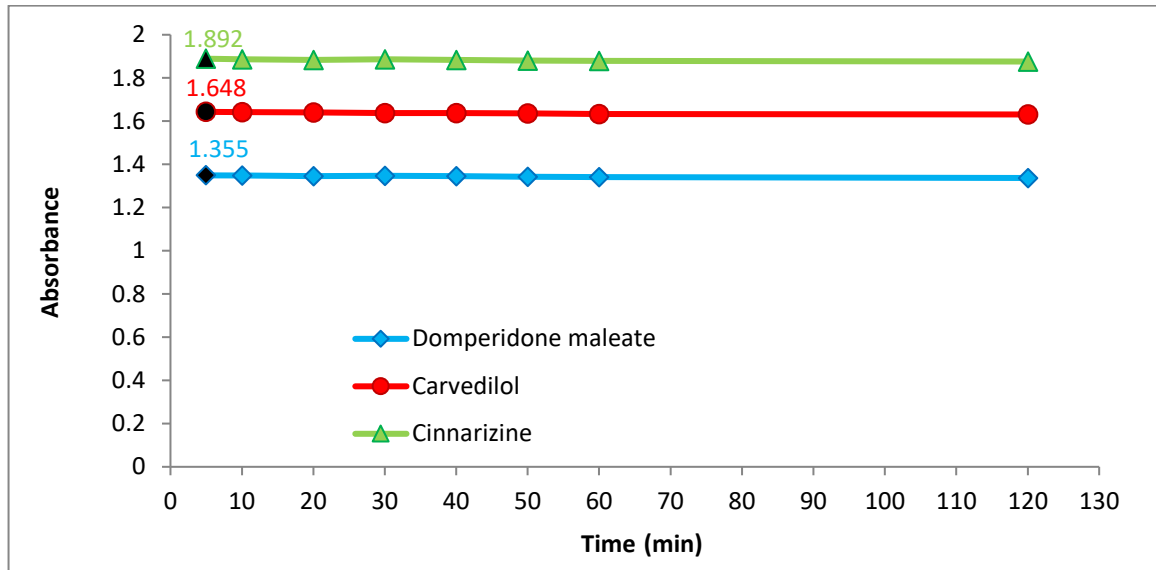
تأثير درجة الحرارة والزمن في تكوين المعقد واستقراره

تمت دراسة زمن تكوين المعقد واستقراره للمركب الدوائي ماليت الدايميتدين بوصفه أنموذجاً في درجات حرارية مختلفة (5-50 م°) وقد أظهرت النتائج المبينة في الجدول 3 ان درجة حرارة الغرفة (25±2 م°) هي المثلى إذ اعطت اقصى امتصاص لمعقد التجمع الأيوني المتكون بعد 5 دقائق وزمن استقرار لا يقل عن 24 ساعة، وعليه اعتمدت هذه الدرجة الحرارية المثلى في تقدير المركبات الدوائية ماليت الدومبيريدون والكارفيديلول والسيناريزين وتثبيت زمن قياس امتصاصات معقداتها الملونة بعد 5 دقائق من التخفيف الى حد العلامة في التجارب اللاحقة وبناءً على النتائج المستحصلة في الشكل 4.

الجدول 3: تأثير درجة الحرارة والزمن في تكوين معقد التجمع الأيوني عند تقدير ماليت الدايميتدين أنموذجاً.

Temp (C°)	Absorbance/ min standing time								
	5	10	20	30	40	50	60	120	Over night
5	1.204	1.195	1.181	1.173	1.166	1.158	1.152	1.124	—
R.T*	1.295	1.294	1.295	1.285	1.294	1.292	1.290	1.287	1.285
40	0.988	0.983	0.976	0.972	0.966	0.962	0.958	0.955	—
50	0.764	0.753	0.739	0.721	0.709	0.682	0.674	0.669	—

R.T*= 25±2 °C



الشكل 4: تأثير الزمن في تكوين واستقرارية المعقد عند تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من ماليت الدومبيريدون والكارفيدول والسيناريزين بدرجة حرارة الغرفة (25 ± 2 م°).

تأثير المذيبات

تم دراسة تأثير اضافة أنواع مختلفة من المذيبات القطبية في طيف امتصاص وحساسية المعقد المتكون من تفاعل ماليت الدايميتدين (20 مايكروغرام/ملتر) مع صبغة الإريثروسين B ضمن الظروف المثلى للتفاعل، وقد وجد تجريبياً أن التخفيف بالمذيبات إلى حد العلامة يؤدي إلى عدم تكوين معقد التجمع الأيوني بين المركب الدوائي والصبغة، لذا تم اضافة 1.0 ملتر من كل مذيب إلى وسط التفاعل، واكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر في قنن حجمية سعة 10 ملتر. وظهرت النتائج في الجدول 4 عدم جدوى من اضافة المذيبات إلى وسط التفاعل لتأثيرها السلبي على حساسية الطريقة، لذا تم أستبعادها في التجارب اللاحقة واعتماد الماء المقطر مذيباً مناسباً لتكوين معقد التجمع الأيوني وبأعلى قيمة امتصاص.

الجدول 4: تأثير المذيبات في تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من ماليت الدايميتدين بوصفه أنموذجاً.

Solvent	λ_{max} (nm)	Absorbance	E_{max} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
Acetone	552	0.043	877.55
Acetonitrile	550	0.023	469.39
Ethanol	555.5	0.363	7408.16
Methanol	555.5	0.516	10530.61
DMSO	553.5	0.041	836.73
DMF	547	0.036	734.70
Water	556	1.295	26428.57

تأثير تسلسل الاضافة

تُشير النتائج المستحصل عليها في الجدول 5، أن التسلسل (I) والمتنع في تثبيت الظروف المثلى يُعطي أعلى امتصاص لمعدد ماليت الدايميتدين (20 مايكروغرام/مللتر) بوصفه أنموذجاً مع صبغة الإريثروسين بالمقارنة مع التسلسلين الآخرين، لذا تم اختياره في التجارب اللاحقة.
ماليت الدايميتدين (S) + محلول الخلايا المنظم (B) + محلول صبغة الإريثروسين (EB)

الجدول 5: تأثير تسلسل الاضافة.

Order number	Reaction components	Absorbance
I	S+B+EB	1.298
II	EB+B+S	1.222
III	S+EB+B	turbid

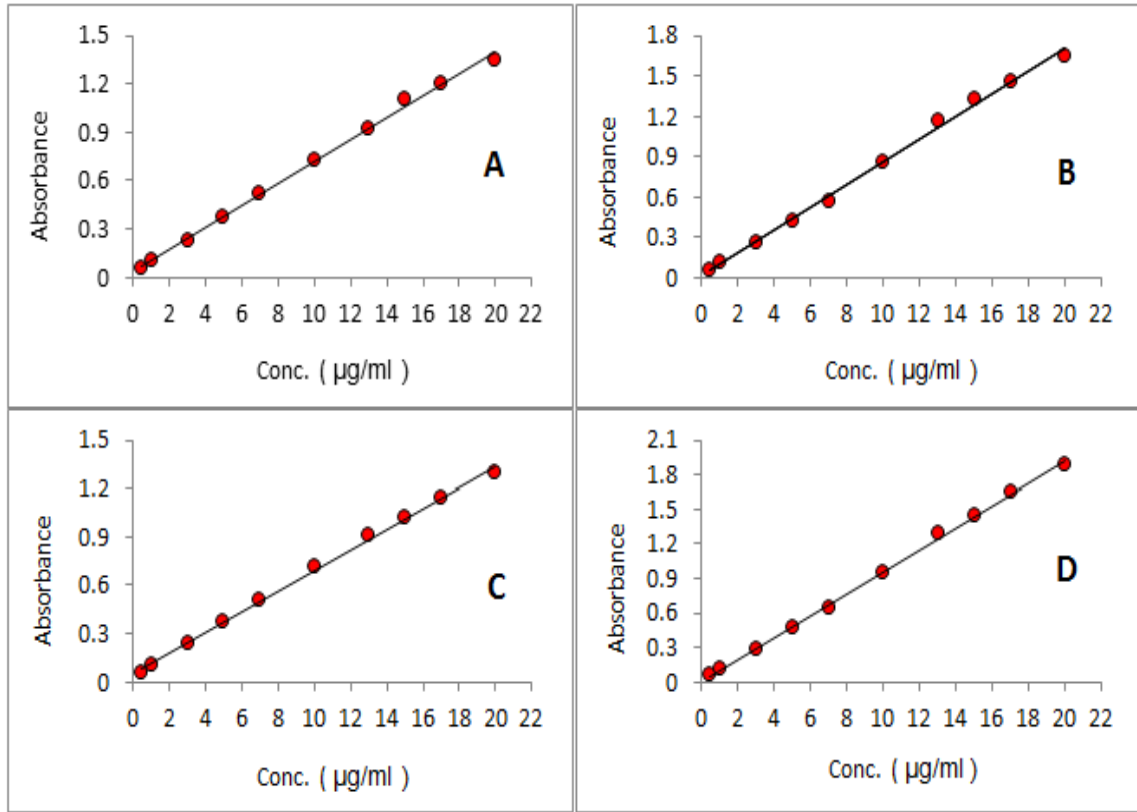
القيم التحليلية الاحصائية للطريقة المقترحة

من خلال رسم المنحنيات القياسية لتقدير ماليت الدومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين (الشكل 5) تم ادراج في الجدول 6 القيم التحليلية والاحصائية والامتصاصية المولارية ودلالة ساندل [40]، وقيم حدود الكشف (LOD) والتقدير الكمي (LOQ) [41] والتي حُسبت بقياس الأمتصاص (عشرة مكررات) للمحلول الصوري مقابل الماء المقطر، وبتطبيق العلاقتين الآتيتين:

$$LOQ = \frac{10\sigma_B}{S} \text{ و } LOD = \frac{3\sigma_B}{S}$$

إذ أن:

σ_B : الانحراف القياسي النسبي لإمتصاص المحلول الصوري
S: ميل المنحنى القياسي



الشكل 5: المنحنيات القياسية لتقدير المركبات الدوائية المدروسة.

A: ماليت الدومبيريدون B: الكارفيديلول C: ماليت الدايميتدين D: السيناريزين

الجدول 6: القيم التحليلية للمعالجات الاحصائية للمنحنيات القياسية عند تقدير المركبات الدوائية المدروسة.

Parameters	Value/ Drug			
	Domperidone maleate	Carvedilol	Dimetindene maleate	Cinnarizine
Linearity range (µg/ml)	0.5-20	0.5-20	0.5-20	0.5-20
Slope	0.0683	0.0844	0.0643	0.0958
Intercept	0.0346	0.0146	0.0478	0.0027
Coefficient of determination (R ²)	0.9972	0.9966	0.9980	0.9987
Standard deviation of the slope	0.0012	0.0017	0.0010	0.0012
Standard deviation of the intercept	0.0144	0.0196	0.0115	0.0136
Molar absorptivity* (l.mol ⁻¹ .Cm ⁻¹)	3.70×10 ⁴	3.43×10 ⁴	2.62×10 ⁴	3.53×10 ⁴
LOD*(µg/ml)	0.0993	0.0803	0.1054	0.0707
LOQ*(µg/ml)	0.3310	0.2678	0.3515	0.2359
Sandell's sensitivity* (ng/cm ²)	14.65	11.85	15.53	10.44

* Average of ten determinations of blank.

دقة الطريقة وتوافقها

تم اختبار دقة الطريقة وتوافقها من خلال احتساب نسبة الأسترجاع والانحراف القياسي النسبي باستخدام خمسة تراكيز مختلفة لكل مركب دوائي، ويوضح الجدول 7 النتائج المستحصل عليها والتي تُشير الى أن الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين.

الجدول 7: دقة الطريقة وتوافقها لتقدير المركبات الدوائية المدروسة.

Drug	Amount added (µg/ml)	Amount found (µg/ml)	Recovery* (%)	Average recovery (%)	RSD* (%)
Domperidone maleate	1	1.04	104.00	101.27	3.04
	5	4.96	99.20		1.20
	10	10.25	102.50		0.31
	15	15.68	104.53		0.33
	20	19.22	96.10		0.25
Carvedilol	1	1.02	102.00	99.47	0.99
	5	4.81	96.20		0.73
	10	9.96	99.60		0.57
	15	15.41	102.73		0.63
	20	19.36	96.80		0.37
Dimetindene maleate	1	0.99	99.00	99.70	1.51
	5	5.04	100.80		0.69
	10	10.18	101.80		0.24
	15	14.99	99.93		0.25
	20	19.39	96.95		0.27
Cinnarizine	1	1.02	102.00	100.10	0.89
	5	4.99	99.80		0.37
	10	9.90	99.00		0.15
	15	15.11	100.73		0.17
	20	19.79	98.95		0.10

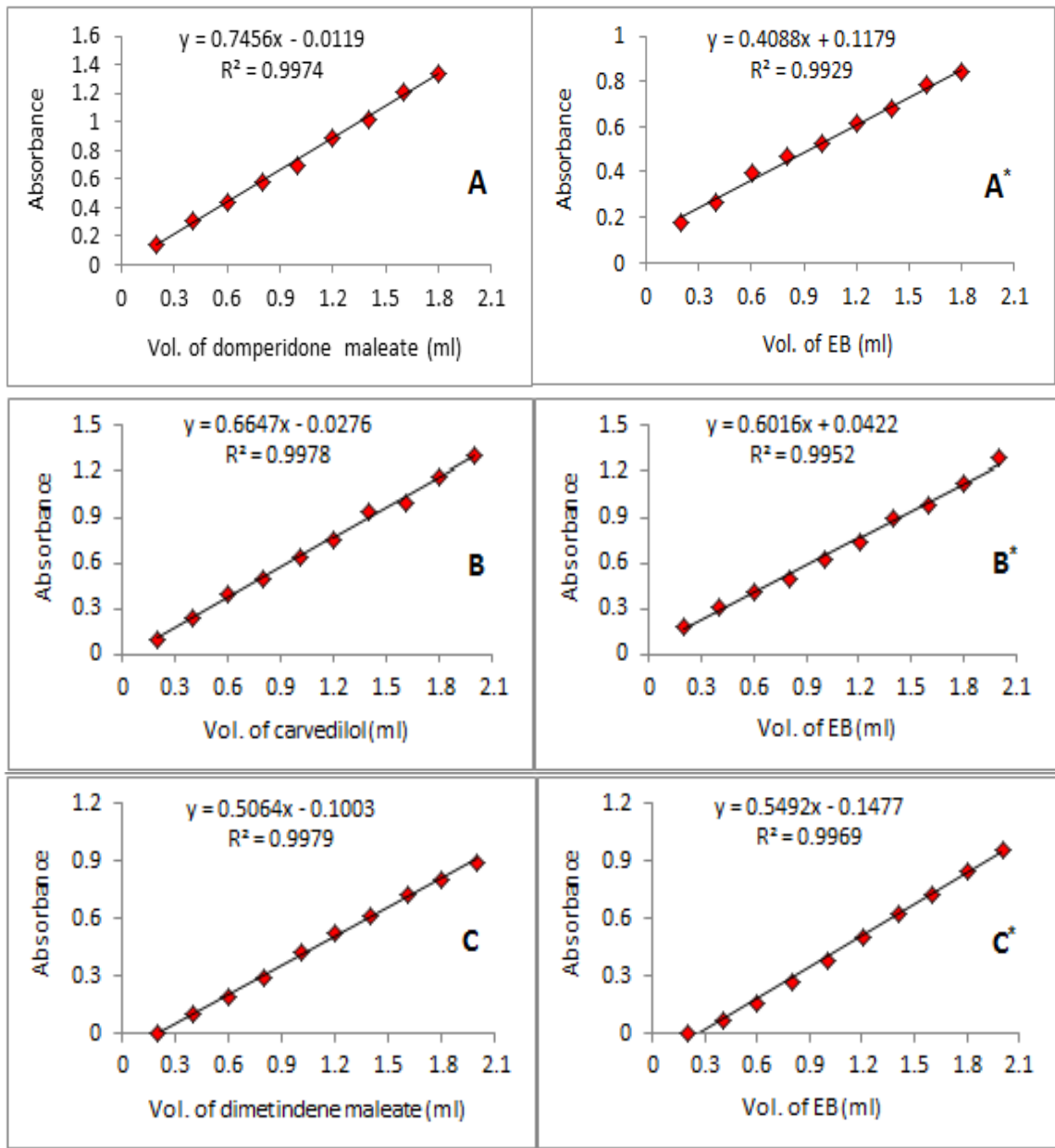
* Average of six determinations.

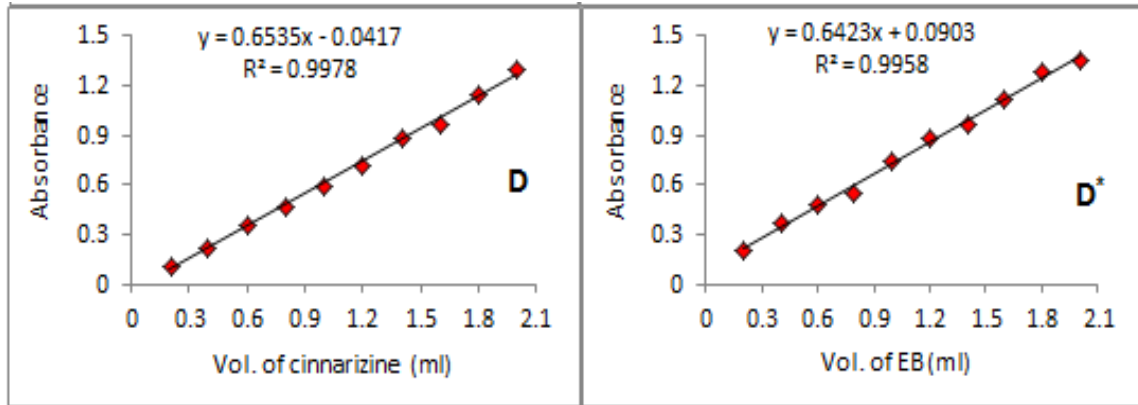
دراسة طبيعة معقد التجمع الأيوني المتكون

تم اتباع طريقة نسبة الميل [42] لأجل معرفة النسبة التركيبية المولية لمعقدات التجمع الأيوني المتكونة ما بين المركبات الدوائية المدروسة كل على حدة مع كاشف الإريثروسين B في وسط السترات المنظم للماليت الدومبيريدون وفي وسط الخللات المنظم للكارفيديلول وماليت الديميتدين والسيناريزين، إذ تم رسم منحنيين قياسييين

للإيثروسين B وكل من المركبات الدوائية المحضرة بالتركيز ذاته 10×2^4 مولاري كل على حدة، خُضر الأول بإضافة حجم ثابت (2 ملتر) من محلول الإيثروسين B إلى حجوم متزايدة (0.2-2.0 ملتر) من محلول المركب الدوائي.

وُخُضر الثاني بإضافة حجوم متزايدة (0.2-2.0 ملتر) من محلول الإيثروسين B إلى حجم ثابت (2 ملتر) من محلول المركب الدوائي، ويُبين الشكل 6 رسم المنحنيات القياسية المزدوجة لكل مركب دوائي. ومن نتائج قسمة ميل المنحنى الأول إلى الثاني تبين أن النسبة المولية للمعد 1:1 (مركب دوائي:كاشف الإيثروسين B) لكل من الكارفيديلول وماليت الدايميتردين والسيناريزين وكانت النسبة 2:1 (مركب دوائي:كاشف الإيثروسين B) للمركب ماليت الدومبيريدون.





الشكل 6: رسم نسبة الميل للمركبات الدوائية.

A, A^* : ماليت الدومبيريدون B, B^* : الكارفيديلول C, C^* : ماليت الدايميتدين D, D^* : السيناريزين

ثوابت استقرار المعقدات المتكونة

تم إحتساب ثوابت استقرار معقدات الكارفيديلول وماليت الدايميتدين والسيناريزين المتكونة بنسبة مولية

1:1 (مركب دوائي : إريثروسين B) بتطبيق العلاقة الآتية:

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

في حين تم إحتساب ثابت استقرار المعقد المتكون بنسبة مولية 2:1 (ماليت الدومبيريدون : إريثروسين B)

من تطبيق العلاقة الآتية:

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

إن قيم معدل ثابت الاستقرار المدرجة في الجدول 8 تؤكد الاستقرار العالي للمعقدات المتكونة بين

الإريثروسين B والمركبات الدوائية المدروسة.

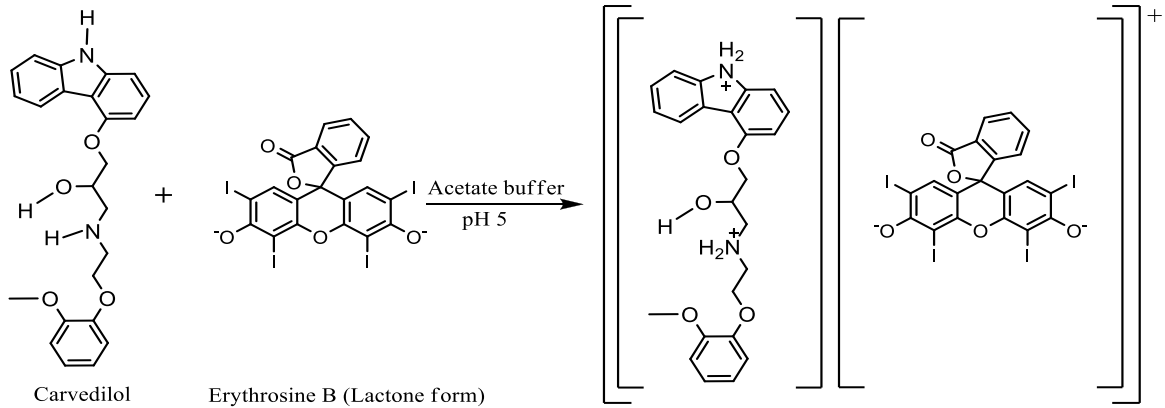
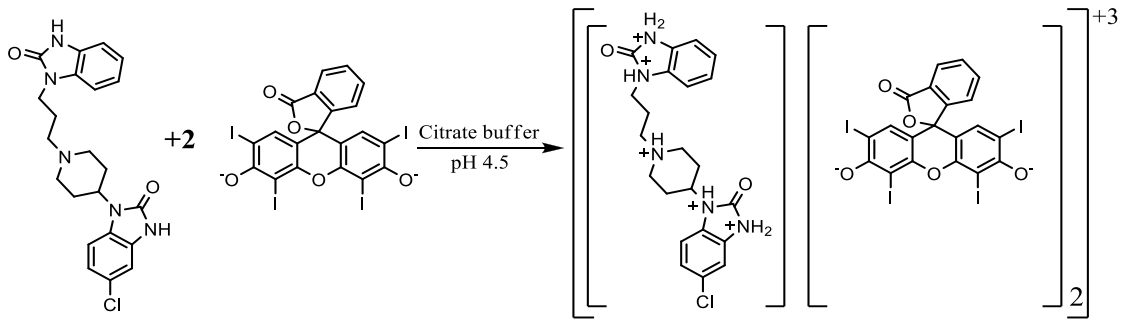
الجدول 8: ثابت استقرار المعقدات المتكونة.

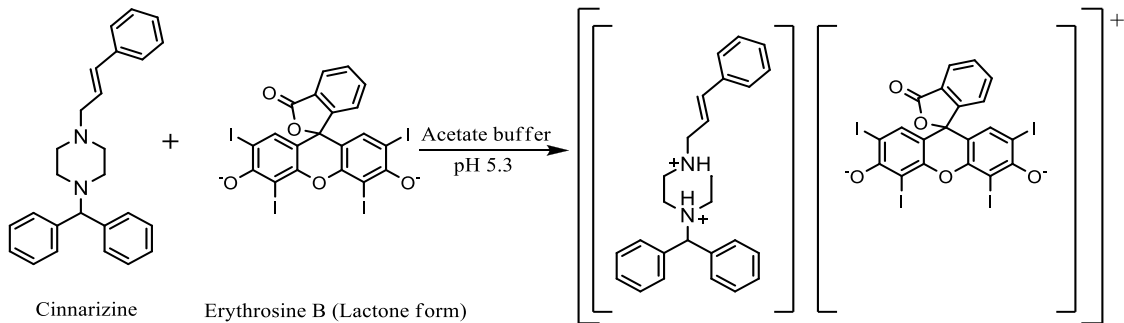
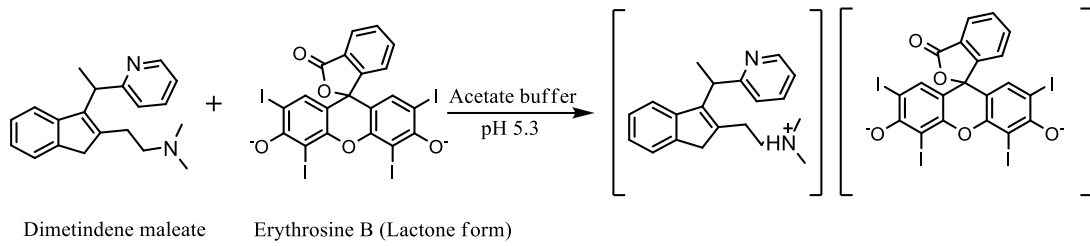
Drug	Conc. (mol.l ⁻¹)	A _m	A _s	α	K _s (l.mol ⁻¹)	Average K _s (l.mol ⁻¹)
Domperidone maleate	1×10 ⁻⁵	0.361	0.301	0.1662	0.46×10 ¹²	6.52×10 ¹²
	2×10 ⁻⁵	0.738	0.696	0.0569	3.20×10 ¹²	
	2.4×10 ⁻⁵	0.906	0.879	0.0298	15.91×10 ¹²	
Carvedilol	1×10 ⁻⁵	0.336	0.282	0.1607	3.25×10 ⁶	18.41×10 ⁶
	2×10 ⁻⁵	0.705	0.678	0.0382	32.96×10 ⁶	
	3×10 ⁻⁵	1.121	1.075	0.0410	19.02×10 ⁶	
Dimetindene maleate	1×10 ⁻⁵	0.131	0.096	0.2671	1.03×10 ⁶	2.80×10 ⁶
	2×10 ⁻⁵	0.324	0.285	0.1203	3.04×10 ⁶	
	3×10 ⁻⁵	0.441	0.404	0.0839	4.34×10 ⁶	
Cinnarizine	1×10 ⁻⁵	0.293	0.242	0.1740	2.73×10 ⁶	9.97×10 ⁶
	2×10 ⁻⁵	0.582	0.546	0.0618	12.28×10 ⁶	

	3×10^{-5}	0.951	0.907	0.0462	14.90×10^6	
--	--------------------	-------	-------	--------	---------------------	--

التفاعل الكيميائي المقترح للمعقد المتكون

بينت الدراسة الطيفية لتكوين معقدات التجمع الأيوني بين كاشف الإريثروسين B وماليت الدومبيريدون والسيناريزين ($\lambda_{max} = 555$) وماليت الدايميتدين والكارفيديلول ($\lambda_{max} = 556$) حدوث إزاحة باثوكرومية في الطول الموجي لامتناص الإريثروسين B بحدود 29-30 نانومتر نتيجة حدوث تجاذب الكتروستاتيكي بين مجاميع الأمينو الثالثة أو الثانوية لكل مركب دوائي مدروس المبرتنة (Protonated) بالوسط الحامضي المنظم ومجموعة الهيدروكسيل ذات الشحنة السالبة (deprotonated) للإريثروسين B . واعتماداً الى نتائج دراسة طبيعة المعقدات المتكونة ان النسبة التركيبية المولية لمعقدات المركبات الدوائية مع كاشف الإريثروسين B كانت النسبة 2:1 نتيجة تجاذب مجموعتين من الأمين الثالثة للماليت الدومبيريدون مع جزيئتي الإريثروسين B في حين كانت النسبة 1:1 نتيجة تجاذب مجموعة امين ثالثة للماليت الدايميتدين والسيناريزين وتجاذب مجموعة امين ثانوية للكارفيديلول مع مجموعة الهيدروكسيل لجزيئة الإريثروسين B دون بقية مجاميع الامينو بسبب الإعاقة الفراغية، وكما موضح في المخطط 1 المقترح.





المخطط (١) التفاعل الكيميائي المقترح لتكوين معقدات التجمع الأيوني

تأثير المتداخلات

تم دراسة تأثير وجود بعض مواد السّواغ والأملاح التي تضاف على المستحضرات الصيدلانية في تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من ماليت الدايميبتدين وابتاع الظروف المثلى للتقدير، إذ تبين من النتائج المدونة في الجدول 9 عدم حدوث تداخل ملحوظ يمكن ان تُحدثه هذه المواد وهذا يدل على انتقائية الطريقة وملاءمتها في التطبيق على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية قيد الدراسة.

الجدول 9: تأثير المتداخلات في تقدير 20 مايكروغرام/ملتر من ماليت الدايميبتدين بوصفه أنموذجاً.

Foreign compound	Recovery (%) of 20 μg Dimetindene maleate per μg of foreign compound added		
	100	500	1000
Glucose	99.61	100	101.69
Fructose	100.38	99.07	99.53
Lactose	101	100.54	99.61
Sucrose	98.91	99.22	98.61
Accacia	98.99	99.30	99.76
Starch	99.53	100.07	101.15
Sodium chloride	100.92	99.84	100.61
Potassium chloride	100.16	101.77	102.23
Magnesium carbonate	98.61	98.84	99.15

تطبيق الطريقة المطورة في التقدير المباشر للمركبات الدوائية المدروسة على المستحضرات الصيدلانية
تم تطبيق الطريقة المطورة لتقدير المركبات الدوائية المدروسة في مستحضراتها الصيدلانية المستحصلة من
مناشئ مختلفة ودرجت النتائج في الجدول 10 إذ يلاحظ الدقة العالية للطريقة المقترحة واتفاقها على نحو جيد مع
المحتوى الاصيل للمركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية.

الجدول 10: تقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة في مستحضراته الصيدلانية بالطريقة المقترحة.

Pharmaceutical preparation	Certified value	Amount present (µg/ml)	Drug content found* (mg)	Recovery* (%)	Average recovery (%)
Domperidone maleate					
Zydom-10 Tablets India	10 mg	1	10.161	101.61	99.01
		5	9.790	98.79	
		10	9.961	99.61	
		15	9.891	98.91	
		20	9.614	96.14	
Motilium Tablets Belgium	10 mg	1	10.014	100.14	98.94
		5	9.967	99.67	
		10	10.005	100.05	
		15	9.862	98.62	
		20	9.622	96.22	
Carvedilol					
Carvedilol Tablets British	12.5 mg	1	12.500	100.00	99.09
		5	12.334	98.67	
		10	12.490	99.92	
		15	12.504	100.03	
		20	12.102	96.82	
Carvedilol Tablets Jordan	25 mg	1	24.701	98.81	98.83
		5	24.780	99.12	
		10	24.892	99.56	
		15	24.970	99.88	
		20	24.190	96.76	
Dimetindene maleate					
Fenistil Drop Iraq	1 mg/ml	1	0.988	98.28	99.47
		5	1.012	101.20	
		10	1.007	100.70	
		15	0.999	98.93	
		20	0.982	98.22	
Newstil Drop Jordan	1 mg/ml	1	0.998	99.84	99.52
		5	0.999	99.90	

		10	1.002	100.18	
		15	0.991	99.13	
		20	0.985	98.53	
Cinnarizine					
Cinnarizine Tablets Syria	25 mg	1	24.870	99.48	99.48
		5	24.860	99.44	
		10	24.720	98.88	
		15	25.160	100.64	
		20	24.742	98.97	
Stugeron Tablets Belgium	25 mg	1	25.130	100.52	99.81
		5	24.962	99.85	
		10	24.772	99.09	
		15	25.180	100.72	
		20	24.720	98.88	

* Average of four determinations.

تقييم نتائج الطريقة المقترحة

طبقت الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الادوية البريطاني على المستحضرين الدوائيين للماليت الدومبيريدون والتي تتضمن طريقة تسحيحة [2]. وأجريت مقارنة وتقييم احصائي بين الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير ماليت الدومبيريدون في اقراص زيدوم-10 وموتيليوم والطريقة القياسية باستعمال اختباري F و t [43] عند مستوى ثقة 95% ودرجت النتائج المستحصلة في الجدول 11.

كما اجريت المقارنة والتقييم الاحصائي ذاته عند تقدير ماليت الدايميتدين في مستحضره الصيدلاني قطرات الفنيستيل بين الطريقة الطيفية المقترحة والنتائج المستحصلة من طريقة التسحيح المجاهدي المتبعة في الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية-سامراء والمشار اليها في الجدول 11.

الجدول 11: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير ماليت الدومبيريدون وماليت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية مع الطريقة القياسية.

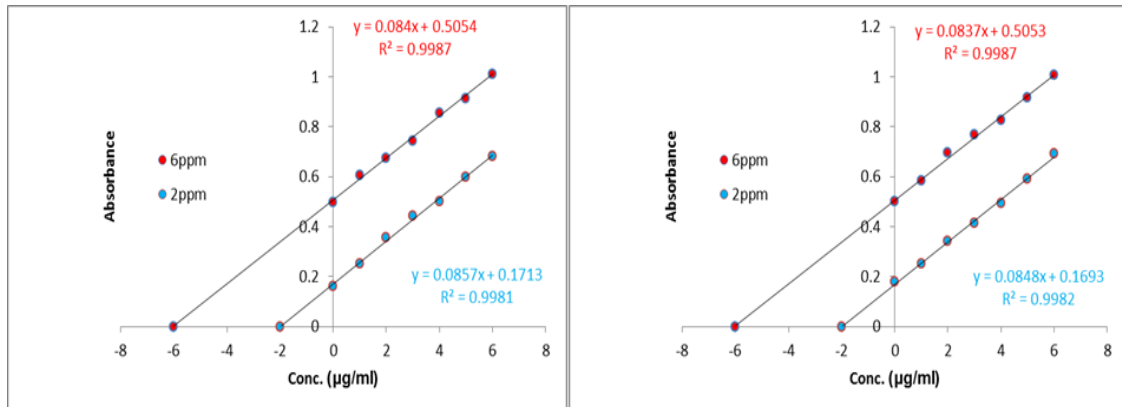
Pharmaceutical preparation	Recovery %		t-test	F-test
	Present method*	Standard method		
Domperidone maleate				
Zydom-10 tablets India	101.61	98.43	0.759	2.290
	98.79	96.95		
	99.61	97.33		
	98.91	99.84		
	96.14	----		
Motilium tablets Belgium	100.14	100.78	1.225	1.900
	99.67	101.37		

	100.05	99.70		
	98.62	98.89		
	96.22	----		
Dimetindene maleate				
Fenistil drop Iraq	99.00	99.16	0.208	1.932
	100.80	98.24		
	101.80	101.10		
	99.93	----		
	96.95	----		

*Average of five determinations.

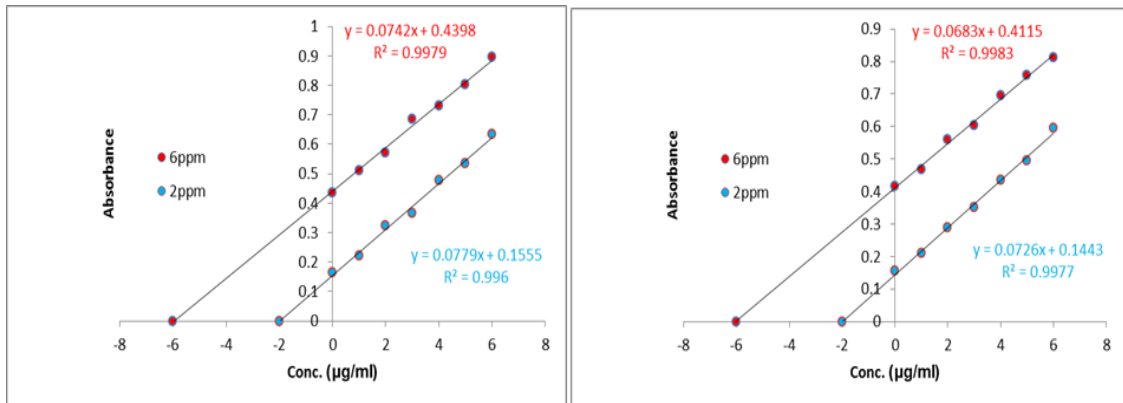
ويمكن الاستدلال من نتائج الجدول 11 أن قيم t التجريبية أقل أولاً من قيمة t الجدولية 2.365 ولسبع درجات حرية عند تقدير ماليت الدومبيريدون في المستحضرين وثانياً أقل من قيمة t الجدولية 2.447 ولسبع درجات حرية عند مستوى ثقة 95% عند تقدير ماليت الدايميتدين في قطرات الفينستيل، وهذا يشير إلى أن الطريقة الطيفية المقترحة موثوق بها وصالحة للتطبيق على المستحضرات الصيدلانية. كما وجد أن قيم F التجريبية أقل من قيمتي F الجدولية 6.59 و 6.94 عند مستوى ثقة 95% عند تقدير ماليت الدومبيريدون وماليت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية على التوالي، لذا يمكن أن نحكم بأنه لا يوجد فرق واضح بين دقة الطريقتين المقترحة والقياسية وأن التباين ناتج عن أخطاء عشوائية وبهذا تكون الطريقة الطيفية المقترحة ذات مصداقية جيدة لتقدير كلا المركبين الدوائيين.

طبقت طريقة الإضافة القياسية بالطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية للكارفيديلول (الشكل 7)، ومستحضرات ماليت الدايميتدين (الشكل 8)، ومستحضرات السيناريزين (الشكل 9)، إذ يمكن الاستدلال من النتائج في الجدول 12 أن طريقة الإضافة القياسية متفقة بشكل جيد مع الطريقة المقترحة ضمن المدى المقبول للخطأ ($\pm 5\%$) مما يدل على أن الطريقة ذات إنتقائية بشكل مرضٍ.



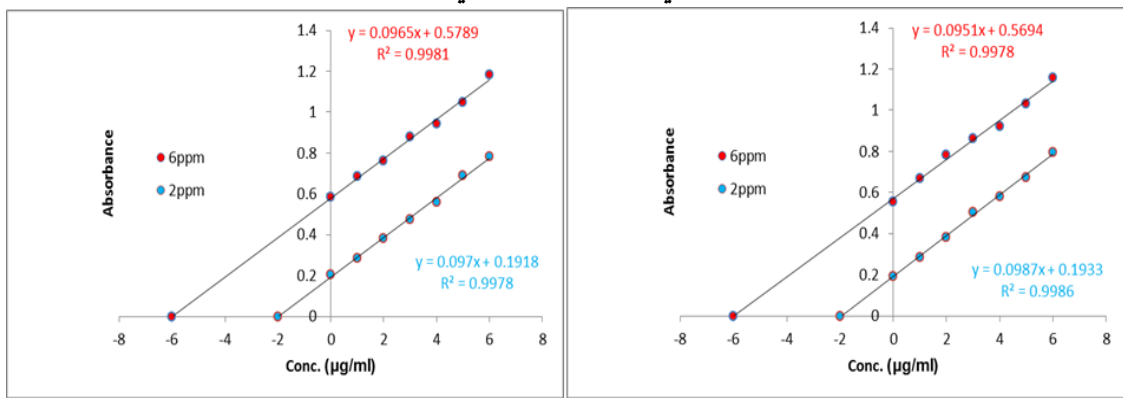
الشكل (7): منحنيات الإضافة القياسية لتقدير الكارفيديلول في المستحضرات الصيدلانية

A: بريطاني المنشأ B: أردني المنشأ



الشكل (8): منحنيات الإضافة القياسية لتقدير مالميت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية

A: أردني المنشأ B: عراقي المنشأ



الشكل (9) منحنيات الإضافة القياسية لتقدير السيناريزين في المستحضرات الصيدلانية

A: بلجيكي المنشأ B: سوري المنشأ

الجدول 12: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير المركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية مع طريقة الإضافة القياسية.

Pharmaceutical preparation	Certified value	Amount present (µg/ml)	Recovery* (%)	Drug content found (mg)	
				Present method	Standard addition
Carvedilol					
Carvedilol Tablets British	12.5 mg	2	99.90	12.49	12.49
		6	100.26	12.53	12.54
Carvedilol Tablets Jordan	25 mg	2	99.80	24.95	24.96
		6	100.61	25.15	25.16
Dimetindene maleate					
Newstil Drop Jordan	1 mg/ml	2	99.80	0.998	0.998
		6	98.78	0.988	0.988
Fenistil Drop Iraq	1 mg/ml	2	99.35	0.994	0.994
		6	100.40	1.004	1.004
Cinnarzine					
Stugeron Tablets Belgium	25 mg	2	98.85	24.71	24.71
		6	99.96	24.99	24.99

Cinnarzine Tablets Syria	25 mg	2	97.90	24.48	24.49
		6	99.78	24.95	24.95

الاستنتاجات

اقترحت طريقة طيفية مباشرة يسيرة وانتقائية وحساسة لتقدير كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية ماليت الدومبيريدون والكارفيديلول وماليت الدايميبتدين والسيناريزين، من خلال تكوينها معقدات التجمع الايوني مع صبغة الإريثروسين B بوصفها كاشفاً كروموجينياً في وسط محلول السترات المنظم او في وسط الخللات المنظم اعتماداً على المركب الدوائي، بدرجة حرارة الغرفة ودون الحاجة الى خطوة الاستخلاص بالمذيب وتم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية المدروسة وبدقة وتوافق جيدين ونتائج متفقة احصائياً مع الطريقة القياسية المعتمدة وطريقة الاضافة القياسية فضلاً عن المحتوى الاصيل للمستحضرات.

شكر وتقدير

يشكر الباحثون عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة وقسم الكيمياء لتهيئتهما المواد الكيميائية والأجهزة اللازمة لإجراء البحث في مختبرات قسم الكيمياء.

المصادر

- 1) J. E. Stevens, K. L. Jones, C. K. Rayner, and M. Horowitz, "Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives," (2013), Expert opinion on pharmacotherapy., vol.14, no.9, pp. 1171-1186.
- 2) "British Pharmacopoeia CD-ROM," (2013), system simulation, The Stationery Office Ltd., London.
- 3) W. Carlson, and K. Oberg, "Clinical pharmacology of carvedilol," (1999), J. of cardiovascular Pharm. and therapeutics, vol.4, no.4, pp. 205-218.
- 4) J. D. Sackner-Bernstein, "New evidence from the capricorn trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients," (2003) Reviews in cardiovascular medicine, vol.4, no.3, pp.25-29.
- 5) E. Rampini, V. Oberhauser, and E. Nunzi, "Evaluation of the local antihistaminic activity of dimetindene maleate by a quantitative method," (1978) Dermatology, vol.157, no.2, pp. 105-109.
- 6) T. Popova, H. Kukhtenko, I. Gladukh, O. Kukhtenko, and A. Olkhovska, "Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimetindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate," (2021) Pharm.Med.Sci., vol.34, no.2, pp.105-133.
- 7) L. L. Brunton, "The pharmacological basis of therapeutics," (2006) 11th Ed., The McGraw-Hill Inc., USA, p. 832.
- 8) J. M. Ritter, L. D. Lewis, T. G. K. Mant, and A. Ferro, "A textbook of clinical pharmacology and therapeutics," (2008) 5th Ed., Hodder Arnold, an imprint of Hodden Education, Great Britain, pp. 253-254.
- 9) N. A. Alarfaj, A. A. Mostafa, and Z. A. AL-Ghamdi, "Spectrophotometric determination of domperidone in its pharmaceutical formulation through charge transfer complexation reactions," (2013) Asian J. Chem., 13, pp. 7377-7380.

- 10) J. Shah, M. R. Jan, and M. Shah, "Validated extractive spectrophotometric method for determination of domperidone in pharmaceutical formulations," (2014) Bangladesh Pharm. J., vol.17, no.1, pp. 25-31.
- 11) A. M. A. Saeed, and E. S. S. Al-Talibi, "Spectrophotometric and Fluorimetric Determination of Some Drug Compounds Using Tiron Reagent, Nile Blue, Rose Bengal and Acriflavine Dyes," (2019) pp.106-107.
- 12) L. Baro, P. J. Gogoi, S. Borah, and M. Bharadwaz, "Development of analytical method and it's validation for simultaneous estimation of omeprazole and domperidone in capsule dosage form by reversed phase HPLC," (2016) World J. Pharm. Pharm. Sci., vol.5, no.12, pp. 1269-1276.
- 13) V. Mistry, and R. Mishra, "Simultaneous estimation, validation, and forced degradation studies of Betahistine dihydrochloride and domperidone in a pharmaceutical dosage Abstract Form using RP-HPLC method," (2018) Asian J. Pharm. Clin. Res., vol.11, no.10, pp. 125-129.
- 14) M. Afzal, M. Muddassir, A. Alarifi, and M. T. Ansari, "Box-Behnken assisted validation and optimization of an RP-HPLC method for simultaneous determination of domperidone and lansoprazole," (2021) separations, vol.8, no.1, p. 5.
- 15) Y. Khashaba, H. R. H. Ali, and M. M. El-Wekil, "Spectrodensitometric simultaneous determination of esomeprazole and domperidone in human plasma," (2017) Open Chem., 15, pp. 293-298.
- 16) A. Önal, "Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of some drugs containing secondary amino group in bulk drug and dosage forms via derivatization with 7-chloro-4-nitrobenzofurazon," (2011) Química Nova., 34, pp. 677-682.
- 17) D. N. Shetty, and B. Narayana, "Simple Methods for the Spectrophotometric Determination of Carvedilol," (2012) Int. Sch. Res. Not., pp.1-7.
- 18) S. M. Derayea, M. A. Omar, M. A. K. Abdel-Lateef, and A. I. Hassan, "Development and validation of a new spectrofluorimetric method for the determination of some beta-blockers through fluorescence quenching of eosin Y," (2016) Application to content uniformity test. Open Chem., vol.14, no.1, pp. 258-266.
- 19) A. B. Tabrizi, and F. Yousefzadeh, "Spectrofluorimetric Determination of atenolol and carvedilol in pharmaceutical preparations after optimization of parameters using response surface methodology," (2019) Pharm. Sci., vol.25, no.3, pp. 262-267.
- 20) B. Yilmaz, and D. Ekinçi, "Voltammetric behavior of carvedilol in non-aqueous media and its analytical determination in pharmaceutical preparations," (2011) Reviews in Analytical Chem., vol.30, no.3-4, pp. 187-193.
- 21) K. B. Naidu, M. R. M. Reddy, and N. V. Naidu, "Development and validation of RP-HPLC method for determination of carvedilol in bulk and pharmaceutical dosage forms," (2014) Der. Pharm. Lett., 6, pp. 198-206.
- 22) J. Cruz-Angeles, L. M. Martínez, M. Videá, J. Rodríguez-Rodríguez, and C. Martínez-Jiménez, "Development and Validation of a Rapid Analytical Method for

- the Simultaneous Quantification of Metabolic Syndrome Drugs by HPLC-DAD Chromatography,” (2021) *Sci. Pharm.*, vol.89, no.1, p. 8.
- 23) N. R. Ahmed, “Spectrophotometric determination of dimethindene in pharmaceutical preparations and water samples,” (2011) *J. of Edu. and Sci.*, vol.24, no.3, pp. 61-69.
- 24) A. M. Badawey, S. S. Abbas, and H. M. Loutfy, “Spectrophotometric determination of some antihistaminic drugs using 7, 7, 8, 8-tetracyanoquin-Odimethane (TCNQ),” (2006) *J. of AOAC Inte.*, vol.89, no.1, pp. 46-52.
- 25) E. L. Ø. B. I. E. T. A. Wyszomirska, K. Czerwińska, E. L. Ø. B. I. E. T. A. Kublin, and A. P. Mazurek, “Identification and determination of Ketotifen hydrogen fumarate, Azelastine hydrochloride, Dimetindene maleate and Promethazine hydrochloride by densitometric method,” (2013) *Acta. Pol. Pharm.*, vol.70, no.6, pp. 951-959.
- 26) K. J. Hasson, “Quantitative Analysis of Dimetindene Maleate in Dosage Forms by Ion-pair Reversed-Phase HPLC,” (2014) *Al-Mustansiriyah J. of Pharm. Sci. (AJPS)*, vol.14, no.2, pp. 27-32.
- 27) N. R. Ahmed, “HPLC method for determination of dimetindene maleate in pharmaceutical preparations and environmental water samples: Application to content uniformity testing,” (2019) *Inte. J. of Pharm. Sci. and Res. (IJPSR)*, vol.10, no.7, pp. 195-199.
- 28) A. G. Abdelhamid, D. S. El-Kafrawy, M. M. Abdel-Khalek, and T. S. Belal, “Analytical investigation of ternary mixture of phenylephrine hydrochloride, dimetindene maleate and benzalkonium chloride using validated stability indicating HPLC-DAD method,” (2020) *Drug Development and Industrial Pharm.*, vol.46, no.8, pp. 1278-1288.
- 29) M. H. Devagondanahalli, S. M. T. Shaikh, S. Jaldappagari, S. K. Ramanaboyina, and H. Kasalanti, “Determination of cinnarizine in pure and pharmaceutical formulations,” (2007), *J. Chin. Chem. Society*, 54, pp. 63-68.
- 30) Z. Z. S. Al-Abdaly, “Development of spectrophotometric, spectrofluorimetric and high performance liquid chromatographic methods for determination of some drug compounds,” (2013) Ph.D. Thesis, Mosul University.
- 31) A. Saeed, and E. S. Salih, “Spectrophotometric Determination of Cinnarizine and Domperidone Maleate in Pharmaceutical Preparations by Ion Pair Complex Formation with Rose Bengal Dye,” (2019) *J. of Edu. and Sci*, vol.28, no.3, pp. 87-105.
- 32) S. S. Khoja, H. D. Jani, S. V. Luhar, and N. A. Pirani, “Development and validation of stability indicating analytical method for estimation of cinnarizine and dimenhydrinate in tablet dosage form,” (2016) *J. Pharm. Sci. Bioscientific Res.*, vol.6, no.3, pp. 322-328.
- 33) M. A. Mahrouse, A. A. El-Zaher, and A. M. Al-Ghani, “Validated chromatographic methods for simultaneous estimation of cinnarizine in binary mixture with

- domperidone and paracetamol in tablets,” (2018) *Curr. Pharm. Anal.*, vol.14, no.1, doi:10.2174/1573412914666180307154921
- 34) F. H. Edrees, A. S. Saad, M. T. Alsaadi, N. H. Amin, and N. S. Abdelwahab, “Experimentally designed chromatographic method for the simultaneous analysis of dimenhydrinate, cinnarizine and their toxic impurities,” (2021) *RSC Advances*, vol.11, no.3, pp. 1450-1460.
- 35) A. A. Abdelal, K. H. Ohtania, N. El-Enany, and F. B. M. I. Walsh, “Method development and validation for the simultaneous determination of cinnarizine and co-formulated drugs in pharmaceutical preparations by capillary electrophoresis,” (2008) *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol.46, no.3, pp. 491-497.
- 36) O. Demirkol, Ö. A. GÜMÜŞAY, and I. Cerit, “Effect of erythrosine and phloxine from xanthene food dyes on oxidative stress in Chinese hamster ovary cells,” (2019) *Food Science and Technology*, vol.40, no.4, pp. 1009-1013.
- 37) L. C. Apostol, and M. Gavrilescu, “Erythrosine B in the environment. Removal processes,” (2016) *Food and Environment Safety J.*, vol.12, no.3, pp.253-264..
- 38) M. A. Abdel-Lateef, S. M. Derayea, D. A. N. El-Deen, A. Almahri, and M. Oraby, “Investigating the interaction of terbinafine with xanthenes dye for its feasible determination applying the resonance Rayleigh scattering technique,” (2021) *Royal Soc. open sci.*, vol.8, no.1, pp.1-10,.
- 39) A. M. A. Saeed, and E. S. S. Al-Talibi, “Spectrophotometric and fluorimetric determination of some drug compounds using tiron reagent, Nile blue, rose bengal and acriflavine dyes,” (2019) pp.106-107.
- 40) S. M. Khopkar, “Basic Concepts of Analytical Chemistry,” (2004) 2nd Ed., New Age Int. Ltd., New Delhi, India, p.240.
- 41) M. Valcarcel, “Principles of Analytical Chemistry,” (2000) Springer Verlag, Berlin, Germany, pp. 67-68.
- 42) K. E. A. Ali, “Preparation of phenacylchloride, morpholinophenacyl and N-Piperidinophenacyl oximes and study of their complexation with Copper (II) and Cobalt (II) ions,” (1999) M. Sc. Thesis, University of Khartoum.
- 43) P. Ravisankar, C. N. Navya, D. Pravallika, and D. N. Sri, “A review on step-by-step analytical method validation,” (2015) *IOSR J. Pharm.*, vol.5, no.10, pp.7-19.