



## Indirect Spectrofluorometric Determination of Trifluoperazine hydrochloride, Promethazine hydrochloride, Dimetindene Maleate in Pharmaceuticals by Ion Association Complex Formation with Phloxine B Dye

**Rawaa A. Zakaria**

**Elham S. Salih**

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

### Article Information

#### Article history:

Received: February 15, 2023

Reviewer: April 9, 2023

Accepted: April 11, 2023

Available online

#### Keywords:

Spectrofluorometric determination, Trifluoperazine hydrochloride, Promethazine hydrochloride and Dimetindene maleate, Phloxine B dye, Ion association complex

#### Correspondence:

[rawaazakaria72@uomosul.edu.iq](mailto:rawaazakaria72@uomosul.edu.iq)

[uomosul.edu.iq](mailto:uomosul.edu.iq)

[alhalibee\\_59@uomosul.edu.iq](mailto:alhalibee_59@uomosul.edu.iq)

### Abstract

A simple, rapid and sensitive spectrofluorometric method has been developed for the determination of trifluoperazine hydrochloride (TFPH), promethazine hydrochloride (PRO), and dimetindene maleate (DIM) in pure and dosage forms. The method was based on the quantitative quenching effect of studied drugs on the native fluorescence of phloxine B (PhB) due to formation of nonfluorescent ion association complexes between the studied drugs and phloxine B dye in acetate buffer solution (pH4.0) for TFPH or in citrate buffer (pH3.5) for PRO or phthalate buffer (pH4.0) for DIM. The decrease of phloxine B fluorescence was observed at 558 nm after excitation at 471 nm. The relationship between quenching fluorescence intensity and concentration of determined drugs were linear in the range of 1.0-10, 0.5-14 and 0.5-10  $\mu\text{g/ml}$  with detection limits of 0.112, 0.109, 0.073  $\mu\text{g/ml}$  and quantitative limits of 0.374, 0.362, 0.243  $\mu\text{g/ml}$  for TFPH, PRO and DIM respectively. The accuracy (average recovery) was ranged between 98.81 and 100.03% and precision (RSD%) is less than 0.90%. The method has been successfully applied for the determination of studied drugs in pharmaceutical formulations with no interferences. The results were in agreement with certified values of pharmaceutical formations and also with standard addition procedure and standard method applied in state company for drugs in industry and medical appliance, SDI-Samara.

## التقدير الفلورومتري غير المباشر للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية بتكوين معقد التجمع الأيوني مع صبغة الفلوكسين B

رواء عبدالعظيم زكريا  
إلهام سعدالله صالح  
كلية التربية للعلوم الصرفة، قسم الكيمياء، جامعة الموصل، الموصل، العراق

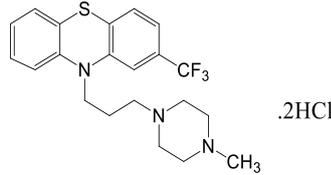
### الخلاصة

تم تطوير طريقة فلورومترية بسيطة وسريعة وحساسة لتقدير المركبات الدوائية الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين باشكالها النقية وفي مستحضراتها الصيدلانية، اعتمدت الطريقة على أحماد تغلور صبغة الفلوكسين B نتيجة تكوين معقدات التجمع الأيوني غير المتغلورة بين المركبات الدوائية المدروسة وصبغة الفلوكسين B أما في وسط الخلات المنظم **بدالة حامضية 4.0** للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد أو السترات المنظم **بدالة الحامضية 3.5** للبروميثازين هيدروكلوريد أو الفتالات المنظم **بدالة حامضية 4.0** لماليت الدايميتدين، اذ وجد أن النقصان في شدة تغلور صبغة الفلوكسين B عند الطول الموجي ٥٥٨ نانوميتر بطول موجة أثارة ٤٧١ نانوميتر يعطي دالة خطية ضمن مدى التراكيز يتراوح بين ١٠-١٠٠ و ١٤٠-٠,٥ و ١٠-٠,٥ مايكروغرام/مللتر وبحدود كشف ٠,١١٢ و ٠,١٠٩ و ٠,٠٧٣ مايكروغرام/مللتر وتقدير كمي ٠,٣٧٤ و ٠,٣٦٢ و ٠,٢٤٣ مايكروغرام/مللتر للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين على التوالي. كانت الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين، إذ تراوح معدل نسبة الاسترجاع بين ٩٨.٨١ و ١٠٠.٠٣٪ وبانحراف قياسي نسبي أقل من ٠,٩٠٪. تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية المدروسة بدون تداخل، اذ وجد أن نتائج الطريقة تتفق مع المحتوى الأصيل لمستحضراتها الصيدلانية ومع نتائج طريقة الاضافة القياسية والطريقة القياسية المتبعة في الشركة العامة لصناعة الادوية- سامراء.

**الكلمات المفتاحية:** تقدير طيفي وترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين وصبغة الفلوكسين B ومعقد التجمع الأيوني.

## المقدمة

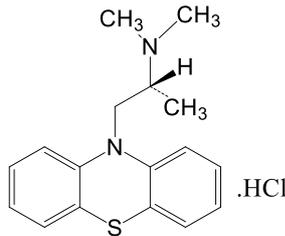
ان التريفلوبيرازين هيدروكلوريد عبارة عن دواء فعال للذهان ويستخدم في علاج أنفصام الشخصية . كما يوصف على نطاق واسع في علاج المرضى المصابين باضطرابات نفسية مثل الكآبة والقلق وحالة التشوش الحاد، ويعتقد بأن تأثير التريفلوبيرازين هيدروكلوريد المضاد للذهان يتم من خلال فعالياته المضادة للدوبامين والنورادرينالين والاستييل كولين [٢٠١]. يكون التريفلوبيرازين هيدروكلوريد على شكل مسحوق أبيض بلوري عالي الذوبان في الماء والايثانول، كما انه يتحلل عند تعريضه للضوء أو الهواء . يمتلك المركب الدوائي التركيب الكيميائي الآتي [٣]:

Trifluoperazine .2HCl (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S.2HCl)

10-[3-(4-methylepiprazin-1-yl) propyl]-2-trifluoromethyl-phenothiazine dihydrochloride

**Molar mass= 480.4 g/mol**

يعد البروميثازين هيدروكلوريد مشتق من الفينوثيازين ويختلف عن الفينوثيازينات المضادة للذهان بوجود سلسلة جانبية متفرعة دون وجود حلقة، ويعتقد أن هذا الشكل للبروميثازين هيدروكلوريد هو المسؤول عن فقدانه الخصائص المضادة للذهان ويُعد من مضادات مستقبلات الهستامين H1 الجيل الاول، فقد أستعمل في تخفيف حالات فرط الحساسية اذ يعطى بوصفه مادة مساعدة مع العقاقير المزيلة للاحتقان لعلاج السعال ونزلات البرد والزكام [٤٠٥] يمتلك البروميثازين هيدروكلوريد التركيب الكيميائي الآتي [٢]:

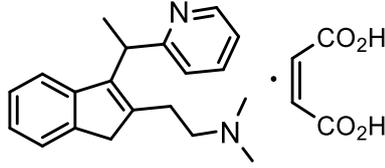
Promethazine .HCl (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>S)

(R)-N,N-dimethyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-amine hydrochloride

**Molar mass = 284.42 g/mol**

يُعد ماليت الدايميتدين من العوامل القوية المضادة للهستامين من خلال تأثيره على مستقبلات الهستامين - H<sub>1</sub> وهو مشتق من أمينات البروبيل غير القياسية [٧،٦]، تتواجد مضادات الهستامين بشكل رئيسي في الازومر-levorotary. كما يستعمل ماليت الدايميتدين في تخفيف اعراض حالات الحساسية المتضمنة الشرى وحمى القش والتهاب

الجيوب الأنفية والاضطرابات الجلدية الناتجة عن لسعات ولدغات الحشرات [8]. يمتلك ماليت الدايامتدين التركيب الكيميائي الآتي [2]:



Dimetindene maleate (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

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

**Molar mass = 408.5 g/mol**

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

نُشرت طرائق طيفية لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد تقوم إما على تطبيق تفاعلات الاقتران التأكسدي العضوي مع الكاشف نفثالين-5،1- ثنائي الأمين (Naphthalene-1,5-diamine) بوجود يودات البوتاسيوم عاملاً مؤكسداً في وسط من كاربونات الصوديوم [9] أو مع الكاشف N,N-ثنائي مثيل-بارا فنيولين ثنائي أمين ثنائي هيدروكلوريد والعامل المؤكسد N-بروموسكسينيد في وسط حامض الخليك [10] أو أكسدته بوساطة محلول نترات السيريوم (IV) ثنائي الامونيوم في وسط حامضي (pH1.0) لتكوين ناتج برتقالي يقاس عند ٤٩٩ نانوميتر [11]. أو تطبيق طريقة حساب المساحة تحت المنحنى في التقدير الطيفي للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في الأقرص الدوائية لنتائج أقرانه التأكسدي مع نظام التفاعل حامض السلفانيليك-N-بروموسكسينيد بين الطولين الموجين ٤٨٢ و ٦٠١ نانوميتر [12] أو الفصل الطيفي في منطقة الأشعة فوق البنفسجية باستخدام طريقتي حل المعادلات الآنية لقانون بير أومطيافية المشتقة الاولى عند نقطة تقاطع الصفر [13] وقدر المركب الدوائي فلورومترياً بطريقة غير مباشرة من خلال أكسدته بأيون السيريوم (IV) في وسط حامض الكبريتيك بدرجة حرارة ١٠٠ م° وتقدير أيون السيريوم (III) المتفلور عند ٣٥٦ نانوميتر بطول موجة أثارة ٢٤٥ نانوميتر [14]. ونجحت تقنيات الفولتامترية الحلقي وفولتامترية النبضي المشتق [15]، وتقنية HPLC-الطور العكوس المقترنة بمكشاف UV [١٦-١٨] لتحليل المركب الدوائي في العينات الحيوية والمستحضرات الصيدلانية.

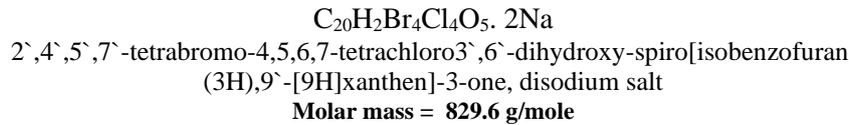
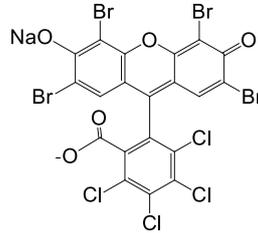
يمكن تقدير البروميثازين هيدروكلوريد بالهيئة النقية وفي مستحضراته الصيدلانية بطرائق طيفية بسيطة وذلك بالاعتماد على الأكسدة المباشرة للمركب الدوائي في وسط حامض الكبريتيك باستعمال العوامل المؤكسدة إما ثالث أكسيد الكروم (CrO<sub>3</sub>) والقياس عند ٥١٥ نانوميتر [١٩] أو هاييوكلوريت الصوديوم وقياس الناتج عند ٥١٨ نانوميتر [٢٠] أو بيركربيتات الصوديوم (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) وتكوين ناتج له أقصى امتصاص عند ٥٣٢ نانوميتر والتطبيق على المستحلبات الدقيقة الدوائية [٢١] أو تطبيق تفاعلات الاقتران التأكسدي في التقدير، إذ أمكن استعمال نظام التفاعل المكون من هيدرازيد-٢- حامض الفيوريك وهاييوكلوريت الكالسيوم في وسط حامض الخليك والقياس عند ٥٥٠ نانوميتر [٢٢] أو أكسدة المركب الدوائي وأقرانه أما مع ٤-كلوروانيلين [٢٣] أو حامض ميتا-امينو بنزويك [٢٤] لتكوين ناتجين لهما

أقصى امتصاص عند ٥٩٠ و ٥٩٢ نانوميتر بوجود N-بروموسكسنيמיד عاملاً مؤكسداً في الوسط الحامضي. كما تم التقدير من خلال تكوينه معقد المزدوج الأيوني مع صبغة المثيل الزرقاء في وسط حامض الهيدروكلوريك يقاس امتصاصه عند ٤٨٠ نانوميتر [٢٥]. كما طُبقت تقنيتا الفولتامترية الحلقية والفولتامترية النبضي المشتق [٢٦] وكروماتوغرافيا السائل فائق الاداء المقترن بطيف الكتلة [٢٧] وتقنية HPLC-الطور العكوس المقترنة بمكشاف نظام الصمام الثنائي الضوئي [٢٨] أو التفلور [٢٩] لتحليل العقار في العينات الحيوية ومستحضراته الصيدلانية.

أقترحت طرائق طيفية لتقدير ماليت الدايميدين بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية من خلال تكوينه إما معقدي الشحنة المنقلة مع الكاشفين بارا-كلورانيل في وسط كلوريد المثلين [٣٠] و TCNQ في وسط الاسيتونتريل والقياس عند 480 نانوميتر [٣١] أو أكسدته المباشرة بمحلول برمكانات البوتاسيوم في وسط قاعدي وقياس المنغناات عند ٦١٠ نانوميتر [٣٢]. كما قُدر الدايميدين في مستحضراته الصيدلانية والسوائل الحيوية باستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل الطبقة الرقيقة عالية الاداء - المقترن بمقياس الكثافة البصري [٣٣] و HPLC-الطور العكوس المزدوج الأيوني [٣٤] و HPLC المقترنة بمكشاف الاشعة فوق البنفسجية [٣٥،٣٦].

## صبغة الفلوكسين B صبغة الفلوكسين B dye

أن الفلوكسين B عبارة عن صبغة حمراء تفلورية قابلة للذوبان في الماء، وهو مشتق من الفلوروسين معوضاً بأربع ذرات بروم في حلقة الزانثين وأربع ذرات كلور في حلقة الكاربوكسي فينيل (Carboxyphenyl) مما جعله ذي عائد تفلوري عالي نسبياً، يمتلك الفلوكسين B التركيب الكيميائي الآتي [37].



يستخدم الفلوكسين B كصبغة جرام. اذ يمكن من خلالها التمييز بين البكتريا موجبة الكرام كالعصيات (Bacillus) بانواعها والبكتريا موجبة الكرام (السالمونيلا والايشيريشيا القولونية) بالرؤية العينية تحت الظروف الاضاءة الطبيعية والمجهر الضوئي والمجهر التفلوري. كما يمكن استخدامه بوصفه صبغة حيوية في تتبع الهيماتوكسيلين (Hematoxylin) والساييتوبلازم باللون الاحمر، وصناعياً يعد الفلوكسين B مادة لونية غير سامة رخيصة الثمن تضاف للمواد الغذائية والادوية ومستحضرات التجميل [٣٨].

الجزء العملي  
 الأجهزة المستعملة

تم إجراء القياسات الفلورومترية باستخدام جهاز Shimadzu-RF-5301-PC-Spectrofluorometer مجهز بمصباح الزينون (Xenon lamp) باستخدام خلايا الكوارتز شفافة من جميع الجهات ذات السمك 1 سم. كما أُجريت عمليات الوزن بإستعمال ميزان حساس نوع KERN ABS-Germany، وتمت عمليات التسخين بإستعمال حمام مائي نوع BS-11 من شركة Lab Companion-Korea، وعمليات 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 الترافلوسوبرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد تم تحضيرهما بالطريقة ذاتها بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر وذلك بإذابة 0.0100 غرام من كل مركب دوائي بصيغته النقية في بيكر مع قليل من الماء المقطر الساخن والتحريك حتى تتم الإذابة، ويترك المحلول ليبرد، ثم ينقل الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، ومنه حُضر بالتخفيف محلول بتركيز 10 مايكروغرام/ملتر.
- محلول ماليت الدايامتدين حُضر المحلول بتركيز 100 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.0100 غرام من المركب الدوائي بصيغته النقية في بيكر مع قليل من الماء المقطر مع التحريك والتسخين في حمام مائي حتى تتم الإذابة، ويترك المحلول ليبرد ثم يتم نقله الى قنينة حجمية سعة 100 ملتر ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة ومنه يحضر بالتخفيف محلول بتركيز 10 مايكروغرام/ملتر.

#### المحاليل المنظمة [39]

- محلول الخلايا المنظم (pH4.0) يُحضر بمزج 41.0 ملتر من حامض الخليك 0.2 مولاري مع 9.0 ملتر من خلاص الصوديوم 0.2 مولاري ويتم ضبط الدالة الحامضية باضافة قطرات من حامض الهيدروكلوريك 1.0 مولاري ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 ملتر.
- محلول السترات المنظم (pH3.5) يُحضر بمزج 37.0 ملتر من حامض الستريك 0.2 مولاري مع 13.0 ملتر سترات الصوديوم 0.2 مولاري ويتم ضبط الدالة الحامضية باستخدام حامض الهيدروكلوريك (1.0 مولاري) ويكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 ملتر.
- محلول الفثاللات المنظم (pH4.0) يُحضر بمزج هيدروكسيد الصوديوم وفثاللات الصوديوم الهيدروجينية كلاهما بتركيز 0.1 مولاري والتخفيف الى 100 ملتر بالماء المقطر للحصول على pH4.0 والتي يتم ضبطها بوساطة جهاز قياس الدالة الحامضية.
- محلول صبغة الفلوكسين B حُضر المحلول بتركيزين  $2 \times 10^{-4}$  مولاري و  $2,5 \times 10^{-4}$  مولاري وذلك بإذابة 0.04148 غرام و 0.05185 غرام من مسحوق الصبغة في 250 ملتر الماء المقطر، ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام إذابة الصبغة ويحفظ المحلول في قنينة معتمدة ويبقى مستقرًا لمدة اسبوعين.
- محاليل المتداخلات حُضرت محاليل المتداخلات بتركيز 1000 مايكروغرام/ملتر بإذابة 0.1000 غرام من المتداخل في 100 ملتر من الماء المقطر.
- محاليل المواد الفعالة سطحياً

حضرت محاليل المواد الفعالة سطحياً كل من SDS و CPC و CTAB بتركيز 0.1% بإذابة 0.1 غرام من كل منها كلاً على حدة في كمية من الماء المقطر، وتحضر محاليل كل من المواد Tween 20 و Triton X-100 بتركيز 1.0% وذلك بإذابة 1.0 غرام من كل منهما كلاً على حدة في 100 مللتر ماء مقطر.

#### طريقة العمل والمنحنى القياسي

تُضاف الى قناني حجمية سعة 10 مللتر حجومات متزايدة (مللترات) من محاليل المركبات الدوائية المدروسة كل على انفراد بتركيز 10 و 100 مايكروغرام/مللتر ضمن مدى من تراكيز 1.0-1.0 و 0.5-1.0 و 0.5-1.0 مايكروغرام/مللتر ثم يتم إضافة 1.0 مللتر من محلول الخلات المنظم (pH4.0) للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد و 0.5 مللتر من محلول السترات المنظم (pH3.5) للبروميثازين هيدروكلوريد و 0.5 مللتر من محلول الفثالات المنظم (pH4.0) عند تقدير ماليت الدايمييتدين، يتبعها إضافة 1.2 مللتر من محلول صبغة الفلوكسين B بتركيز  $10 \times 2.5$  مولاري الى الترايفلوبيرازين والبروميثازين هيدروكلوريد و 1.0 مللتر من محلول الصبغة الى ماليت الدايمييتدين، يُكمل الحجم بالماء المقطر إلى حد العلامة، وتقاس شدة التفلور بعد 5 دقائق بدرجة حرارة الغرفة عند الطول الموجي للأنبعاث 558 نانوميتر بطول موجة إثارة 471 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية.

#### تحليل المستحضرات الصيدلانية

تحليل أقراص مستحضر ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد  
تم وزن 10 أقراص من المستحضر الصيدلاني (Iralzin, 1mg, Iraq) بدقة ثم طُحنت ومُزجت جيداً ووزن من المسحوق ما يكافئ 5 أقراص (1 ملغم ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد للقرص الواحد) وأذيب في كمية قليلة من الماء المقطر الساخن مع التحريك ثم أكمل الحجم إلى 50 مللتر بالماء المقطر ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة ورُشح المحلول للحصول على ترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر وحُضر منه محلول بتركيز 10 مايكروغرام/مللتر، وأخذت حجومات مختلفة للحصول على التراكيز 3 و 5 و 10 و 15 مايكروغرام/مللتر، وعوملت على وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في قرص المستحضر الدوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

تحليل أقراص مستحضرات بروميثازين هيدروكلوريد  
وزنت 10 أقراص من المستحضر الدوائي (Coldin, 5mg, Iraq) بدقة، ثم طُحنت ومزجت جيداً، ووزن من المسحوق ما يكافئ قرصاً واحداً (5 ملغرام بروميثازين هيدروكلوريد) واذيب في كمية قليلة من الماء المقطر الساخن مع التحريك ثم أكمل الحجم إلى 50 مللتر بالماء المقطر ووضعت القنينة في جهاز الرج بالموجات فوق الصوتية لمدة 10 دقائق لإتمام الإذابة ورُشح المحلول للحصول على البروميثازين هيدروكلوريد بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر وحُضر منه محلول بتركيز 10 مايكروغرام/مللتر، وأخذت حجومات مختلفة للحصول على التراكيز 3 و 5 و 10 و 15 مايكروغرام/مللتر طبقت الطريقة نفسها لتحضير مستحضر (Pana cold, 5mg, India) وعوملت وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز البروميثازين هيدروكلوريد في الأقراص باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

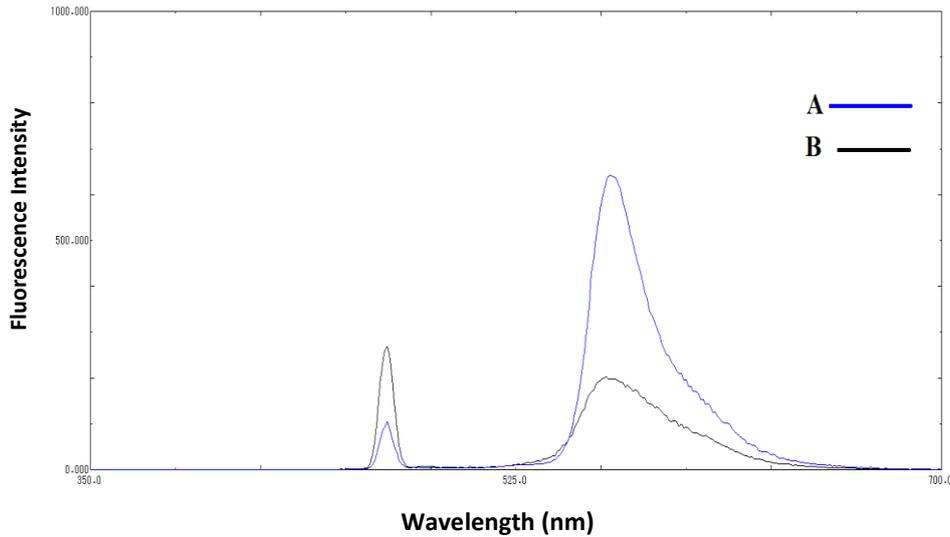
تحليل قطرات ماليت الدايمييتدين الفموية  
تم مزج محتوى ثلاث حاويات من المستحضر الدوائي (Fenistil, 1mg/1ml, Iraq) وخفف 10 مللتر من المزيج الى 100 مللتر بالماء المقطر للحصول على محلول بتركيز 100 مايكروغرام/مللتر من ماليت الدايمييتدين، ثم

حُضِر منه بالتخفيف محلول بتركيز 10 مايكروغرام/ملتر، وأُخذت حجوم مختلفة للحصول على التراكيز 3 و5 و10 و15 مايكروغرام/ملتر **طبقت الطريقة نفسها لتحضير المستحضر (Newstil, 1mg/1ml, Jordan)** وعوملت وفق طريقة العمل الموصوفة للمحاليل القياسية، وتم إيجاد تركيز ماليت الدايميتدين في كل مستحضر دوائي باستخدام المنحنى القياسي للمركب الدوائي بصيغته النقية.

### النتائج والمناقشة

تمت دراسة طيف تفلور الصبغة في وسط الخلات المنظم (pH4.0) عند أطوال عند اطوال موجية تراوحت بين 350 و700 نانوميتر فوجد أن أقصى شدة انبعاث تعطيه الصبغة كان عند الطول الموجي 558 نانوميتر بطول موجة اثارة 471 نانوميتر، الشكل 1.

ووجد تجريبيا عند مفاعلة كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين في وسط الخلات المنظم (pH4.0) مع كمية ثابتة من صبغة الفلوكسين (PhB) بتركيز  $2.0 \times 10^{-4}$  مولاري حدوث أحماد خطي في شدة تفلور الصبغة عند 558 نانوميتر بزيادة تركيز كل مركب دوائي نتيجة تكون معقدات المزدوج الايوني غير المتفلور بين صبغة الفلوكسين B والمركبات الدوائية المدروسة ، مما يتيح إمكانية استخدام صبغة الفلوكسين B باعتبارها صبغة تفلورية في تقديرها.



الشكل ١: أطياف الاثارة والانبعاث لصبغة الفلوكسين B بوسط الخلات المنظم (pH4.0) (A)، وبوجود: ٨ مايكروغرام/ملتر من الماليت دايميتدين (B) بوصفه أنموذجاً

### تأثير الدالة الحامضية والمحاليل المنظمة

تمت دراسة تأثير محاليل منظمة بدوال حامضية بين 3.0 و6.0 في تكوين المعقدات بين الصبغة والمركبات الدوائية قيد الدرس من خلال أحماد تفلور الصبغة ويقاس الفرق في شدة التفلور ( $F\Delta$ )، فقد أضيفت كميات ثابتة (1.0 ملتر) من المحاليل المنظمة الى قنآن حجمة تحتوي على 7 و12 و٨ مايكروغرام/ملتر من الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين على التوالي 1.0 ملتر من محلول صبغة الفلوكسين B بتركيز  $2.0 \times 10^{-4}$  مولاري. واكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر وقيست شدة التفلور عند 558 نانوميتر

بطول موجة اشارة ٤٧١ نانوميتر بدرجة حرارة الغرفة وتبين من النتائج المستحصلة في الجدول ١ ان محاليل الخلات (pH4.0) والمسترات (pH3.5) والفضالات (pH4.0) المنظمة أعطت أعلى قيم  $F\Delta$  عند تقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميئين على التوالي، لذلك تم اعتمادهم في التجارب اللاحقة.

الجدول ١ : تأثير نوع المحلول المنظم في تقدير المركبات الدوائية المدروسة

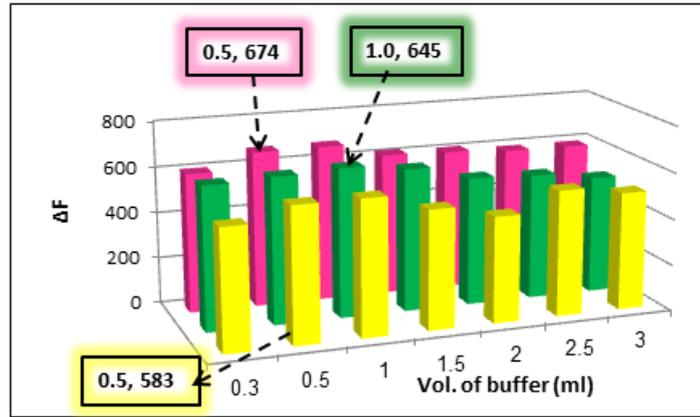
Drug	Type of buffer	pH	$\Delta F$	pH final
Trifluoperazine.HCl	Universal buffer	2	74	3.06
		3	521	3.71
		4	588	4.35
		5	495	5.41
	Acetate buffer	3.0	457	3.52
		3.5	594	3.88
		4.0	6٤٢	4.30
		4.3	6١8	4.59
		4.5	587	4.73
	Citrate buffer	3.0	449	3.51
		3.5	577	3.96
		4.0	620	4.60
		4.3	570	4.75
		4.5	560	4.90
	Phthalate buffer	3.0	382	3.57
		3.5	469	3.90
		4.0	620	4.46
4.3		578	4.69	
4.5		558	4.91	
Without		473	4.72	
Promethazine .HCl	Universal buffer	2.0	54	2.91
		3.0	340	3.72
		4.0	167	4.31
		5.0	61	5.53
	Acetate buffer	3.0	385	3.58
		3.5	576	3.83
		3.7	605	4.01
		4.0	348	4.28
	Citrate buffer	3.0	338	3.40
		3.2	501	3.62
		3.5	585	3.88
		3.7	573	4.12
	Phthalate buffer	4.0	532	4.36
		3.0	206	3.35
3.5		524	3.79	
3.7		516	3.97	
4.0	415	4.38		
Without		53	4.63	
Dimetindene maleate	Universal buffer	2.0	107	2.89
		3.0	328	3.57
		4.0	455	4.43
		5.0	288	5.60
	Acetate buffer	3.0	411	3.61
		3.5	632	4.02
		4.0	624	4.29
		4.5	539	4.63
		5.0	243	5.35

	Citrate buffer	3.0	309	3.47
		3.5	421	3.82
		4.0	637	4.12
		5.0	298	5.19
	Phthalate buffer	3.0	333	3.51
		3.5	574	3.82
		4.0	670	4.15
		4.5	524	4.98
5.0	290	5.24		
Without		439	6.58	

\*1ml of buffer solution

### تأثير كمية المحلول المنظم

دُرس تأثير إضافة كميات متزايدة (0.3-3.0 ملتر) من محاليل الخلطات والسترات والفثالات المنظمة بدوال حامضية 4.0 و 3.5 و 4.0 عند تقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين على التوالي في حساسية الطريقة، ويبين الشكل ٢ أن الاحجام التي أعطت أفضل قيم لـ  $F\Delta$  كانت 0.5 ملتر لكل من البروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين، و 1.0 ملتر للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد، لذلك اعتمدت هذه الاحجام في التجارب اللاحقة.



شكل ٢: تأثير حجم المحلول المنظم

- Promethazine in citrate buffer (pH3.5)
- Trifluoperazine in acetate buffer (pH4.0)
- Dimetindene in phthalate buffer (pH4.0)

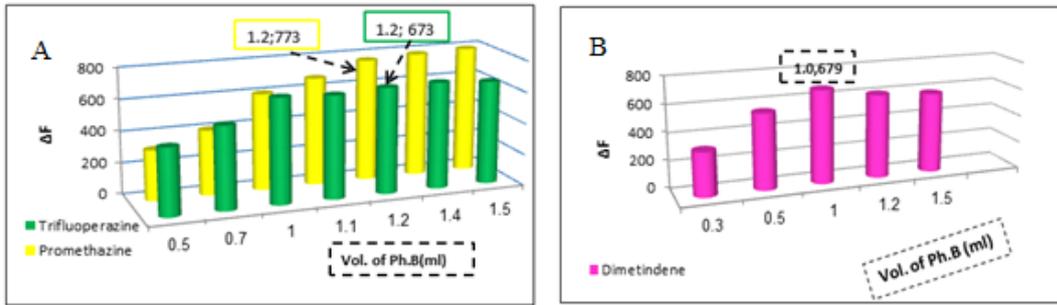
### تأثير كمية صبغة الفلوكسين B

دُرس تأثير تراكيز مختلفة من صبغة الفلوكسين B ضمن المدى 1.0×10<sup>4</sup> إلى 3.0×10<sup>3</sup> مولاري، اذ تبين من البيانات المدرجة في الجدول ٢ أن التركيز 2.5×10<sup>-1</sup> مولاري كان الأفضل في تقدير المركبات الدوائية المدروسة. كذلك تمت دراسة تأثير حجوم متزايدة (0.3-1.0 ملتر) من تركيز الصبغة الامثل (2.5×10<sup>-1</sup>) على قيم  $F\Delta$  للمركبات الدوائية المدروسة، إذ وجد أن الحجم الافضل من محلول الصبغة كان 1.0 ملتر عند تقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد و 1.0 ملتر في تقدير ماليت الدايميتدين، الشكل ٣ (A و B).

الجدول ٢: تأثير تركيز صبغة الفلوكسين B

Molarity of PhB* (M)	Trifluoperazine.HCl (٧μg/ml)			Promethazine.HCl (12μg/ml)			Dimetindene maleate (8μg/ml)		
	F°	F	ΔF	F°	F	ΔF	F°	F	ΔF
$1.0 \times 10^{-4}$	511	133	378	434	195	239	493	220	273
$2.0 \times 10^{-4}$	866	216	650	783	195	588	934	262	672
$2.5 \times 10^{-4}$	925	233	665	841	196	608	892	286	680
$3.0 \times 10^{-4}$	1015	283	730	900	201	699	809	276	533

\* 1ml of PhB dye

شكل ٣: تأثير حجم صبغة الفلوكسين B (٢,٥ × ١٠<sup>-٤</sup> مولاري)

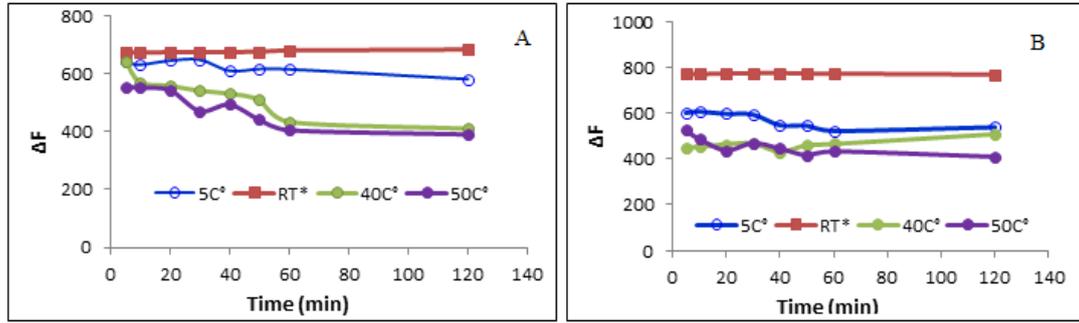
## تأثير درجة الحرارة في زمن التفاعل واستقرارية صبغة الفلوكسين B

تمت دراسة تفلور صبغة الفلوكسين B ومتابعة أحمادها نتيجة تكوين معقدات المزدوج الايوني مع المركبات الدوائية وحساب الفرق في شدة التفلور ( $F\Delta$ ) في درجات حرارية مختلفة (5-50 م°)، وقد أظهرت النتائج في الجدول ٣ والشكل ٤ (B،A) أن أحماد شدة تفلور الصبغة يحدث مباشرة بعد اضافة المركب الدوائي، وأن أعلى قيمة لـ  $F\Delta$  تم الحصول عليها لكل مركب دوائي بعد ٥ دقائق من حدوث التفاعل وبدرجة حرارة الغرفة (23±٢ م°) وبزمن استقرار لا يقل عن ٢٤ ساعة، وعليه أخذت قياسات شدة تفلور صبغة الفلوكسين B بعد ٥ دقائق من التخفيف الى حد العلامة بالماء المقطر في التجارب اللاحقة.

الجدول ٣: تأثير درجة الحرارة في زمن التفاعل واستقرارية الصبغة عند تقدير ٨ مايكروغرام/ملتر من المايت الدايميتدين

Temp (C°)	ΔF / min. Standing time								
	5	10	20	30	40	50	60	120	Over night
5	٦٤٧	٦٤٨	٦٨١	٦٨٥	٦٥٤	٦٤٩	٦٤٩	٥٩٨	.....
R.T*	٦٧٦	٦٧٧	٦٧٧	٦٧٨	٦٧٧	٦٧٦	٦٧٧	٦٧٩	٦٧٥
40	٦٣١	٦٢٤	٦٠٠	٦٠١	٦١٧	٦٣٦	٦٣٦	٦٠٣	.....
50	٥٣٠	٥٥٥	٥٢٩	٥١٧	٥٤٧	٥٢٩	٥٢٠	٥٠٢	.....

$$*RT = 23 \pm 2 \text{ C}^\circ$$



شكل ٤ : تأثير درجة الحرارة في زمن تكوين واستقرارية المعقد المتكون عند تقدير A: ٧ مايكروغرام/ملتر من التريفلوبيرازين هيدروكلوريد، B: ١٢ مايكروغرام/ملتر من البروميثازين هيدروكلوريد

### تأثير المواد الفعالة سطحياً

بغية إمكانية زيادة حساسية الطريقة المطورة في تقدير المركبات الدوائية المدروسة تم إضافة أصناف متعددة من المواد الفعالة سطحياً (الموجبة والسالبة والمتعادلة) كلاً على أفراد الى قنآن حجمية تحتوي على ٧ مايكروغرام/ملتر من التريفلوبيرازين هيدروكلوريد بوصفه أنموذجاً، فضلاً عن احتوائها على الكميات المثلى من حجم وتركيز صبغة الفلوكسين B ومحلول الخلات المنظم بدالته الحامضية ٤.٠ ، فقد أشارت نتائج الدراسة في الجدول ٥ التأثير السلبي للمواد الفعالة سطحياً في شدة تفلور صبغة الفلوكسين B، وعليه استبعدت في التجارب اللاحقة.

الجدول ٤ : تأثير المواد الفعالة سطحياً في تقدير التريفلوبيرازين هيدروكلوريد

Surfactant*	$\lambda_{ex}(nm)$	$\lambda_{em}(nm)$	$F^\circ$	F	$\Delta F$
CTAB 0.1%	471	579	136	110	26
CPC 0.1%	472	576	219	194	25
SDS 0.1%	473	558	665	357	308
Triton-X 100 1%	471	576	782	629	153
Tween 40 1%	478	570	254	110	144
Without	471	558	967	289	678

\*1.0 ml of surfactant added

### تأثير المذيبات

لأجل معرفة تأثير المذيبات على حساسية الطريقة المقترحة لتقدير المركبات الدوائية المدروسة، فقد تم أولاً التخفيف بمذيبات مختلفة القطبية الى حد العلامة ووجد تجريبياً عدم إمكانية احتساب قيم  $F\Delta$  وذلك لكون شدة تفلور كل من  $F^\circ$  و F خارج نطاق قراءات الجهاز، لذا تم ثانياً دراسة تأثير إضافة ١.٠ ملتر من كل مذيب وأكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر على شدة تفلور صبغة الفلوكسين B وقيمة  $F\Delta$  عند تقدير ٧ مايكروغرام/ملتر من التريفلوبيرازين بوصفه أنموذجاً ضمن الظروف المثلى للتفاعل وأظهرت النتائج المبينة في الجدول ٥ عدم جدوى إضافة المذيبات الى وسط التفاعل لتأثيرها السلبي على حساسية الطريقة. وعليه أعتمد الماء المقطر مذيباً مناسباً لتكوين معقد التجمع الايوني، إذ أعطى أعلى قيمة لـ  $F\Delta$ .

الجدول ٥: تأثير المذيبات في تقدير ٧ مايكروغرام/ملتر الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد

Solvent*	$\lambda_{ex}(nm)$	$\lambda_{em}(nm)$	$\Delta F$
Water	471	558	677
Ethanol	477	562	742
Methanol	472	560	603
Propanol	408	559	533
Acetone	471	565	349
Acetonitrile	479	556	Turbid
DMSO	471	564	162
DMF	471	574	0

\*1.0 ml of solvent added

## تأثير تسلسل الإضافة

تم دراسة ثلاث تسلسلات مختلفة في إضافة مكونات التفاعل لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد بوصفه أنموذجاً، إذ تشير النتائج المستحصلة عليها في الجدول ٦ أن التسلسل I أعطى أعلى قيمة  $F\Delta$ ، والمتبع في ضبط الظروف المثلى للمركبات الدوائية المدروسة.

المركب الدوائي (S) + المحلول المنظم (B) + صبغة الفلوكسين (PhB) B

الجدول ٦: تأثير تسلسل الإضافة في تقدير ٧ مايكروغرام/ملتر من الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد

Order number	Reaction components	$\Delta F$
I	S+B+PhB	673
II	S+ PhB +B	607
III	PhB +B+S	556

## القيم التحليلية الاحصائية للطريقة المقترحة

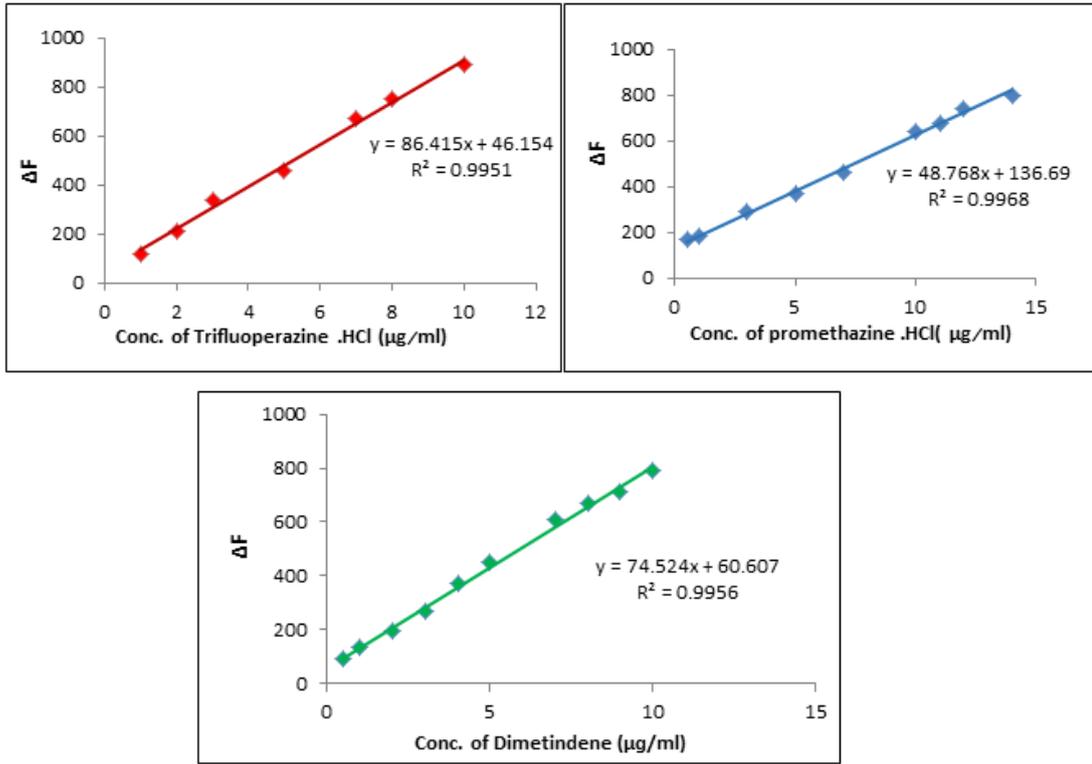
يبين الجدول ٧ القيم التحليلية للمنحنيات القياسية لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد وماليت الدايميدين (الشكل 5)، فضلاً عن احتساب قيم حدود الكشف والتقدير الكمي بأخذ مكررات من أقل تركيز ( $C_{Low}$ ) لكل مركب دوائي في المنحنى القياسي وقياس شدة الانبعاث بتطبيق المعادلتين [40].

$$LOQ = \frac{10\sigma_{Clow}}{s} \text{ و } LOD = \frac{3\sigma_{Clow}}{s}$$

إذ أن:

$\sigma_{Clow}$ : الانحراف القياسي النسبي لشدة انبعاث أقل تركيز

S: ميل المنحنى القياسي



الشكل 7: المنحنيات القياسية لتقدير المركبات الدوائية المدروسة.

بلغت قيم معامل التقدير **0.9968-0.9951** مما يدل إحصائياً أن المنحنيات القياسية تمتلك مواصفات خطية ممتازة، فضلاً عن ذلك فإن قيم حدود الكشف والتقدير الكمي تشير إلى حساسية الطريقة، الجدول ٧.

جدول ٧: القيم التحليلية للمعالجات الإحصائية للمنحنيات القياسية عند تقدير المركبات الدوائية المدروسة

Parameters	Value / Drug		
	Trifluoperazine.HCl	Promethazine.HCl	Dimetindene maleate
Linearity range (µg/ml)	1-10	0.5-14	0.5-10
Slope	86.415	48.768	74.524
Intercept	46.154	136.69	60.607
Coefficient of determination	0.9951	0.9968	0.9956
Standard deviation of the slope	2.7182	1.0370	1.7443
Standard deviation of the intercept	16.3093	8.7805	10.3085
LOD*(µg/ml)	0.112	0.109	0.073
LOQ*(µg/ml)	0.374	0.362	0.243

\*Average of ten determination of  $C_{low}$

## دقة الطريقة وتوافقها

أختبرت دقة الطريقة وتوافقها من خلال احتساب نسبة الاسترجاع والانحراف القياسي النسبي باستعمال خمس مكررات لأربع تراكيز مختلفة لكل مركب دوائي. ويوضح الجدول ٨ النتائج المستحصل عليها والتي تشير إلى أن الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين، إذ تراوح معدل نسب الاسترجاع بين 98.81 و 100.03% وكانت قيم الانحراف القياسي النسبي (RSD) أقل من 0.90% لجميع المركبات الدوائية.

جدول ٨: دقة الطريقة وتوافقها لتقدير المركبات الدوائية المدروسة

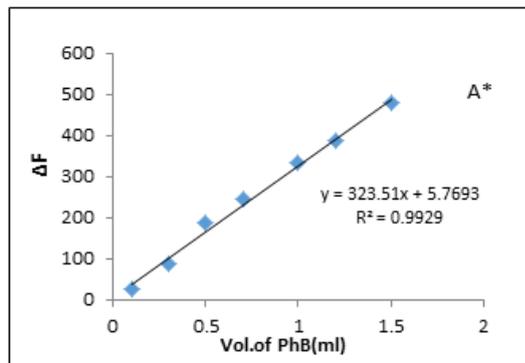
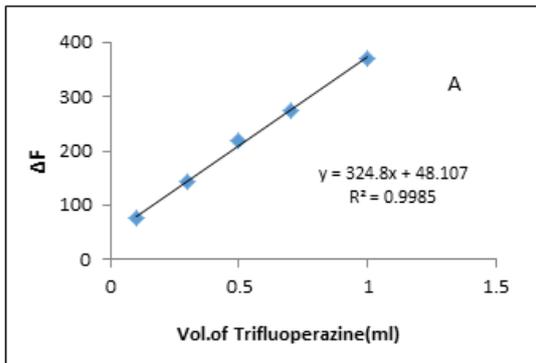
Drug	Amount taken (µg/ml)	Amount taken (µg/ml)	Recovery* (%)	Average recovery (%)	RSD* (%)
Trifluoperazine hydrochloride	3	2.97	99.00	100.03	0.157
	5	5.03	100.60		0.521
	7	7.03	100.43		0.308
	10	10.01	100.10		0.290
Promethazine hydrochloride	3	3.02	100.6 <sup>٧</sup>	99.9 <sup>٤</sup>	0.818
	5	4.96	99.20		0.594
	7	6.98	99.71		0.322
	12	12.02	100.16		0.311
Dimetindene maleate	3	2.90	96.67	98.81	0.736
	5	4.95	99.00		0.429
	8	7.95	99.38		0.390
	10	10.02	100.20		0.262

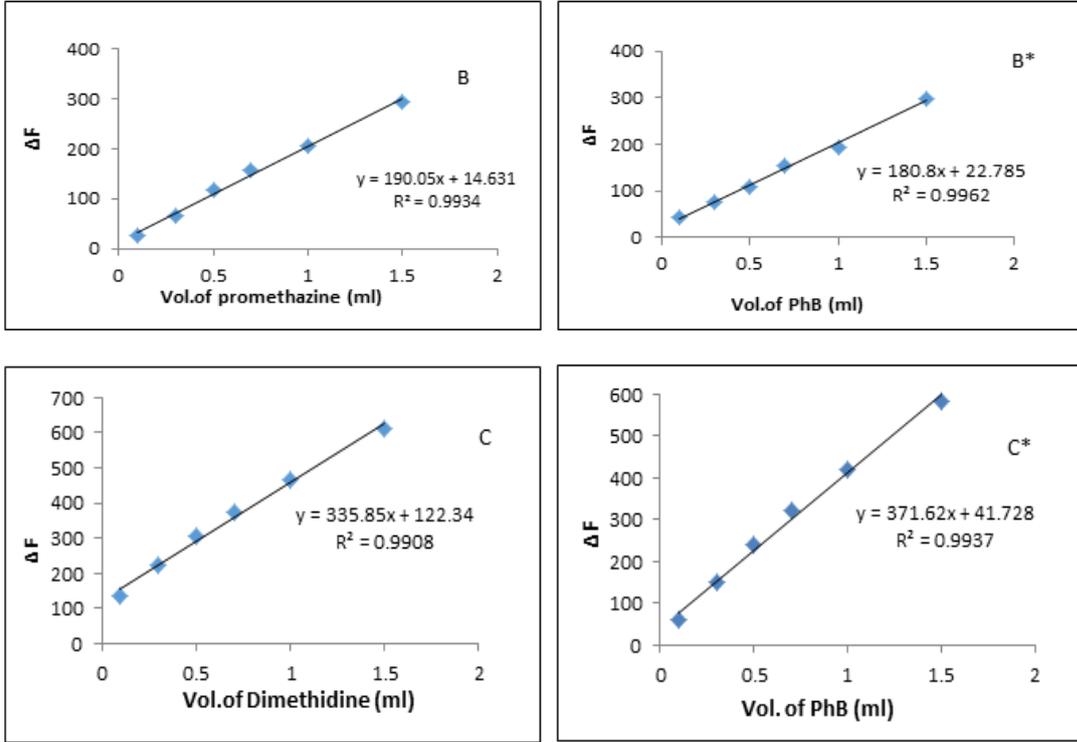
\*Aerage of five determinations

## دراسة طبيعة معقد المزدوج الأيوني الملون

تم أتباع طريقة نسبة الميل للتأكد من النسبة المولية التركيبية للمعقدات بين الفلوكسين B والمركبات الدوائية قيد الدراسة، إذ تم رسم منحنيين قياسيين للفلوكسين B وكل من المركبات الدوائية المحضرة بتركيز (1.0×10<sup>4</sup>) كل على حدة، حُضر الأول بإضافة حجم ثابت (١,٠ ملتر) من محلول الفلوكسين B إلى حجوم متزايدة (0.1-1.5 ملتر) من محلول المركب الدوائي.

وحُضر الثاني بإضافة حجوم متزايدة (0.1-1.5 ملتر) من محلول الفلوكسين B إلى حجم ثابت (1.0 ملتر) من محلول المركب الدوائي، ويوضح الشكل ٨ رسم المنحنيات القياسية المزدوجة لكل مركب دوائي، ومن نتائج قسمة ميل المنحنى الأول إلى الثاني تبين أن النسبة للمعقد 1:1 (مركب دوائي: الفلوكسين B) لكل من المركبات الدوائية المدروسة.





شكل ٨: رسم نسبة الميل للمركبات الدوائية المدروسة

A,A\*: للترايفلوبيرازين B,B\*: للبروميثازين C,C\*: الدايميتدين

#### ثوابت استقرار المعقدات المتكونة

احتسبت درجة تفكك وثابت استقرار الناتج الملون المتكون بنسبة مولية 1:1 (المركب الدوائي: الفلوكسين B) بتحضير محاليل تحتوي على نسب مولية (1) مركب دوائي: (1) الفلوكسين B ومحاليل تحتوي على الكمية ذاتها من المركب الدوائي ولكن بوجود كمية وفيرة (المثلئ) من صبغة الفلوكسين B ويتطبيق العلاقة الآتية:

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

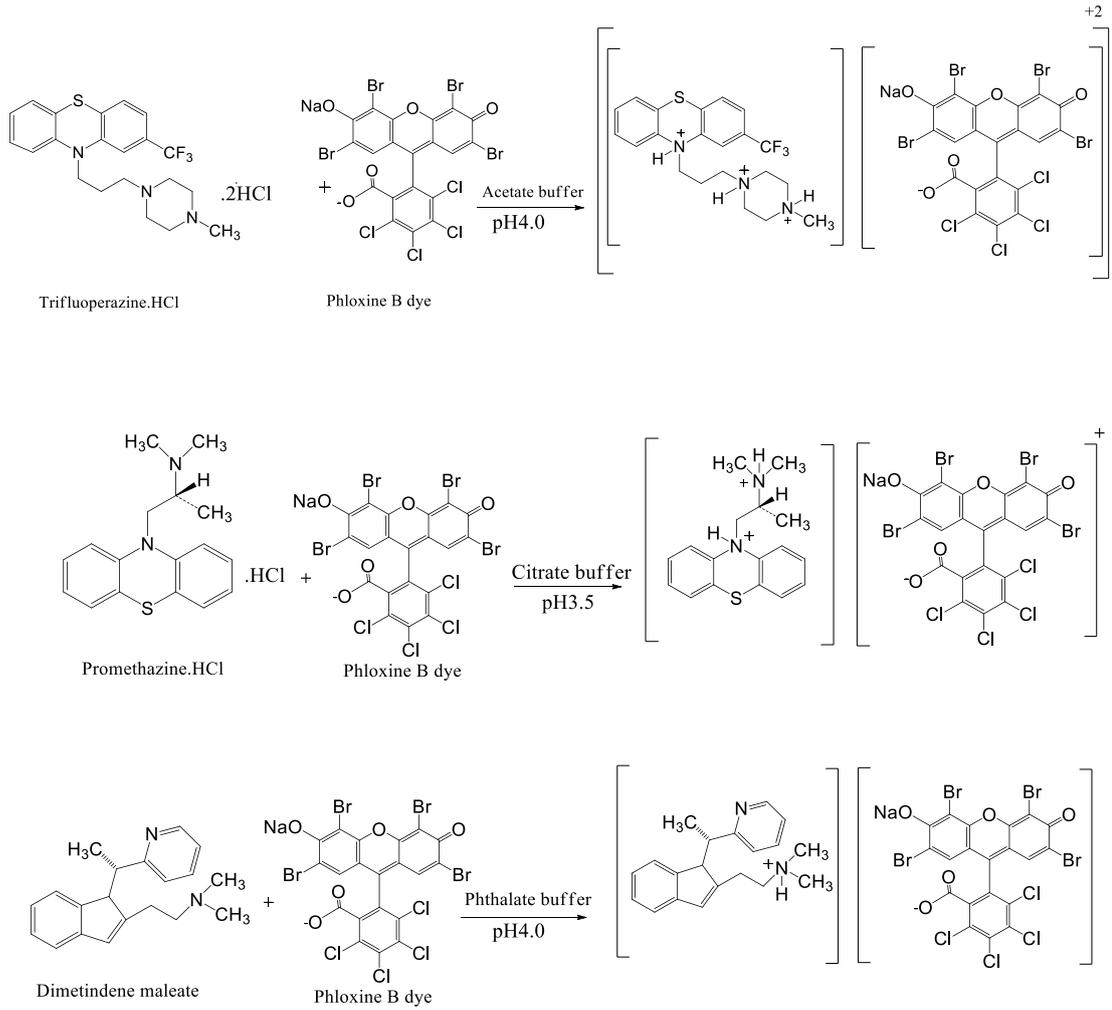
أن قيم معدل ثابت الاستقرار المبينة في الجدول تؤكد الاستقرار العالي لمعقدات التجمع الايوني المتكونة بين صبغة الفلوكسين B والمركبات الدوائية المدروسة، الجدول ٨ .

جدول ٨: ثابت استقرار المعقدات المتكونة

Drug	Conc. (mol.l <sup>-1</sup> )	$\Delta F_m$	$\Delta F_s$	$\alpha$	$K_s$ (l.mol <sup>-1</sup> )	Average $K_s$ (l.mol <sup>-1</sup> )
Trifluoperazine.HCl	$0.5 \times 10^{-5}$	512	141	0.7246	$1.05 \times 10^5$	$1.76 \times 10^5$
	$1.0 \times 10^{-5}$	683	404	0.4084	$3.55 \times 10^5$	
	$1.5 \times 10^{-5}$	833	322	0.6134	$0.68 \times 10^5$	
Promethazine.HCl	$0.5 \times 10^{-5}$	267	23	0.9138	$0.21 \times 10^5$	$0.46 \times 10^5$
	$1.0 \times 10^{-5}$	383	114	0.7023	$0.60 \times 10^5$	
	$1.5 \times 10^{-5}$	467	166	0.6445	$0.57 \times 10^5$	
Dimetindene maleate	$0.5 \times 10^{-5}$	450	175	0.6110	$0.35 \times 10^6$	$1.54 \times 10^6$
	$1.0 \times 10^{-5}$	575	477	0.1704	$2.86 \times 10^6$	
	$1.5 \times 10^{-5}$	642	517	0.1947	$1.41 \times 10^6$	

#### التفاعل الكيميائي المقترح للمعقد المتكون

أُتِمِدَت الطَّرِيقَةُ الفلورومتريَّةُ عَلَى مَبْدَأِ أَخْمَادِ تَغْلُورِ صَبْغَةِ الفلوكسين B مِنْ خِلَالِ تَكْوِينِ مَعْقِدَاتِ التَّجْمَعِ الأيونيِّ غَيْرِ المَتَغْلُورَةِ بَيْنِ الصَّبْغَةِ وَالمَرَكَبَاتِ الدَوَائِيَّةِ التَّرَايِفُلُوبِيرَازِينِ هَيْدُرُوكْلُورِيدِ وَالبُرُومِيثَازِينِ هَيْدُرُوكْلُورِيدِ وَمَالِيَّتِ الدَايْمَنْتِيدِينِ نَتِيجَةُ حُدُوثِ تَجَاذِبِ الكِتْرُوسْتَاتِيكِيِّ بَيْنِ مَجَامِيْعِ الأَمِينُو الثَّالِثِيَّةِ لِمَرَكَبَاتِ الدَوَائِيَّةِ المَدْرُوسَةِ المَبْرَتَّةِ (Protonated) بِالْوَسْطِ الحَامِضِي المُنظَّمِ وَمَجْمُوعَةِ الهَيْدُرُوكْسِيلِ ذَاتِ الشَّحْنَةِ السَّالِبَةِ (deprotoated) لِّلْفُلُوكْسِينِ B وَبِنِسْبَةِ تَرْكِيْبِيَّةِ ١:١ (فُلُوكْسِينِ B : مَرَكَبِ دَوَائِي) اعْتِمَاداً عَلَى نَتَائِجِ دَرَاْسَةِ طَبِيعَةِ المَعْقِدَاتِ المَتَكُونَةِ بِطَرِيقَةِ نِسْبَةِ المِيلِ، وَأَدْنَاهُ المَخْطُوطُ 1 المَقْتَرَحُ لِّلتَّعَاغَلِ الكِيمِيَائِيِّ:.



### مخطط ١: التفاعل الكيميائي المقترح لتقدير المركبات الدوائية المدروسة

#### تأثير المتداخلات

لأجل التأكد من انتقائية الطريقة المتبعة وإمكانية تطبيقها على عينات مختلفة ولاسيما في المستحضرات الدوائية، فقد تمت دراسة تأثير مواد السّوَاع والأملاح والمركبين الدوائيين الباراسيتامول وفينيل فرين هيدروكلوريد المتواجدة في مستحضرات البروميثازين هيدروكلوريد الصيدلانية، وذلك بإضافة زيادة من هذه المواد انفرادياً الى ١٢ مايكروغرام /ملتر من البروميثازين هيدروكلوريد واتباع الظروف المثلى للتقدير، تبين من النتائج التي تم الحصول عليها من الجدول ٩ عدم حدوث تداخل يمكن أن تحدثه المضافات ومواد السّوَاع والباراسيتامول وفينيل فرين (٨ مضاعف) على اعتبار أن نسبة الخطأ المسموح بها  $\pm 5\%$ ، وهذا يشير الى انتقائية الطريقة وملاءمتها في التطبيق على المستحضرات الصيدلانية للبروميثازين هيدروكلوريد ثلاثية المكون والمركبات الدوائية الاخرى قيد الدراسة.

جدول ٩: تأثير المتداخلات في تقدير 12 مايكروغرام/ملتر من البروميثازين هيدروكلوريد بوصفه انموذجاً

Foreign compound	Recovery (%) of 120 µg of promethazine.HCl per µg of foreign compound added		
	100	500	1000
Glucose	101.42	105.17	95.35
Accaia	101.25	99.64	95.35
Lactose	100.35	100.71	101.07
Starch	99.82	103.39	103.39
Carbonate Magnesium	99.64	96.07	95.53
Sodium chloride	104.46	102.14	103.21
Potassium chloride	100.00	98.57	98.57
Paracetamol	102.67	101.42	103.92
Phenylpherine	105.35	102.85	103.75

### 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 منشآت مختلفة ودرجت النتائج في الجدول 10 إذ يلاحظ الدقة العالية للطريقة المقترحة واتفاقها على نحو جيد مع المحتوى الاصيل للمركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية.

### جدول ١٠: 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)
Trifluoperazine.HCl					
Iralzin tablets Iraq	١	٣	0.990	99.00	97.38
		٥	0.956	95.60	
		٧	0.963	96.30	
		١٠	0.986	98.60	
Promethazine.HCl					
Pana cold tablets India	5	3	4.948	98.96	98.89
		5	5.198	103.96	
		10	4.759	95.18	
		12	4.873	97.46	
Coldin tablets Iraq	5	3	5.052	101.04	98.36
		5	4.830	96.60	
		10	4.935	98.70	
		12	4.854	97.08	
Dimetindene maleate					
Fenistil Drop Iraq	1 mg/ml	3	0.9٧٦	97.60	98.13
		5	0.9٦٥	96.50	
		8	0.9٩٠	99.00	
		10	0.99٤	99.40	
Newstil		3	0.99٠	99.00	

Jordan Drop	1 mg/ml	5	1.0٠٦	100.60	98.93
		8	0.97 <sup>٩</sup>	97.90	
		10	0.98 <sup>٢</sup>	98.20	

\* Average of four determinations.

### تقييم نتائج الطريقة المقترحة

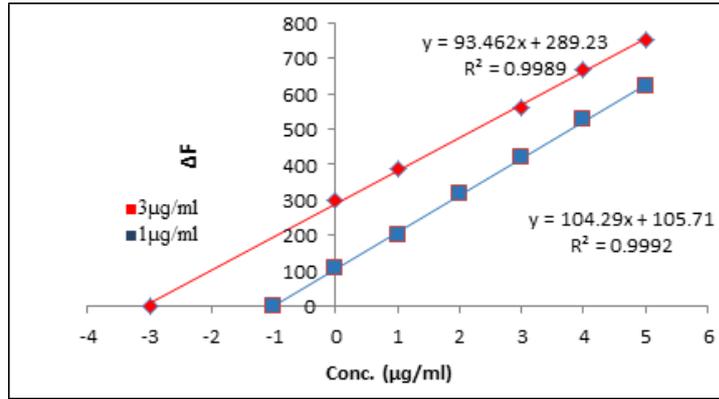
لإثبات كفاءة الطريقة الفلورومتريّة المقترحة ونجاحها في تقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين وخلوهما من تداخلات المضافات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية: فقد أجريت مقارنة وتقييم احصائي بين الطريقة الفلورومتريّة المقترحة لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في أقراص Iralzin وماليت الدايميتدين في قطرات Fenistil والنتائج المستحصلة من طريقة التسحيح المجهادي القياسية المتبعة لتقديرهما في الشركة العامة لصناعة الأدوية-سامراء باستعمال اختباري t و F عند مستوى ثقة 95% [٤٠] إذ بينت النتائج المدرجة في الجدول ١١ أن قيم t التجريبية أقل من قيمة t الجدولية البالغة ٢.٤٥ عند مستوى ثقة ٩٥ % ولست درجات حرية، وهذا يدل على أن الطريقة المقترحة موثوق بها وذات صلاحية تطبيق جيدة على مستحضرات الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين. كذلك وجد حسابيا أن قيمة F التجريبية أقل من قيمتها الجدولية البالغة ٩,٢٨ عند مستوى ثقة 95% ولثلاث درجات حرية، مما يدل على عدم وجود فرق واضح بين دقة الطريقتين وإن الانحراف القياسي ناتج عن أخطاء عشوائية وبهذا تكون الطريقة المقترحة لتقدير المركبات الدوائية المدروسة ذات مصداقية جيدة.

الجدول ١١: مقارنة دقة الطريقة المقترحة لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد وماليت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية مع الطريقة القياسية.

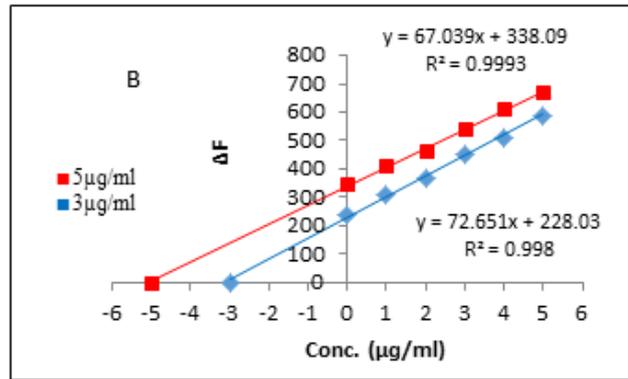
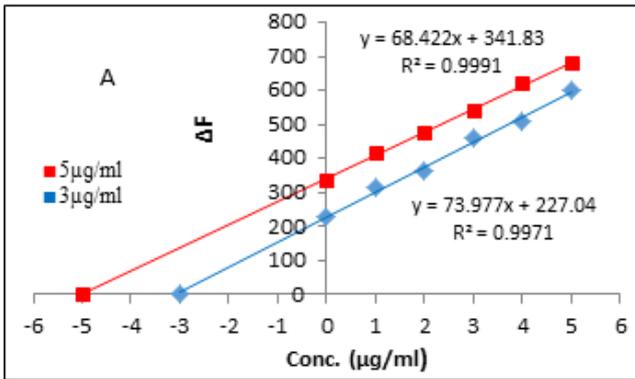
Phamaceutical preparation	Recovery (%)		t <sub>exp</sub>	F <sub>test</sub>
	Present method*	Standard method		
<b>Trifluoperazine.HCl</b>				
Iralzin tablets Iraq	99.00	99.64	1.207	4.057
	95.60	97.80		
	96.30	97.97		
	98.60	98.60		
<b>Dimetindene maleate</b>				
Fenisitil Drop Iraq	97.60	99.14	1.473	1.095
	96.50	98.21		
	99.00	101.24		
	99.40	99.34		

\* Average of five determinations

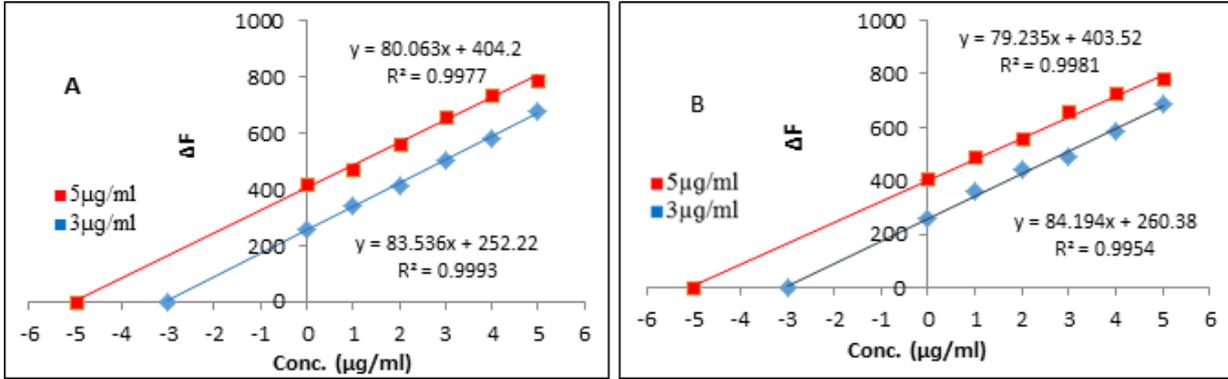
ولأثبت كفاءة الطريقة الفلورومترية المطورة ونجاحها في تقدير المركبات الدوائية المدروسة وخلوها من تدخلات المضافات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية، فقد تم تطبيق طريقة الإضافة القياسية بالطريقة المقترحة على المستحضر الصيدلاني للترايفلوبيرازين هيدروكلوريد (الشكل ٩)، ومستحضرات البروميثازين هيدروكلوريد (الشكل ١٠) وماليت الدايميتدين (الشكل ١١) وأدرجت البيانات في الجدول ١٢ والتي تشير الى أن طريقة الإضافة القياسية متفقة على نحو جيد مع الطريقة المقترحة ضمن المدى المقبول للخطأ  $\pm 5\%$  مما يدل على أن الطريقة ذات انتقائية بشكل مرضٍ.



الشكل ٩: منحني الإضافة القياسية لتقدير الترايفلوبيرازين هيدروكلوريد في مستحضر ايرالزين - عراقي المنشأ



الشكل ١٠: منحنيات الإضافة القياسية لتقدير البروميثازين هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية A: هندي المنشأ ، B: عراقي المنشأ.



الشكل ١١: منحنيات الإضافة القياسية لتقدير مالت الدايميتدين في المستحضرات الصيدلانية  
A: عراقي المنشأ ، B: أردني المنشأ.

#### الاستنتاجات

أقترحت طريقة تفلورية غير مباشرة يسيرة وانتقائية وحساسة لتقدير كميات مايكروغرامية من المركبات الدوائية تريفلوبيرازين هيدروكلوريد والبروميثازين هيدروكلوريد ومالت الدايميتدين، من خلال تكوينها معقدات التجمع الايوني مع الفلوكسين B بوصفه صبغة تفلورية في وسط محاليل حامضية منظمة وبدرجة حرارة الغرفة والتي تؤدي الى أحماد كمي في شدة تفلور صبغة الفلوكسين B عند ٥٥٨ نانوميتر بطول موجة إثارة ٤٧١ نانوميتر. وتم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للمركبات الدوائية المدروسة بدقة وتوافق جيدين ونتائج متفقة احصائياً مع الطريقة القياسية المعتمدة وطريقة الإضافة القياسية فضلاً عن المحتوى الاصيل للمستحضرات.

#### شكر وتقدير

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

#### المصادر

- 1) B. Varga, A. Csonka, Á. Csonka, J. Molnar, L. Amaral, and Spengler, G. "Possible biological and clinical applications of phenothiazines", (2017), Anticancer Res., vol. 37, no. 11, pp. 5983-5993.
- 2) K. Koch, K. Mansi, E. Haynes, C.E. Adams, S. Sampson and V. A. Furtado, V. A. "Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia", (2014), Cochrane Database of Syst. Rev., vol. 8, no. 1, Art. No.:CD010226., doi:10.1002/14651858.
- 3) "British Pharmacopoeia CD-ROM," (2013), system simulation, The Stationery Office Ltd., London.
- 4) S .S Badawy, and S. A. E. S. El Said, "Promethazine-tetraphenyl boron (III) modified carbon paste electrode for the determination of promethazine hydrochloride," (2013) American J. of Analytical Chem., vol. 4, pp. 258-264.

- 5) K. Basavaiah, J.M. and Swamy, "A highly sensitive spectrophotometric method for the determination of some phenothiazine antipsychotics using chloramine-T and indigocarmine," (2001) *Analytical Sci.*, vol. 17, no. 8, pp. 963-967.
- 6) 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.
- 7) Wilson and Glsvold's, "Text-book of organic Medical and pharmaceutical chemistry," (1998) 10<sup>th</sup> Edn., Awolter, kluwer company, pp.670.
- 8) 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.
- 9) A. M. K. Ahmed, and Z. T. W. Ahmed, "Simultaneous estimation of trifluoperazine by UV-VIS spectroscopy using of the oxidative coupling reaction with reagent naphthalene-1, 5-diamine," (2022) *HIV Nursing*, vol. 22, no. 2, pp. 1683-1688.
- 10) M. S. Abdulaziz, (2021) "Spectrophotometric determination of trifluoperazine hydrochloride in pure forms and pharmaceutical preparations by oxidative coupling reaction as a reagent in the presence of N-bromosuccinimide," (2021) *IJDDT.*, vol. 11, no. 1, pp. 153-158.
- 11) M. S. Nasr, and M. M. Al-Rufaie, "Spectrophotometric determination of trifluoperazine hydrochloride using diammonium cerium nitrate in its pure and pharmaceutical form," (2022) *ACTA CHEMICA IASI*, vol. 30 no. 2, pp. 120-137.
- 12) A. M. Hussein, and N. S. Othman, "Spectrophotometric determination of trifluoperazine hydrochloride using peak area," (2023) *African J. of Advanced Pure and Appl. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 21-27.
- 13) M. S. Kishore, and C. Rambabu, "Development and validation of spectrophotometric method for simultaneous determination of isopropamide and trifluoperazine in tablet dosage form," (2017) *Asian J. of Pharm.*, vol. 11, no. 3, pp. 224-229.
- 14) M. A. Omar, A. M. Mohamed, D. M. Nagy, H. Salem, and O. H. Abdelmageed, "Highly sensitive spectrofluorimetric procedure for the assay of phenothiazine derivatives in the presence of their sulfoxide oxidized product," (2020) *Luminescence*, vol. 35, no. 7, pp. 1134-1141.
- 15) D. Stanković, T. Dimitrijević, D. Kuzmanović, M. P. Krstić, and B. B. Petković, "Voltammetric determination of an antipsychotic agent trifluoperazine at a boron-doped diamond electrode in human urine," (2015) *RSC Adv.*, vol. 5, no. 129, pp. 107058-107063.
- 16) S. K. Patel, and N. J. Patel, "Simultaneous RP-HPLC estimation of trifluoperazine hydrochloride and chlordiazepoxide in tablet dosage forms," (2009) *Indian J. of Pharm. Sci.*, vol. 71, no. 5, pp. 545-547.
- 17) J. M. Dhabab, S. A. Al-Ameri, and A. H. Taufeeq, "Separation and determination of trifluoperazine and prochlorperazine in pharmaceutical preparations by

- HPLC,” (2013) J. of the Association of Arab Univ. for Basic and Appl. Sci., vol. 13, no. 1, pp. 14-18.
- 18) B. Patel, V. Marvniya, and P. Patani, “Analytical method development and validation of the simultaneous estimation of trihexyphenidyl, trifluoperazine and thioridazine in its pharmaceutical dosage form by HPLC method,” (2019) Int. J. of Res. and Anal. Rev., **vol. 6**, no. 1, pp. 805-814.
- 19) H. A. Qader, and N. A. Fakhre, “Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride in pure and pharmaceutical dosage forms”, (2017) **ZANCO J. of pure and Applied Sci.**, vol. 29, no. 4, pp. 107-114.
- 20) N. R. Ahmed, A. I. Ahmed, and N. C. Saadallah, “Spectrophotometric estimation of promethazine hydrochloride in pharmaceutical preparations”, (2020) European J. of Biomedical, **vol. 7**, no. 3, pp. :79-84.
- 21) R. Chaladze, N. Papuashvili, K. Nanobashvili, T. Butkhuzi, M. Kurtanidze, and M. Rukhadze, “Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride with sodium persulphate in drug release experiment in vitro”, (2022) J. Geo. Chem. Soc., vol. 2, pp. 14-16.
- 22) D.T.S. Al-Najafi, “Application of the oxidation coupling reactions to the spectrophotometric determination of paracetamol, clioquinol and promethazine hydrochloride”, (2009) M.Sc. Thesis, Mosul University, pp.78-97.
- 23) A. T. Ahmed, and M. S. Abdulaziz, “Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride in pharmaceutical formulation by oxidative coupling”, (2021) Samarra J. of Pure and Appl. Sci., vol. 3, no. 4, pp. 79-90.
- 24) M. S. Abdulaziz, M. H. Bakir, and A. N. Shareef, “Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride in pharmaceutical formulation by oxidative coupling”, (2019) Kirkuk University J.Sci. Studies, vol. 14, no.2, pp. 98-124.
- 25) M. M. M. Al-Rufaie, “A Sensitive spectrophotometric method for trace amounts determination of promethazine in drug formulations via ion pair complex Formation”, (2021) Malaysian J. of Sci., vol. 40, no. 1, pp. 80-92.
- 26) B. Arumugam, B. Muthukutty, S. M. Chen, S. K. Ramaraj, J. V. Kumar, and E. R. Nagarajan, “Ultrasonication-aided synthesis of nanoplates-like iron molybdate Fabricated over glassy carbon electrode as an modified electrode for the selective determination of first generation antihistamine drug promethazine hydrochloride”, (2020) Ultrasonics Sonochemistry, vol. 66, pp. 1-10.
- 27) L. Fan, J. An, Y. Cui, and Z. Dong, “Development, validation, and application of a simple UPLC–MS/MS method for simultaneous quantification of five traditional antipsychotics in human plasma”, (2021) Biomed. Chromatogr., vol. 35, no. 9, pp. 1-9.
- 28) J. Chaudhary, A. Jain, and V. Saini, “Novel RP-HPLC method for estimation of paracetamol and promethazine simultaneously in syrup formulation”, (2019) J. of Res. In Pharm., vol. 23, no. 3, pp. 476-483.
- 29) L. Qi, L. M. Duan, X. H. Sun, J. Zhang, and Z. Q. Zhang, “Simultaneous determination of three banned psychiatric drugs in pig feed and tissue using solid-

- phase reactor on-line oxidizing and HPLC-fluorescence detection”, (2015) *Biomed. Chromatogr.*, vol. 29, no. 10, pp. 1535-1540.
- 30) N. A. El Ragehy, A. M. Badawy, and S. Z. El Khateeb, “Utility of p-chloranilic acid for spectrophotometric determination of some antihistaminic drugs (1995) *Polymer Plastics Technology and Engineering*”, vol. 28, no. 13, pp. 2363-2378.
- 31) A. M. Badawey, S. S. Abbas, and H. M. Loutfy, “Spectrophotometric determination of some antihistaminic drugs using 7, 7, 8, 8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ),” (2006) *J. of AOAC Inte.*, vol.89, no.1, pp. 46-52.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) N. R. Ahmed, “HPLC method for determination of dimetindene maleate in pharmaceutical preparations and environmental water samples: Application to content uniformity testing,” (2019) *Int. J. of Pharm. Sci. and Res. (IJPSR)*, vol.10, no.7, pp. 195-199.
- 36) 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.
- 37) R. W. Sabnis, “Handbook of biological dyes and stains: Synthesis and industrial applications,” (2010) John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
- 38) N. C. T. Dadi, M. Dohál, V. Medvecká, J. Bujdák, K. Koči, A. Zahoranová, and H. Bujdaková, “Physico-Chemical Characterization and Antimicrobial Properties of Hybrid Film Based on Saponite and Phloxine B,” (2021) *Molecules*, vol. 26, no. 2, pp. 1-15.
- 39) D. D. Perrin and B. Dempsey (1974), “Buffer for pH metal ion control”, 1st Ed., Chapman and Hall Ltd., London, pp. 128-139.
- 40) 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.