

Indirect Spectrophotometric Determination of Carvedilol, Olanzapine and Domperidone maleate in Pharmaceuticals using Potassium permanganate and Alkali blue 4B Dye

R. A. Zakaria^{*1} , E. S. Salih²

^{1,2}Department of Chemistry, College of Education for Pure Sciences, University of Mosul, Mosul, Iraq

Article information

Article history:

Received February 07, 2023

Revised: May 04, 2023

Accepted May 08, 2023

Available online September 01, 2023

Keywords:

Spectrophotometric Determination

Carvedilol

Olanzapine

Domperidone Maleate

Alkali Blue 4B Dye

Correspondence:

Rawaa A. Zakaria

rawaazakaria72@uomosul.edu.iq

Abstract

An indirect simple and sensitive spectrophotometric method has been developed for the determination of carvedilol (CAR), olanzapine (OLP) and domperidone maleate (DOM) in pure and pharmaceutical dosages. The method is based on the oxidation of CAR, OLP and DOM with known excess of potassium permanganate in hydrochloric acid medium and subsequent occupation of unreacted oxidant in bleaching of alkali blue 4B dye and measure the absorbance of residual dye at 594 nm. Calibration curves of residual alkali blue 4B dye in the presence of CAR or OLP and DOM were rectilinear over the ranges 1-12, 1-16 and 1-16 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with molar absorptivity of 4.04×10^4 , 2.13×10^4 and $3.81 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ for CAR, OLP and DOM respectively. The accuracy (Recovery percentage) was ranged between 99.77 and 100.34 and precision (RSD%) is less than 0.75%. The suggested method was successfully applied for determination of the studied drugs in their dosage forms resulted in a good agreement with certified value, standard British pharmacopeia method and standard addition procedure.

DOI: [10.33899/edusj.2023.138220.1328](https://doi.org/10.33899/edusj.2023.138220.1328), ©Authors, 2023, College of Education for Pure Sciences, University of Mosul.

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

الكارفيديلول Carvedilol

يعد الكارفيديلول أحد الأنواع المضادة لمستقبلات بيتا غير الانتقائية (مضاد المستقبلات بيتا الأدرينالية الفعّل) وهو من الجيل الثالث الذي له خصائص موسعة للأوعية الدموية نتيجة لتضاده للمستقبلات ألفا-1 أدرينالية الفعّل وأنه يقلل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي من خلال خفضه للمقاومة المحيطية، كما له تأثير مهم في توسيع الأوعية الدموية [2,1] ، ويبين الشكل 1 التركيب الكيميائي للكارفيديلول [3]

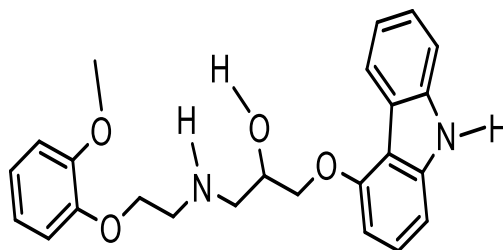


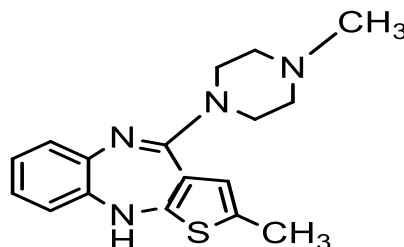
Fig. 1: Carvedilol (C₂₄H₂₆N₂O₄)

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

Molar mass = 406.5 g/mol

الاولانزابين Olanzapine

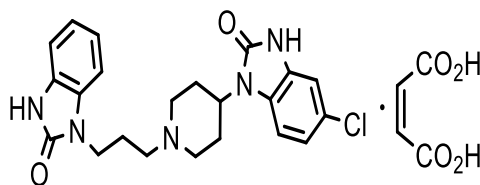
يعد الاولانزابين من العقاقير المضادة للذهان والهوس والاكتئاب ثنائي القطب والتي لها ألفة كبيرة لمستقبلات الدوبامين (D_1 و D_2 و D_3 و D_4) والهستامين (H_1) والسيروتونين ($Serotonin$) والمستقبلات المسكارينية ($Muscarinic$) والادرينالية الفعل. ولوحظ أن الاولانزابين يخفف من الأعراض الإيجابية والسلبية لانفصام الشخصية مع حدوث تأثيرات جانبية قليلة نسبيا على الجهاز خارج الهرمي في الدماغ. وقد تمت المصادقة على استخدام الاولانزابين في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا في العلاج الفمي لانفصام الشخصية والاضطراب ثنائي القطب بجرعة 5-20 ملغم/اليوم [5،4] ويبين الشكل 2 التركيب الكيميائي للاولانزابين [3].

Fig. 2: Olanzapine ($C_{17}H_{20}N_4S$)

2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine
Molar mass = 312.4 g/mol

ماليت الدومبيريدون Domperidone maleate

يُعد ماليت الدومبيريدون من الأدوية المضادة لمستقبلات الدوبامين مشابهة لدواء الميتوكلوراميد، إلا أنه لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي، لذلك لا يمتلك تأثير الادوية المهدئة. إن للدومبيريدون خصائص مضادة للتقيؤ ترتبط بفعاليته الناتجة لمستقبلات الدوبامين في المنطقة المحفزة للمستقبل الكيميائي وعلى مستوى المعدة. اذ يعمل العقار على منطقة في الدماغ تسيطر على عملية التقيؤ كما أنه يعمل على الجزء العلوي من القناة الهضمية ويوصف لعلاج الغثيان المرتبط بالعوامل الكيميائية العلاجية ولمرضى الشلل الرباعي [7،6] أدناه في الشكل 3 التركيب الكيميائي لماليت الدومبيريدون [3].

Fig. 3: Domperidone maleate ($C_{22}H_{24}ClN_5O_2$)

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

وصفت طرائق تحليلية مختلفة لتقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة وفيما يأتي مراجعة لبعض من هذه الطرائق:

نُشرت طرائق طيفية حساسة لتقدير الكارفيديلول في مستحضراته الصيدلانية اعتمدت إما على تكوينه المعقد المزدوج الايوني مع صبغة الايروكروم بلاك T في محلول HCl-KCl المنظم واستخلاصه الى طبقة الكلوروفوم [8] او أكسدته باستعمال أنظمة التفاعل كبريتات السيروم (IV)-صبغة الميثيل البرتقالي في وسط حامض الكبريتيك [9] أو بطريقة الاقتران التأكسدي مع ثنائي الكرومات البوتاسيوم والفينوثيازين في وسط حامض الهيدروكلوريك [10] أو بتكافئه مع كاشف بارا-هيدروكسي بنز الديهايد في وسط حامض الكبريتيك المركز [11] أو تكوينه لمعقد انتقال الشحنة مع الكاشف DDQ في وسط الايثانول بوجود عامل الشد السطحي Tween-60 [12] أو الطيف النسبي في منطقة الاشعة فوق البنفسجية [13]. ويمكن التقدير المباشر بمطيافية الفلورومتري في وسط الميثانول وكانت الاثارة عند 285 نانوميتر والقياس عند 335 نانوميتر [14] او التقدير غير المباشر بالاعتماد على مبدأ إخماد الكارفيديلول لتفلور صبغة الايوسين عند 545 نانوميتر بطول موجة أثارة 301.5 نانوميتر في وسط الخلات المنظم [15]. كما طبقت تقنية الفولتامترية الحلقية [16] و RP-HPLC المقترن بمكشاف UV ونظام الصمام الثنائي الضوئي [17-19] لتحليل الكارفيديلول في المستحضرات الصيدلانية والنماذج الحيوية.

استحدثت طرائق طيفية لتقدير الاولانزابين في المستحضرات الصيدلانية من خلال تكوين معقدات الشحنة المتنقلة نوع $n-\pi$ مع الكاشفين حامض الكلورانيك في وسط الاسيتونترايل [20] و DDQ في وسط الميثانول [21]، أو بتكافئه مع الكاشف بارا-ثنائي ميثيل أمينو بنز الديهايد بدرجة حرارية 50 م° في الوسط الحامضي لتكوين قاعدة شيف [22] أو اقترانه مع الكاشف بارا- نيتروانيلين المؤزوت في الوسط القاعدي [23]. كما وُصفت تفاعلات الأكسدة والاختزال في التقدير الطيفي

المباشر وغير المباشر للاولانزابين باستعمال برمنكنات البوتاسيوم في الوسط القاعدي أو الحامضي [24]، وقُدر تفلورياً من خلال إخماده كميّاً لتفلور المتحسس النانوي (Nitrogen-Sulfur carbon quantum dots) NS@CQDs المصنع بالتقنية المائية الحرارية عند الطول الموجي للثارة 336 نانومتر والطول الموجي للثارة 430 نانومتر [25]، ونجحت تقنية الفولتامترية الحلقية وفولتامترية النبضي المشتق [26]، وتقنية RP-HPLC المقترنة بمطيافية الكتلة أو UV في تقدير المركب الدوائي في العينات الحيوية والمستحضرات الصيدلانية [27-30].

كما قُدرت كميات مايكروغرامية من ماليت الدومبيريدون طيفياً في مستحضراته الصيدلانية اعتماداً على تكوين معقدي انتقال الشحنة مع الكاشفين I_2 في وسط الكلوروفوم و DDQ في وسط الاستونترايل [31]، أو من خلال تكوينه معقد المزدوج الايوني مع صبغة الروز بنكال في وسط الخلات المنظم [32] أو صبغة الاريتروسين B في وسط الفثالات المنظم [33]. كما قُدر تفلورياً من خلال تكوينه المعقد المزدوج الايوني غير المتفلور مع صبغة الوردامين 6G في وسط الفثالات المنظم [34]، وتم تقدير ماليت الدومبيريدون في مستحضرات دوائية ثنائية المكون بتطبيق طريقة المشتقة الاولى للطيف في منطقة UV [35] والتحليل الانلي لمعادلاتي قانون بير [36]، ونجحت تقنية الفولتامترية النبضي المشتق [37]، وتقنية RP-HPLC المقترنة بمكشاف UV [38] أو مكشاف التفلور [39]، وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ذات الاداء العالي المقترنة بمقياس الكثافة الضوئي [40] في تحليل المركب الدوائي في العينات الحيوية والمستحضرات الصيدلانية.

الصبغة القلوية الزرقاء 4B هي صبغة أنيونية وتدعى أيضاً Acid blue 110 وتعد من دلائل الأكسدة والاختزال (Redox indicators) وتستعمل لتلوين الالياف المرنة (Elastic fibers) والفحص المجهرى، وتكون بشكل مسحوق أخضر غامق اللون الى أزرق، اذ تذوب في الماء الساخن وقليلة الذوبان في الميثانول. اذ يبين الشكل 4 التركيب الكيميائي للصبغة [41]:

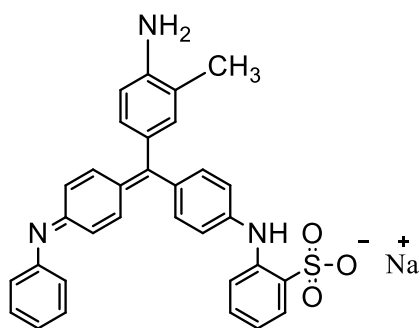


Fig. 4: Alkali blue 4B ($C_{32}H_{26}N_3NaO_3S$)

Sodium [[4-[(4-amino-m-toly)]4-(phenylimino)cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]methyl]phenyl]amino]benzenesulphonate
Molar mass= 555.622

تبين من مراجعة الادبيات العلمية عدم وجود طرائق طيفية لتقدير المركبات الدوائية تعتمد على استعمال نظام التفاعل المكون من الصبغة القلوية الزرقاء 4B - عامل مؤكسد، ونظراً لوفرة الصبغة ورخص ثمنها، لذا يهدف البحث الى استعمال الصبغة في تطوير طريقة طيفية يسيرة وحساسة في التقدير غير المباشر للمركبات الدوائية الكارفيديلول والاولانزابين وماليت الدومبيريدون بشكلها النقي وفي المستحضرات الصيدلانية.

الجزء العملي الأجهزة المستعملة

أجريت قياسات الامتصاص ورسم أطيايف الإمتصاص باستعمال المطياف مزدوج الحزمة نوع Shimadzu UV-1800 PC, UV-Visible double beam Spectrophotometer واستعملت خلايا مصنوعة من الكوارتز ذات العرض 1.0 سم. كما أجريت عمليات الوزن باستعمال ميزان حساس نوع KERN ABS-Germany ، وعمليات التسخين باستعمال حمام مائي نوع BS-11 من شركة Lab Companion-Korea. وتمت عملية الإذابة في تحضير المحاليل باستخدام جهاز Ultrasonic Cleaner للرج بالموجات فوق الصوتية نوع Power Sonic 405 من شركة Lab Tech-Korea.

الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة محاليل المواد المستعملة محلول الكارفيديلول

- خُضر المحلول بتركيز 100 مايكرو غرام/مللتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية (مجهز من شركة SDI) في 5 مللتر إيثانول في دورق زجاجي مع التحريك الى أن تمت الإذابة ثم نقل الى قنينة حجمية سعة 100 مللتر وأكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ثم خُضر منه محلول بتركيز 20 مايكرو غرام/مللتر، وحفظ المحلول في الثلاجة وبقي مستقرّاً لمدة أسبوع.

محلول ماليت الدومبيرون

- خُضر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في (مجهز من شركة SDI) 2.0 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم يُنقل الى قنينة حجمية سعة 100 مللتر وأكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، وخُضر منه بالتخفيف محلول بتركيز 20 مايكروغرام/مللتر.

محلول الأوتازابين

- تم تحضيره بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية (مجهز من شركة SDI) في 2.0 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم يُنقل الى قنينة حجمية سعة 100 مللتر ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ومنه يُحضر بالتخفيف محلول بتركيز 20 مايكروغرام/مللتر.

محلول الصبغة القلوية الزرقاء 4B

- تم تحضير المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.025 غرام من الصبغة (مجهز من شركة Merck) في 250 مللتر الماء المقطر الساخن وللتأكد من إتمام الإذابة للصبغة توضع القنينة الحجمية في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 5 دقائق ويحفظ المحلول في قنينة معتمدة ويبقى مستقرًا لمدة أسبوع.

محاليل العوامل المؤكسدة

- محلول برمنجنات البوتاسيوم
تم تحضير محلول أولي بتركيز $10 \times 5 \times 10^{-3}$ مولاري برمنجنات البوتاسيوم (مجهز من شركة BDH) بإذابة 0.3950 غرام في 200 مللتر من الماء المقطر ثم أُكمل الحجم الى 500 مللتر بنفس المذيب في قنينة حجمية ويتم تقييس المحلول مع حامض الاوكزاليك، ثم يُحفظ في قنينة معتمدة ومحكمة الاغلاق وخُضر منه بالتخفيف محلول بتركيز 160 مايكروغرام/مللتر يومياً [42].
- محلول N-بروموسكسينيميد (مجهز من شركة BDH) تم تحضير محلوله بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.0100 غرام من العامل المؤكسد في 100 مللتر من الماء المقطر ويبقى مستقرًا لمدة اسبوع واحد.
- محلول الكلورامين-T تم تحضير محلول بتركيز 200 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.0200 غرام من العامل المؤكسد في 100 مللتر من الماء المقطر ويبقى مستقرًا لمدة اسبوع واحد.
- محلول برومات- بروميد (مجهز من شركة Fluka) يحضر محلول أولي (Stock) بتركيز 0.002 مولاري من برومات البوتاسيوم مع 0.02 مولاري من بروميد البوتاسيوم وذلك بإذابة 0.0334 غرام برومات البوتاسيوم و 0.2380 غرام بروميد البوتاسيوم في 100 مللتر ماء مقطر ليكون تركيز المحلول الأولي لبرومات البوتاسيوم 334 مايكروغرام/مللتر برومات البوتاسيوم ومنه يُحضر محلول بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر ويبقى مستقرًا لمدة اسبوع واحد.

محلول حامض الهيدروكلوريك

- تم تحضير محلول حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 مولاري بتخفيف 16.7 مللتر من الحامض المركز (12 مولاري) بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 200 مللتر.

محاليل المتداخلات

- محاليل المتداخلات تم تحضيرها بتركيز 1000 مايكروغرام/مللتر بإذابة 0.1000 غرام منها في 100 مللتر ماء مقطر.

طريقة العمل

أضيفت إلى مجموعة من قنن حجمية سعة 10 مللتر حجومات متزايدة من محاليل المركبات الدوائية بتركيزين هما 20 و 100 مايكروغرام/مللتر لتغطية مدى التراكيز 1.0-12 و 1.0-16 و 1.0-16 مايكروغرام/مللتر من الكارفيديلول والأوتازابين وماليت الدومبيرون على التوالي والكميات المثلّي من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 مولاري يليه إضافة 2.0 مللتر من محلول برمنجنات البوتاسيوم (160 مايكروغرام/مللتر)، يرج خليط التفاعل وتترك المحاليل لمدة 15 دقيقة لإكمال عملية أكسدة المركبات الدوائية، ثم يتبعها إضافة 2.5 مللتر من محلول الصبغة القلوية الزرقاء 4B (100 مايكروغرام/مللتر) وإكمال الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر. وقيست امتصاصات المحاليل عند الطول الموجي 594 نانومتر مقابل محاليلها الصورية بعد 5 دقائق عند درجة حرارة الغرفة.

تحليل أقراص مستحضرات الكارفيديلول

وزنت 10 أقراص بدقة من كل مستحضر دوائي (Carvedilol 25 mg, Pharma Int.-Jordan و Carvedilol 12.5 mg, PL-Holder-British) بدقة ثم طحنت ومزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ قرصاً واحداً (12.5 و 25 ملغرام كارفيديلول) وأذيب في 5 مللتر إيثانول في دورق زجاجي مع التحريك ثم اكمل الحجم الى 100 و 250 مللتر على التوالي بالماء المقطر الى حد العلامة ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة ورشح المحلول للحصول على الكارفيديلول بتركيز 125 و 100 مايكروغرام/مللتر وخُضر من المحلول الأول محلولين بتركيز 20 و 100 مايكروغرام/مللتر ومن المحلول الثاني محلول بتركيز 20 مايكروغرام/مللتر، وأخذت حجومات مختلفة للحصول على التراكيز 1 و 3 و 5 و 10 مايكروغرام/مللتر، وعوملت على وفق طريقة العمل المعتمدة وتم إيجاد تركيز الكارفيديلول في كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

تحليل أقراص مستحضرات أولان وريكسابين

وزنت بدقة 10 أقراص من كل مستحضر دوائي (Rexapin 10 mg, ABDI IBRAHIM ILA- و Olan-10 10 mg, MICRO LABS-India) Turkey وطُحنت ومُزجت جيداً ثم وزن من المسحوق مايكافئ قرصاً واحداً (10 ملغرام أولانزابين) وأذيب في 2.5 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم نُقل المحلول الى قنينة حجمية سعة 100 مللتر وأكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ثم وضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة، ثم رُشح المحلول (100 مايكروغرام/مللتر لكل مستحضر) وحُضر منه محلول بتركيز 20 مايكروغرام/مللتر، وأخذت حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 3 و 5 و 10 و 15 مايكروغرام/مللتر و غُوملت على أساس طريقة العمل الموصوفة وتم إيجاد تركيز الأولانزابين باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

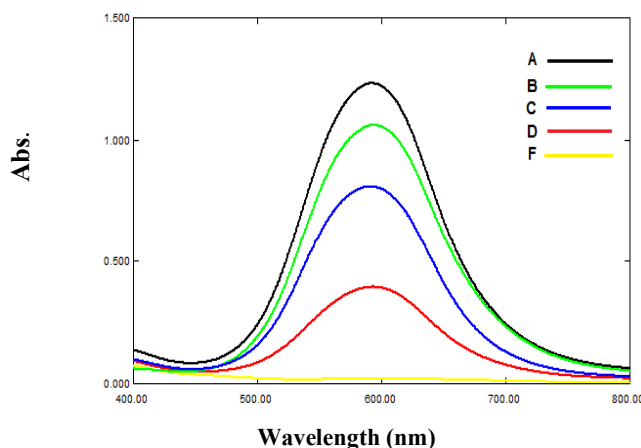
تحليل أقراص دوم- مارك وموتيليوم

وزنت بدقة 10 أقراص لكل من الانموذجين الدوائيين (Motilium 10 mg, Janssen- و Dom-Mark 10 mg, Marksans Pharma Ltd.-India) (Belgium) ثم طُحنت ومُزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ قرص واحد (10 ملغرام ماليت دومبيريدون) وأذيب في 2.0 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري، ثم نُقل المحلول الى قنينة حجمية سعة 100 مللتر وأكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ثم وضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة ورُشح المحلول للحصول على ماليت الدومبيريدون بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر وحُضر محلول بتركيز 20 مايكروغرام/مللتر لكل مستحضر وأخذت حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 1 و 5 و 10 و 15 مايكروغرام/مللتر و غُوملت على وفق طريقة العمل الموصوفة. وتم إيجاد تركيز ماليت الدومبيريدون في كل مستحضر دوائي باستعمال المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

النتائج والمناقشة

الدراسة التمهيدية وطيف امتصاص الصبغة القلوية الزرقاء 4B

بهدف تطوير طريقة طيفية غير مباشرة يسيرة وحساسة لتقدير المركبات الدوائية الكارفيديلول والأولانزابين وماليت الدومبيريدون، تم إجراء تجارب أولية لبيان إمكانية استخدام الصبغة القلوية الزرقاء 4B في التقدير، وذلك بدراسة طيف امتصاص محلول الصبغة القلوية الزرقاء 4B في وسط حامض الهيدروكلوريك عند أطوال موجية تتراوح ما بين 400 و 800 نانوميتر فوجد أن الصبغة تعطي أقصى امتصاص عند 594 نانوميتر مقابل المحلول الصوري كما في الشكل 5. كما لوحظ حدوث أكسدة كمية لصبغة القلوية الزرقاء 4B بواسطة كميات مايكروغرامية من محلول العامل المؤكسد برمنغنات البوتاسيوم في وسط حامض الهيدروكلوريك (1 مولاري)، إذ انخفضت امتصاصية صبغة القلوية الزرقاء 4B بزيادة تركيز العامل المؤكسد من خلال قصر لونها. وبالاستناد على هذه الخاصية دُرست إمكانية التقدير الطيفي غير المباشر للكارفيديلول والأولانزابين وماليت الدومبيريدون، إذ أكسدت كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية المدروسة في قناني حجمية سعة 10 مللتر مع زيادة محسوبة من العوامل المؤكسدة التي تُحدث قصراً للون الصبغة في وسط حامض الهيدروكلوريك وتركت المحاليل 15 دقيقة مع الرج بدرجة حرارة الغرفة، وأضيفت بعدها كمية ثابتة من صبغة القلوية الزرقاء 4B ثم أكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة. وقد أشارت النتائج المحصل عليها إلى حدوث زيادة خطية في امتصاص الصبغة عند الطول الموجي 594 نانوميتر بزيادة تركيز المركب الدوائي، أي أن تركيز العامل المؤكسد يقل بزيادة تركيز المركب الدوائي مما يؤدي إلى ظهور امتصاص أعلى للصبغة وهذا يشير إلى إمكانية استخدام صبغة القلوية الزرقاء 4B بوصفها كاشفاً كروموجينياً في التقدير الطيفي غير المباشر للمركبات الدوائية المدروسة بتهيئتها النقية في المحلول المائي وفي مستحضراتها الصيدلانية.



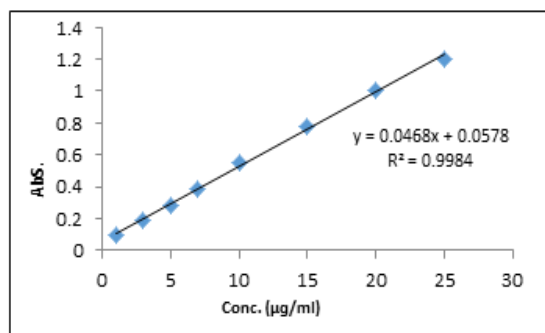
الشكل 5: أطيايف امتصاص صبغة القلوية الزرقاء 4B (25 مايكروغرام/مللتر) (A) وعند تقدير من الكارفيديلول (B) والأولانزابين (C) وماليت الدومبيريدون (D) بتركيز 10 و 12 و 10 مايكروغرام/مللتر على التوالي بوجود برمنغنات البوتاسيوم (32 مايكروغرام/مللتر) في وسط حامضي مقابل المحلول الصوري (F)

ضبط الظروف المثلى

أجريت التجارب اللاحقة باستعمال قنّان حجمية سعة 10 مللتر تحتوي على 10 مايكروغرام/مللتر من الكارفيديلول و 15 مايكروغرام/ مللتر لكل من الاولانزابين وماليت الدومبيريون، إذ درس تأثير كل من الحامض والعامل المؤكسد والصبغة وقياس امتصاص الصبغة القلوية الزرقاء 4B عند الطول الموجي 594 نانوميتر مقابل المحلول الصوري.

دراسة تركيز صبغة القلوية الزرقاء 4B

لغرض تحديد الكمية المثلى من الصبغة القلوية الزرقاء 4B التي يمكن استعمالها في التقدير الطيفي للمركبات الدوائية المدروسة والتي تتبع قانون بير تمت إضافة حجوم متزايدة (0.1-2.5 مللتر) من محلول الصبغة القلوية الزرقاء 4B المحضرة بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر إلى قنّان حجمية سعة 10 مللتر تحتوي على 1.0 مللتر من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1.0 مولاري وأكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة وقياس الامتصاص عند 594 نانوميتر، وتبين من النتائج المبينة في الشكل 6 أن مدى التركيز الخطي للصبغة القلوية الزرقاء 4B 1.0-25 مايكروغرام/مللتر وعليه فإن أعلى تركيز من الصبغة يمكن قصرها واستعمالها في التقدير هي 25 مايكروغرام/مللتر (2.5 مللتر من 100 مايكروغرام/مللتر) لذا اعتمدت في الدراسات اللاحقة.



الشكل 6: المنحنى القياسي لصبغة القلوية الزرقاء 4B
تأثير تركيز العامل المؤكسد في قصر لون الصبغة القلوية الزرقاء 4B

أجريت هذه الدراسة لغرض تحديد الكمية المثلى من العامل المؤكسد التي تؤدي إلى قصر لون الصبغة القلوية الزرقاء 4B بتركيز (25 مايكروغرام/مللتر) وذلك بمفاعلتها مع كميات مايكروغرامية من العوامل المؤكسدة N-برموسكسينميد وكلورامين-T وبرومات - بروميد وبرمنكنات البوتاسيوم في وسط حامض الهيدروكلوريك (1.0 مللتر من 1.0 مولاري) وقياس الامتصاصات بعد 5 دقائق من التخفيف إلى حد العلامة بالماء المقطر. إذ تبين من النتائج الموضحة في الجدول 1 أن محلول برمنكنات البوتاسيوم كان الأنسب في القصر التام للصبغة القلوية الزرقاء 4B وبالكمية المثلى 2 مللتر بتركيز 160 مايكروغرام/مللتر وعليه اعتمد بوصفه عاملاً مؤكسداً للمركبات الدوائية قيد الدراسة.

الجدول 1: تأثير كمية العامل المؤكسد في قصر الصبغة

Volume of Oxidant (ml)	Absorbance*			
	KMnO ₄ (160 µg/ml)	NBS (100 µg/ml)	Chloramine-T (250 µg/ml)	BrO ₃ -KBr (25 µg/ml)
0.1	1.129	1.175	1.161	1.170
0.3	0.879	1.106	1.139	1.165
0.5	0.488	1.098	1.051	1.152
0.7	0.266	1.036	1.053	1.165
1.0	0.143	0.951	0.988	1.183
1.5	0.066	0.779	0.865	1.173
2.0	0.011	0.581	0.824	1.168
2.5	0.031	0.514	0.704	1.154
3.0	0.081	0.535	0.665	1.129

* Absorbance of alkali blue 4B (25 µg/ml) = 1.236

تأثير المذيبات

لأجل دراسة تأثير المذيبات على امتصاص الصبغة القلوية الزرقاء 4B وحساسية الطريقة في تقدير المركبات الدوائية قيد الدرس، فقد تضمنت الدراسة اذابة الصبغة (25 مايكروغرام/مللتر) والتخفيف الى حد العلامة بمذيبات مختلفة اضافة الى الماء المقطر وذلك عند تقدير الكارفيديلول بوصفه أنموذجاً بوجود محلول برمكينات البوتاسيوم (32 مايكروغرام/مللتر) في وسط حامضي. اذ استدل من البيانات المبينة في الجدول 2 أن الصبغة لا تذوب في DMSO و DMF وقليلة الذوبان في الميثانول والاسيتونتريل وتعكر محلول التفاعل عند التخفيف بهما، في حين حدوث انخفاض في حساسية الطريقة عند الاذابة والتخفيف بالايثانول والبروبانول والاسيتون، واعتمد الماء المقطر مذيباً للصبغة ووسط مناسباً لأكسدة المركبات الدوائية قيد الدرس وقصر الصبغة، واستبعد المذيبات من الدراسات اللاحقة.

جدول 2: تأثير المذيبات في تقدير 10 مايكروغرام/مللتر من الكارفيديلول

Solvent	$\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbance	Molar absorptivity ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
Ethanol	605.5	0.896	3.64×10^4
Acetone	604.5	0.877	3.56×10^4
Propanol	604	0.933	3.97×10^4
Methanol	Turbid		
Acetonitrile	Turbid		
Water	595.5	1.027	4.17×10^4

اختيار الحامض المناسب

بينت النتائج العملية التي أجريت أن أكسدة صبغة القلوية الزرقاء 4B والمركبات الدوائية قيد الدراسة بوساطة برمكينات البوتاسيوم يتم في الوسط الحامضي، لذا تم دراسة تأثير حوامض مختلفة في التقدير، إذ يلاحظ من النتائج في الجدول 3 أن حامض الهيدروكلوريك أعطى أعلى امتصاص وعليه استعمل في التجارب اللاحقة.

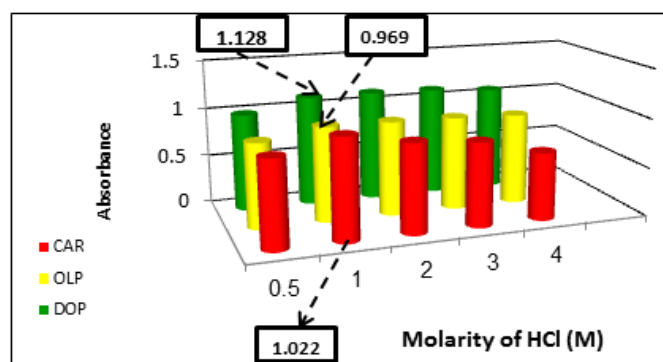
الجدول 3: اختيار الحامض المناسب وسطاً في التقدير

Type of acid (1M)	Absorbance/ Drug		
	Carvedilol (10µg/ml)	Olanzapine (15µg/ml)	Domperidone maleate (15µg/ml)
HCl	1.022	0.971	1.125
H ₂ SO ₄	0.961	0.934	0.847
HNO ₃	0.984	0.951	0.733
H ₃ PO ₄	0.330	0.550	0.285
CH ₃ COOH	0.509	Turbid	Turbid

*1.0 ml of 1M acid added

تأثير تركيز حامض الهيدروكلوريك

أجريت دراسة لتثبيت تركيز حامض الهيدروكلوريك المناسب إذ وجد أن التركيز 1.0 مولاري هو الأنسب في التقدير الشكل 7، كذلك درست حجوم متزايدة (0.5 – 3.0 مللتر) من محلول حامض الهيدروكلوريك (1 مولاري)، إذ كان الحجم 1.0 مللتر هو المثالي عند تقدير الكارفيديلول وماليت الدومبيريدون في حين كان 2.0 مللتر الحجم الأنسب عند تقدير الاولانزابين، جدول 4 .



الشكل 7: تأثير تركيز حامض الهيدروكلوريك في تقدير المركبات الدوائية المدروسة

الجدول 4: تأثير حجم حامض الهيدروكلوريك في تقدير المركبات الدوائية المدروسة

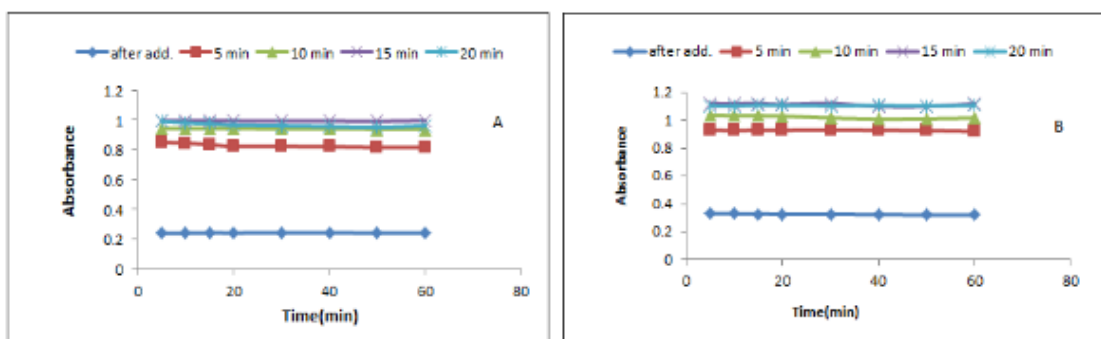
ml of HCl (1M)	Absorbance		
	Carvedilol (10µg/ml)	Olanzapine (15µg/ml)	Domperidone maleate (15µg/ml)
0.5	0.920	0.939	1.104
0.7	1.011	0.952	1.114
1.0	1.022	0.973	1.127
1.2	1.019	0.980	1.112
1.5	1.017	0.988	1.051
2.0	1.015	0.995	1.028
2.5	0.962	0.966	1.023
3.0	0.909	0.954	1.026

تأثير الزمن في أكسدة المركبات الدوائية وصبغة القلوية الزرقاء 4B

تمت هذه الدراسة لتحديد الوقت اللازم لأكسدة كل من المركبات الدوائية والصبغة عند درجة حرارة الغرفة ($23 \pm 2^\circ\text{C}$)، إذ استدل من النتائج المبينة في الجدول 5 أن الوقت 15 دقيقة كافياً لأكسدة الكارفيديلول قبل إضافة الصبغة، و5 دقائق لأكسدة الصبغة بدرجة حرارة الغرفة وأنها تبقى مستقرة لمدة 24 ساعة وهذه الاوقات ذاتها المستخدمة في تقدير الاولانزابين وماليت الدومبيريدون كما في الشكل 8.

الجدول 5: تأثير الزمن في أكسدة الكارفيديلول (10 مايكروغرام/ملتر) وصبغة القلوية الزرقاء 4B

Standing time before addition dye & dilution (min)	Absorbance/ standing time after addition AB& dilution (min)								
	5	10	20	30	40	50	60	120	Over Night
After addition	0.261	0.255	0.257	0.257	0.256	0.258	0.257	0.257	0.325
5	0.607	0.603	0.605	0.604	0.606	0.609	0.612	0.612	0.571
10	0.939	0.936	0.935	0.936	0.934	0.932	0.929	0.927	0.874
15	1.039	1.037	1.038	1.038	1.038	1.037	1.038	1.032	0.834
20	1.031	1.032	1.032	1.035	1.036	1.044	1.040	1.028	0.861



الشكل 8: تأثير الزمن في أكسدة الاولانزابين وماليت الدومبيريدون (15 مايكروغرام/ملتر) والصبغة القلوية الزرقاء 4B
A: الاولانزابين B: ماليت الدومبيريدون

تأثير تسلسل الإضافة

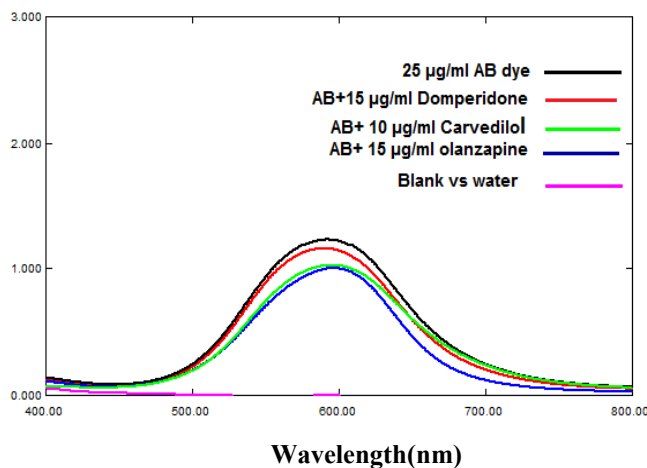
تمت دراسة تأثير تسلسل الإضافة في تقدير 10 مايكروغرام/ملتر من الكارفيديلول وبينت النتائج المدونة في الجدول 6 أن التسلسل (I) وهو المتبع في تثبيت الظروف المثلى أعطى أعلى امتصاص وعليه اعتمد في التجارب اللاحقة والتسلسل الآتي:
الكارفيديلول (CAR) + حامض الهيدروكلوريك (A) + برمنكات البوتاسيوم (OX) + الصبغة القلوية الزرقاء 4B (AB) كما لوحظ أن حدوث تغيير في ترتيب الإضافة للتسلسلات من II إلى VI يؤثر سلباً في عملية التقدير.

الجدول 6: تأثير تسلسل الإضافة عند تقدير الكارفيديلول انموذجاً

Order of addition	Reaction components	Absorbance
I	CAR+A+OX+AB	1.028
II	CAR+OX+A+AB	0.893
III	A+OX+CAR+AB	0.256
IV	AB+CAR+A+OX	0.211
V	AB+A+OX+CAR	0.110
VI	OX+A+AB+CAR	0.092

طيف الامتصاص النهائي

يبين الشكل 9 أطيايف الامتصاص النهائية للصبغة القلوية الزرقاء 4B بعد تثبيت الظروف المثلى للتفاعل وبوجود كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية المدروسة والعامل المؤكسد برمنغنات البوتاسيوم، إذ أعطت الصبغة أعلى امتصاص عند الطول الموجي 594 نانوميتر.



الشكل 9: أطيايف الامتصاص النهائية لصبغة القلوية الزرقاء 4B بدون وعند تقدير الكارفيديلول والاولانزابين وماليت الدومبيريدون بوجود برمنغنات البوتاسيوم (32 مايكروغرام/مللتر) في وسط حامضي مقابل محاليلها الصورية

القيم التحليلية للطريقة المقترحة

من خلال رسم المنحنيات القياسية لتقدير المركبات الدوائية المدروسة (الشكل 10) تم الحصول في الجدول 7 على القيم التحليلية وهي الامتصاصية المولارية ودلالة ساندل، بالإضافة الى احتساب قيم حدود الكشف (LOD) وحدود التقدير الكمي (LOQ)، التي احتسبت بأخذ 10 مكررات لأقل تركيز وقياس الامتصاص لها مقابل المحلول الصوري وبتطبيق العلاقتين الآتيتين [43]:

$$LOD = \frac{3\sigma C_{low}}{\bar{X}}, \quad LOQ = \frac{10\sigma C_{low}}{\bar{X}}$$

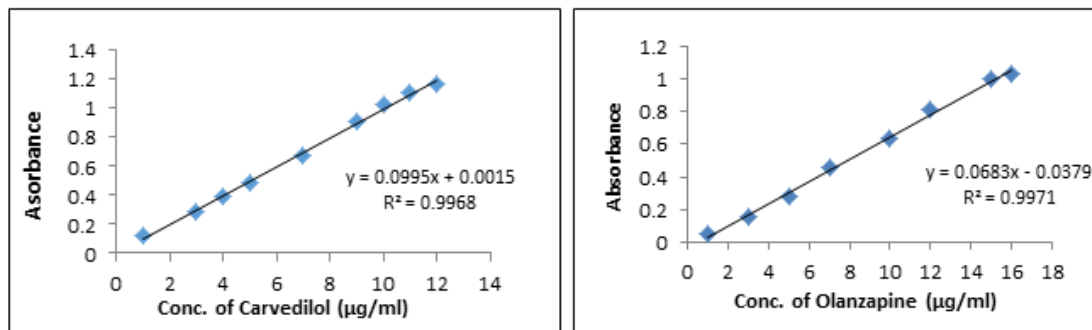
إذ أن:

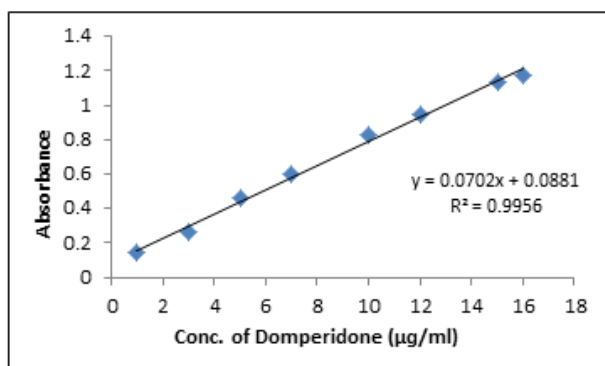
σ : الانحراف القياسي النسبي لامتناس أقل تركيز

C_{low} : أقل تركيز

$\bar{X}$: معدل امتصاص أقل تركيز

وقد أشارت قيم الامتناسية المولارية وحدود الكشف والتقدير الكمي ودلالة ساندل في الجدول 7 أن الطريقة المقترحة ذات حساسية عالية في تقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة.





الشكل 10: المنحنيات القياسية للمركبات الدوائية المدروسة

جدول 7: القيم التحليلية والاحصائية للمنحنيات القياسية عند تقدير المركبات الدوائية المدروسة

Parameters	Value / Drug		
	Carvedilol	Olanzapine	Domperidone Maleate
Linearity range (µg/ml)	1.0-12	1.0-16	1.0-16
Slope	0.0995	0.0683	0.0702
Intercept	0.0015	-0.0379	0.0881
Coefficient of determination	0.9959	0.9971	0.9956
Standard deviation of the slope	0.0028	0.0015	0.0019
Standard deviation of the intercept	0.0254	0.0151	0.0192
Molar absorptivity(l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	4.04×10 ⁴	2.13×10 ⁴	3.81×10 ⁴
LOD*(µg/ml)	0.0762	0.0608	0.0315
LOQ*(µg/ml)	0.2539	0.2026	0.1049
Sandell Sensitivity (µg/cm ²)	0.0100	0.0147	0.0142

دقة الطريقة وتوافقها

اختبرت دقة الطريقة وتوافقها وذلك باحتساب الاسترجاعية النسبية والانحراف القياسي النسبي **RSD%** بإستعمال خمس مكررات لاربعة تراكيز مختلفة لكل مركب دوائي. وتشير النتائج الموضحة في الجدول 8 أن الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين، إذ بلغ معدل الاسترجاعية النسبية بين 99.77 و**100.34%** والانحراف القياسي النسبي أقل من **0.75%** للكارفيديلول والولانزابين وماليت الدومبيريدون.

جدول 8: دقة الطريقة وتوافقها لتقدير المركبات الدوائية

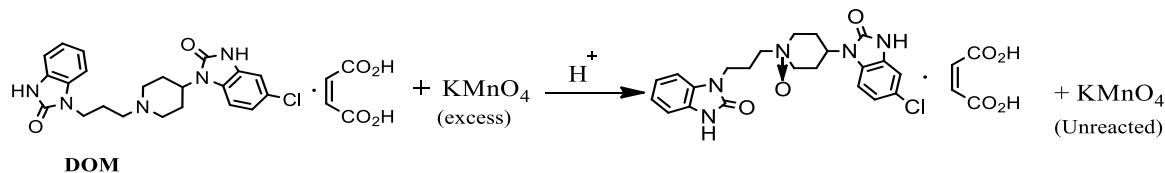
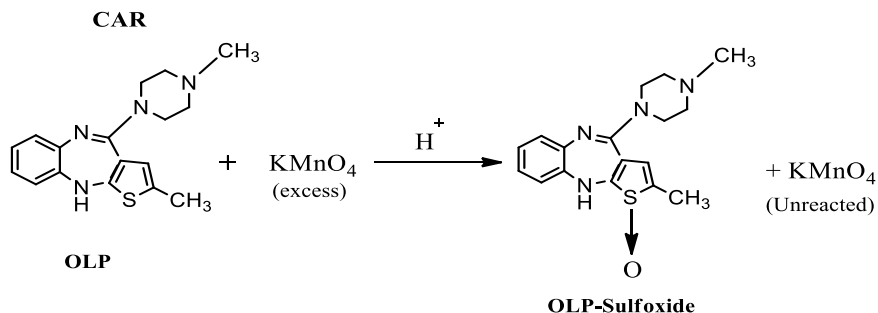
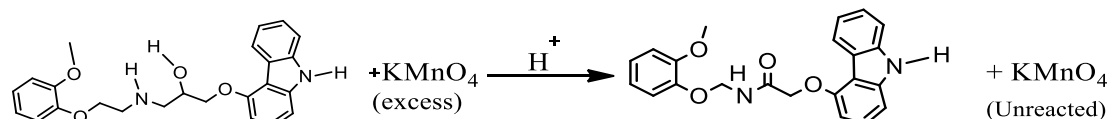
Drug	Amount taken (µg/ml)	Amount found (µg/ml)	Recovery* (%)	Average recovery (%)	RSD* (%)
Carvedilol	3	2.98	99.33	99.77	0.73
	5	4.97	99.40		0.69
	10	10.01	100.10		0.36
	12	12.03	100.25		0.08
Olanzapine	3	3.04	101.33	100.34	0.52
	5	4.99	99.80		0.48
	10	9.99	99.90		0.52
	15	15.05	100.33		
Domperidone maleate	3	2.99	99.67	99.90	0.523
	5	5.02	100.40		0.270
	10	9.98	99.80		0.145
	15	14.96	99.73		0.225

*Average of five determinations.

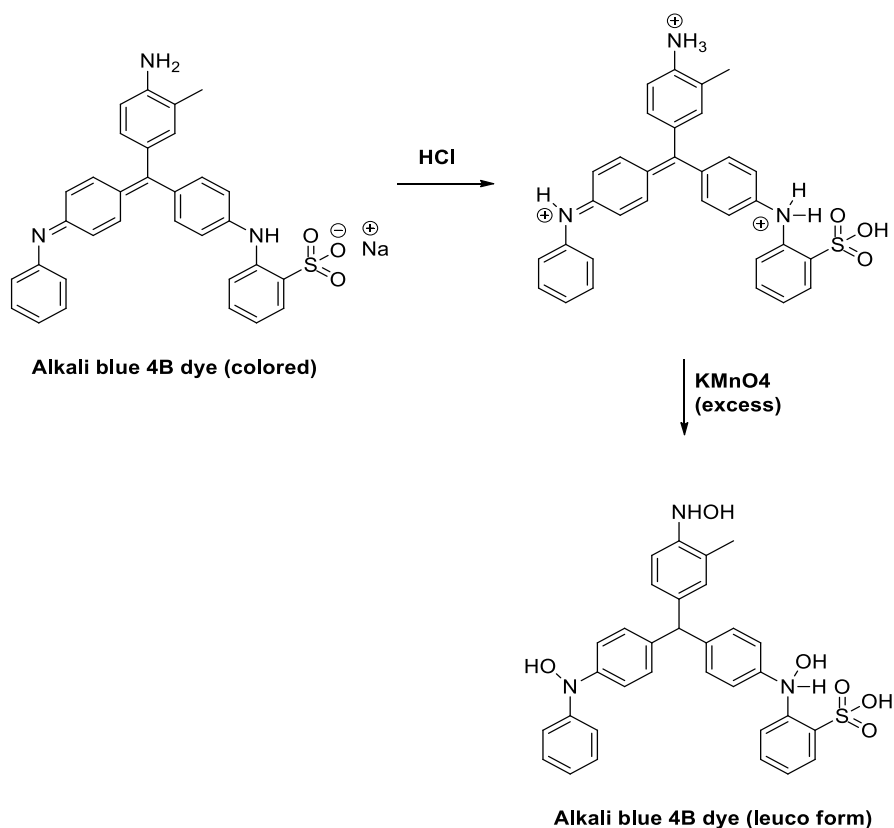
التفاعل الكيميائي المقترح

أعتماداً على متابعة الأدبيات والبحوث الحركية وميكانيكة التفاعلات فإن برمنغنات البوتاسيوم يعد عاملاً مؤكسداً في الوسط الحامضي للعديد من المركبات الدوائية [45،44]، لذا افترض التفاعل الكيميائي (مخطط 1) بين المركبات الدوائية قيد الدراسة والكمية المحسوبة من برمنغنات البوتاسيوم [9،24] يتبعها تقدير الكمية المتبقية من العامل المؤكسد من خلال أكسدة كمية ثابتة من صبغة القلوية الزرقاء 4B وقصر لونها والقياس المتبقي من الصبغة عند 594 نانوميتر [41،46] (مخطط 2).

Drugs



المخطط 1: أكسدة الكارفيديلول والاولانزابين وماليت الدومبيريدون بالعامل المؤكسد برمنغنات البوتاسيوم



المخطط 2: اكسدة الصبغة القلوية الزرقاء 4B بالعامل المؤكسد برمنغنات البوتاسيوم

تأثير المتداخلات

تمت دراسة تأثير بعض مواد السّواغ والمضافات الدوائية والأملاح لأجل إمكانية تطبيق الطريقة الطيفية المطورة على المستحضرات الصيدلانية. إذ تبين من الجدول 9 انتقائية الطريقة في تقدير الكارفيديلول بوصفه أنموذجاً وتطبيقها على المستحضرات الصيدلانية، لعدم حدوث تداخل ملحوظ يمكن أن تحدثه هذه المواد وعلى اعتبار أن نسبة الخطأ النسبي المسموح بها $\pm 5\%$.

جدول 9: تأثير المتداخلات في تقدير 10 مايكروغرام/مللتر من الكارفيديلول بوصفه أنموذجاً

Foreign compound	Recovery (%) of 100 µg of Carvedilol per µg of foreign compound added		
	100	500	1000
Glucose	96.58	97.68	100.30
Sucrose	96.68	95.67	99.39
Fructose	96.58	100.30	102.61
Starch	100.40	96.58	96.68
Accaia	96.68	98.29	98.69
Sodium chloride	99.89	99.49	95.77
Potassium chloride	102.61	99.79	95.67
Magnesium carbonate	96.48	96.08	97.38

تطبيق الطريقة المطورة في التقدير غير المباشر للمركبات الدوائية على المستحضرات الصيدلانية
طبقت الطريقة المقترحة لتقدير المركبات الدوائية المدروسة في مستحضراتها الصيدلانية التي كانت بشكل أقراص والمصنعة من مناشئ مختلفة وتبين النتائج في
الجدول 10 ان الطريقة المطورة ذات دقة عالية ومتفقة على نحو جيد مع المحتوى الاصيل للمركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية.

جدول 10: تقدير المركبات الدوائية المدروسة في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة المقترحة

Pharmaceutical preparation	Certified value (mg)	Amount taken (µg/ml)	Drug content found* (mg)	Recovery* (%)	Average recovery (%) (mg)
Carvedilol					
Carvedilol Tablets British	12.5	1	12.56	100.48	98.80
		3	12.23	97.84	
		5	12.32	98.56	
		10	12.29	98.32	
Carvedilol Tablets Jordan	25	1	24.90	99.60	99.53
		3	24.73	98.92	
		5	24.40	97.60	
		10	25.50	102.00	
Olanzapine					
Olan tablets-India	10	3	10.12	101.20	101.05
		5	10.23	102.30	
		10	10.06	100.60	
		15	10.01	100.10	
Rexapin tablets- Turkey	10	3	10.16	101.60	100.20
		5	9.76	97.60	
		10	10.20	102.00	
		15	9.96	99.60	
Domperidone maleate					
Dom- Mark tablets- India	10	3	10.02	100.20	99.93
		5	9.85	98.50	
		10	10.13	101.30	
		15	9.97	99.70	
Motilium tablets Belgium	10	3	9.96	99.60	99.28
		5	9.89	98.90	
		10	9.92	99.20	
		15	9.94	99.40	

*Average of four determinations.

تقييم نتائج الطريقة المقترحة

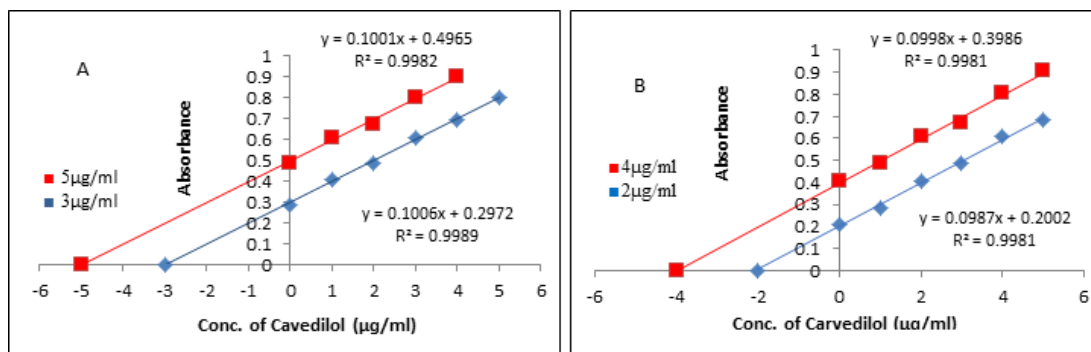
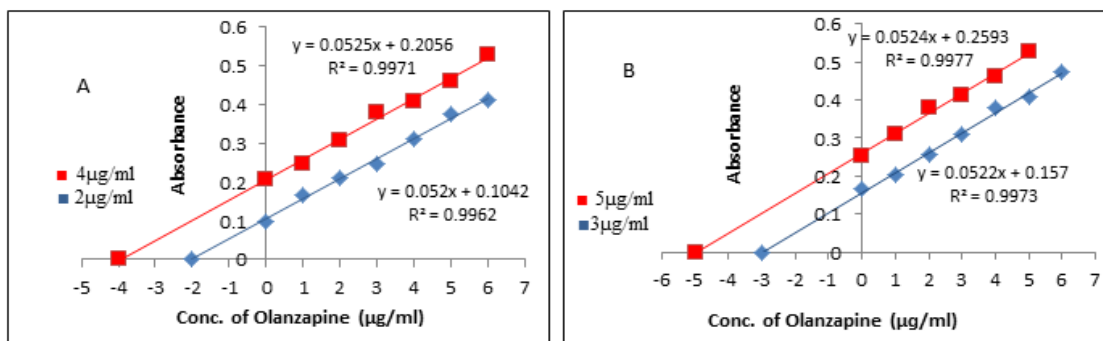
لإثبات كفاءة الطريقة الطيفية المقترحة ونجاحها في تقدير المركبات الدوائية المدروسة وخلوها من تداخلات المضافات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية، طبقت الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الأدوية البريطاني [3] على المستحضرين الدوائيين للماليت الدومبيريدون وأجريت مقارنة وتقييم احصائي بين الطريقة الطيفية المقترحة لتقدير ماليت الدومبيريدون في أقراص دوم - مارك وموتيليوم والطريقة القياسية لمعرفة دقة وصلاحيّة التطبيق التحليلي للطريقة المقترحة باستعمال اختباري t و F عند مستوى ثقة 95% [44] وأدرجت النتائج المستحصل عليها في الجدول 11 والتي تشير الى أن قيم t التجريبية أقل من قيمة t الجدولية البالغة 2.45 عند مستوى ثقة 95% ولست درجات حرية، وهذا يدل على أن الطريقة المقترحة موثوق بها وذات صلاحية تطبيق جيدة على المستحضرات الصيدلانية للماليت الدومبيريدون. كذلك وجد حسابياً أن قيمة F التجريبية أقل من قيمتها الجدولية البالغة 9.28 عند مستوى ثقة 95% ولثلاث درجات حرية، مما يدل على عدم وجود فرق واضح بين دقة الطريقتين وأن الانحراف القياسي النسبي للطريقتين ناتج عن وجود أخطاء عشوائية. وبهذا تكون الطريقة المطورة لتقدير ماليت الدومبيريدون ذات مصداقية جيدة.

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

Phamaceutical preparation	Recovery (%)		t _{exp}	F _{test}
	Present method*	Standard method		
	Domperidone maleate			
Dom-Mark tablets India	100.20	98.83	0.930	2.590
	98.50	97.92		
	101.30	99.54		
	97.70	98.92		
Motilium tablets Belgium	99.60	99.71	1.518	3.778
	98.90	98.84		
	99.20	100.69		
	99.40	101.42		

*Average of four determinations.

كما طُبقت طريقة الإضافة القياسية في تقدير المستحضرات الصيدلانية للكافيديلول الشكل 11 ، ومستحضرات الاولانزابين الشكل 12 ، لأجل التأكد من كفاءة الطريقة المقترحة وخلوها من تداخلات المضافات في مستحضراتها الصيدلانية، إذ يمكن الاستدلال من النتائج المدرجة 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 انتقائية بشكل مرضٍ.

الشكل 11: منحنيات الإضافة القياسية للكافيديلول في مستحضراته الصيدلانية
A: بريطاني المنشأ B: أردني المنشأالشكل 12: منحنيات الإضافة القياسية للاولانزابين في مستحضراته الصيدلانية
A: اولان-هندي المنشأ B: ريكسابين تركي المنشأ

الجدول 12: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير الكارفيديلول والاولانزابين في مستحضراتهما الصيدلانية مع طريقة الاضافة القياسية

Pharmaceutical preparation	Certified value (mg)	Amount present (µg/ml)	Drug content found (mg)		Recovery (%) of standard addition procedure
			Present method*	Standardized addition procedure	
Carvedilol					
Carvedilol tablets British	12.5	3	12.23	12.31	98.48
		5	12.32	12.40	99.20
Carvedilol Tablets Jordan	25.0	2	25.04	25.36	101.42
		4	24.86	24.96	99.84
Olanzapine					
Olan tablets-India	10	2	9.92	10.02	101.20
		4	9.93	9.79	97.90
Rexapin tablets-Turkey	10	3	10.16	10.03	100.30
		5	9.76	9.90	99.00

*Average of four determinations.

مقارنة الطريقة المقترحة في المركبات الدوائية المدروسة مع الطرائق الأخرى

قورنت الطريقة المطورة لتقدير الكارفيديلول والاولانزابين وماليت الدومبيريدون مع طرائق طيفية مباشرة وغير مباشرة من الأدبيات العلمية، الجدول 13 وتبين من المقارنة:

إن الطريقة المقترحة ذات حساسية عالية وبحدود كشف واطئة فضلاً عن استخدام الصبغة القلوية الزرقاء كاشفاً كروموجينياً جديداً في التقدير الطيفي للمركبات الدوائية المدروسة وبوجود برمنكنات البوتاسيوم عاملاً مؤكسداً بوصفه **Green reagent** إضافة الى انها لا تحتاج الى استخدام محاليل منظمة أو السيطرة على درجة الحرارة في حين متفقة من حيث الدقة والتوافقية وتحليل المركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية بالمقارنة مع الطرائق الأخرى.

الجدول 13: مقارنة الطريقة المقترحة مع طرائق طيفية أخرى

Drug analyzed	Reagent(s) used	Remarks	$\lambda_{\max}$ (nm)	Linearity range (µg/ml)	ϵ (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	LOD (µg/ml)	Ref.
Carvedilol	Eriochrom blackT	Extractive ion association complex at pH 2.0	520	25-250	3.09×10^3	0.182	8
	Methyl orange Cerium (III) sulphate	Indirect method in H ₂ SO ₄	507	0.5-24	2.88×10^4	0.086	9
	Alkali blue 4B Potassium permanganate	Involves acidic medium	594	1.0-12	4.04×10^4	0.043	P*
Olanzapine	DDQ	Charge transfer complex in methanol	450	30-150	5.16×10^3	0.59	21

Domperidone maleate	P-nitroaniline	Diazonium reaction in alkaline medium	405	0.5-45	1.58×10^4	0.32	23
	Alkali blue 4B Potassium permanganate	Involves acidic medium	594	1.0-16	2.13×10^4	0.043	P*
	I ₂	Charge transfer complex in Chloroform	394	10-70		1.14-1.26	31
	Erythrosine B	Ion association complex in citrate buffer pH 4.5	555	0.5-20	3.70×10^4	0.331	33
	Alkali blue 4B Potassium permanganate	Involves acidic medium)	594	1.0-16	3.81×10^4	0.067	P*

*Present method

الاستنتاجات

اقترحت طريقة طيفية غير مباشرة باستخدام نظام التفاعل صبغة القلوية الزرقاء 4B وبرمونات البوتاسيوم لتقدير الكارفيديلول والاولانزابين وماليت الدومبيريدون في وسط حامضي، إذ كانت الطريقة ذات انتقائية وحساسية عالية، كما تميزت بالبساطة كونها لا تحتاج الى تنظيم الدرجة الحرارية وخطوات استخلاص. وطبقت الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية المدروسة بدقة وتوافق جيدين فضلاً عن كونها متفقة احصائياً مع الطريقة القياسية وطريقة الاضافة القياسية.

شكر وتقدير

يشكر الباحثون عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة الموصل لتهيئتهما الأجهزة والمستلزمات اللازمة لإجراء البحث في مختبرات قسم الكيمياء.

References

1. C. C. Scarabelli, L. Saravolatz, Y. Murad, W.S. Shieh, W. Qureshi, J. Di Rezze, and T.M Scarabelli, "A critical review of the use of carvedilol in ischemic heart disease". *American J. of Cardiovascular Drugs*, vol. 12, no. 6 pp. 391-401, 2012.
2. G. Leonetti and CG. Egan "Use of carvedilol in hypertension: an update. Vascular health and risk management", vol. 8, no. 1, pp. 307-322, 2012.
3. "British Pharmacopoeia CD-ROM," system simulation, The Stationery Office Ltd., London, 2013.
4. J. T. Callaghan, R. F. Bergstrom, L. R. Ptak, and C.M. Beasley, "Olanzapine, Clinical pharmacokinetics", vol. 37 no. 3, pp. 177-193, 1999.
5. N. Bhana, R. H. Foster, R. Olney, and G. L. Plosker, "Olanzapine Drugs", vol. 61, no. 1, pp. 111-161, 2001.
6. D. Silvers, M. Kipnes, V. Broadstone, D. Patterson, Quigley, E.M.M., R. McCallum, N.K. Leidy, C. Farup, Y. Liu, A. Joslyn and the DOM-USA-5 Study group, *Clinical Therapeutics*, vol. 20, no. 3, pp.438-453, 1998.
7. J. S. Shindler, G. T. Finnerty, K. Towlson, A. L. Dolan, C. L. Davies and J. D. Parkes, "Domperidone and levodopa in Parkinson's disease", *Br. J. of clin. Pharmac.*, vol.18, no. 6, pp. 959-962, 1984.
8. Q. Mzban, S. Bahjat and M.J.M. Hassan, "Ion pair extraction of carvedilol and losartan in pharmaceutical samples", *Plant Archives*, vol. 20, no. 2, pp. 5158-5162, 2020.
9. A. A Shehab and D.H. Mohammed, "Indirect spectroscopic determination of carvedilol and propranolol hydrochloride in its pure form using methyl orange dye and applying to their pharmaceutical preparations", *College of Basic Edu. Res. J.*, vol. 18, no. 1, pp. 996-1029, 2022.
10. D. H. Mohammed, F.K. Omar and E.A. Shihab, "Spectrophotometric determination of Carvedilol Via oxidative coupling reaction", *J. of Global Scientific Res.*, vol. 7, no. 3, pp. 2136-2143, 2022.
11. I. T. S. Alallaf, N. S. Othman, and A. T. Al-Tae, "Spectrophotometric estimation of carvedilol via schiff's base reaction with 4-hydroxybenzaldehyde", *Egyptian J. of Chem.*, vol. 65, no. 1, pp. 151-158, 2022.
12. A. A. Ahmed, E. A. S. Al-Hyali, and T. N. Al-Sabha, "Spectrophotometric determination and kinetic study of carvedilol and clarithromycin via charge transfer complex formation", *World J. of Pharmacy and Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 9, pp. 2140-2162, 2021.
13. H.K. Chanduluru and A. Sugumaran, "Three spectrophotometric approaches for measuring ratio spectra of Ivabradine and Carvedilol in a binary

- mixture using green analytical principles”, *Current Chem. Letters*, vol. 11, no. 3, pp. 321-330, 2022.
14. B. Yilmaz, “Analysis of carvedilol in pharmaceutical preparations by Spectrofluorometric method”, *Cumhuriyet Sci. J.*, vol. 43, no. 2, pp. 188-192, 2022.
 15. 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 application to content uniformity test”, *Open Chem.*, vol. 14, no. 1, pp. 258-266, 2016.
 16. B. Yilmaz, and D. Ekinici, “Voltammetric behavior of carvedilol in non-aqueous media and its analytical determination in pharmaceutical preparations”, *Rev. in Anal. Chem.*, vol. 30, no. 3-4, pp. 187-193, 2011.
 17. J. C. Angeles, L. M. Martínez, M. Videia, J. R. Rodríguez and C.M. Jiménez, “Development and Validation of a Rapid Analytical Method for the Simultaneous Quantification of Metabolic Syndrome Drugs by HPLC-DAD Chromatography”, *Sci. Pharm.*, vol. 89, no. 1, pp. 8-13, 2021.
 18. C. P. Badrinath, K. M. Hari, and D. K. Vithhalrao, “Stability indicating method development and validation of carvedilol and ivabradine in bulk and its formulation by reverse phase high performance liquid chromatography method”, *IJDDT*, vol. 12, no. 3, pp. 1350-1356, 2022.
 19. S. Gupta, A. Patel and N. Diwedi, “Analytical method development and validation of assay for carvedilol tablets by RP-HPLC”, *Indian J. of Biotechnology and Pharm. Res.*, vol. 9, no. 1, pp. 1-9, 2021.
 20. O. A. Adegoke, O. E. Thomas and, S. N. Emmanuel, “Colorimetric determination of olanzapine via charge-transfer complexation with chloranilic acid”, *J. Taibah Univ. Sci.*, vol. 10, pp. 651-663, 2016.
 21. G. D. Rani, O.S. Devi and P. Venkateswarlu, “Determination of olanzapine with DDQ by charge transfer complexation using UV spectrophotometric method”, *IOSR-JAC*, vol. 11, no. 12, pp. 15-20, 2018.
 22. O. A. Adegoke, O. E. Thomas, D. M. Makanjuola and O. O. Adewole, “Spectrophotometric determination of olanzapine after condensation with p-dimethylaminobenzaldehyde”, *J. Taibah Univ. Sci.*, vol. 8, pp. 248-257, 2014.
 23. S. R. Fadhel, N. I. Abdulla and I. D. Sulaiman, “The spectrophotometric determination of olanzapine via coupling with diazotized p-nitroaniline”, *Iraqi J. Pharm. Sci.*, vol. 25, no. 1, pp. 42-49, 2016.
 24. N. Rajendraprasad and K. Basavaiah, “Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate”, *Brazilian J. pharm. Sci.*, vol. 45, no. 3, pp. 539-550, 2009.
 25. G. Magdy, N. Said, R. A. El-Domany and F. Belal, “ Nitrogen and sulfur-doped carbon quantum dots as fluorescent nanoprobes for spectrofluorimetric determination of olanzapine and diazepam in biological fluids and dosage forms: application to content uniformity testing”, *BMC chem.*, vol. 16, no. 1, pp. 1-14, 2022.
 26. S.Y. Kabas, “Reduction behavior of olanzapine and its differential pulse voltammetric determination in human urine and pharmaceuticals”, *J. Advanced Research in Natural and Applied Sci.*, vol. 6, no. 2, pp. 342-352, 2020.
 27. A. Mevlut, K. Yucel, E. Y. Mehmet, and S. Onur, “Determination of olanzapine in five different pharmaceutical formulations by LC-MS method”, *J Chromatogr. Sep. Tech.*, vol. 9, no. 5, pp. 1-4, 2018.
 28. D. Koller, P. Zubiaur, M. S. Rodríguez, F. A. Santos and A. Wojnicz, “Simultaneous determination of six antipsychotics, two of their metabolites and caffeine in human plasma by LC-MS/MS using a phospholipid-removal microelution-solid phase extraction method for sample preparation”, *Talanta*, vol. 198, pp. 159-168, 2019.
 29. D. Varun, P.K. Kumar and G. Anusha, “Evaluation of real-time estimation of olanzapine and fluoxetine in bulk drug and tablets using RP-HPLC methods”, *J. Resource management and Technology*, vol. 12, no. 4, pp. 3292-3308, 2021.
 30. K. R. Priya, and S. S. Rani, “Development and validation of simple simultaneous analysis for olanzapine and samidorphan by reverse phase high performance liquid chromatography in table dosage form”, *World J. Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 9, pp. 52-60, 2022.
 31. N. A. Alarfaj, A.A. Mostafa and Z. A. AL-Ghamdi, “Spectrophotometric determination of domperidone in its pharmaceutical formulation through charge transfer complexation reactions”, *Asian J. Chem.*, vol. 13, pp. 7377-7380, 2013.
 32. 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”, *J. of Edu. and Sci.*, vol. 28, no. 3, pp. 87-105, 2019.
 33. M. B. Abdullah, and E. S. Salih, Spectrophotometric determination of domperidone maleate, carvedilol, dimetindene maleate and cinnarizine in pharmaceuticals by ion association complex formation with erythrosine B dye”, *College of Basic Edu. Res. J.*, vol. 18, no. 4, pp. 755-783, 2022.
 34. M. Y. Dhamra, and T.N. Al-Sabha, “Spectrofluorimetric determination of some N. containing medicines using Rhodamine 6G as a chromogenic reagent”, *Pak. J. Anal. Environ. Chem.*, vol. 22, no. 2, pp. 367-375, 2021.
 35. A. Mali, S. Kolekar, J. Panachery and A. Tamboli, “Simultaneous determination of paracetamol and domperidone in pharmaceutical dosage form by first order derivative UV spectrophotometry”, *Asian J. of Pharm. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 22-26, 2016.
 36. G. Manoharan, “Method development of simultaneous estimation of domperidone and esomeprazole using spectrophotometry”, *South Asian Res. J. of Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 1-5, 2019.
 37. T. Wahdan, and N. A. El-Ghany, “Determination of domperidone in tablet dosage form by anodic differential pulse voltammetry”, *Il Farmaco*, vol. 60, no. 10, pp. 830-833, 2005.
 38. A. Khan, M. Jalaluddin, S. Mansuri, and B. K. Arjariya and R. Khan, “Development and validation of stability indicating assay method for the determination of aspirin and domperidone in bulk and combined dosage form”, *World J. of Pharm. Res.*, vol. 11, no 3, pp. 1590-1602, 2022.

39. K. M. Guirguis, M. M. Zeid, R. A. Shaalan and T. S. Belal, “HPLC-fluorescence detection method for concurrent estimation of domperidone and naproxen validation and eco-friendliness appraisal studies”, *J. of Fluorescence*, vol. 1, pp. 1-10, 2022.
40. A. G. Barsagade, R. B. Kakde and S. R. Karmankar, “Application of central composite design in development of validated stability indicating HPTLC method for determination of lansoprazole and domperidone in combined dosage form”, *World J. of Pharm. Res.*, vol. 11, no. 3, pp. 1465-1482, 2022.
41. A. A. Abd Zaid, L. M. Ahmed and R. K. Mohammad, “Synthesis of inverse spinel nickel ferrite like- broccoli nanoparticle and thermodynamic study of photo-decolorization of alkali blue 4B dye”, *J. Nanostruct*, vol. 12, no. 3, pp. 697-710, 2022.
42. H. A. Bright, “Vogel text book of inorganic analysis including elementary instrumental analysis”, 3rd Ed., London: Longman Group Limited, pp. 280, 1962.
43. S. Mitra, P. Patnaik, B. B. Kebbekus, “Environmental Chemical Analysis”, 2nd Ed., Taylor & Francis group, Boca Raton London New York, pp. 26-30, 2019.
44. H. Rahman, “Analytical applications of permanganate as an Oxidant in the determination of pharmaceuticals using chemiluminescence and spectrophotometry: A review”, *Current Anal. Chem.*, vol. 16, no. 17, pp. 670-686, 2020.
45. K. F. Alsamarrai and S.T. Ameen, “Indirect spectrophotometric determination of paracetamol via oxidation and bleaching the color of the dye method with potassium permanganate as an oxidation reagent”, *Samarra J. of Pure and Appl. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 21-32, 2022.
46. L. Hu, A.M. Stemig, K.H. Wammer, and T. J. Strathmann, “Oxidation of antibiotics during water treatment with potassium permanganate: reaction pathways and deactivation”, *Environ. Sci. Technol.*, vol. 45, no. 8, pp. 3635-3642, 2011.

التقدير الطيفي غير المباشر للكارفيديلول والأولانزابين وماليت الدومبيريدون في المستحضرات الصيدلانية باستعمال برمنكنات البوتاسيوم والصبغة القلوية الزرقاء 4B

^{1*} رواء عبدالعظيم زكريا و ²إلهام سعدالله صالح

^{2,1} كلية التربية للعلوم الصرفة، قسم الكيمياء، جامعة الموصل، الموصل، العراق.

الخلاصة

أمكن تطوير طريقة طيفية غير مباشرة يسيرة وحساسة لتقدير الكارفيديلول والأولانزابين وماليت الدومبيريدون بتهيئتها النقية وفي مستحضراتها الصيدلانية، اعتمدت الطريقة على مبدأ أكسدة المركبات الدوائية بزيادة محسوبة من العامل المؤكسد برمنكنات البوتاسيوم في وسط حامض الهيدروكلوريك ثم تقدير المتبقي من العامل المؤكسد من خلال قصر لون صبغة القلوية الزرقاء 4B المضافة بكمية ثابتة وقياس امتصاص المتبقي من الصبغة عند الطول الموجي 594 نانومتر، إذ وجد أن امتصاص الصبغة المتبقية يزداد خطياً مع زيادة تركيز المركبات الدوائية ضمن مدى التراكيز 12-1.0 و 16-1.0 و 16-1.0 مايكروغرام/ملتر بامتصاصية مولارية 10×4.04 و 10×2.13 و 10×3.81 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹ ونسبة استرجاع مئوية بين 99.77 و 100.34 لكل من الكارفيديلول والأولانزابين وماليت الدومبيريدون على التوالي، وبانحراف قياسي نسبي اقل من 0.75%. طبقت الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية، وكانت نتائجها متوافقة مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الدوائية وطريقة الاضافة القياسية والطريقة القياسية المعتمدة في دستور الادوية البريطاني.