تحديد الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد في المستحضرات الصيدلانية باستخدام المسرى المحضر من معجونة الكربون المعدلة كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني

عبدالقادر دياب[1] أ.د. بشير الياس[2]

ملخص

طورت طريقة تحليلية لتحديد الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد باستخدام الطريقة الكمونية في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية، عن طريق تحضير مسرى معجونة الكربون المعدلة كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني ما بين الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد (MET.HCl) وكاشف حمض فوسفو موليبدنوم (PMA) كمادة فعالة كهركيميائياً (MET- PMA). بينت النتائج عند تطبيق الطريقة المقترحة باستخدام المسرى المحضر المؤلف من 48.5% فحم غرافيتي، و48.5% ثنائي بوتيل فتلات (DBPH)، و5% معقد الزوج الشاردي (MET- PMA)، أن استجابة المسرى المحضر تجاه مادة الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد تحقق علاقة نرنست ضمن المجال الخطي (0.99-2588.00)µM، وبميل 58.895mV/decade، ضمن مجال pH يتراوح ما بين (2.1-7.9)، وبزمن استجابة 15Sec، وبحد كشف 091µM، وعمر مسرى يمتد حتى 55 يوم. تم استخدام المسرى في تحديد تركيز الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد في الحالة النقية وفي مستحضراته الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد، حمض فوسفو موليبدينوم، معقد الزوج الأيوني، مسرى معجونة الكربون، الطريقة الكمونية.

[1] طالب دكتوراه كيمياء تحليلية – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.

[2] أستاذ مساعد – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.

Determination of Metoclopramide Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations Using the Prepared Electrode Form Carbon Paste Modified with Ion Pair Complex

Abdalqader Dyab[1] **Dr. Bashir Elias[2]**

Abstract

An analytical Potentiometric method has been developed for the quantitative determination of metoclopramide hydrochloride in bulk and in the pharmaceutical dosage forms, by preparing a chemically modified carbon paste electrode. The new electrode composed of ion pair complex between metoclopramide hydrochloride (MET.HCl) and phosphomolybdic acid (PMA) reagent as an electrochemically active substance (MET-PMA). The optimum electrode consisted of 48.5%, graphite powder, 48.5% dibutyl phthalate (DBPH), and 5% ionic pair complex (MET-PMA) and showed a response to metoclopramide hydrochloride that achieved the Nernst relationship within Linear range (0.99-2588.00) µM, slope of 58.895mV/decade, pH range (2.1-7.9), response time of 15 Sec, lower limit of detection of 0.91µM and electrode life of up to 55 days. In addition to determining MET in its pure form, the prepared electrode was applied successfully for the determination of MET in its pharmaceutical dosage forms.

Keywords: metoclopramide hydrochloride, phosphomolybdic acid, ion-pair complex, carbon paste electrode, Potentiometric method.

[1] Analytical Chemistry Master Student, Chemistry Department, Faculty of Science, AL Baath University.

[2] Associate professor, Chemistry Department, Faculty of Science, AL Baath University.

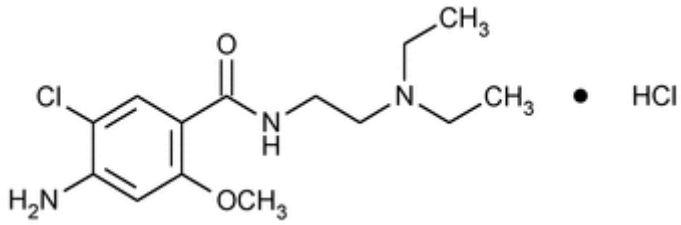
مقدمة:

الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد مسحوق او بلورات بيضاء او بيضاء تقريباً، شديد الانحلال في الماء والكحول وينحل بشكل ضعيف ثنائي كلور الميتان، مصنف من أحد المركبات الكيميائية المؤثرة على الجملة العصبية ويستطب به كمضاد فعال للإقياء يشبه نشاطه الى حد كبير نشاط الفينوثيازينات، ويستعمل في حالات الغثيان والإقياء بعد الجراحة. [1]

يمتلك الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد (MET.HCl) الصيغة المجملة $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \bullet HCl$ وله الكتلة الجزيئية (336.30 g/mol)، واسمه العلمي:

Benzamide, 4-amino-5-chloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-, monohydrochloride, monohydrate.

4-Amino-5-chloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-o-anisamide monohydrochloride monohydrate [2].



الصيغة المفصلة للميتوكلوبراميد هيدروكلورايد

حدد الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد (MET.HCl) في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية باستخدام العديد من الطرائق التحليلية ونشرت العديد من الاوراق البحثية التي تعنى بذلك:

طورت طريقة تحليلية لتحديد (MET.HCl) كمادة نقية، وفي مصل الدم باستخدام مسرى الكربون الزجاجي معدل بثنائي نيتروفينيل هيدرازون ميتيل البنزن مع جسيمات أوكسيد الغرافين– الإيتربيوم النانوية، أظهرت النتائج أن الطريقة فعالة وموثوقة وحساسة وثابتة عند تطبيق المسرى المدروس لتحديد (MET.HCl) بمختلف انواع طرائق التحليل الكهربائي (الطريقة الفولط مترية النبضية والحلقية)، تم اكسدة (MET.HCl) عند كمون 810mV ودرجة حموضة pH=7، فكان المجال الخطي (25-3000µM) بحد كشف (7.14µM) [3].

أجريت دراسة لتحديد (MET.HCl) ضمن مستحضراته الصيدلانية باستخدام طريقة صديقة للبيئة تعتمد مطيافية الامتصاص الجزيئي، وذلك عن طريق قياس امتصاصية المعقد الناتج عن تفاعل (MET.HCl) مع كاشف ثنائي ميتيل امينو بنزيل الدهيد، عند طول موجة 425nm وبمعامل امتصاص $3.02x10^{-4}L.mol^{-1}.cm^{-1}$، امتد المجال الخطي ما بين (0.56-51µM)، وبانحراف معياري 1% وانحراف معياري نسبي مئوي 0.8% [4].

حدد (MET.HCl) كمادة أولية وفي مستحضراته الصيدلانية (اقراص– شراب) بتقنية مطيافية الامتصاص الجزيئي عند طول موجة 425nm بعد الحصول على معقد برتقالي اللون ناتج عن التأثير المتبادل بين فينيل افرين هيدروكلورايد والميتوكلوبراميد هيدروكلورايد المعدل بالديأزة لزمرة الأمينو الموجودة في تركيبه باستحدام $NaNO_2$ في وسط حمضي، امتد المجال الخطي ما بين (1-10mg/L) ومعامل الارتباط r=0.9995، أما حد الكشف وحد الكشف الكمي فكانا على التوالي $1.2x10^{-2}$ µg.mL^{-1} و $4.063x10^{-2}$ µg.mL^{-1}، وتراوحت الاسترجاعية بين 96.1% و 104.1% [5].

نُشرت ورقة بحثية لتحديد (MET.HCl) بطريقتين: الأولى عن طريق معايرته حجمياً بالطريقة اليودومترية بعد إجراء أكسدة آزوتية له باستخدام $KHSO_5$، حيث امتد المجال الخطي ما بين (0.25-35mg/10mL) وبلغت قيمة الكشف 0.25mg/10mL. أما الطريقة الثانية المدروسة فهي طريقة قياس طيفي اعتمدت على اشتقاق الـ (MET.HCl) مع $KHSO_5$ بوجود أيونات اليود للحصول على ناتج يمتص عند λmax= 350nm، ومعامل امتصاص جزيئي $24600\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$ ومجال خطي (0.3-3.5µg/mL) وحد كشف 0.2µg/mL [6].

تم اصطناع مسرى منتقي لـ (MET.HCl) يعتمد الجزيئات الميكروية في تركيبه، صديق للبيئة ذو أداء وفعالية عاليين عند تحديد (MET.HCl) كمادة اولية وضمن مستحضراته لدوائية مكون من ثلاث طبقات متتالية، الأولى غشائية تحتوي مركب Calix-4-arene الانتقائي تجاه (MET.HCl)، والثانية طبقة متناهية الصغر من الغرافين لتعزيز استقرار المسرى وتقليل زمن الاستجابة، والثالثة طبقة من النحاس الميكروي، امتد المجال بين ($1x10^{-6}$-$1x10^{-2}$M) وحد كشف $3x10^{-7}$M [7].

طبقت طريقة تحليلية استخدمت مطياف قياس التألق (الفلورة) بالليزر مقترنة بنظام حقن متدفق مستمر لتحديد (MET.HCl) عن طريق اخماد التألق المستمر باستخدام جزئيات NaCl المتفلورة، وذلك عند شعاع ليزر طول موجته 405nm ضمن مجال خطي يتراوح بين (0.05-10mM) وبحد كشف 76.175ng/sample [8].

درس السلوك الكهركيميائي لـ (MET.HCl) بالطريقة الكمونية، باستخدام مساري معدلة بالزوج الأيوني (MET – حمض فوسفو تنغستين) بوجود المدلنات ثلاثي بوتيل فوسفات (TBP) وثنائي أوكتيل فينيل فوسفات (DOPP) وثنائي بوتيل فتالات (DBPH) وثنائي اوكتيل فتالات (DOP) وثنائي بوتيل فوسفات (DBP) و2–ايتيل

هكسيل فوسفات (BEHP) للمقارنة بين تأثير الملدنات السابقة على سلوك المسرى المحضر، حققت المساري المحضرة ميل نيرنستي ضمن المجال (55.3-59.9 mV/Decade)، وتراوح مجال عمل المساري المحضرة باستخدام الملدنات (TBP, DOPP) و(DBPH) ما بين ($1x10^{-5}$-$1x10^{-2}$M) وبحد كشف $3x10^{-6}$M و $4x10^{-6}$M على التوالي [9].

أهمية البحث وأهدافه:

تكمن اهمية هذا البحث من خلال تطوير طريقة تحليلية كمونية حساسة وبسيطة ومنخفضة التكلفة من أجل تحديد الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد كمادة أولية وفي مستحضراته الصيدلانية، وذلك باستخدام مسرى محضر من معجونة الكربون المعدلة بمعقد الزوج الأيوني (MET-PMA)، واختبار صلاحية هذه الطريقة من خلال حساب الدقة والصحة بهدف استخدامها لتحليل عينات دوائية حاوية على مادة (MET.HCl).

مواد وطرائق البحث:

لإنجاز هذا البحث استخدم مسرى كالوميل مقارن (SCE) انتاج شركة البريطانية EDT directION، ومقياس كمون رقمي كوري الصنع من شركة FINEST، ومقياس $pH/mV/C^0$ نوع Sartorius طراز PB-11 مزود بمسرى زجاجي، ميزان تحليلي بدقة أربع ارقام بعد الفاصلة من شركة Precisa السويسرية نموذج XB220A.

المواد الكيميائية والصيدلانية:

استخدم في هذا البحث مواد من الدرجة التحليلية عالية النقاوة، وماء ثنائي التقطير، كما استخدم لتحضير معجونة الكربون المعدلة فحم كرافيتي عالي النقاوة من

انتاج شركة ALDRICH، ومجموعة من الملدنات شملت ثنائي أوكتيل فتالات (DOPH) بنقاوة 99.5%، وثنائي بوتيل فتالات (DBPH) بنقاوة 99%، وزيت البرافين (P.Oil) من شركة BDH، واستخدم لتحضير معقد الزوج الأيوني مادة فعالة نقية الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد (MET.HCl) بنقاوة 99.6% من انتاج شركة الهندية (Biochemical& Synthetic Products PVT.LTD.)، وكاشف حمض فوسفو موليبدنوم $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMA) بنقاوة 100% من شركة Sisco Research Labotaries، كما استخدمت مستحضرات دوائية محلية الصنع على شكل امبولات سائلة تحتوي مادة ميتوكلوبراميد (على شكل ميتوكلوبراميد هيدروكلورايد) بتركيز (10mg/2mL) من انتاج شركتي ابن حيان وأوبري للصناعات الدوائية.

طريقة العمل:

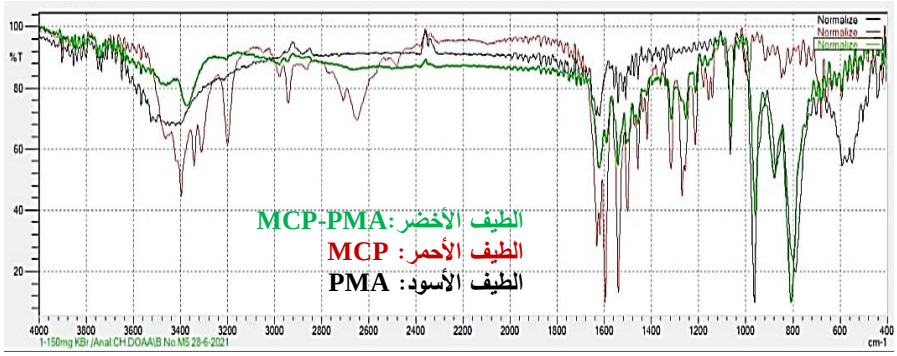
تحضير معقد الزوج الأيوني ميتوكلوبراميد–حمض فوسفو الموليبدنوم (MET-PMA):

حضر المعقد الراسب عن طريق مزج محلولين متساويا التركيز ($1x10^{-2}M$) لكل من الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد وحمض فوسفو الموليبدنوم بنسبة ارتباط (1:3)، ترك الراسب ضمن المحلول لمدة 24 ساعة، ثم ثفل الراسب وغسل بالماء ثنائي التقطير وجفف عند درجة حرارة المخبر. حفظ الراسب ضمن عبوة عاتمة محكمة الإغلاق.

للتأكد من نقاوة المعقد الناتج، أجري الكشف الكروماتوغرافي على طبقات رقيقة من السيليكاجل باستخدام طور متحرك من ثنائي ميتل سلفوكسيد (DMSO)، تركت الطبقة لتجف في الهواء حتى ظهور البقعة بشكل واضح، فحصت تحت مصباح الأشعة فوق البنفسجية الذي أثبت وجود بقعة وحيدة تعود للمعقد الناتج وتؤكد نقاوته. كررت

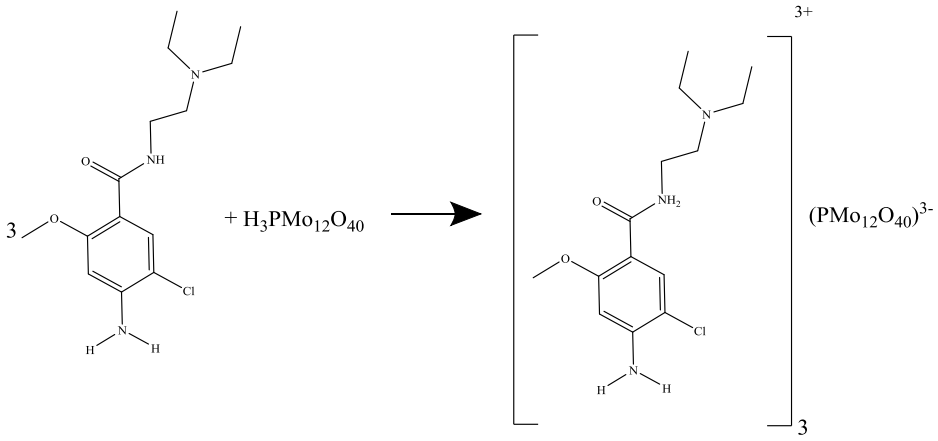
التجربة باستخدام عدة أطوار متحركة أخرى ولم نحصل إلا على بقعة وحيدة عائدة للمعقد المدروس.

درس طيف الأشعة تحت الحمراء لكل من المادة الدوائية والكاشف المستخدم والمعقد الشكل (1) للتأكد من الزمر الوظيفية الموجودة في المعقد وفق آلية التفاعل المقترحة، ويظهر في طيف الـIR للمعقد الناتج مقارنةً بأطياف المواد المتفاعلة اختفاء عصابة الامتصاص عند $3200cm^{-1}$ العائدة لـ NH- في صيغة المادة الدوائية، في حين استمرت بالظهور عصابة الامتصاص العائدة لـ NH_2- عن $3265cm^{-1}$، مما يؤكد حدوث الارتباط بين MET و PMA عند الـ NH- بعد برتنتها.



الشكل (1): تراكب اطياف الاشعة تحت الحمراء لمعقد الزوج الأيوني والمادة الدوائية والكاشف

والآلية المقترحة لتشكل المعقد:



تحضير مسرى معجونة الكربون المعدل كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني:

على زجاجة ساعة نظيفة تم مزج الفحم الكرافيتي والملدن ومعقد الزوج الأيوني بشكل جيد وبنسب محددة للحصول على معاجين الكربون المتجانسة عند درجة حرارة المخبر، ثم ضغطت المعجونة المراد دراستها بواسطة مكبس خاص ضمن أنبوب من البولي ايتيلين مع التأكد من خلو المعجونة من فقاعات الهواء، وغرز سلك نحاسي داخل المعجونة وثبت بشكل جيد لضمان استقراره ضمنها. ثبت المسرى المحضر الى جانب مسرى الكالوميل المقارن ضمن الخلية الكهركيميائية ووصلا بمقياس الكمون، فكان المحطط الترسيمي للخلية الناتجة كمايلي:

Cu|معجونةالكربونالمعدلة|(المحلولالمدروس)||(مشبع)|KCl|(صلب)|KCl|Hg_2Cl_2|Hg

تحضير محلول المادة النقية:

حضر محلول عياري لـ (MET.HCl) بتركيز ($1x10^{-2}M$) واستخدم كمحلول عياري رئيسي، أضيف حجوم محددة منه إلى 100mL ماء ثنائي التقطير بحيث يزداد التركيز من أقل مدروس الى أعلى تركيز ضمن المجال المتعمد والذي يتم فيه المحافظة

على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهربائية للخلية وتركيز الـ (MET.HCl)، ثم رسم الخط البياني المحقق للعلاقة $E=ƒ(pC_{MET})$.

تحضير محلول عينة المستحضر الدوائي:

حضر محلول حجمه 100mL من الـ (MET.HCl) انطلاقاً من المستحضر الدوائي (الأمبول) بأخذ 1mL من المستحضر واتمام الحجم بالماء ثنائي التقطير الى 100mL للحصول على محلول تركيزه النظري 166.7778 µM.

النتائج والمناقشة:

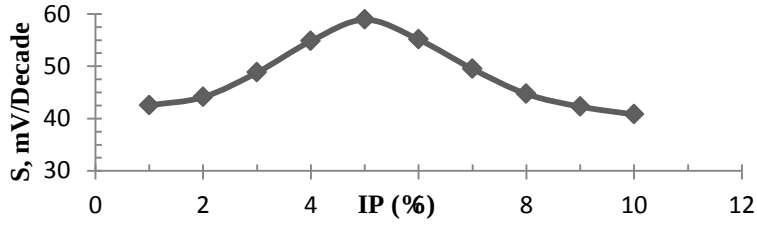
1- دراسة التركيب الأمثل لمعجونة الكربون الفعالة كهربائياً:

حُضرت مجموعة من المساري تحتوي على نسب مختلفة من المعقد ونسباً مختلفة لكل من الكربون الغرافيت والملدن DBPH، ودُرست تغيرات كمون الخلية بدلالة التركيز حتى الوصول إلى التركيب الأمثل من خلال إضافة حجوم محددة على دفعات صغيرة من محلول المادة المدروسة معلوم التركيز إلى 100mL من الماء ثنائي التقطير بحيث يتزايد التركيز وصولاً إلى أعلى تركيز يتم فيه المحافظة على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهربائية للخلية وتركيز MET، كما هو موضح في الجدول (1).

الجدول (1): تأثير تركيب معجونة الكربون على خصائص المساري الانتقائية

القرائن التحليلية			التركيب %(w/w)		
R	المجال الخطي، µM	الميل (S) mV/Decade	الملدن (DBPH)	الغرافيت (G)	الزوج الأيوني (IP)
0.9959	6.99-1661.11	42.535	49.5	49.5	1
0.9964	6.99-2588.20	44.104	49.0	49.0	2
0.998	6.99-1661.11	48.803	48.5	48.5	3
0.9983	4.49-2588.20	54.809	48.0	48.0	4
0.9991	**0.99-2588.20**	**58.895**	**47.5**	**47.5**	**5**
0.9975	1.99-2588.20	55.107	47.0	47.0	6
0.9981	6.99-2588.20	49.484	46.5	46.5	7
0.9984	6.99-2588.20	44.707	46.0	46.0	8
0.9961	4.49-1661.11	42.279	45.5	45.5	9
0.9942	6.99-1661.11	40.784	45.0	45.0	10

ومن رسم العلاقة بين تغير ميل المنحنيات العيارية بدلالة النسبة المئوية الوزنية لمعقد الزوج الأيوني في المعجونة الشكل (2)، وجد أن نسبة 5% من الزوج الأيوني هي الأفضل نظراً لتقارب قيمة الميل من القيمة النظرية للميل في معادلة نرنست.



الشكل (2): دراسة تغيرات الميل بدلالة النسبة المئوية الوزنية للمعقد MET-PMA باستخدام الملدن DBPH

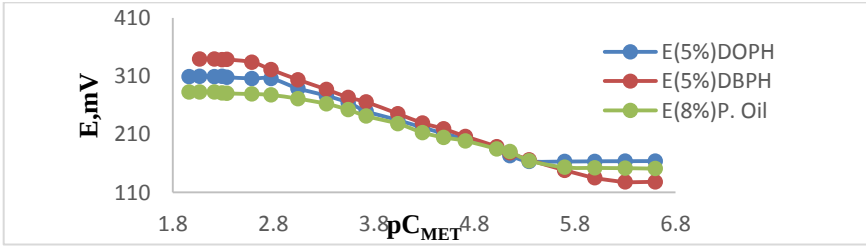
2- دراسة تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية:

حُضرت عدة مسارٍ تحوي على نسب مختلفة لكل من الغرافيت والملدن والمعقد المحضر، باستخدام ثلاثة ملدنات مختلفة في خصائصها الفيزيائية وهي DOPH، DBPH، P.Oil، والتي تمتاز بخصائص منها الوزن الجزيئي المرتفع، ثابت عزل منخفض وقدرة عالية على الحل، حيث يتعلق أداء وحساسية مساري معجونة الكربون بالملدن المستخدم، وتؤثر الخصائص الفيزيائية للملدنات تأثير كبير في حركية الزوج الأيوني ضمن معجونة الكربون [10]. ثم رُسمت المنحنيات العيارية $E=\int(pC_{MET})$ لكل مسرى محضر، حيث اختيرت النسب المثلى للمعقد المحضر من أجل كل ملدن، ووضعت النتائج في الجدول (2).

الجدول (2): تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية

نوع الملدن	نسبة الزوج الأيوني %	الميل mV/Decade	المجال الخطي، µM	حد الكشف، µM	زمن الاستجابة، sec
DOPH	5	54.529	4.49-1661.10	4.1866	30
DBPH	5	58.895	0.99-2588.20	0.9143	15
P. Oil	8	45.446	1.99-902.47	2.0570	60

يبين الجدول (2) أن المسارى الملدنة بـ DBPH، أبدا تحسناً ملحوظاً في الخصائص التحليلية للمسرى المحضر من خلال قيمة الميل القريبة من القيمة النظرية لمعادلة نرنست وانخفاض قيمة حد الكشف الشكل (3).



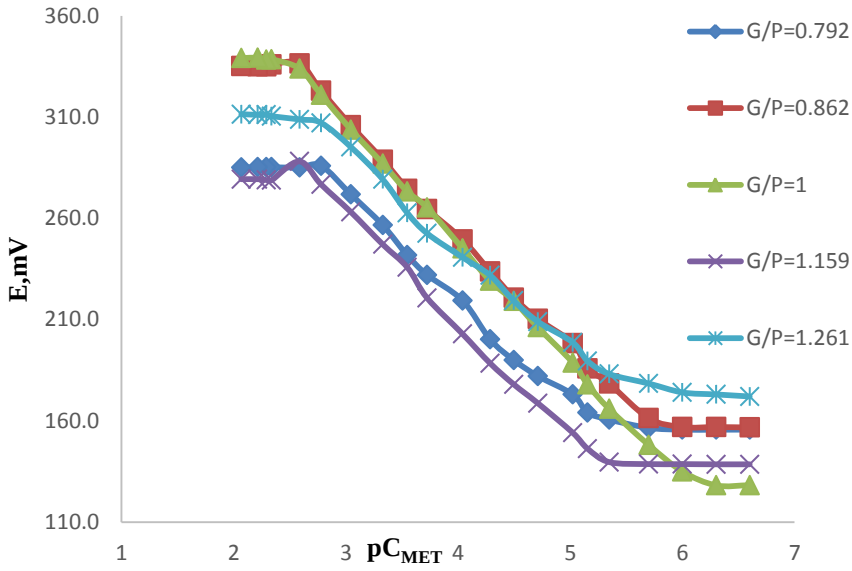
الشكل (3): تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية

3- دراسة تأثير نسبة الغرافيت إلى الملدن G/P على أداء المسرى:

حُضرت لهذه الدراسة عدة مساري تحوي نسبة المئوية الوزنية للزوج الأيوني ثابتة ونسباً مختلفة من الغرافيت والملدن، وبعد إجراء الرسم البياني للمنحني العياري الموافق للتابع $E=\int(pC_{MET})$ للمساري المحضرة، لوحظ أن النسبة G/P=1 هي الأفضل، وهذا ما يوضحه الجدول (3)، لذلك تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة كونها منحت المساري المحضرة أفضل الخصائص التحليلية من حيث المجال الخطي الواسع وزمن الاستجابة، كما هو موضح في الشكل (4).

الجدول (3): تأثير نسبة G/P على خصائص المساري الانتقائية

زمن الاستجابة (sec)	المجال الخطي، µM	الميل mV/Decade	G/P	P (%)	G (%)	IP (%)
30	6.99-1656.11	51.641	0.792	53	42	5
15	1.99-2588.20	56.049	0.862	51	44	5
15	0.99-2588.20	58.895	**1**	**47.5**	**47.5**	**5**
20	4.49-2588.20	55.05	1.159	44	51	5
25	6.99-1661.11	48.908	1.261	42	53	5

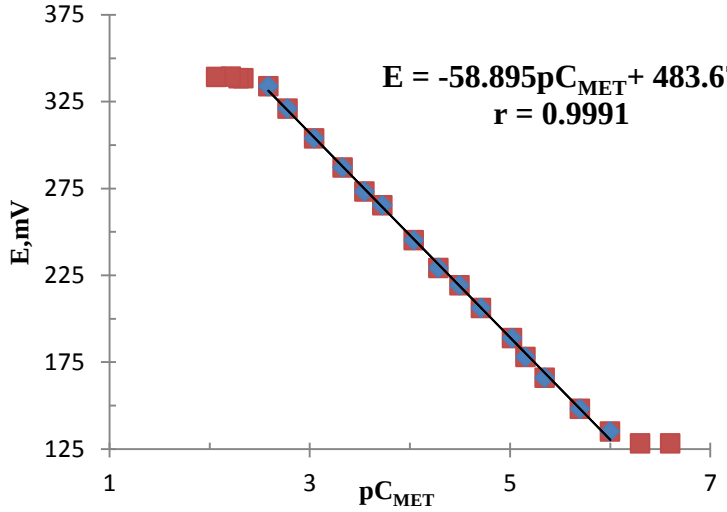


الشكل (4): تأثير النسبة G/P على أداء المساري المحضرة

4- توصيف المسرى:

1.4- المنحني العياري للمسرى المحضر:

لدراسة المنحني العياري للمسرى، أُخذ 100mL من الماء ثنائي التقطير وأُضيف له حجوم متزايدة من محلول (MET.HCl) العياري بتركيز ($1x10^{-2}M$)، بحيث يزداد التركيز خطياً وصول إلى أعلى تركيز يتم المحافظة فيه على خطية تزايد الكمون بزيادة تركيز المحلول المقاس، وقيس كمون خلية المسرى المحضر بعد كل إضافة، ثم رُسم العلاقة الخطية بيانياً ($E=\int(pC_{MET})$)، وُجد أن قيمة الميل قريبة من القيمة النظرية للميل في علاقة نيرنست للمسرى المحضر فكانت العلاقة ($E=-58.895pC_{MET}+483.67$)، الشكل (5).



الشكل (5): المنحني العياري لمسرى MET الانتقائي المحضر باستخدام ملدن DBPH

2.3- المجال التحليلي للمسرى المحضر:

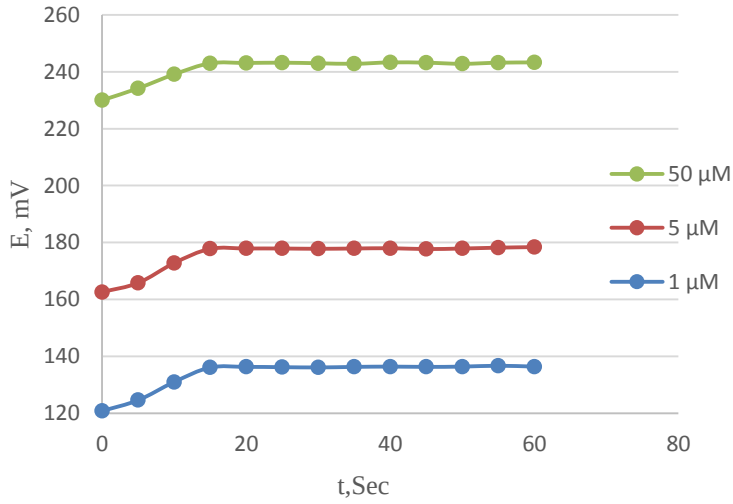
حدد المجال الخطي التحليلي الذي يعمل به المسرى المحضر كما هو موضح في الشكل (5)، حيث كان يتراوح مابين (0.99-2588.20µM)، وبمعامل ارتباط وقدره 0.9991.

3.3- حد الكشف:

أُوجد التابع الخطي المستقيم للجزء السفلي من المنحني العياري الشكل (5) المبين المعادلة (E=0.3345 pC$_{MET}$+125.99)، وبالحل المشترك لهذا التابع وتابع الجزء المستقيم الذي سبق ذكره الشكل السابق، تم الحصول على نقطة تقاطع عند كمون قيمته (128)mV وقيمة (pC$_{MET}$=6.0388) والتي توافق التراكيز (0.9143)µM من (MET.HCl) وهي قيمة حد الكشف.

4.3- زمن استجابة المسرى:

باستخدام ميقاتية رقمية حُدد الزمن اللازم للوصول إلى حالة الاستقرار لكمون المسارى المحضر [11]، حيث كان زمن الاستجابة عند تحديده في محاليل تراكيزها ما بين (1.0- 50.0 µM) من (MET.HCl) يساوي 15Sec وذلك من أجل المسرى المحضر DBPH (MET-PMA$_{5\%}$SE)، كما هو موضح في الشكل (6).



الشكل (6): زمن استجابة للمسرى المنتقي لـ MET المحضر باستخدام ملدن (MET-PMA$_{5\%}$SE) DBPH

5.3- عمر المسرى:

لتحديد عمر المسرى الأمثل، رُسمت المنحنيات العيارية للمسارى المحضر والمنتقي لمادة MET. كما دُرس بيانياً تغيرات ميل الجزء المستقيم من المنحنيات العيارية للمساري S مع تقدم زمن العمل t حتى حصول انخفاض واضح في قيمة الميل مما يدل على بدء خمول المسرى. وُجد أن عمر المسارى المحضر يمتد حتى 55 يوم دون تغيرات معتبرة في قيمة الميل وهذا ما يبينه الجدول (4).

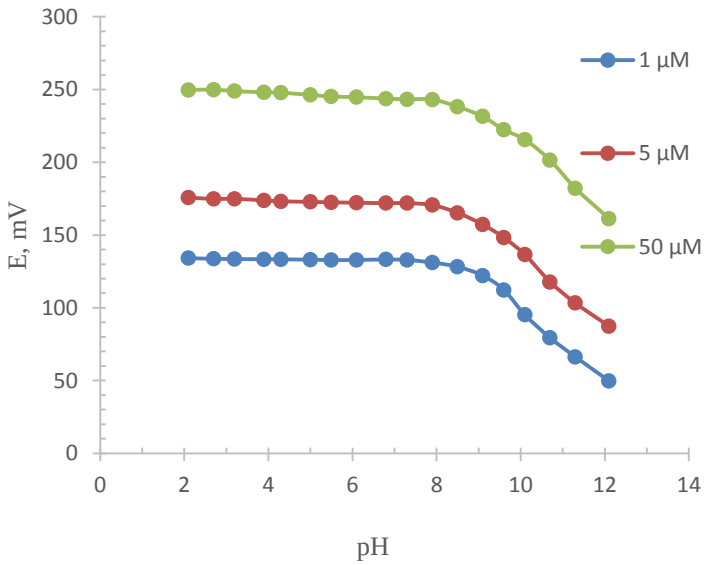
الجدول (4): تأثير زمن العمل على أداء المسرى المحضر

زمن العمل	الميل S, mV/decade	المجال الخطي، µM
(MET-PMA$_{5\%}$SE) DBPH		
ساعة	58.895	0.99-2588.00
يوم	58.823	0.99-2588.00
2يوم	58.78	0.99-2588.00
5	58.769	0.99-2588.00
10	58.811	0.99-2588.00
15	58.783	0.99-2588.00
20	58.839	0.99-2588.00
25	58.662	0.99-2588.00
30	58.604	0.99-2588.00
35	58.635	0.99-2588.00
40	58.573	0.99-2588.00
45	58.527	0.99-2588.00
50	58.528	0.99-2588.00
55	**58.285**	**0.99-2588.00**
60	57.745	1.99-2588.00
65	57.017	1.99-2588.00
70	54.644	1.99-1661.00

5- دراسة تأثير درجة حموضة الوسط على ثبات أداء المسرى:

درس تأثير تغير قيمة pH الوسط ضمن المجال (2-12) على القيمة المقاسة للكمون التوازني للمسرى المحضر DBPH (MET-PMA$_{5\%}$SE)، حيث عُمر المسرى المنتقي لمادة MET بوجود مسرى pH زجاجي ضمن محلول لـ MET تركيزه 1µM، ثم أضيف حجوم ضئيلة من محلول HCl أوNaOH بتركيز (0.1-1.0 M) حتى

الوصول الى الـ pH المطلوب. سُجلت قيم الكمون وpH المحلول عند درجة الحرارة 25ºC. كُرر العمل على محاليل أخرى من مادة MET بتركيز 5.0µM و50.0µM، ثم رُسمت تغيرات الكمون بدلالة pH لكل تركيز مدروس كما هو موضح في الشكل (7) وتبين أن المجال الأمثل لعمل المسرى هو بين قيمتي الـ pH (2-8).



الشكل (7): دراسة تأثير قيم pH على قيم الكمون للمسرى المحضر

6- دراسة دقة وصحة الطريقة المقترحة باستخدام المسارى المقترح:

حددت دقة وصحة الطريقة المقترحة، حُضرت مجموعة من المحاليل العيارية تقع تراكيزها ضمن المجال الخطي المعتمد. ثُم طبقت علاقة الجزء المستقيم من المنحني العياري للمسرى المنتقي لـ MET المحضر ($E=-58.895pC_{MET}+483.67$) لتحديد تركيز المحاليل، الشكل (5). أُخذ متوسط التركيز وكُرر العمل خمس مرات. ووضعت نتائج التحديد بهذه الطريقة بعد إجراء المعالجة الإحصائية للنتائج في الجدول (5).

الجدول(5): تحديد دقة الطريقة المقترحة وصحتها باستخدام المسرى المحضر

R%	RSD%	C, µM		
		SD*	التركيز المحدد	التركيز المأخوذ
100.95	1.78	0.018	1.0095	1.000
100.46	1.57	0.079	5.0228	5.000
99.08	1.44	0.714	49.5410	50.000
100.09	1.01	5.070	500.4930	500.000
100.30	0.81	8.126	1002.9629	1000.000

*متوسط خمس تجارب

تدل نتائج تحديد (MET.HCl) ضمن المحلول النقي باستخدام المساري المحضرة أن الطريقة المقترحة مقبولة تحليلياً لعدم تجاوز الانحراف المعياري النسبي المئوي RSD% القيمة 1.78% من أجل التركيز 1.0µM، والاسترجاعية R% القيمة 100.95%، مما يؤكد دقة وصحة هذه الطريقة.

7- التطبيق العملي:

استخدم المسرى المحضر لتحديد (MET.HCl) في مستحضراته الصيدلانية (أمبول) ميتاميد (10mg/2mL) من إنتاج شركة ابن حيان للصناعات الدوائية، ميتوكال (10mg/2mL) من إنتاج شركة أوبري للصناعات الدوائية، طُبقت الطريقة الكمونية المقترحة لمعرفة مدى صلاحيتها من أجل الرقابة الدوائية. يوضح الجدول (6) نتائج التحديد والمعالجة الإحصائية للطريقة المقترحة باستخدام المسارى المحضر، والتي تبين دقة وصحة الطريقة المقترحة من خلال قيم الانحراف العياري النسبي المئوي المنخفضة وقيم الاسترجاعية الجيدة.

الجدول (6): النتائج التحليلية لتحديد في المستحضرات الدوائية

المستحضر الدوائي	C_{MET}, µM		SD[a], µM	RSD%	R%
	المأخوذ	المحدد			
ميتاميد[b] 10mg/2mL	166.7778	166.5652	0.743	0.45	99.87
ميتوكال[c] 10mg/2mL	166.7778	166.0460	0.986	0.59	99.56

a متوسط خمس تجارب.
b أمبول عيار 10mg/2mL من شركة ابن حيان للصناعات الدوائية.
c أمبول عيار 10mg/2mL من شركة أوبري للصناعات الدوائية.

أُجريت مقارنة إحصائية بين النتائج التي تم التوصل إليها ونتائج الطريقة المرجعية [2]، وذلك بحساب الاختبارين t-test وF-test [12-14]، وتدل القيم على عدم وجود فرق معنوي يذكر بين الطريقتين، وهذا ما يوضحه الجدول (7).

الجدول (7): تحديد (MET.HCl) في المستحضرات الدوائية بالطريقة المقترحة والمرجعية

المستحضر الدوائي		الطريقة المقترحة	الطريقة المرجعية [2] [e]
ميتاميد[c] 10mg/2mL	R%±SD[a]	99.87±0.743	99.73±1.057
	t-test[b]	0.6198	0.4654
	F-test[b]	2.0238	
ميتوكال[d] 10mg/2mL	R%±SD	99.56±0.986	98.77±1.366
	t-test	1.6966	2.0134
	F-test	1.9163	

a متوسط خمس تجارب.
b من أجل أربع درجات حرية وحد ثقة 95% قيمة t المجدولة 2.776 وقيمة F المجدولة 6.26.
c أمبول عيار 10mg/2mL من شركة ابن حيان للصناعات الدوائية.
d أمبول عيار 10mg/2mL من شركة أوبري للصناعات الدوائية.
e طريقة تحليلية مرجعية معتمدة من دستور الادوية الأمريكي (USP34) تعتمد على قياس الطيف الامتصاص الضوئي لمادة الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد عند طول موج 309nm.

8- الاستنتاجات والتوصيات:

اتسمت الطريقة التحليلية المقترحة في هذا البحث لتحديد الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد باستخدام مسرى معجونة الكربون المعدلة كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني (MET-PMA)، بالبساطة والسهولة وانخفاض التكاليف، والصحة من خلال قيم الاسترجاعية الجيدة، والدقة من خلال قيم الانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي المئوي.

تم تطبيق هذه الطريقة على مستحضرات صيدلانية تحتوي الميتوكلوبراميد هيدروكلورايد في تركيبها وكانت النتائج ضمن المعايير المقبولة.

نوصي بتطبيق الطريقة المقترحة على أشكال صيدلانية أخرى كالمضغوطات والشرابات السائلة.

9- المراجع:

[1] Committee, J. F., 2021- *BNF 81 (British National Formulary) March 2021*. ***Pharmaceutical Press***.

[2] Convention, U. S. P., 2011- *U.S. Pharmacopeia National Formulary 2011: USP 34 NF 29*. ***United States Pharmacopeial***.

[3] MAZLOUM-ARDAKANI, M.; KALANTARI ،A. A.; ALIZADEH, Z.; MOHAMADIAN-SARCHESHMEH, H.; BANITABA, H. J. A.; RESEARCH, B. C., **2022-** Electrochemical Investigation for Sensitive Determination of Metoclopramide Based on Ytterbium Oxide Nanoparticles Supported on Graphene. *9* (3), 299-307.

[4] THANOON, E. S.; SAEED, A. J. E. J. O. C., **2021-** Development of green spectrophotometric method for determination of metoclopramide hydrochloride. *64* (7), 3-4.

[5] GANDUH, S. H.; ALJEBOREE, A. M.; MAHDI, M. A.; JASIM, L. S. J. J. O. P. N. R., **2021-** Spectrophotometric Determination of Metoclopramide-HCl in the standard raw and it compared with pharmaceuticals. *12* (2), 44-48.

[6] BLAZHEYEVSKIY, M.; ALFRED-UGBENBO, D.; OLEKSANDRIVNA, O.; MOZGOVA, V. P. M.; ALFRED-UGBENBO, D., **2021-** Determination of Metoclopramide Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations using N-Oxidation by Caroate Karoat ile n-oksidasyon kullanilan farmasötik formülasyonlarda metoklopramit hidroklorit tayini.

[7] EL-MOSALLAMY, S. S.; AHMED, K.; DAABEES, H. G.; TALAAT, W. J. A ؛.CHEMISTRY, B., **2020-** A microfabricated potentiometric sensor for metoclopramide determination utilizing a graphene nanocomposite transducer layer. *412* (27), 7505-7514.

[8] AL-AWADIE, N. S. T.; AL-BANAA, M. A. K. J. J. O. P. S.; RESEARCH, **2019-** Determination of metoclopramide hydrochloride via quenched continuous fluorescence of fluorescein sodium salt molecule. *11* (6), 2312-2321.

[9] AL-HAIDERI, A.-M. A.; ABDULLA, N. I.; MALIH, I. K. J. I. J. O. P. S., **2012-** Polymeric membrane sensors for the selective determination of metoclopramide hydrochloride and their applications to pharmaceutical analysis. *21* (1), 70-77.

[10] ISSA, Y.; ABDEL-FATTAH, H.; ABDEL-MONIEM, N. J. I. E. S., **2013-** Chemically modified carbon paste sensor for potentiometric determination of doxycycline hydrochloride in batch and FIA conditions. *8*, 9578.

[11] BAILEY, P.; RILEY, M. J. A., **1975-** Performance characteristics of gas-sensing membrane probes. *100* (1188), 145-156.

[12] Christian, G. D.; Dasgupta, P. K.; Schug, K. A., 2013 - *Analytical chemistry*. ***John Wiley & Sons***.

[13] Patnaik, P., 2004- *Dean's analytical chemistry handbook*. ***McGraw-Hill Education***.

[14] Holscher, H. H., 1971- *Simplified statistical analysis: handbook of methods, examples and tables*. ***Cahners Books***.