تطوير طريقة مشتقة طرح الاطيف لتقدير بعض الادوية المضادة للاحتقان بشكل آني

مؤمن فريد حمد السامرائي^{1*}، عماد طارق حنون¹، علي ابراهيم خليل²

1- قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء (believerpc@uosamarra.edu.iq)

2- قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تكريت

البحث مسجل من رسالة دكتوراه الباحث الاول

معلومات البحث:	الخلاصة:
تاريخ الاستلام: 2021/06/10 تاريخ القبول: 2021/07/20	تم تقدير مزيج من عقاقير الكلورفينيرامين ماليت [CPM] والباراسيتامول [Para] وهيدروكلوريد الفينيل فرين [PPH] بصورة آنية باستعمال طريقة مطورة من دون الحاجة الى فصل مسبق للعقاقير وفي نفس المستحضر الصيدلاني، وهكذا تكون الطريقة بسيطة وسريعة ودقيقة. ان الطريقة المقترحة تعتمد على مشتقة طرح الأطياف، وذلك بطرح طيفي امتصاص عقارين متداخلين من طيف امتصاص مزيج لثلاث عقاقير وناتج العملية هو طيف امتصاص العقار الثالث المراد تقديره ومن ثم يتم اشتقاق هذا الطيف باستعمال نمطي المشتقة الأولى والثانية، وتعاد هذه العملية عند تقدير كل عقار. وقد اظهرت النتائج ان مدى الخطية كان [0.1-15] و [0.1-40] و [0.5-50] مكغم.مل-1، بينما تراوحت قيمة %RSD (0.068- 5.508) و [0.143 - 1.649] و [0.144 - 3.744]، وقيم %R.E [-3.542 - - 0.049] و [0.049 - 0.004] و [0.958 - 2.250] و [1.771 - 2.250]، للعقاقير [CPM] و [Para] و [PPH] على التوالي. تم تطبيق الطريقة المقترحة وكانت ناجحة في تقدير العقاقير في بعض المستحضرات الدوائية.
الكلمات المفتاحية:	
مشتقة طرح الاطيف، ادوية مضادة للاحتقان، الكلورفينيرامين ماليت، الباراسيتامول، الفينيل فرين.	

المقدمة:

يعد عقار الكلورفينيرامين ماليت [CPM] أحد الادوية التي لا تستلزم وصفة طبية، وهو الجيل الاول من مضادات الهيستامين [AH1] التي تخفف معظم الاعراض المرتبطة بالتهاب الانف التحسسي او حمى القش، ويعمل كمهدئ خفيف مضاد للكلولين [1]. الاسم العلمي حسب نظام IUPAC ((Z)-but-2-enedioic acid;3-(4-chlorophenyl) -N, N-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropan-1-amine) ويعد عقار الباراسيتامول من الادوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، ذا خصائص مسكنة وخافضة للحرارة يستخدمه البشر على نطاق واسع لتقليل الحمى والالام، ويعد من الادوية الأكثر استخداماً والمتاح بدون وصفة طبية في جميع انحاء العالم، ويبلغ انتاجه اكثر من 100000 طن سنوياً [3,2]، ويسمى علمياً (-)-4-hydroxy[1,2,3,4,5,6-N-(4-hydroxy[1,2,3,4,5,6-13C6] cyclohexa-1,3,5-trien-1-yl] acetamide اما عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين فهو من المنبهات الأدرينالية المستخدم بشكل اساس مزيلا للاحتقان ولتوسيع حدقة العين ولزيادة ضغط الدم، ويتم تسويق الفينيل فرين كبديل للسودوافيدين (دواء مضاد للاحتقان)، ومن الجدير بالذكر ان الفينيل فرين قد يسبب انخفاض في ضربات القلب^[4]، ويسمى نظامياً (-)-3- (1- R) (1-hydroxy-2-(methylamino) ethyl] phenol; hydrochloride) والشكل 1 يبين التركيب الكيميائي للعقاقير قيد الدراسة.

الشكل (1): التركيب الكيميائي لعقار (a) الكلورفينيرامين ماليت، (b) الباراسيتامول، (c) هيدروكلوريد الفينيل فرين.

ولأهمية هذه العقاقير من الناحية الطبية وكثرة استخدامها تم تقديرها بطرائق تحليلية مختلفة، فقد تم استخدام طريقة كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء لتقدير هذه العقاقير [10-5] والطرائق الطيفية [16-11] والطرائق الكهربائية [22-17].

ان الهدف من البحث الحالي هو تطوير طريقة جديدة لتقدير هذه العقاقير في مزيج من مستحضرات صيدلانية بشكل آني وبصورة سهلة وسريعة ودقيقة باستعمال طريقة مشتقة طرح الاطيفاف دون الحاجة الى الفصل المسبق.

المواد وطرائق العمل الاجهزة

- جهاز UV-Visible نوع Shimadzu 1600 ثنائي الحزمة، وخلايا قياس نوع كوارتز عرضها 1 سم لكل القياسات.
 - ميزان حساس من نوع Sartorius BL 210 S الماني الصنع.
 - حمام الموجات فوق الصوتية من طراز KARL KOLB (تردد 40 كيلو هرتز) موديل (D-6072 Germany).
- تم تسجيل اطيفاف المركبات المدروسة عند عرض حزمة مقداره 0.1 نانومتر وسرعة مسح 1.0 نانومتر/ثانية لمدى يتراوح بين 190-380 نانومتر. ورسمت نتائج بيانات الامتصاص، وتم التعامل معها للحصول على المشتقة الاولى والثانية باستعمال برنامج UVProbe.

المواد الكيميائية والمحاليل

ان المواد التي حضرت منها المحاليل القياسية التي استعملت في العمل تم تجهيزها من قبل الشركة العامة لصناعة الأدوية (SDI)، سامراء-العراق.

المحاليل القياسية

حضر 1000 مكغم. مل⁻¹ من اذابة 0.1 غم من CPM و Para و PPH كلا على حده في كمية من الماء المقطر ثم اكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مل.

محاليل المستحضرات الصيدلانية

في هذه الخطوة تم تحضير محلول ذو تركيز (25 و 0.5 و 0.2 مكغم/مل من كل من Para و PPH و CPM على التوالي) من كل مستحضر صيدلاني (أقراص) تم العمل عليه، وذلك بعد اخذ معدل وزن قرص ثم اذابتها بالماء المقطر مستخدما قنينة حجمية مناسبة، اما المستحضر الصيدلاني (شراب) فمنه حضر محلول ذو تركيز (25 و 1 و 0.2 مكغم/مل من كل من Para و PPH و CPM على التوالي)، الجدول 1 يبين المستحضرات الصيدلانية التي استخدمت:

جدول (1): المستحضرات الصيدلانية المستخدمة.

Pharmaceutical preparation	Content	Company
Dolo-cold/ Tablets	500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM	MICRO LABS (India)
STOP IT/ Tablets	500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM	Hightech Healthcare (India)
HICOLD/ Tablets	500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM	BRAUN (India)
V- COLD/ Syrup	125mg Para, 5mg PPH & 1mg CPM	Vassil (India)

- للتخلص من الشوائب استخدمت ورقة ترشيح Whatman رقم 40، حتى تصبح المحاليل المجهزة والمستخدمة رائقة وقابلة للقياس.

بناء منحنيات المعايرة

نقلت كميات مختلفة [1.0-500 ميكروغرام] من المحاليل القياسية لكل عقار على حدة الى سلسلة من قناني حجمية سعة 10 مل، واكمل الحجم بالماء المقطر. سجلت اطياف المحاليل المحضرة مقابل المحلول الصوري، ومن ثم بنيت منحنيات المعايرة لكل عقار عند الاطوال الموجية [195.3 و 244 و 215 نانومتر] للعقاقير الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين على التوالي.

طريقة تقدير عقار الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين آتيا

نقلت كميات مختلفة من المحلول القياسي لعقار الكلورفينيرامين ماليت تحوي [1.0-150] مكغم او من عقار الباراسيتامول تحوي [0.1-400] مكغم، او من عقار الفينيل فرين تحوي [5.0-500 مكغم] الى سلسلة من قناني حجمية سعة 10 مل تحوي كميات متغايرة [1.0-150] مكغم من عقار الكلورفينيرامين ماليت او كميات متغايرة [1.0-4] مكغم من عقار الباراسيتامول، او كميات متغايرة [5.0-500] مكغم من عقار الفينيل فرين هيدروكلوريد) واكمل الحجم بالماء المقطر. سجلت اطياف المحاليل المحضرة مقابل المحلول الصوري، ثم اجريت العملية المطلوبة طرح الاطياف على الاطياف المسجلة للحصول على المشتقة الاولى والمشتقة الثانية لكل طيف منها.

في هذه الطريقة تم العمل على اربعة مراحل، الاولى تضمنت طرح طيف امتصاص العقارين المتداخلين من طيف مزيج العقاقير والحصول على طيف امتصاص العقار المطلوب تقديره وكما في المعادلة الآتية:

$$\text{Abs.spc1} = \text{Abs.spc.mix} - [\text{Abs.spc2 and Abs.spc3}].$$

اما المرحلة الثانية فيكون احد الاطياف المتداخلة هو المطلوب تقديره والطياف الاخران هما المتداخلان وكما في المعادلة الآتية:

$$\text{Abs.spc2} = \text{Abs.spc.mix} - [\text{Abs.spc1 and Abs.spc3}].$$

والمرحلة الثالثة يكون الطيف الثالث هو المطلوب تقديره والطيف الأول والثاني متداخلان يتم طرحهما من طيف المزيج وكما يأتي:

$$\text{Abs.spc3} = \text{Abs.spc.mix} - [\text{Abs.spc1 and Abs.spc2}].$$

واما المرحلة الرابعة والاخيرة هي اجراء عملية الاشتقاق لكل الاطياف الناتجة من عملية الطرح وكل عقار على حدة ومن ثم اجراء الحسابات المطلوبة [23].

اذان:

Abs.spc1: طيف امتصاص عقار الكلورفينيرامين ماليت

Abs.spc2: طيف امتصاص عقار الباراسيتامول

Abs.spc3: طيف امتصاص عقار الفينيل فرين هيدروكلوريد

Abs.spc.mix: [Abs.spc1 + Abs.spc2 + Abs.spc3] طيف الامتصاص الناتج من مزج العقاقير

النتائج والمناقشة

تعد طريقة طيف المشتقة اداة مفيدة في تحسين بعض الخواص الطيفية لطيف [UV/VI] وكما تشير التسمية تتضمن تقنية المشتقة الاولى للطيف علاقة بين معدل تغير طيف الامتصاص كدالة للتغير الحاصل في الطول الموجي وهذا ينتج منه رسما بيانيا يحوي اكثر من قمة maxima و اكثر من تقعر minima وقد يتقاطع منحنى الطيف مع المحور السيني محور الطول الموجي وتكون عند ذاك قيمة الاحداثي الصادي له قيمة المشتقة مساوية لصفر. ومن كل ذلك يمكن استعمال هذه التقنية للتمييز بين القمم والتقعرات بسهولة وهذا يعني زيادة في انتقائية الطريقة، ولأطياف المشتقة الاولى استعمالات متعددة ولكن بشكل عام يكون من الصعب تفسيرها بدقة.

ومن ناحية اخرى، فعند تسجيل طيف المشتقة الثانية وذلك باشتقاق طيف الامتصاص لمرتين، فان الطيف الناتج سوف يبدو كمقلوب لطيف المشتقة الاولى وتزداد فيه حدة القمم الحادة وتنسطح او تضمحل الحزم العريضة وامتصاصات الخلفية فيه background اكثر فاكثرا مما يمكن استعمال هذه التقنية أداة لتعزيز القمم والتخلص من امتصاصات الخلفية. ومن الجدير بالذكر ان طيف المشتقة بشكل عام يشبه في خواص نظيره الطيف الاعتيادي من ناحية المعلومات الكمية التي يمكن استنباطها منه. فعند اختيار نقاط على مناطق معينة في اطياف المشتقة لمحاليل ذات تراكيز مختلفة وتسجيل قيم احداثياتها الصادية قيم المشتقة ورسم هذه القيم المسجلة مقابل التركيز الذي تمثله كل نقطة يمكن الحصول على علاقة خطية ولهذا يمكن استعمال اطياف المشتقة بديلا عن الاطياف الاصلية للحصول على علاقات كمية [24].

وتتم عملية الاشتقاق بعد تهيئة الاطياف من خلال فك مسبق اولي للتداخل الحاصل بين العقاقير باستعمال طريقة طرح الاطياف وتكون هذه العملية أولية، يطرح طيف العقار او العقارين الذي يعد متداخلا من طيف المزيج الذي يحوي جميع العقاقير ومن ضمنها العقار المراد تقديره [25].

أطياف الامتصاص

سجلت اطياف الامتصاص للكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين ومزيجهم مقابل المحلول الصوري ويبين الشكل [2] طيف امتصاص عقار الكلورفينيرامين ماليت الذي يظهر قمتين عند الطولين الموجيين [195.3 و 262 نانومتر وكذلك طيف امتصاص الباراسيتامول الذي يظهر قمتين ايضا عند الطولين الموجيين 194.8 و 244 نانومتر وطيف امتصاص عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين يظهر ثلاث قمم عند الاطوال الموجية [193.8 و 215 و 273.7 نانومتر. فضلا عن ذلك يبين ايضا طيف الامتصاص المسجل لمحلول يحوي على مزيج العقاقير

الشكل 2: اطياف الامتصاص للعقاقير [5 مايكروغرام/مل] كلا على حده ولمزيج لهما.

بناء منحنى معايرة لكل عقار

تم بناء منحنى معايرة لكل عقار على حده عند الاطوال الموجية المشار اليها في الفقرة بناء منحنيات المعايرة ووجد ان الخطية كانت [0.1-15] مايكروغرام/مل لعقار الكلورفينيرامين ماليت و [0.1-40] مايكروغرام/مل للباراسيتامول و [-0.5] مايكروغرام/مل لهيدروكلوريد الفينيل فرين والشكل [3] يبين منحنى المعايرة للعقاقير المذكورة أعلاه.

الشكل 2: منحنيات المعايرة لكل عقار على حده الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين.

نمطي المشتقة الاولى والثانية

تظهر اطياف الامتصاص للكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول والفينيل فرين تداخلا كبيرا ولذلك يتعذر التقدير الآني على الطيف الأصلي ذي المرتبة الصفريّة او باستعمال طريقة تقريب مماس خط القاعدة tangential base line approximation [26] ومن ناحية اخرى تعد تقنية مشتقة الطيف من الطرائق ذات الاهمية الخاصة التي يمكن استعمالها في مجال تقدير تركيز مكون معين في امزجة من هذا النوع التي تكون فيه تداخل طيفي كبير بين المكونات ولذلك أعتمد على تقنية طرح الاطياف بوصفها اول خطوة لفك التداخل الحاصل بين العقاقير الثلاثة ومطيافية المشتقة خطوة ثانية لفك التداخل بين العقار المطلوب تقديره وباقي المضافات الدوائية، ومن خلال البحث في امكانية الاستفادة من نمطي المشتقة الاولى والثانية وقد بينت النتائج امكانية استعمال هاتين الطريقتين بنجاح عند تطبيقهما عند الظروف الفضليات.

ولغرض اختبار مرتبة المشتقة سجلت المشتقة الاولى والثانية والثالثة والرابعة لأطياف العقاقير وقد اظهرت الدراسة ان اطياف المشتقة الاولى والثانية كانت بسيطة يسهل التعامل معها واعطت نتائج عالية الدقة وبحدود كشف مقبولة.

طريقة طرح الاطيفاف [23]

تم في هذه الطريقة طرح طيفا العقارين ذوي التركيزين المعينين اللذين يعدان متداخلين من طيف المزيج للعقاقير الثلاثة معلومة التركيز والطيف الناتج من عملية طرح هو طيف العقار الثالث والذي يراد تقديره ومن ثم يتم اجراء الاشتقاق لهذا الطيف الناتج، فعند تقدير عقار الكلورفينيرامين مالميت في المزيج تم طرح تركيز عقاري الباراسيتامول والفينيل فرين اللذين يعدان متداخلين في المزيج، ووجد من خلال العمل ان أفضل التراكيز التي ممكن ان تطرح من المزيج لعقاري الباراسيتامول والفينيل فرين والتي من خلال هذه العملية يمكن أن نحصل على افضل النتائج لعقار الكلورفينيرامين مالميت وتكون مطاوعة لقانون بير ضمن التراكيز [1-35] مكغم.مل⁻¹ لكلا العقارين الباراسيتامول والفينيل فرين، والشكل [4] يبين طيف امتصاص عقار الكلورفينيرامين مالميت الناتج من عملية طرح وبمديات خطية بلغت ما بين [0.1-15] مكغم.مل⁻¹ وباستعمال المشتقة الأولى والثانية تم اشتقاق الاطيف لهذه التراكيز والشكلان [5 و 6] يبينان طيف المشتقة الأولى والثانية للعقار على التوالي، وبلاستفادة من ارتفاع القمة عن خط القاعدة وقمة الى قمة والمساحة تحت القمة تم تقدير العقار. وبفس الطريقة تم تقدير عقار الباراسيتامول اذ عد عقاري الكلورفينيرامين مالميت والفينيل فرين متداخلين، وكانت افضل التراكيز التي ممكن ان تطرح من المزيج لعقاري الكلورفينيرامين مالميت والفينيل فرين التي تعطي افضل النتائج لعقار الباراسيتامول هي ما بين [0.5-15] مكغم.مل⁻¹ لعقار الكلورفينيرامين و [1-35] مكغم.مل⁻¹ لعقار الفينيل فرين، والشكل [7] يبين طيف امتصاص عقار الباراسيتامول الناتج من عملية طرح وببين الشكلان [8 و 9] طيف المشتقة الأولى والثانية للعقار على التوالي، وتراوحت الخطية للباراسيتامول بين [0.1-40] مكغم.مل⁻¹، وبلاعتما على ارتفاع القمة عن خط القاعدة وقمة الى قمة والمساحة تحت القمة وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر تم تقدير العقار. وتم اتباع نفس الخطوات أعلاه لتقدير عقار الفينيل فرين هيدروكلوريد، اذ تم اعتبار عقاري الكلورفينيرامين مالميت والباراسيتامول هما المتداخلان، وكانت افضل التراكيز التي ممكن ان تطرح من المزيج لعقاري الكلورفينيرامين مالميت والباراسيتامول التي تعطي افضل النتائج لعقار الفينيل فرين هي ما بين [0.5-15] مكغم.مل⁻¹ لعقار الكلورفينيرامين و [1-30] مكغم.مل⁻¹ لعقار الباراسيتامول، والشكل [10] يبين طيف امتصاص عقار الفينيل فرين الناتج من عملية طرح وببين الشكلان [11 و 12] طيف المشتقة الأولى والثانية للعقار على التوالي، بلغت خطية الفينيل فرين بين [0.5-50] مكغم.مل⁻¹، وباستعمال ارتفاع القمة عن خط القاعدة والمساحة تحت الحزمة وقمة الى قمة وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر تم تقدير العقار.

الشكل (5): طيف المشتقة الأولى لأطياف عقار الكلورفينيرامين ماليت (0.1-15 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

الشكل (4): أطراف الامتصاص لعقار الكلورفينيرامين ماليت (0.1-15 مكغم/مل) الناتجة من طرح طيفا امتصاص العقارين الباراسيتامول والفينيل فرين بتركيز (5 مكغم/مل) كمداخلين من طيف مزيج العقاقير الثلاث.

الشكل (7): أطيف الامتصاص لعقار الباراسيتامول (0.1-40 مكغم/مل) الناتجة من طرح طيفا امتصاص العقارين الكلورفينيرامين مالميت والفينيل فرين بتركيز (7 مكغم/مل) كمتمداخلان من طيف مزيج العقاقير الثلاث.

الشكل (6): طيف المشتقة الثانية لأطيف عقار الكلورفينيرامين مالميت (15-0.1 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

الشكل (9): طيف المشتقة الثانية لأطيف عقار الباراسيتامول (0.1-40 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

الشكل (8): طيف المشتقة الأولى لأطيف عقار الباراسيتامول (0.1-40 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

الشكل (11): طيف المشتقة الأولى لأطيف عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين (50-0.5 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

الشكل (10): أطيف الامتصاص لعقار هيدروكلوريد الفينيل فرين (50-0.5 مكغم/مل) الناتجة من طرح طيفا امتصاص العقارين الكلورفينيرامين مالميت والباراسيتامول بتركيز (3 مكغم/مل) بوصفهما متداخلين من طيف مزيج العقاقير الثلاث.

الشكل (12): طيف المشتقة الثانية لأطياف عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين (50-0.5 مكغم/مل) الناتجة من عملية الطرح.

منحنيات المعايرة لعقار الكلورفينيرامين ماليت

تم القياس بأسلوب قياس ارتفاع قمة بالنسبة لخط القاعدة peak-baseline والمساحة تحت الحزمة area under peak فضلا عن قياس القمة الى قمة peak to peak لتقدير عقار الكلورفينيرامين ماليت في نماذج عند وجوده في مزيج مع عقاري الباراسيتامول والفينيل فرين هيدروكلوريد. فقد اظهرت النتائج أنه عند طرح الاطياف المتداخلة اطياف العقاقير الموجودة مع العقار المطلوب تقديره واجراء عملية الاشتقاق للطيف الناتج فان قيمة ارتفاع القمة المقاسة عند الطول الموجي [219 و 227.7 و 273.9 نانومتر] والمساحة تحت الحزمة للمدى [264-284 نانومتر] تتناسب مع تركيز عقار الكلورفينيرامين ماليت، لذا تم رسم منحنيات المعايرة لعقار الكلورفينيرامين ماليت بعد التخلص من أطياف العقاقير المتداخلة الباراسيتامول والفينيل فرين هيدروكلوريد عند المواقع المشار إليها.

وباستعمال الطريقة عنها اظهر الفحص الدقيق لأطياف المشتقة الثانية للأطياف المطروحة من مزائج الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول والفينيل فرين هيدروكلوريد امكانية الاستقادة من قياس ارتفاع القمة نسبة الى خط القاعدة عند الاطوال الموجية [211.6 و 224 و 240.4 و 262.1 و 281.9 نانومتر] وقياس ارتفاع قمة الى قمة peak-to-peak عند الاطوال الموجية [211.6 و 224 و 240.4 و 262.1 و 281.9 و 290-276 نانومتر]. الجدول 2 يبين النتائج التي تم الحصول عليها لتحليل عقار الكلورفينيرامين ماليت.

الجدول (2): نتائج تحليل عقار الكلورفينيرامين ماليت باستعمال نمطي المشتقتين الاولى والثانية.

Order of derivative	Mode of calculation	$\lambda(\text{nm})$	Regression equation	R^2	Slope
First	Peak to base line	219	$y = -0.0021x - 0.0019$	0.9991	0.0021
	Peak to base line	227.7	$y = -0.0022x - 0.0018$	0.9996	0.0022
	Peak to base line	273.9	$y = -0.0005x - 0.0008$	0.9994	0.0005
	Peak area	264 -284	$y = -0.0368x - 0.0073$	0.9999	0.0368
Second	Peak to base line	211.6	$y = 0.0025x + 0.0015$	0.9987	0.0025
	Peak to base line	224	$y = -0.0026x - 0.0017$	0.9993	0.0026
	Peak to base line	240.4	$y = 0.037x + 0.0046$	0.9998	0.0370
	Peak to base line	262.1	$y = -0.0024x + 0.0007$	0.9946	0.0024
	Peak to base line	281.9	$y = -0.0005x - 0.0007$	0.9985	0.0005
	Peak to peak	211.6 & 224	$y = 0.0051x + 0.0032$	0.9993	0.0051
	Peak to peak	224 & 240.4	$y = 0.0344x + 0.0037$	0.9998	0.0344
	Peak to peak	240.4 & 262.1	$y = -0.0394x - 0.0038$	0.9998	0.0394
	Peak to peak	262.1 & 281.9	$y = -0.003x + 0.0014$	0.9944	0.0030
	Peak area	208 -216	$y = 0.0026x + 0.0046$	0.9985	0.0026
	Peak area	220 -228	$y = -0.0026x - 0.0006$	0.9983	0.0026

Peak area	232 -250	$y = 0.0026x + 7E-05$	0.9981	0.0026
Peak area	255 -270	$y = -0.0031x - 0.0012$	0.9990	0.0031
Peak area	276 -290	$y = 0.0004x + 6E-05$	0.9977	0.0004

منحنيات المعايرة لعقار الباراسيتامول

تم بناء منحنيات معايرة لتقدير عقار الباراسيتامول بالاعتماد على نمطي المشتقة الاولى والثانية تحت الظروف الفضلى لتشغيل المطياف وفي مجالات مختارة من الاطوال الموجية وبنفس الاسلوب الذي تم اتباعه لتقدير عقار الكلورفينيرامين مالميت اي باستعمال قياسات ارتفاع قمة عن خط القاعدة وارتفاع قمة الى قمة وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر فضلا عن المساحة تحت الحزمة. وقد اظهرت نتائج القياسات التي اجريت بالاعتماد على هذه الاطياف أنه عند طرح الاطياف المتداخلة اطياف العقاقير الموجودة مع العقار المطلوب تقديره واجراء عملية الاشتقاق للطيف الناتج فان قيمة ارتفاع القمة المقاسة عند الطول الموجي [210 و 230 و 260 نانومتر] وقياس ارتفاع قمة الى قمة عند الطول الموجي [210 و 230 نانومتر] والمساحة تحت الحزمة للمدى [226-238 نانومتر] تتناسب مع تركيز عقار الباراسيتامول، فرسمت منحنيات المعايرة لعقار الباراسيتامول بعد طرح اطياف العقاقير المتداخلة [الكلورفينيرامين مالميت والفينيل فرين هيدروكلوريد] عند المواقع التي تم اختيارها.

وبالطريقة نفسها تم الاستفادة من اطياف المشتقة الثانية للأطياف الناتجة من عملية الطرح وتم استعمال قياس ارتفاع قمة نسبة الى خط القاعدة عند الاطوال الموجية [219.6 و 245.9 و 269.6 نانومتر] وقياس ارتفاع قمة الى قمة peak-to-peak عند الطولين الموجيين [245.9 و 269.6 نانومتر] وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر عند الطول الموجي [230 نانومتر] فضلا عن المساحة تحت الحزمة عند الطوال الموجي [234-255 نانومتر]. الجدول 3 يلخص النتائج التي تم الحصول عليها لتحليل عقار الباراسيتامول.

الجدول (3): نتائج تحليل عقار الباراسيتامول باستعمال نمطي المشتقتين الاولى والثانية.

Order of derivative	Mode of calculation	$\lambda(\text{nm})$	Regression equation	R^2	Slop
First	Peak to base line	210	$y = -0.0016x - 0.0032$	0.9985	0.0016
	Peak to base line	230	$y = 0.0019x + 0.0036$	0.9979	0.0019
	Peak to base line	260	$y = -0.0018x + 0.0002$	0.9990	0.0018
	Peak to peak	210 & 230	$y = -0.0035x - 0.006$	0.9997	0.0035
	Peak area	226 -238	$y = 0.0035x + 0.001$	0.9998	0.0035
Second	Peak to base line	219.6	$y = 0.0011x + 0.0024$	0.999	0.0011
	Peak to base line	245.9	$y = -0.0036x - 0.0061$	0.9972	0.0036
	Peak to base line	269.6	$y = 0.0273x - 0.0218$	0.9896	0.0273
	Peak to peak	245.9 & 269.6	$y = 0.0239x - 0.0031$	0.9989	0.0239
	Zero cross	230	$y = 0.0037x + 0.006$	0.9991	0.0037
	Peak area	234 -255	$y = -0.0013x - 0.0048$	0.9993	0.0013

منحنيات المعايرة لعقار هيدروكلوريد الفينيل فرين.

بالاعتماد على نمطي المشتقتين الاولى والثانية واستخدام الظروف الفضلى لتشغيل المطياف وفي مجالات مختارة من الاطوال الموجية وبنفس الاسلوب الذي تم اتباعه لتقدير عقار الكلورفينيرامين مالميت والباراسيتامول اي باستعمال قياسات ارتفاع قمة عن خط القاعدة وارتفاع قمة الى قمة وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر فضلا عن المساحة تحت الحزمة تم رسم منحنيات المعايرة لعقار الفينيل فرين. وقد بينت نتائج القياسات التي جرت بالاعتماد على هذه الاطياف أنه عند طرح الاطياف المتداخلة اطياف العقاقير الموجودة مع العقار المطلوب تقديره واجراء عملية الاشتقاق للطيف الناتج فان قيمة ارتفاع القمة المقاسة عند الطول الموجي [226 و 260 و 285 نانومتر] وقياس ارتفاع قمة الى قمة عند الطول الموجي [260 و 285 نانومتر] والمساحة تحت الحزمة للمدى [250-268 نانومتر] تتناسب مع تركيز عقار الفينيل فرين، وعليه بنيت منحنيات المعايرة لعقار الفينيل فرين بعد التخلص من اطياف العقاقير المتداخلة [الكلورفينيرامين مالميت والباراسيتامول] في المواقع المشار اليها.

وباتباع الطريقة نفسها تم الاستفادة من اطياف المشتقة الثانية للأطياف الناتجة من عملية الطرح وتم استخدام قياس ارتفاع قمة نسبة الى خط القاعدة عند الاطوال الموجية [212 و 221 و 235.3 و 273.7 و 293.8 نانومتر] وقياس الارتفاع عند نقطة العبور في الصفر عند الطول الموجي [284.4 نانومتر] فضلا عن المساحة تحت الحزمة عند الاطوال الموجية [217.9 - 225 و 228 - 256 و 265 - 282 نانومتر]. الجدول 4 يبين جميع النتائج التي تم الحصول عليها لتحليل عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين بواسطة الطريقة المقترحة.

الجدول (4): نتائج تحليل عقار هيدروكلوريد الفينيل فرين باستعمال نمطي المشتقين الاولى والثانية.

Order of derivative	Mode of calculation	λ (nm)	Regression equation	R ²	Slope
First	Peak to base line	226	y = -0.0012x - 0.0005	0.9993	0.0012
	Peak to base line	260	y = 0.0002x + 0.0001	0.9994	0.0002
	Peak to base line	285	y = -0.0017x - 0.0008	0.9991	0.0017
	Peak to peak	260 & 285	y = 0.0019x + 0.0007	0.9999	0.0019
	Peak area	250 -268	y = 0.0011x - 0.001	0.9991	0.0011
Second	Peak to base line	212	y = 0.001x - 0.0006	0.9993	0.001
	Peak to base line	221	y = 0.0009x + 0.0013	0.9977	0.0009
	Peak to base line	235.3	y = -0.0028x + 0.0022	0.9993	0.0028
	Peak to base line	2737	y = 0.0208x - 0.0349	0.9975	0.0208
	Peak to base line	293.8	y = 0.0228x - 0.0221	0.9988	0.0228
	Zero cross	284.8	y = 0.0228x - 0.0223	0.9988	0.0228
	Peak area	217.9 -225	y = -0.0002x - 0.0005	1.000	0.0002
	Peak area	228 -256	y = -0.0002x - 0.0008	0.998	0.0002
	Peak area	265 -282	y = -0.0003x - 0.0013	0.9995	0.0003

الدقة والضبط

حسبت دقة الطريقة المقترحة بإجراء ثلاث تكرارات لكل عملية من العمليات التي أجريت لكميتين مختلفتين من كل عقار اختبرت ضمن منحنيات المعايرة. انجزت عمليات التحليل بإجراء ثلاثة أنواع من القياسات ارتفاع القمة عن خط القاعدة وارتفاع قمة الى قمة فضلا عن المساحة تحت الحزمة. يبين الجدول [5] قيم النسبة المئوية للخطأ النسبي لنتائج التحليل فضلا عن قيم النسبة المئوية للانحراف القياسي الذي يعبر عن توافق النتائج.

الجدول (5): حساب دقة وتوافق نتائج تحليل العقاقير الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين.

Drug	Order of derivative	Mode of analysis	λ (nm)	Drug Conc. ($\mu\text{g/mL}$)		RE %	R.S.D* %
				Taken	Found*		
Chlorpheniramine maleate	First	Peak to base line	219	8	8.09	1.125	1.504
				15	15.07	0.466	0.731
		Peak area	264 -284	8	8.07	0.875	1.365
				15	15.03	0.200	0.277
	Second	Peak to base line	240.4	8	8.06	0.750	1.366
				15	15.09	0.600	0.806
		Peak to peak	211.6&224	8	8.28	3.500	5.508
				15	15.03	0.200	0.352
		Peak area	255 -270	8	8.04	0.500	0.658
				15	15.01	0.066	0.068
Paracetamol	First	Peak to base line	230	8	8.03	0.375	0.659
				15	15.04	0.266	0.348
		Peak to peak	210&230	8	8.08	1.000	1.649
				15	15.01	0.066	0.143
	Second	Peak area	226 -238	8	8.07	0.875	0.967
				15	15.06	0.400	0.705
		Peak to base line	219.6	8	8.01	0.125	0.191
				15	15.00	0.000	0.671
		Peak to peak	245.9&269.6	8	8.02	0.250	0.830
				15	15.00	0.000	0.244
Phenylephrine HCl	First	Peak area	234 -255	8	8.07	0.875	0.656
				15	15.08	0.533	0.875
		Peak to base line	260	8	7.97	-0.375	0.764
				15	15.04	0.266	0.352
	Second	Peak to peak	260&285	8	8.00	0.000	0.144
				15	14.73	-1.800	3.744
		Peak area	250 -268	8	7.98	-0.250	0.963
				15	15.03	0.200	0.352
		Peak to base line	235.3	8	8.18	2.250	3.390
				15	14.78	-1.466	3.203
	Second	Peak area	265 -282	8	8.02	0.250	0.660
				15	14.99	-0.066	0.561

*(n=3).

دراسة المتداخلات

قدرت العقاقير بوجود بعض المضافات المتعارف وجودها في الاشكال الصيدلانية وهي الكلوكون والسكروز واللاكروز وسترات الصوديوم وسيتيرات المغنيسيوم وقد لوحظ من نتائج التحليل ان وجود هذه المواد ليس له تأثير على تقدير العقاقير حتى عند

وجودها بتركيز تصل الى [1000 مكغم/مل] عند تحليل العقاقير أنيا بالطريقة المقترحة، [الجدول 6]. تعد طريقة المشتقة للأطياف الناتجة من عملية الطرح طريقة ممتازة للحصول على نتائج بانتقائية عالية وهذا يتوافق مع الادبيات [27].

: تأثير وجود 1000 مكغم/مل من المتداخلات في تقدير الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين بالطريقة [6] جدول المقترحة.

Excipients	Mixture of 12 µg.mL ⁻¹ of CPM with 6 µg. mL ⁻¹ of Para & PPH		Mixture of 20 µg.mL ⁻¹ of Para with 4µg.mL ⁻¹ of CPM & PPH		Mixture of 30 µg.mL ⁻¹ of PPH with 2µg.mL ⁻¹ of CPM & Para	
	Found Conc. of CPM (µg.mL ⁻¹)	Recovery %	Found Conc. of Para (µg.mL ⁻¹)	Recovery %	Found Conc. of PPH (µg.mL ⁻¹)	Recovery %
Lactose	12.04	100.33	20.02	100.10	30.30	101.00
Sucrose	11.92	99.33	20.13	100.65	30.43	101.43
Starch	11.83	98.58	18.99	94.95	30.03	100.10
Glucose	12.12	101.00	19.78	98.90	28.83	96.10
Sodium Citrate	12.01	100.08	20.21	101.05	30.20	100.67
Magnesium Stearate	12.20	101.67	18.90	94.50	29.00	96.67

-Average of three measurements.

-D1 and D2 for CPM peak to baseline at 219nm and 240.4nm respectively.

-D1 and D2 for Para peak to baseline at 219.6nm and 230nm respectively.

-D1 and D2 for PPH peak to baseline at 235.3nm and 260nm respectively.

تحليل مستحضرات دوائية للعقاقير الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين

تم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير عقار الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين انيا في بعض من المستحضرات الصيدلانية [جدول 7]، وقد بينت جودة ونجاح الطريقة المقترحة، إذ تراوحت قيمة الاسترجاعية بين [99.05 - 104.67%] للنماذج التي تم تحليلها وقيم النسبة المئوية للانحراف القياسي النسبي بين [0.0367 - 4.4934%].

جدول (7): تقدير عقار الكلورفينيرامين ماليت والباراسيتامول وهيدروكلوريد الفينيل فرين أنيا في بعض المستحضرات الصيدلانية حسب الطريقة المقترحة.

Sample	Order	Mode of analysis	λ(nm)	Labeled (mg)	Found (mg)	Recovery %	*RSD %
Dolo-cold/ tablet (500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM)	First	Peak to baseline	273.9	4 _{of} CPM	4.19	104.75	0.2758
	Second	Peak area	234-255	500 _{of} Para	502.78	100.56	0.0367
	Second	Peak to baseline	212	10 _{of} PPH	10.29	102.90	1.7948
STOP IT/ tablet (500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM)	First	Peak area	208-216	4 _{of} CPM	4.15	103.75	3.9495
	First	Peak to peak	210&230	500 _{of} Para	503.08	100.62	0.0367
	First	Peak to baseline	226	10 _{of} PPH	10.10	101.00	1.8286
HICOLD/ tablet (500mg Para, 10mg PPH & 4mg CPM)	Second	Peak to peak	211.6&224	4 _{of} CPM	4.11	102.75	4.4934
	First	Peak area	226-238	500 _{of} Para	502.88	100.58	0.0367
	First	Peak to baseline	260	10 _{of} PPH	9.90	99.00	1.8653
V- COLD/ syrup (125mg Para, 5mg PPH & 1mg CPM)	Second	Peak to baseline	211.6	1 _{of} CPM	1.04	104.00	1.1149
	Second	Peak to baseline	245.9	125 _{of} Para	125.35	100.28	0.1474
	First	Peak area	250-268	5 _{of} PPH	5.08	101.60	1.3646

*(n=3).

- 1- F. Annuryanti, F. L. Yulinar, R. I. Elfadiana, I. Isnaeni, and A. Darmawati, "Comparison of UV-spectrophotometry and high-performance liquid chromatography for determination of chlorpheniramine maleate in tablet in the presence of tartrazine," *J. Res. Pharm.*, vol. 23, no. 2, pp. 290–296, 2020.
- 2- K. Dibene, I. Yahiaoui, L. Yahia Cherif, S. Aitali, A. Amrane, and F. Aissani-Benissad, "Paracetamol degradation by photo-activated peroxydisulfate process (UV/PDS): kinetic study and optimization using central composite design," *Water Sci. Technol.*, vol. 82, no. 7, pp. 1404–1415, 2020.
- 3- Y. Yuan, D. Zhao, J. Li, F. Wu, M. Brigante, and G. Mailhot, "Rapid oxidation of paracetamol by Cobalt (II) catalyzed sulfite at alkaline pH," *Catal. Today*, vol. 313, pp. 155–160, 2018.
- 4- F. Horak *et al.*, "A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber," *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 102, no. 2, pp. 116–120, 2009.
- 5- F. Annuryanti, F. L. Yulinar, R. I. Elfadiana, I. Isnaeni, and A. Darmawati, "Comparison of UV-spectrophotometry and high-performance liquid chromatography for determination of chlorpheniramine maleate in tablet in the presence of tartrazine," *J. Res. Pharm.*, vol. 23, no. 2, pp. 290–296, 2020.
- 6- M. A. Omar, K. M. B. El-Din, H. Salem, and O. H. Abdelmageed, "Development and validation of Novel Spectro-chemometric and high performance liquid chromatography methods for simultaneous determination of binary mixture of etilefrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate in their bulk powders and different pharma," *J. Mol. Struct.*, vol. 1185, pp. 92–98, 2019.
- 7- H. Ibrahim, A. M. Hamdy, H. A. Merey, and A. S. Saad, "Simultaneous Determination of Paracetamol, Propyphenazone and Caffeine in Presence of Paracetamol Impurities Using Dual-Mode Gradient HPLC and TLC Densitometry Methods," *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 59, no. 2, pp. 140–147, 2021.
- 8- K. Palur, S. C. Archakam, and B. Koganti, "Chemometric assisted UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for simultaneous determination of paracetamol, diphenhydramine, caffeine and phenylephrine in tablet dosage form," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 243, p. 118801, 2020.
- 9- M. K. Abd El-Rahman, E. Fawaz, E. M. Abdel-Moety, and A. M. Abou Al-Alamein, "UPLC-PDA: A greener miniaturized tool for the analysis and purity assessment of ebastine and phenylephrine hydrochloride," *Microchem. J.*, vol. 159, p. 105400, 2020.
- 10- S. Sridevi, R. Vijayakumar, and C. N. Nalini, "Method Development and Validation for the Simultaneous Estimation of Ascorbic acid, Phenylephrine HCl, Paracetamol and Levocetirizine HCl using RP-HPLC," *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 13, no. 4, pp. 1913–1918, 2020.
- 11- N. G. Hussein and A. M. Saeed, "Simultaneous estimation of Chlorpheniramine maleate and Glyceryl guaiacolate in pure and capsule dosage form by using different spectrophotometric methods," *DJPS*, 2020.
- 12- P. Sirohi, N. Verma, and V. Sharma, "Formulation and evaluation of mouth dissolving film of Chlorpheniramine maleate," *Eur. J. Biomed.*, vol. 7, no. 10, pp. 428–433, 2020.
- 13- E. Dinç, Z. C. Ertekin, and N. Ünal, "Three-way analysis of pH-UV absorbance dataset for the determination of paracetamol and its pKa value in presence of excipients," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 230, p. 118049, 2020.
- 14- K. Palur, S. C. Archakam, and B. Koganti, "Chemometric assisted UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for simultaneous determination of paracetamol, diphenhydramine, caffeine and phenylephrine in tablet dosage form," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 243, p. 118801, 2020.
- 15- S. A. Zakaria, "Simple spectrophotometric method for determination of phenylephrine hydrochloride in pure and pharmaceutical forms," *Iraqi Natl. J. Chem.*, vol. 20, no. 1, 2020.
- 16- H. S. Alteemi and K. H. Kadim, "Colorimetric Determination of Phenylephrine hydrochloride Drug by Diazotization Reaction," in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1664, no. 1, p. 12097, 2020.
- 17- Z. Pourghobadi and R. Pourghobadi, "Electrochemical behavior and Voltammetric determination of Chlorpheniramine maleate by means of multiwall carbon nanotubes-modified glassy carbon electrode," *Int J Electrochem Sci*, vol. 10, pp. 7241–7250, 2015.
- 18- S. D. Lamani, R. N. Hegde, A. P. Savanur, and S. T. Nandibewoor, "Voltammetric Determination of Chlorpheniramine Maleate Based on the Enhancement Effect of Sodium-dodecyl Sulfate at Carbon Paste Electrode," *Electroanalysis*, vol. 23, no. 2, pp. 347–354, 2011.

- 19- V. Katseli, A. Economou, and C. Kokkinos, "A novel all-3D-printed cell-on-a-chip device as a useful electroanalytical tool: Application to the simultaneous voltammetric determination of caffeine and paracetamol," *Talanta*, vol. 208, p. 120388, 2020.
- 20- J. R. Camargo, I. A. A. Andreotti, C. Kalinke, J. M. Henrique, J. A. Bonacin, and B. C. Janegitz, "Waterproof paper as a new substrate to construct a disposable sensor for the electrochemical determination of paracetamol and melatonin," *Talanta*, vol. 208, p. 120458, 2020.
- 21- C. A. R. Salamanca-Neto, G. G. Marcheafave, G. J. Mattos, J. T. Moraes, K. Schwarzová-Pecková, and E. R. Sartori, "Boron-doped diamond film and multiple linear regression-based calibration applied to the simultaneous electrochemical determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride, and loratadine in fixed-dose combinations," *Microchem. J.*, vol. 162, p. 105831, 2021.
- 22- A. R. Mahdi, S. T. Ameen, and Y. K. Al-Bayati, "Preparation of New Molecularly Imprinted Polymers and its Use in The Selective Extraction For Determination Phenylephrine Hydrochloride at Pharmaceuticals," *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, vol. 9, no. 4, pp. 651–659, 2019.
- 23- I. T. Hanoon, "Simultaneous Determination for Lansoprazole and Simvastatin drugs via Ultraviolet Spectrophotometry," *Tikrit J. Pure Sci.*, vol. 22, no. 8, 2017.
- 24- Meyers R. A. (Chief Editor), "Encyclopedia of Analytical Chemistry Applications, Theory and Instrumentation", John Wiley and Sons, Inc., 1764, (Copyright © 1999-2010).
- 25- H. M. Lotfy, D. Mohamed, and M. S. Elshahed, "Different mathematical processing of absorption, ratio and derivative spectra for quantification of mixtures containing minor component: An application to the analysis of the recently co-formulated antidiabetic drugs; canagliflozin and metformin," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 189, pp. 100–109, 2018.
- 26- H. M. Lotfy, D. Mohamed, and M. S. Elshahed, "Different mathematical processing of absorption, ratio and derivative spectra for quantification of mixtures containing minor component: An application to the analysis of the recently co-formulated antidiabetic drugs; canagliflozin and metformin," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 189, pp. 100–109, 2018.
- 27- T. C. O'haver, "Derivative and wavelength modulation spectrometry," *Anal. Chem.*, vol. 51, no. 1, pp. 91A-100A, 1979.

Development of derivative of subtracting spectra method for the simultaneous determination of some decongestant drugs

Mumin F. Hamad Al-Samarrai ^{1*}, Emad T. Hanon ¹ and Ali I. Khaleel ²

1- Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra- Iraq (believerpc@uosamarra.edu.iq)

2- Department of Chemistry, College of Science, University of Tikrit- Iraq

Article Information

Received: 10/06/2021

Accepted: 20/07/2021

Keywords:

derivatives of subtraction spectra, decongestants, chlorpheniramine maleate, paracetamol, phenylephrine.

Abstract

The mixture of chlorpheniramine maleate (CPM), paracetamol (Para) and phenylephrine hydrochloride (PPH) drugs has been estimated simultaneously using a developed method. The method was simple, fast and accurate. The suggested method depends on the derivative of subtracting spectra, by subtracting the overlapping absorption spectra of two drugs out of the absorption spectra of the mixture of the three drugs to get the absorption spectrum of the third drug, then this spectrum is derived using the first and second derivative patterns, and the process was repeated for the estimating each drug. The results have exhibited, that the range of linearity was (0.1-15), (0.1-40) and (0.5-50) mcg.ml⁻¹, while the RSD% value ranged from (5.508-0.068), (1.649-0.143) and (3.744-3.744). 0.144), and RE% values (-3.542 - -0.049), (-0.958 - 0.004) and (-2.250 - 1.771), for drugs (CPM, Para and PPH) respectively. The proposed method was applied and was successfully applied for estimating drugs in some pharmaceutical forms.