

التقدير الطيفي غير المباشر للكارفيديلول وهيدروكلوريد البروبرانولول بشكلهما النقي باستخدام صبغة المثيل البرتقالي والتطبيق على مستحضراتهما الدوائية

احلام احمد شهاب

داؤد حبو محمد

جامعة الموصل كلية التربية للعلوم الصرفة قسم

جامعة الموصل كلية التربية للبنات قسم الكيمياء

الأحياء

(قدم للنشر في ٢٠٢١/٩/٢١ ، قبل للنشر في ٢٠٢١/١١/١٤)

ملخص البحث:

طورت طريقة انتقائية سهلة، سريعة وغير مباشرة لتقدير Carvedilol و Propranolol في شكلهما النقي وفي مستحضراتهما الصيدلانية بالاعتماد على الأكسدة والاختزال مع زيادة معروفة (زائدة) من العامل المؤكسد كبريتات السيريوم (وسط حامض الكبريتيك 5 مولاري) وتقدير ما تبقى من العامل المؤكسد (الفائض) من خلال التفاعل مع الميثيل البرتقالي لتكوين مركب وردي اللون، أعطيت أقصى امتصاص بطول موجي 507 نانومتر. كانت العلاقة خطية في نطاقات التركيز (0.5-24.5 و 0.5-24.0) مايكروغرام / مل للكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي، والامتصاصية المولية 2.88×10^4 و 2.076×10^4 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹ ومعدل الاسترجاع 99.54% و 99.42% على التوالي، وبلغت قيمة الانحراف القياسي أقل من 0.37% لكل من كارفيديلول وبروبرانولول على التوالي. تشير الطريقة إلى الدقة والتوافق الجيد. وتم تطبيقها بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للعقارين قيد الدراسة على شكل أقراص ، نتائج الطريقة متوافقة مع المحتوى الأصلي للمستحضرات الصيدلانية ومع نتائج طريقة الاضافة القياسية القياسية ، كما انه لا يوجد تداخل ملحوظ للمواد السواغ مما يثبت كفاءة الطريقة المقترحة.

الكلمات المفتاحية: مطياف فوتومتري، الكارفيديلول ، هيدروكلوريد البروبرانولول ، صبغة المثيل البرتقالي



Indirect Spectroscopic Determination of Carvedilol and Propranolol Hydrochloride in Its Pure Form Using Methyl Orange Dye and Applying to Their Pharmaceutical Preparations

Ahlam A. Shehab

Dawood H. Mohammed

University of Mosul /College of Education for Pure Sciences/ Department of Biology

University of Mosul /College of Education for girls / Department of Chemistry

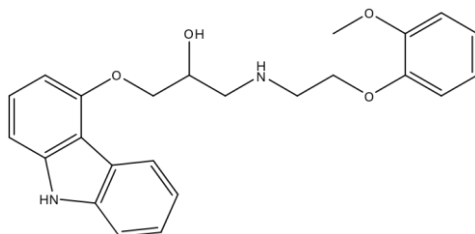
Abstract:

An easy, rapid, and indirect, selective spectroscopic method was developed for estimating Carvedilol and Propranolol in their pure form and in their pharmaceutical preparations, as the method relies on oxidation and reduction with a known increase (excess) of the oxidizing agent cerium sulfate (in medium of sulfuric acid 5 molar) and estimation of the remaining of the oxidizing agent (surplus excess) by its reaction with methyl orange to form a pink color complex, the maximum absorption was given at the wavelength of 507 nm. The relationship was linear with in the ranges of concentration (0.5 - 24.5 and 0.5 - 24.0) $\mu\text{g} / \text{ml}$ for carvedilol and propranolol respectively with molar absorptivity of 2.88×10^4 and $2.076 \times 10^4 \text{ l. mol}^{-1} . \text{cm}^{-1}$ and recovery rate of 99.54% and 99.42% respectively standard deviation value amounted to less than 0.37% for each one of the Carvedilol and Propranolol respectively in such a way that indicates good accuracy and compatibility. The method was successfully applied to the pharmaceutical preparations of the two drugs under study on the form of tablets, The results of the method are compatible with the original content of the pharmaceutical preparations and with the results of the standard addition method, there is no noticeable overlap of the excipient materials, that proves the efficiency of the proposed method.

Key words: Spectrophotometry; Carvedilol; Propranolol Hydrochloride; Methyl Orange dye.

يكون الكارفيديلول بشكل مسحوق بلوري ابيض اللون يذوب في الميثانول المطلق ويزوب بشكل طفيف في الايثانول (نسبته % 96) وغير قابل بالذوبان عمليا في الماء والاحماض المخففة، الصيغة الجزيئية $C_{26}H_{24}N_2O_4$ ويمتلك الصيغة التركيبية والاسم العلمي⁽¹⁾ الاتي:

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

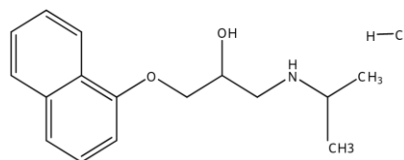


M.wt = 406.5 g/mol

الكارفيديلول دواء مضاد (مانع) غير انتقائي لمستقبلات بيتا، ان منع مستقبلات بيتا يؤدي إلى التقليل من تأثير الجهاز العصبي الودي على القلب وبالتالي يقلل ويهدىء من عمله وقوة وسرعة ضرباته ويخفض ضغط الدم، بينما يؤدي منع الفا ١ إلى توسيع الاوعية الدموية وتقليل المقاومة الوعائية الطرفية⁽²⁾ .

هيدروكلوريد البروبرانولول هو عبارة عن مسحوق ابيض اللون له قابلية الذوبان في الماء والايثانول (نسبته % 96) درجة انصهاره بين 166 – 163 م⁽¹⁾، ويمتلك الصيغة الجزيئية $C_{16}H_{22}ClNO_2$ اما صيغته التركيبية والاسم العلمي له⁽³⁾ يكون بالشكل الاتي:

(2RS)-1-[1-Methylethyl] amino]-3-(naphthalene-1yloxy) propan-2-ol hydrochloride



M.wt = 295.8 g/mol

والبروبرانولول مضاد (مانع) بيتا الغير انتقائي هو خليط شكله levo مانع لمستقبلات بيتا وشكله dextro فعله اكبر على الغشاء القلب. وقد تم استخدام عدة طرق تحليلية في تقدير الكارفيديلول منها الطرق الطيفية⁽⁴⁻⁷⁾، والكروماتوغرافية⁽⁸⁻¹⁰⁾، والكهربائية⁽¹¹⁾،⁽¹²⁾، وكذلك قدر الكارفيديلول بعدة طرق مثل الترحيل الكهربائي وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة⁽¹³⁾، كما تم تحسين قابلية ذوبان ادوية الكارفيديلول باعتباره احد الادوية المستخدمة للعلاج امراض القلب باستخدام حيود الاشعة السينية⁽¹⁴⁾. وتم استخدام عدة طرق تحليلية في تقدير هيدروكلوريد البروبرانولول منها الطرق الطيفية⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ وتم تقديره ايضا بواسطة طريقة الاطوال الموجية المزدوجة⁽¹⁸⁾ وتفاعلات الاكسدة والاختزال⁽¹⁹⁾، والكروماتوغرافية⁽²⁰⁾⁽²²⁾، والكهربائية.⁽²³⁻²⁴⁾

في هذا البحث تم تقدير الكارفيديلول و هيدروكلوريد البروبرانولول طيفياً عن طريق تفاعل الاكسدة والاختزال باستخدام فائض (زيادة معلومة) من كبريتات السيريوم الرباعية في وسط حامض الكبريتيك (5 مولاري) وتم تطبيق الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية للكارفيديلول و هيدروكلوريد البروبرانولول .

الجزء العملي Experimental part

الأجهزة المستخدمة Apparatus used

تم رسم الطيف وقياس الامتصاصية باستخدام جهاز ثنائي الحزمة Shimadzu UV/Vis 1800 spectrophotometer, Japan، واستعملت خلايا بعرض 1 سم المصنوعة من الكوارتز، وتم اجراء عمليات الوزن باستعمال ميزان دقيق نوعه Sartorius BL 201 S . واستخدم لعملية التسخين الحمام المائي Elektro.mag .

محاليل المواد الكيميائية

كانت جميع المواد الكيميائية المستخدمة على درجة عالية من النقاوة.

محلول الكارفيديلول والبروبرانولول (100 مايكروغرام. مل⁻¹)

تم تحضير الكارفيديلول باذابة 0.01 غرام في 5 مل من الميثانول ثم اكمل الحجم إلى 100 مل بنفس المذيب إلى حد العلامة .

وحضر البروبرانولول باذابة 0.01 غرام في كمية 5 مل من الماء المقطر ثم اكمل الحجم في قنينة حجمية سعة 100 مل بالماء مقطر إلى حد العلامة.

محلول صبغة المثيل البرتقالي (50 مايكروغرام. مل⁻¹)

حضر تركيز 50 مايكروغرام. مل⁻¹ من الصبغة ذلك بوزن 0.005 غرام من صبغة المثيل البرتقالي واذبتها مع الرج ثم اكمل الحجم في قنينة حجمية سعة 100 مل بالماء المقطر إلى حد العلامة.

محلول كبريتات السيريوم الرباعية (250 مايكروغرام. مل⁻¹)

تم تحضير كبريتات السيريوم الرباعية (stock Ce (IV) بتركيز 10000 مايكروغرام بإذابة 0.5 غرام من المادة النقية في 50 مل من محلول تركيزه 1 مولاري من حامض الكبريتيك والاحتفاظ به في قنينة داكنة، وبالتخفيف في 1 مولاري من حامض الكبريتيك حضر محلول تركيزه 250 مايكروغرام كبريتات السيريوم الرباعية Ce(IV) باستخدام قنينة بلغت سعتها الحجمية 100 مل.



مجلة أبحاث كلية التربية الأساسية ، المجلد ١٨ ، العدد (١) ، لسنة ٢٠٢٢

College of Basic Education Researchers Journal. ISSN: 7452-1992 Vol. (18), No.(1), (2022)

حامض الكبريتيك تركيزه (5 مولاري)

تم تحضير المحلول بتخفيف 27.2 مل من الحامض المركز الذي (نسبته 98%) إلى 100 مل بالماء المقطر في قنينة حجمية.

محاليل العوامل المؤكسدة

حضرت هذه المحاليل بتركيز 250 مايكروغرام. مل⁻¹ من دايكرومات البوتاسيوم وثلاثي كلوريد الحديد.

محاليل المستحضرات الدوائية الكارفيديلول (اقراص 25 Carvidol مليغرام/ قرص و اقراص 12.5 Carvedilol HEXEL مليغرام/ قرص).

حضرت المحاليل بنفس التركيز للمركبين الدوائيين (100 مايكروغرام. مل⁻¹) اذ تم وزن وبدقة (10) اقراص من الأنموذجين الدوائيين بعدها يتم سحقها ومزجها جيدا كل مركب دوائي على انفراد، ثم اخذ وزن ما يكافىء 0.01 غرام من كل قرص دوائي وتذاب في 75 مل من الميثانول ثم يليها عملية الترشيح وغسل الراشح عدة مرات بالميثانول ثم اكمال الحجم إلى 100 مل باستخدام نفس المذيب إلى حد العلامة، حضرت المحاليل بتركيز مختلفة (8،10،12) مايكروغرام. مل⁻¹ بالتخفيف باستعمال الميثانول كمذيب.

محاليل المستحضرات الدوائية البروبرانولول (اقراص 40 Indicardin مليغرام/ قرص شركة العربية الاردنية APM و اقراص 40 Propranolol مليغرام/ قرص شركة Actavis.)

وزنت (10) اقراص من الاقراص الدوائية انديكاردين و اقراص هيدروكلوريد البروبرانولول كل على انفراد ويتم سحقها ومزجها جيدا، ثم اخذ وزن ما يكافىء قرص واحد من كل قرص دوائي وتذاب في كمية قليلة 75 مل من الماء مقطر ثم الترشيح وغسل الراشح عدة مرات بالماء المقطر وامل الحجم إلى 100 مل باستعمال الماء المقطر إلى حد العلامة اذ بلغ تركيز المحلول المحضر 400 مايكروغرام. مل⁻¹ بعدها يتم تحضير المحاليل (8،10،12) مايكروغرام. مل⁻¹ بالتخفيف بنفس المذيب.

محاليل المتداخلات (5000 مايكروغرام. مل⁻¹) و المواد الفعالة سطحياً تم تحضيرها بوزن 0.5 غم واذابتها بصورة منفردة في الماء المقطر ثم أكمال القنان الحجمية سعتها 100 مل بنفس المذيب إلى حد العلامة. المواد الفعالة سطحياً باذابتها في الماء المقطر بتركيز 5×10^{-3} مولاري كل من SDS و CTAB وتم تحضير X-100 Triton بتركيز 2%(W/V).

النتائج والمناقشة

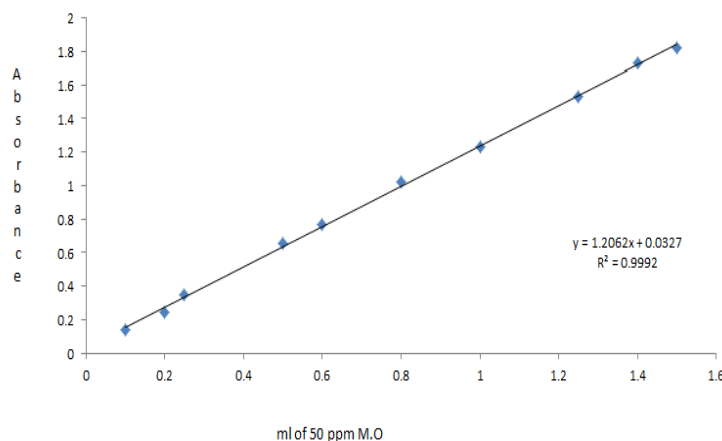
١- المبدأ العام للطريقة :

تم التفاعل باستخدام وسطا حامضيا بين كبريتات السيريوم الرباعية وصبغة المثل البرتقالي يؤدي إلى ازالة لون الصبغة، وعليه امكانية استعمال هذه الخاصية بصورة غير مباشرة لتقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة طيفيا، اذ استخدامت كمية فائضة ومحسوبة من أيون السيريوم الرباعية لأكسدة الكارفيديلول وهيدروكلوريد البروبراناول كل على انفراد في الوسط الحامضي والكمية المتبقية الغير المتفاعلة من العامل المؤكسد تعمل على أكسدة وقصر لون الصبغة، وتقدير الكمية الغير المتفاعلة من كبريتات السيريوم الرباعية بقصر كمية ثابتة من صبغة (المثل البرتقالي) والصبغة المتبقية اعطت عند طول الموجي 507 نانوميتر اقصى امتصاص، اذ ينخفض تركيز أيون السيريوم الرباعي المتبقي لقصر الصبغة من خلال العلاقة الخطية بين امتصاص الصبغة المتبقية وتركيز كل عقار بصورة انفرادية كلما ازداد التركيز المايكروغرامي للمركب الدوائي قيد الدراسة ادى إلى زيادة امتصاص الناتج الملون المكتون (للصبغة المتبقية) من المثل البرتقالي.

2- ضبط ظروف التفاعل المثلى

درست العوامل المختلفة التي تؤثر على تفاعل الأكسدة وقصر الصبغة والتي بدورها تؤثر على امتصاص صبغة مثل البرتقالي المتبقية في حجم نهائي 10 مل. اختيار افضل كمية لصبغة المثل البرتقالي

لغرض اختيار افضل كمية من الصبغة للتقدير الغير المباشر ويسري عليها حدود قانون بير تم تحضير عدة تراكيز من الصبغة ويوضح الشكل (1) العلاقة الخطية بين الأمتصاص وحجوم المتزايدة 0.1 - 1.5 مل من صبغة المثل البرتقالي المحضرة بتركيز 50 مايكروغرام. مل⁻¹ إلى مجموعة من القنان الحجمية سعتها 10 مل ثم اضيف اليها 1 مل من حامض الكبريتيك بتركيز 5 مولاري وتركت المحاليل مع الرج لمدة خمسة دقائق لأتمام عملية أكسدة الصبغة وتم التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة وقيس الأمتصاص بطول موجي 507 نانوميتر مقابل المحلول الصوري ومن النتائج المستحصلة تبين ان استعمال 1.5 مل من صبغة المثل البرتقالي اعطت افضل حجم يتبع قانون بير كما هو موضح في الشكل (1).



الشكل (1) اختيار افضل كمية من صبغة المثل البرتقالي

أختيار افضل نوع من العوامل المؤكسدة وكمية كبريتات السيريوم الرباعية لقصر الصبغة

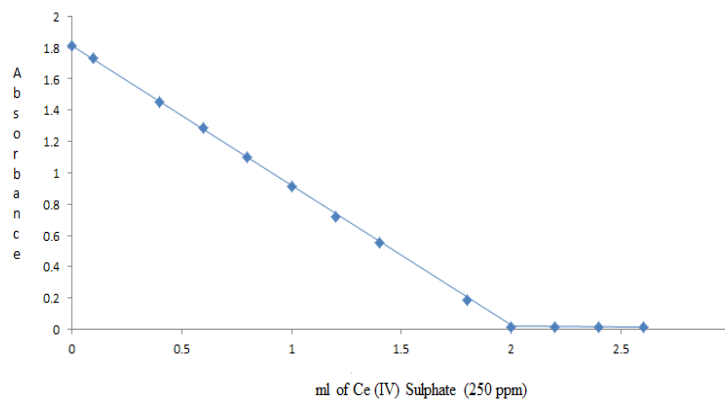
تم دراسة تأثير انواع مختلفة من العوامل المؤكسدة لمعرفة افضل عامل مؤكسد لأكسدة وقصر الصبغة. باخذ 1 مل من محلول الكارفيديلول ومحلول البروبرانولول تركيزهما 100 مايكرو غرام. مل⁻¹ اكل منهما على حدى في قنان حجمية بسعة 10 مل واضيف اليهما 1 مل من حامض الكبريتيك 5 مولاري وحجوم ثابتة من العوامل المؤكسدة (2 مل تركيزها 250 مايكرو غرام. مل⁻¹) وتركت المحاليل

لمدة 10 دقائق ثم تضاف صبغة المثيل البرتقالي بكمية 1.5 مل من والانتظار ٥ دقائق يليها التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة والقياس بطول موجي 507 نانوميتر، وتشير النتائج المبينة في الجدول (1) ان كبريتات السيريوم الرباعية (Ce IV) افضل عامل مؤكسد حيث اعطى اقصى امتصاص عند طول الموجي 507 نانوميتر وتم اختياره في التجارب اللاحقة.

جدول (1) اختيار افضل عامل مؤكسد لقصر صبغة المثيل البرتقالي.

Oxidizing agent (250 µg / ml)2ml	Absorbance Carvedilol	Absorbance Propranolol
Ceric (IV) sulphate	0.693	0.755
Ferric Chloride	0.611	0.710
Potassium Dichromate	0.601	0.715

درست تأثير كميات من 2٠ - 1. مل بتركيز 250 مايكروغرام. مل⁻¹ من العامل المؤكسد كبريتات السيريوم الرباعية بشكل متزايد لأكسدة وقصر الصبغة في قنن حجمية بسعة 10 مل التي تحتوي على كمية ثابتة 1.5 مل من صبغة المثيل البرتقالي و 1 مل من حامض الكبريتيك المركز تركيزه 5 مولاري ويوضح (الشكل 2) بان افضل حجم للعامل المؤكسد لقصر وازالة لون الصبغة هو 2 مل الذي تم اعتماده في التجارب اللاحقة.



الشكل (2) دراسة كمية العامل الموكسد

دراسة نوع الحامض

استناداً إلى التجارب العملية للدراسات السابقة ان أكسدة المركبين الدوائيين قيد الدراسة وقصر صبغة المثل البرتقالي يتم في وسط حامضي⁽²⁵⁾،⁽²⁷⁾ درست انواع مختلفة من الحوامض القوية والضعيفة لتقدير المركبين الدوائيين كل من الكارفيديلول والبروبرانولول، وتظهر النتائج المبينة في الجدول (2) ان اضافة كميات ثابتة 1 مل من محلول تركيزه 5 مولاري من الحوامض كل على انفراد إلى مجموعة من القنآن الحجمية التي تحتوي على 1 مل من المركبين الدوائيين كل من الكارفيديلول والبروبرانولول بصورة منفردة بتركيز 100 مايكروغرام . مل⁻¹ ثم أضيف 2 مل من كبريتات السيريوم الرباعية وتركت المحاليل لمدة عشرة دقائق ثم اضافة 1.5 مل من صبغة المثل البرتقالي بعدها يتم ترك المحاليل مع الرج لمدة 5 دقائق يليها التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة. ويوضح الجدول ادناه أن افضل حامض مختار هو حامض الكبريتيك حيث ادى إلى إعطاء أعلى امتصاص عند 507 نانوميتر، وتم الاعتماد على استخدام حامض الكبريتيك في الدراسة اللاحقة كما هو مبين في الجدول الاتي:

جدول (٢) دراسة نوع الحامض

Type acid (5M)	H ₂ SO ₄	HCl	HNO ₃	CH ₃ COOH
Carvedilol Absorbance /1ml of acid used	0.693	0.635	0.620	0.533
propranolol Absorbance /1ml of acid used	0.755	0.749	0.740	0.650

دراسة تركيز وكمية الحامض H₂SO₄

درست تراكيز مختلفة من حامض الكبريتيك من 0.5 إلى 7 مولاري التي تؤثر على امتصاص صبغة المثيل البرتقالي المتبقية في قنارٍ حجمية 10 مل تحتوي على كمية ثابتة من المركبين الدوائيين قيد الدراسة 1مل بتركيز 100 مايكروغرام .مل⁻¹ كل من الكارفيديلول والبروبرانولول بصورة منفصلة بعدها اضافة الكمية المثلى من العامل المؤكسد 2 مل بتركيز 250 مايكروغرام من كبريتات السيريوم الرباعية وتركت المحاليل لمدة عشرة دقائق لأتمام عملية أكسدة المركبات الدوائية قيد الدراسة، ثم اضافة صبغة المثيل البرتقالي بحجم 1.5مل مع الرج ولقصر لون الصبغة تركت المحاليل لمدة 5 دقائق ثم التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة، ويوضح الجدول (3) ان افضل تركيز لحامض الكبريتيك عند استخدام 5 مولاري حيث اعطى اعلى شدة امتصاص واكثر استقراراً لنواتج الملون لصبغة المتبقية عند الطول الموجي 507 نانوميتر، بينما يشير الجدول (4) ان افضل كمية لحامض الكبريتيك هو 1 مل حيث اعطى اعلى امتصاص لصبغة المثيل البرتقالي المتبقية، لذلك تم استخدم هذه الكمية في التجارب اللاحقة.

جدول (3) دراسة تركيز حامض الكبريتيك

Molarity of (H ₂ SO ₄)	1	2	3	4	5	6	7
Absorbance Carvedilol	0.680	0.683	0.685	0.691	0.693	0.690	0.689
Absorbance Propranolol	0.744	0.746	0.748	0.753	0.755	0.752	0.750

جدول (4) دراسة حجم حامض الكبريتيك

ml of H ₂ SO ₄ (5M)	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
Absorbance Carvedilol	0.684	0.688	0.690	0.693	0.687	0.685
Absorbance Propranolol	0.745	0.747	0.751	0.755	0.752	0.750

دراسة زمن أكسدة الكارفيديلول والبروبرانولول وقصر الصبغة

درس زمن أكسدة الكارفيديلول والبروبرانولول بأوقات مختلفة مع رج محاليل المواد المتفاعلة باستخدام 4 مايكروغرام. مل⁻¹ من كل من كارفيديلول والبروبرانولول بصورة منفصلة بعدها يضاف 1.5 مل من محلول الصبغة تركيزها 50 مايكرو غرام. مل⁻¹ وتم دراسة زمن أكسدة الصبغة بالكمية غير المختزلة (فائضة) من ايون السيريوم الرباعي بأزمنة مختلفة مع الرج ثم التخفيف بالماء المقطر وقياس اعلى امتصاص لنتائج المتكون من الصبغة المتبقية بطول موجي 507 نانوميتر ومن النتائج المستحصلة والمدونة في الجدول (5) بأن افضل زمن هو 10 دقائق لأكسدة العقارين وافضل زمن لأكسدة الصبغة وقصر لونها هي خمسة دقائق وتم الاعتماد على هذه الأزمنة في التجارب اللاحقة.

جدول (5) دراسة زمن أكسدة المركبين الدوائيين وقصر الصبغة

Standing /time(min) after addition oxidizing agent (250 ppm)	Absorbance / Standing time(min) after addition Methyl orange dye										
	3	5	7	9	10	12	15	20	25	30	
Carvedilol 10 µg /ml											
5	0.684	0.683	0.684	0.683	0.682	0.681	0.680	0.680	0.680	0.680	0.680



10	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.6 93	0.693
15	0.6 88	0.6 88	0.6 88	0.6 88	0.6 88	0.6 89	0.6 89	0.6 89	0.6 89	0.689
20	0.6 79	0.6 79	0.6 78	0.6 77	0.6 78	0.6 78	0.6 77	0.6 76	0.6 76	0.676
25	0.6 75	0.6 75	0.6 74	0.6 73	0.6 72	0.6 72	0.6 71	0.6 71	0.6 72	0.672
30	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.6 70	0.671
Propranolol 10 µg/ml										
5	0.7 25	0.7 24	0.7 23	0.7 25	0.7 25	0.7 25	0.7 25	0.7 25	0.7 24	0.725
10	0.7 55	0.7 55	0.7 55	0.7 55	0.7 54	0.7 55	0.7 55	0.7 55	0.7 55	0.755
15	0.7 50	0.7 50	0.7 50	0.7 51	0.7 50	0.7 50	0.7 51	0.7 51	0.7 51	0.751
20	0.7 47	0.7 47	0.7 47	0.7 45	0.7 46	0.7 46	0.7 46	0.7 46	0.7 46	0.746
25	0.7 41	0.7 41	0.7 41	0.7 41	0.7 42	0.7 42	0.7 42	0.7 42	0.7 42	0.742
30	0.6 98	0.6 98	0.6 98	0.6 99	0.6 98	0.6 98	0.6 95	0.6 90	0.6 90	0.690

دراسة المواد الفعالة سطحياً

تم دراسة انواع من المواد (الموجبة والسالبة والمتعادلة) الخافضة لتوتر السطحي لمعرفة مدى تأثيرها على امتصاص واستقرارية الصبغة المتبقية تم اضافة كميات متزايدة من المواد الفعالة سطحياً 0.5 -

2.5 مل كل على انفراد إلى مجموعة من القنآن الحجمية بسعة 10 مل تحتوي على المركبين الدوائيين قيد الدراسة الكارفيديلول والبروبرانولول بصورة انفرادية 10 مايكروغرام. مل⁻¹ والكمية المثلى في طريقة العمل الحالية من حامض الكبريتيك و(Ce IV) وصبغة المثل البرتقالي وتم قياس الامتصاص لمحاليل المواد المتفاعل مقارنة بمحاليلها الصورية بطول موجي 507 نانوميتر كما هو موضح في الجدول الآتي:

جدول (6) دراسة المواد الفعالة سطحياً على امتصاص صبغة المثل البرتقالي

Surfactant used	Absorbance/ml of surfactant used				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Carvedilol 10 µg / ml					
SDS (1x10 ⁻³) M	0.68 3	0.68 7	0.68 0	0.67 9	0.676
CTAB (1x10 ⁻³) M	0.69 0	0.69 1	0.68 7	0.68 5	0.687
Triton(X-100) 2%	0.68 6	0.68 8	0.67 5	0.67 0	0.673
Without Surfactant	0.693				
Propranolol 10 µg/ml					
SDS (1x10 ⁻³) M	0.75 0	0.75 1	0.74 8	0.74 7	0.740
CTAB (1x10 ⁻³) M	0.74 0	0.73 5	0.72 9	0.72 6	0.752 4
Triton(X-100) 2%	0.75 0	0.74 4	0.73 5	0.73 0	0.725
Without Surfactant	0.755				

تشير النتائج المستحصلة ان استخدام المواد الفعالة سطحياً التي ذكرت في الجدول (6) تؤدي إلى تقليل امتصاص الصبغة المتبقية وعدم كفاءتها في زياد حساسية طريقة العمل المعتمدة. لذلك تم استبعاد استعمالها في التجارب اللاحقة.

تأثير تسلسل الاضافة

درست تسلسل الأضافة للمواد المتفاعلة المؤثرة على امتصاص صبغة المثيل البرتقالي المتبقية اذ أجريت عدد من التجارب المختبرية. وتشير النتائج المدونة في (الجدول 7) باستخدام الترتيب رقم (I) وهو التسلسل المتبع في الطريقة والملائم في التقدير، واي تغير في ترتيب الاضافة للمواد المتفاعلة له تأثيرا سلبيا على التقدير. وتم اعتماده في الدراسة اللاحقة.

جدول (7) تأثير تسلسل الاضافة على امتصاصية صبغة المثل البرتقالي

Order number	Order of additionn	Absorbance	
		Carvedilol	Propranolol
I	S + A + O + R	0.693	0.755
II	S+ O + A+ R	0.690	0.751
III	R + A + O +S	0.090	0.085
IV	R + S + A + O	0.687	0.748

R= الكاشف (صبغة المثل البرتقالي) ، O = العامل المؤكسد ، S = الكارفيديلول ، A = الحامض

دراسة الزمن وتأثيره على الصبغة الملونة المتبقية وأستقراريتها

درست أستقرارية الناتج الملون باستخدام طريقة العمل المذكورة اعلاه وتم دراسته بفترات زمنية مختلفة مقابل محلوله الصوري في درجة حرارة المختبر 28 م° بطول موجي 507 نانوميتر ويشير الجدول (8) بان الصبغة المتكونة مستقرة بعد التخفيف بالماء المقطر مباشرة ولمدة 60 دقيقة.

جدول (8) تأثير الزمن على أستقرارية الصبغة المتبقية

Temp. (C°) R.T*	Absorbance/time after dilution (min)										
	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	Over night
Carvedilol 10 µg / ml	0.693	0.693	0.693	0.693	0.693	0.693	0.693	0.693	0.681	0.678	0.401
Propranolol 10 µg/ml	0.755	0.755	0.755	0.755	0.755	0.755	0.755	0.755	0.745	0.740	0.512



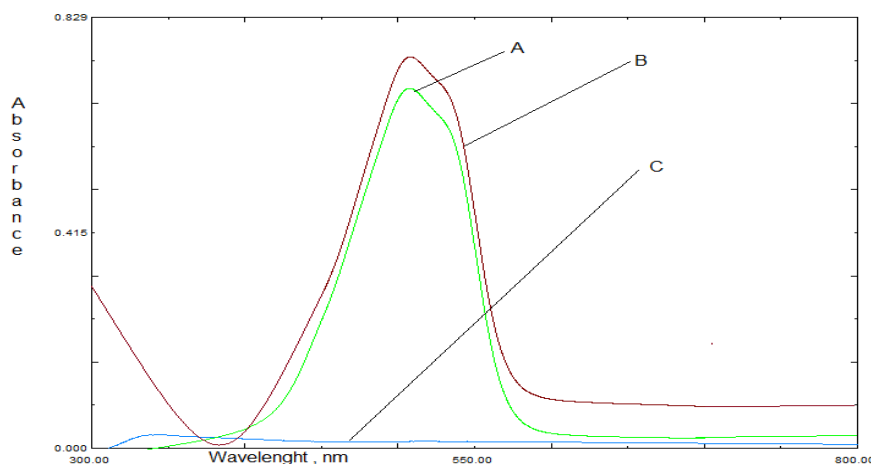
مجلة أبحاث كلية التربية الأساسية ، المجلد ١٨ ، العدد (١) ، لسنة ٢٠٢٢

College of Basic Education Researchers Journal. ISSN: 7452-1992 Vol. (18), No.(1), (2022)

***R.T= Temperature**

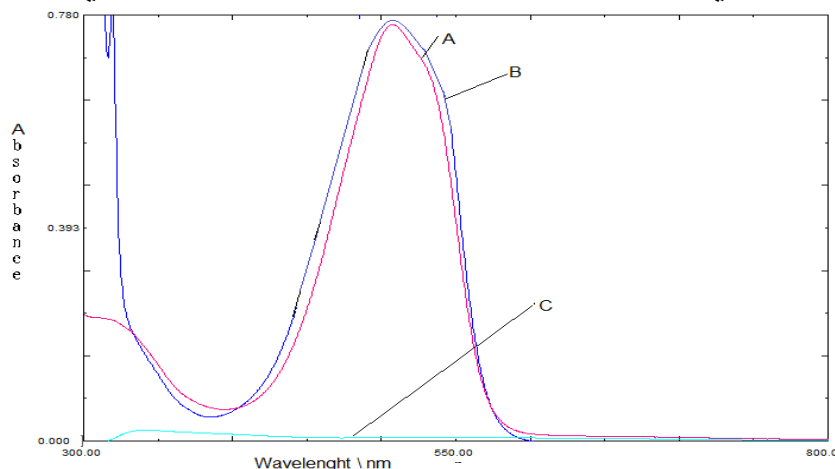
طيف الامتصاص النهائي

بعد تثبيت الظروف المثلى لكل من الكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي، اخذ طيفيا الامتصاصين النهائيين لكلاهما اذ اعطيا اعلى شدة امتصاص بطول موجي 507 نانوميتر مقارنة بالمحلول الصوري الذي اعطى طيفيا امتصاصاً ضعيفاً في هذه المنطقة، كما هو موضح في الشكل (3) و (4) للكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي.



الشكل (3) طيف الامتصاص للكارفيديلول 1 مل بتركيز 100 مايكروغرام. 10 مل⁻¹

A: مقابل محلول صوري، **B:** مقابل الماء المقطر، **C:** المحلول الصوري مقابل الماء المقطر



الشكل (٤) طيف الأمتصاص للبروبرانولول بتركيز 10 مايكروغرام. مل⁻¹

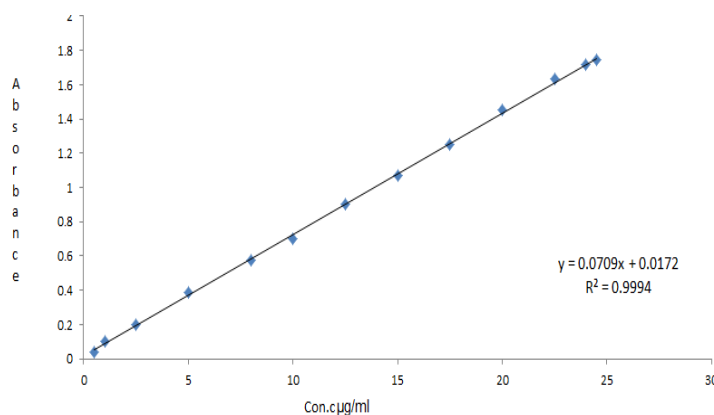
A: مقابل محلوله الصوري، **B:** مقابل الماء المقطر، **C:** المحلول الصوري مقابل الماء المقطر

طريقة العمل والمنحني القياسي

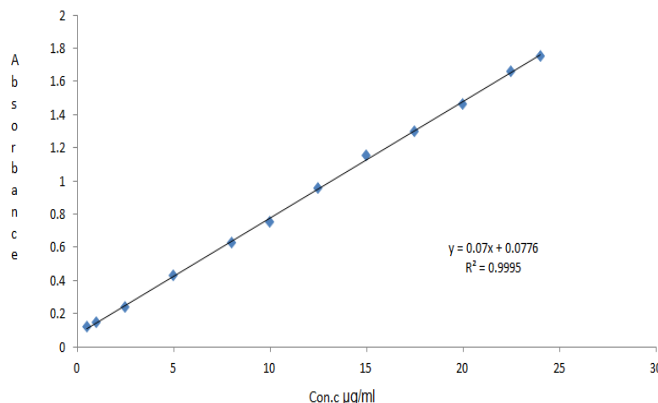
أمكن تحضير المنحني القياسي باتباع طريقة العمل الحالية وبشكل التالي:

تضاف إلى مجموعتين من القنآن بسعة حجمية 10 مل كميات متزايدة من الكارفيديلول والبروبرانولول بتركيز 100 مايكروغرام. مل⁻¹ وبشكل منفصلين لتغطي التراكيز المايكروغرامية المدونة في الجدول (9) ثم اضيف إلى كلا المجموعتين وبشكل منفصل 1 مل من حامض الكبريتيك بتركيز 5 مولاري و 2 مل من العامل المؤكسد كبريتات السيريوم الرباعية تركيزه 250 مايكروغرام. مل⁻¹ ورجت المحاليل للمواد المتفاعلة وتركت لمدة 10 دقائق يتبعها اضافة 1.5 مل من الصبغة تركيزها 50 مايكروغرام. مل⁻¹ مع الرج وتركت المحاليل لمدة ٥ دقائق بعدها التخفيف بالماء المقطر إلى حد العلامة، يليها قياس الامتصاص عند الطول الموجي 507 نانومتر مقابل المحلول الصوري. ويوضح الشكل (5) و(6) المنحني القياسي للكارفيديلول والبروبرانولول بان الطريقة العمل المعتمدة تتبع حدود قانون بير ضمن المدى الخطي للتراكيز 0.5-24.5 و 0.5-24.0 مايكروغرام. مل⁻¹ للكارفيديلول

والبروبرانولول على التوالي وان هناك انحرافاً سلبياً بعد الحدود العليا التقديرية لقانون بير لامبرت،
وقيمة معامل الارتباط اكثر من (0.999) لكلا المركبين الدوائيين مما يدل على ان المنحنيين يمتلكان
الموصفات الخطية الممتازة .



شكل (5) المنحني القياسي للكافيديلول



شكل (6) المنحني القياسي لتقدير هيدروكلوريد البروبرانولول

جدول (9) القيم الأحصائية والمواصفات الخطية للكارفيديلول والبروبرانولول

Parameters	Value Drug	
	Carvedilol	Propranolol
Beer's law limits ($\mu\text{g/ml}$)	(0.5-24. 5)	(0.5-24.0)
Slop	0.0709	0.07
Intercept	0.0172	0.0776
Coefficient of determination (R^2)	0.9994	0.9995
Molar absorptivity ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	2.882×10^4	2.076×10^4
Sand ell's sensitivity ($\mu\text{g/cm}^2$)	0.0141104	0.0142857
Average recovery %	99.54	99.42
LOD ($\mu\text{g/ml}$)	0.0856775	0.0867791
LOQ ($\mu\text{g/ml}$)	0.2855916	0.2892636

الدقة والتوافقية

درست الدقة والتوافقية لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول بتطبيق طريقة العمل المذكورة انفاً من خلال حساب الانحراف القياسي النسبي %RSD، الخطا النسبي ونسبة والاسترجاع وتشير النتائج المستحصل عليها في الجدول (10) بدقة وتوافق جيدين للطريقة المقترحة للتركيز المختلفة (8 ، 10، 12) مايكروغرام. مل⁻¹ لتقدير لكل من الكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي.

جدول (10) الدقة والتوافقية

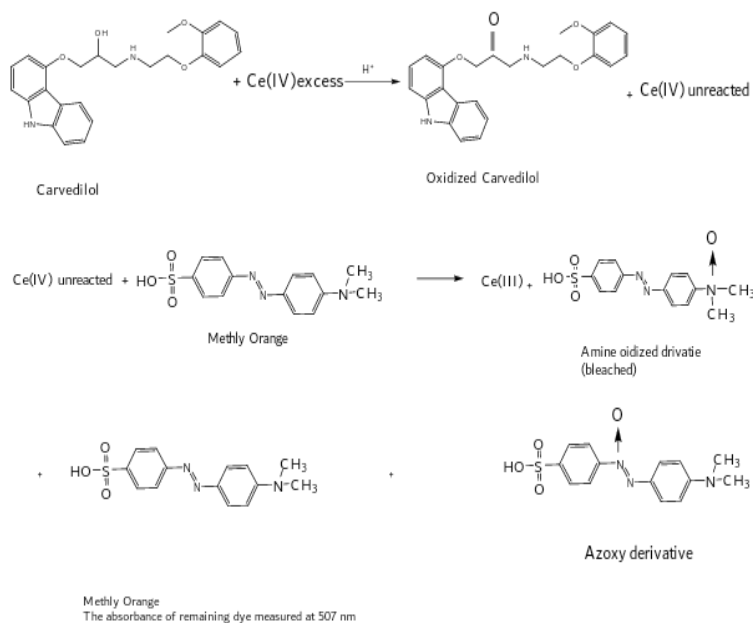
Drug	Amount of Drug	Recovery %*	Average	Relative error	RSD %*
------	----------------	-------------	---------	----------------	--------

	taken µg/ ml		Recovery %	RE%*	
Carvedilol	8	99.03	99.54	- 0.968	0.362
	10	99.39		- 0.606	0.279
	12	100.22		+ 0.221	0.206
Propranolol	8	99.33	99.42	- 0.663	0.206
	10	99.46		- 0.532	0.280
	12	99.47		- 0.523	0.166

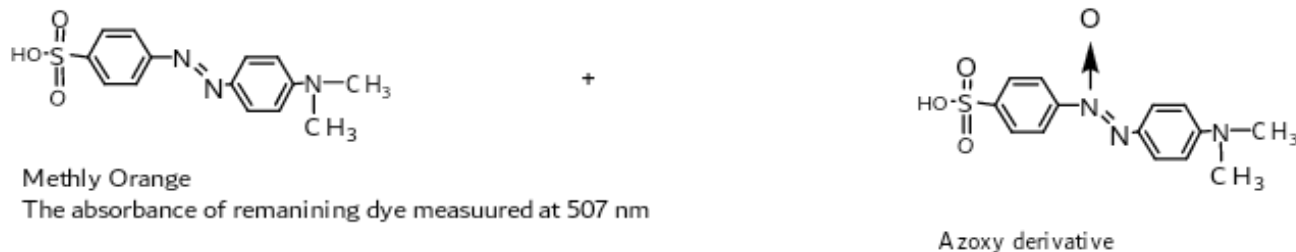
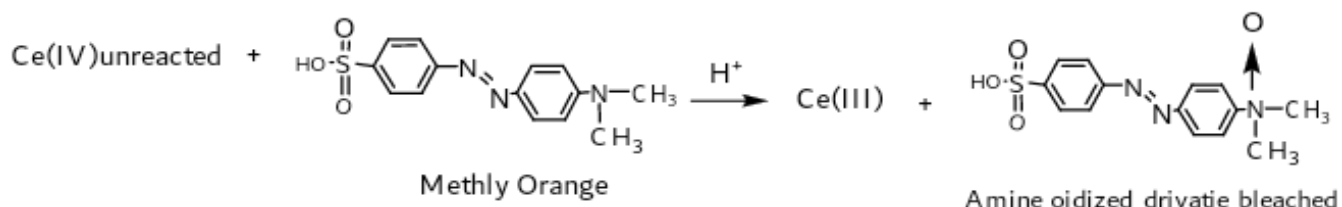
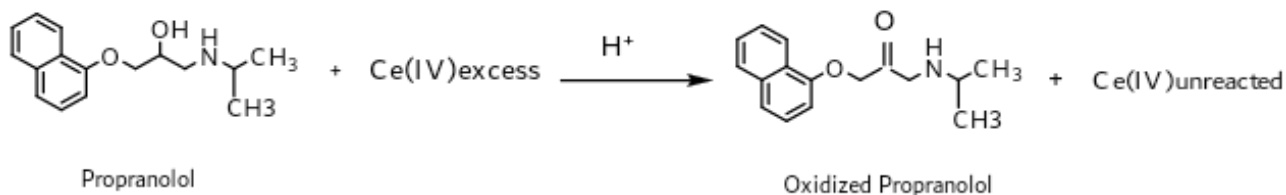
*Average of five determinations.

التفاعل الكيميائي المقترح (28-30)

● المعادلات الكيميائية المقترحة لتقدير الكارفيديلول



● المعادلات الكيميائية المقترحة لتقدير هيدروكلوريد البروبرانولول



تأثير المتداخلات

من اجل فحص امكانية التطبيق للطريقة المطورة وخلوها من تدخل بعض المضافات والمواد السواغ أجريت دراسة هذه المتداخلات وتأثيرها على الاسترجاعية لكل من الكارفيديلول والبروبرانولول اذ تم اضافتها بكميات متزايدة تصل إلى 1000 مايكروغرام. مل⁻¹ وانفراديا إلى مجموعتين من القنان الحجمية بسعة 10مل تحتوي على الكميات الثابتة وبصورة منفصلة بأستخدام الظروف المثلى لطريقة العمل ويشير الجدول (11) إلى الانتقائية وأمكانية تطبيق الطريقة المطورة على المستحضرات الدوائية ضمن نسبة الخطأ المسموحة بها . $\pm 5\%$

جدول (11) تأثير المتداخلات

Foreign Compound	Recovery% 10 µg / ml Carvedilol per µg Foreign Compound				Recovery % 10 µg / ml Propranolol per µg Foreign Compound add			
	100	250	500	1000	100	250	500	1000
Starch	98.12	97.40	96.68	96.39	99.3 3	99.0 7	98.5 4	98.01
Glucose	99.42	98.98	97.83	97.11	99.4 7	99.6 0	101. 85	102.11
Lactose	102.45	102.8 8	103.3 1	104.0 4	99.2 0	98.9 4	98.1 4	97.74
Sucrose	98.84	99.13	98.55	97.69	98.4 1	97. 35	96.6 6	96.29

تطبيق الطريقة المقترحة

اجري التطبيق على المستحضرات الصيدلانية لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول بشكل اقرص ذات المناشئ المختلفة بتحضير ثلاث تراكيز مختلفة (12،10،8) مايكروغرام. مل⁻¹ واتباع طريقة العمل. كما هو موضح لنتائج في الجدول (12) والتي تبين نجاح تطبيق الطريقة المطورة على الاشكال الدوائية لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول بدقة عالية ومتوافقة بصورة جيدة .

جدول (12) تطبيق الطريقة المقترحة على مستحضرات الصيدلانية

Pharmaceutical Preparations	µg Taken	µg Found	Recovery (%)	Relative error * RE% * (%)	Relative Standard deviation * (%)	Average Recovery (%)

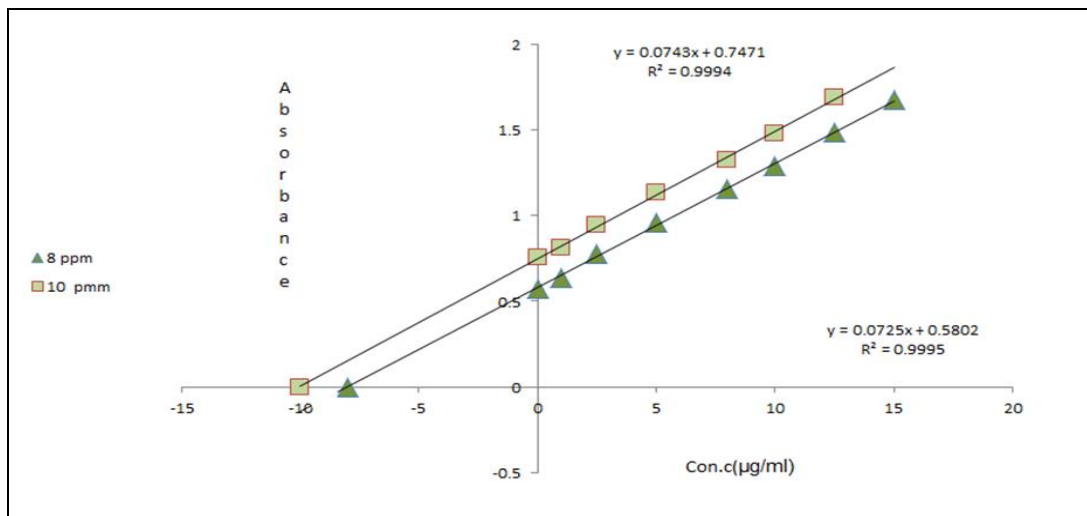
Carvidol tablet /25 mg carvedilol (pharma international Co. Amman - Jordan)	8	7.88 1	98.51	- 1.487	0.388	99.14
	10	9.61 6	96.16	- 3.84	0.226	
	12	12.3 38	102.81	+ 2.816	0.177	
Carvedilol Hexal tablet/12.5 mg Carvedilol (Salutas Phram GubH- Barleben)	8	7.86 7	98.33	- 1.662	0.709	98.71
	10	9.55 9	95.59	- 4.41	0.366	
	12	12.2 67	102.22	+ 2.225	0.239	
Indicardin tablet /40 mg Propranolol (العربية APM -Jordan)	8	7.84	98.0	2-	0.182	99.03
	10	9.70 5	97.05	- 2.95	0.172	
	12	12.2 48	102.06	+ 2.066	0.169	
Propranolol tablet/40 mg Propranolol (Actavis ,Barnstaple)	8	7.96 2	99.52	- 0.475	0.352	99.29
	10	9.61 7	96.17	- 3.828	0.256	
	12	12.2 62	102.18	+ 2.183	0.199	

* Average of five determinations.

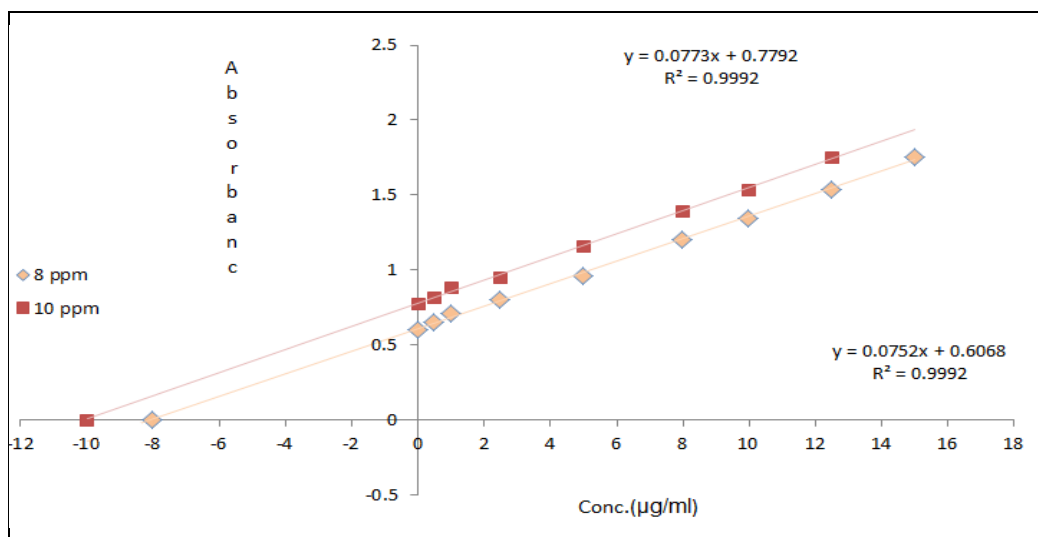
تقييم الطريقة المقترحة

طبقت طريقة الأضافة القياسية باستخدام الطريقة المطورة لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول لغرض اثبات كفاءة ونجاح الطريقة الحالية للتقدير وخلوها من تداخل المركبات للمواد السواغ التي تم اضافتها.

يمكن الاستدال من الشكل (7) والشكل (8) للكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي والبيانات المدونة في الجدول (13) على نجاح الاضافة القياسية ومتقنة بشكل جيد مع الطريقة المقترحة لتقدير المركبين الدوائيين ضمن المدى المقبول للخطأ $\pm 5\%$ مما يدل على انتقائية الطريقة المطورة وبشكل مرضٍ.



الشكل (7) منحنى الأضافة القياسية للكافيديلول في الأقراص الدوائية



الشكل (8) منحني الأضافة القياسية للبروبرانولول في الاقراص الصيدلانية

جدول (13) الأضافة القياسية لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول بالطريقة الغير مباشرة

Pharmaceutical Preparation	Amount Present $\mu\text{g/ml Drug}$	Amount Fount $\mu\text{g/ml Drug}$	Recovery* (%)
Carvedilol Hexal tablet /12.5 mg Carvedilol (Salutas Phram GubH – Barleben)	8	8.002	100.025
	10	10.055	100.55
Indicardin tablet /40 mg Propranolol (العربية APM -Jorden)	8	8.069	100.86
	10	10.080	100.8

* Average of five determination

مقارنة الطريقة الحالية طيفيا مع طريقة اخرى

تم إجراء مقارنة المتغيرات التحليلية لطريقة المقترحة بتفاعل الأكسدة وقصر الصبغة لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول مع طريقة طيفية اخرى غير مباشرة كما هو مبين في الجدول (14) اذ تشير النتائج إلى حساسية التقدير ولا تحتاج الطريقة المقترحة إلى عملية أستخلاص او فصل مسبق وخلوها من التداخلات.

جدول (14) مقارنة الطريقة المقترحة مع طريقة طيفية اخرى

Analytical parameters	Present method		Literature method	
	Carvedilol	Propranolol	Carvedilol ⁽³¹⁾	Propranolol ⁽³²⁾
Reagent	Methyl Orang (MO)	Methyl Orang (MO)	Iodine	Promethazine hydrochloride (PMH)
Type of reaction	Indirect method in H ₂ SO ₄ medium using MO	Indirect method in H ₂ SO ₄ medium using MO	charge transfer method using Iodine in acetonitrile	Indirect method in H ₂ SO ₄ medium using PMH
Temperature	R.T*	R.T	R.T	R.T
Correlation Coefficient(r)	0.9994	0.9995	0.9989	0.9985
λ max (nm)	507	507	363	515
Beer's law range (μg/ml)	0.5-24.5	0.5-24.0	2-7	0.5-12.5
Stability of the dye (min)	60	60	Least (2 hr.)	30
Molar absorptivity (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	2.88×10 ⁴	2.07×10 ⁴	24.733	1.36x10 ⁴
Color of the dye	Pink	Pink	Yellow	Red
Slop	0.0709	0.07	0.062	0.0491
Sandell's sensitivity (μg/cm ²)	0.0141043	0.0142857	—	0.0216606
Application or the method	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet

* R.T = Room Temperature

الاستنتاج

طورت طريقة تحليلية بسيطة ودقيقة لتقدير الكارفيديلول والبروبرانولول باستخدام تفاعل الأكسدة وقصر الصبغة، تضمنت أكسدة كل من الكارفيديلول والبروبرانولول بصورة منفصلة بزيادة محسوبة من أيون السيريوم الرباعي في وسط حامضي من حامض الكبريتيك تركيزه 5 مولاري، وتم تقدير الكمية غير المتفاعلة من أيون السيريوم الرباعي بإضافة صبغة المثل البرتقالي وأكسدة الصبغة بقصر لونها، لتكوين ناتج ملون لصبغة المتبقية الذي اظهر اعلى شدة أمتصاص عند الطول الموجي 507 نانوميتر، وتتبع الطريقة حدود التقدير الخطية لقانون بير (0.5 - 24.5) و(0.5 - 24.0) مايكروغرام. مل⁻¹ للكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي ، وان الطريقة المقترحة انتقائية وذات دقة وتوافقية جيدتين بمعدل نسبة الاسترجاع % 99.54 و% 42.99 بينما كانت قيمة الانحراف القياسي النسبي أقل من % 0.37 وبلغت قيمة الأمتصاصية المولارية 2.88×10^4 و 2.076×10^4 لتر.مول⁻¹. سم⁻¹.¹ وبلغت قيمة حدي الكشف وحد التقدير الكمي (0.0856775)، (0.2855916) و(0.0867791, 0.2892636) مايكروغرام. مل⁻¹ على التوالي. وتم تطبيق وبنجاح على المستحضرات الصيدلانية للكارفيديلول والبروبرانولول وتظهر النتائج المستحصلة الحساسية العالية ومتوافقة بصورة جيدة مع المحتوى الاصيل لمستحضرات الدوائية مختلفة المناشيء.

References

1. "British Pharmacopeia", CD-ROM, 2016.
2. P. Anderson, J. Knoben and W. Troutman, "Handbook of clinical drug data". New York, McGraw Hill, (2002).
3. Indian pharmacopoeial commission, Indian pharmacopoeia, Ministry of health and family welfare, Government of India Ghaziabad, (3), 1987-1988, 2010.



4. A. A. Abdel-monem and E.A. Bahgat, “Micro determination of carvedilol and aripirazole using haematoxylin dye in pure form and pharmaceutical formulation using spectrophotometry”, *IRJP*, 9(11), 2018.
5. V. Todkar, S. Gholve and O. Bhusnure, “Development, validation and stability study of uv spectrophotometric method for determination of carvedilol phosphate in bulk and pharmaceutical dosage forms”, *International Journal of chem.Tech. Research*, 10(9), 252-259, 2017.
6. V. Bechara, et al., “New analytical method sand Their validation for the estimation of carvedilol in bulk and marketed formulation”, (*IJPSR*), 6(2), PP 421-424, 2015.
7. A. D. MALI, “Simultaneous determination of carvedilol and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage form by first order derivatave uv. Spectrophotometry”, *Int J Pharm Pharm Sci.*, 7(9), 371-374, 2015.
8. A.Rahman, M.R.Haque, M.Z.Sultan, M.M.Rahmam and M.A.Rashid, “Enantiomeric determination of carvedilol by a newly developed and validated chiral HPLC method”, *J. Pharm. Sci.*, 18(1), 61-68, 2019.
9. M. F. El -Tohamy and A. Abdulraheem, “RP- HPLC-DAD method for simultaneous determination of carvedilol and pravastatin sodium in their binary mixture”, (*IJSR*), (), 7(1), 255-260, 2018.
10. W. Abdullah1, H. Jamil, J. Shariq and A. Siddiqui, “Method development and analytical method validation of carvedilol by high performance liquid chromatography”, (*IOSR-JPBS*), 11(6), 93-97, 2016.
11. M. K. L. Coelho et al., “Development and application of electrochemical sensor based on molecularly Imprinted polymer and carbon nanotubes for the determination of carvedilol, chemosensors, 4(22), 2016.



12. B. Yilmaz and S. Kaban, “Determination of carvedilol in pharmaceutical preparations by square wave and differential pulse voltammetry methods”, *Lat. Am. J. Pharm.*, 33 (4), 595-600, 2014.
13. A.K.Fadhila, M.J.Hassan, A.S.Rasheed, “A Comparative Review of Methods for Estimation of Some Antihypertensive Drugs in Pharmaceutical Production”, *Egypt. J. Chem.* Vol. 64(11), pp. 6301 - 6321 (2021) .
14. S. Eesam, J. S. Bhandaru, C. Naliganti, R. K.Bobbala and R. R. Akkinapally, “Solubility enhancement of carvedilol using drug–drug cocrystallization with hydrochlorothiazide” *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* (2020) 6(77),2020.
15. I. S. Mohammed, M. K. Ibrahim, A.F.AL - Niaimi, “A simple and sensitive colorimetric method for the determination of propranolol hydrochloride in pure and pharmaceutical preparation via oxidative coupling organic reaction”, *J. Pharm. Sci. & Res.*, 10(12), 2018.
16. S. M Derayea, M. A Omar, M. A.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.*, 14(1), 258–266, 2016.
17. A.M. El-Didamony, S. M. Hafeez and A. A. Saad, “Application of bromocresol green and bromothymol blue for the extractive spectrophotometric determination of anti-hypertensive drugs”, *J. of Applied Pharmaceutical Scie.*, 5 (07), 122-129, 2015.
18. Q.F. Dahham, E. D. Ahmed, “Spectrophotometric determination of Diazepam and Propranolol hydrochloride in pharmaceutical by dual wavelengths method”, *Samarra J. Pure Appl. Sci.*, 2 (2), pp. 11-18, 2020.
19. E. N. Vaikosen, J. Bioghele, R. C. Worlu, B. U. Ebeshi, “Spectroscopic Determination of Two Beta-Blockers – Atenolol and



- Propranolol by Oxidative Derivatization Using Potassium Permanganate in Alkaline Medium”, *Reviews in Analytical Chemistry*, , 39, pp.56–64,2020.
20. X. Tang, et al., “Development and validation of HPLC methods for the determination of propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide related substances in combination tablets”, *Int J Drug Dev and Res*, 9, 24-29, 2017.
 21. B. N. Patel, A. K. Doshi and C, N. Patel, “RP-HPLC method for simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and flunarizine dihydrochloride in their combined dosage formulation”, 3(4), 274-278, 2012.
 22. K. A. Al Sagar, and M. R. Smyth, “Multi-Dimensional column chromatographic method with uv detection, for the determination of propranolol at therapeutic levels in human plasma”, *Pharmaceutica Analytic Acta.*, 3, 2012.
 23. S. Z. Mohammadi, S. Tajik² and H. Beitollahi, “Electrochemical determination of propranolol by using modified screen-printed electrodes”, *IJ CT*, 27, 73-78, 2020.
 24. S. Sepehrikiya, Z. Sepehri, D. Arefi and A. Shams, “Spectrophotometric and conductometric determination of Propranolol as Mg (II), Pb (II), Fe (II), Mn (II) and Ni (II)-dithiocarbamate complexes” , *ACAIJ*, 16(6), 251-257, 2016.
 25. M. M. Amin, S. M.El-Adl, S.A.Abedl-Azizl and S.M. Mostafa. “Bromometric estimation of gliclazide and glibenclamide in bulk and in tablet formulation”, *Zagazig J. Pharm. Sci. Dec.*, 24(2), 2015.
 26. S.Niranjani et al., “Simple and selective titrimetric and spectrophotometric methods for the determination of loratadine using bromate-bromide, Methyl orange and methylene blue”, *IJPQA*, 9(2), 2018.



27. B. Rajitha, S. Rao and T. V. Kumar, “Spectrophotometric determination of drugs and pharmaceuticals using cerium (IV) as oxidant and amaranth dye as analytical reagent”, IOSR-JAC, 8(5), 15-23, 2015.
28. N.H. Al- Rashidee, “The Use of oxidation and oxidative coupling reactions for the spectrophotometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical formulations”, M.Sc. Thesis, College of Education, Mosul University, 2011.
29. K. basavaiah, U. Chadrashekar and H.P.rameea, “Cerimetric determination of propranolol in bulk drug form and in tablets”, Turk J Chem., 27, 591 – 599, 2003.
30. A. Onal, “Spectrophotometric and determination of some dungs Dosage Forms via dervatization with 7- C - 4- nitro benzofurazon”, Quim.Nova, 34(4), 2011.
31. 31.0M. A. AL – Da, Amy, “Spectrophotometric determination of propranolol hydrochloric in pharmaceutical preparations”, Ker. Of Pharmaceutical Scie. , (3), 107-116, 2012.
32. M. A. AL – Da, Amy, “Spectrophotometric determination of propranolol hydrochloric in pharmaceutical preparations”, Ker. Of Pharmaceutical Scie. , (2012), (3), 107-116.