التقدير الطيفي لهيدروكلوريد الميتوكلوبراميد في المستحضرات الصيدلانية بطريقة الازوتة والاقتران مع الفلوروكلوسينول

سعد حساني سلطان

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة الموصل، الموصل، جمهورية العراق

(تاريخ الاستلام: / /٢٠٠٧ ، تاريخ القبول: / /٢٠٠٧)

الملخص

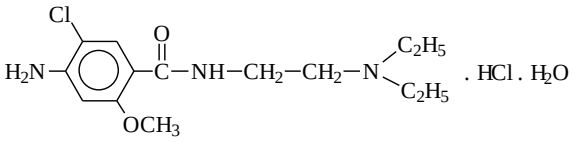
تم تقدير كميات ضئيلة من دواء هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد بطريقة طيفية سهلة وسريعة وحساسة، تعتمد على تحويل المركب الدوائي الى ملح الدايزونيوم ثم اقترانه مع كاشف الفلوروكلوسينول في الوسط القاعدي والحصول على صبغة صفراء اللون مستقرة وقابلة للذوبان في الماء، وقد اظهرت النتائج ان اعلى قيمة للامتصاص كانت عند طول موجي مقداره ٤٢٤ نانوميتر وان قيمة معامل الامتصاص المولاري ٤,٣ × ١٠^{٤} لتر.مول$^{-١}$.سم$^{-١}$.

وقد وجد ان الطريقة تخضع لقانون بير–لامبرت عند التراكيز ما بين ٥–٤٠٠ مايكروغرام من المركب الدوائي لكل ٢٥ مل من المحلول كحجم نهائي، أي ما بين (٠,٢–١٦) جزء لكل مليون، كما وجد ان قيمة الخطأ النسبي المئوي وقيمة الانحراف القياسي النسبي كانتا ٠,٦– الى +١,٢% و ٠,٢± الى ١,٣± على التوالي، اعتمادا على مستوى التركيز. وقد تم تطبيق الطريقة بنجاح على عدد من المستحضرات الصيدلانية.

الكلمات الدالة: طريقة طيفية، هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد، الازوتة والاقتران، فلوروكلوسينول

المقدمة

هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد هو ٤–امينو–٥–كلورو–N–[(٢–ثنائي اثيل امينو) اثيل]–٢–ميثوكسي بنزاميد احادي الهيدروكلوريد، احادي التميؤ، يملك الصيغة التركيبية الاتية:



الوزن الجزيئي له يساوي ٣٥٤,٢٨ غم.مول$^{-١}$، وهو عبارة عن مسحوق بلوري ابيض ذو درجة انصهار ١٨٤–١٨٢,٥ °م، سريع الذوبان في الماء [١]، وهو مستقر في مدى الاس الهيدروجيني ما بين ٢–٩ [٢].

يستخدم هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد كمضاد لحالات التقيؤ المصاحبة للعلاج بالعوامل المضادة للسرطان مثل السز بلاتين والداكاربازين، والعمليات الجراحية والعلاج بالاشعة [٣]، والجرعة العلاجية للميتوكلوبراميد تتراوح ما بين ١٠–١٥ ملغم وتؤخذ بنصف ساعة قبل الاكل [٤]. اما التاثيرات الجانبية لهذا الدواء فهي الشعور بعدم الراحة والنعاس او الخمول والتعب [٥].

وصفت عدة طرق لتقدير هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد منها طرق طيفية [٦–٨]، وطرق كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء HPLC [٩،١٠]، او بطرق كهربائية مثل الفولتامتري [١١] او باستخدام القطب الانتقائي [١٢] وبطريقة البريق الكيميائي [١٣]، او باستخدام تقنية الحقن الجرياني [١٤].

ما تزال الطرق الطيفية تعد اكثر استخداما نظرا لسهولتها وتوفر اجهزتها، لذلك فقد تم في هذا البحث تطوير طريقة طيفية سريعة وحساسة لتقدير هذا المركب الدوائي في مستحضراته الصيدلانية وبطريقة الازوتة والاقتران باستخدام مواد متوفرة ورخيصة.

الجزء العملي

الاجهزة

تم قياس طيف الامتصاص بمطياف من نوع Shimadzu UV160 ذو الشعاع المزدوج وباستخدام خلايا بلاستيكية بعرض ١ سم، كذلك فقد تم استخدام مقياس الاس الهيدروجيني من نوع Philips/PW9421 لقياس الاس الهيدروجيني للمحاليل.

المحاليل والكواشف

تم استخدام المواد الكيمياوية ذات النقاوة العالية والماء المقطر في تحضير المحاليل.

محلول هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد ١٠٠ مايكروغرام/مل: يحضر باذابة ٠,٠١ غم من المادة النقية (مزودة من الشركة العامة لصناعة الادوية–نينوى/العراق) في ١٠٠ مل ماء، ويمكن تحضير تراكيز اقل بعملية التخفيف.

محلول كاشف فلوروكلوسينول ٠,١%: يحضر باذابة ٠,١ غم من الكاشف (منتوج شركة BDH) في ١٠٠ مل ماء مع التسخين بهدوء، ويحفظ في قناني معتمة ويكون مستقرا لمدة عشرة ايام على الاقل.

محلول حامض الهيدروكلوريك ١ مولاري: يحضر بتخفيف حجم مناسب من الحامض المركز باستخدام الماء المقطر.

محلول هيدروكسيد الصوديوم ١ مولاري: يحضر باذابة ٤,٠ غم من هيدروكسيد الصوديوم في ١٠٠ مل ماء ويحفظ في قناني بلاستيكية.

محلول نتريت الصوديوم ١%: يحضر باذابة ١,٠ غم من نتريت الصوديوم في ١٠٠ مل ماء ويحفظ في قناني معتمة ويكون مستقرا لمدة اسبوع على الاقل.

محلول حامض السلفاميك ٣%: يحضر باذابة ٣,٠ غم من حامض السلفاميك في ١٠٠ مل ماء.

نماذج المستحضرات الصيدلانية

الاقراص Tablets

يحضر محلول بتركيز ١٠٠ مايكروغرام/مل وذلك بوزن عشرة اقراص Meclodin (١٠ ملغم/قرص) من الدواء ثم يسحق جيدا ويوزن جزء منها بحيث يكافئ ١٠ ملغم من الدواء وتذاب في كمية كافية من الماء ثم يرشح المحلول وتغسل ورقة الترشيح ويكمل الحجم الى ١٠٠ مل.

الحقن Injections

يحضر محلول بتركيز ١٠٠ مايكروغرام/مل وذلك بتفريغ محتويات خمس امبولات Metoclopramide (١٠ ملغم/٢ مل) بشكل كمي الى قنينة حجمية سعة ٥٠٠ مل ويكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة.

القطرات الفموية Oral drops

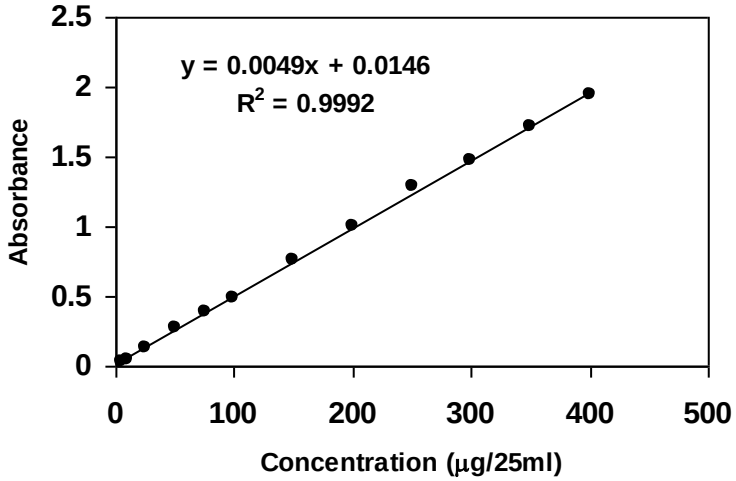
يحضر محلول بتركيز ١٠٠ مايكروغرام/مل وذلك بمزج محتويات ثلاث عبوات Meclodin (٤ ملغم/مل) بشكل جيد ثم يؤخذ ٢,٥ مل من المزيج ويخفف الى ١٠٠ مل بالماء المقطر.

الشراب Syrup

يحضر محلول بتركيز ١٠٠ مايكروغرام/مل بمزج محتويات حاويتين Meclopram (٥ ملغم/مل) بشكل جيد ثم يؤخذ ٢ مل من المزيج ويخفف الى ١٠٠ مل بالماء المقطر.

طريقة العمل والمنحنى القياسي

الى سلسلة من القناني الحجمية سعة ٢٥ مل تضاف حجوم متزايدة من محلول هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد بحيث يغطي التراكيز بمدى (٥-٤٠٠) مايكروغرام من الدواء ثم يضاف ٠,٥ مل من محلول ١ مولاري حامض الهيدروكلوريك و ٠,٥ مل من محلول ١% نتريت الصوديوم ثم تمزج المحتويات جيدا وتترك المحاليل لمدة ٥ دقائق بعدها يضاف ١ مل من محلول ٣% حامض السلفاميك وتترك لمدة ٣ دقائق مع الرج بين فترة واخرى ثم يضاف ١,٥ مل من كاشف ٠,١% الفلورو كلوسينول يتبعها اضافة ٣ مل من محلول ١ مولاري هيدروكسيد الصوديوم ثم يكمل الحجم بالماء المقطر الى حد العلامة وتقاس الامتصاصية عند طول موجي ٤٢٤ نانوميتر ضد المحلول الصوري الذي يحضر بنفس الطريقة ولكن دون اضافة المركب الدوائي. المنحنى القياسي الناتج يمر قليلا فوق نقطة الاصل وكما في الشكل(١)، وعند التراكيز اكثر من ٤٠٠ مايكروغرام يحصل انحراف سلبي للمنحني.

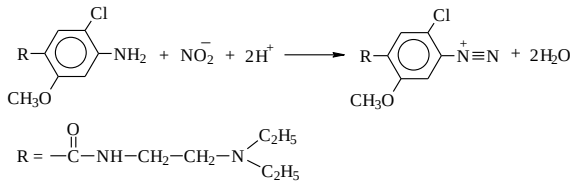


الشكل (١): المنحنى القياسي لتقدير هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد

النتائج والمناقشة

مبدأ الطريقة

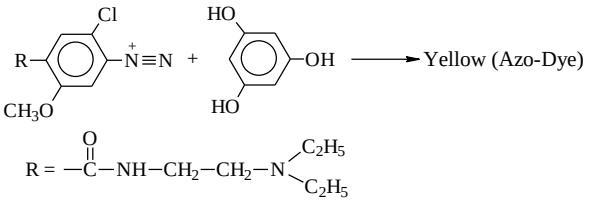
تعتمد الطريقة على تفاعل الميتوكلوبراميد في وسط حامضي مع ايون النتريت لتكوين ملح الدايزونيوم حسب التفاعل الاتي:



ثم يتم ازالة المتبقي من ايون النتريت باضافة حامض السلفاميك وكما في التفاعل الاتي:

$$NO_2^- + HSO_3NH_2 \xrightarrow{H^+} N_2\uparrow + H_2SO_4 + H_2O$$

بعدها يتم اقتران الميتوكلوبراميد المؤزوت مع كاشف الفلوروكلوسينول في وسط قاعدي لتكوين صبغة آزوية صفراء مستقرة وكما يلي:



تثبيت الظروف المثلى

تم دراسة مختلف المتغيرات المؤثرة على شدة امتصاصية الصبغة المتكونة باستخدام ٥٠ مايكروغرام من هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد في تجارب تثبيت الظروف المثلى في حجم نهائي مقداره ٢٥ مل، وكما يلي:

تاثير حامض الازوتة

تم اختبار تاثير نوعية وكمية حوامض مختلفة على لون وشدة الصبغة المتكونة مثل حامض الهيدروكلوريك وحامض الكبريتيك وحامض النتريك وحامض الخليك، وقد وجد ان اضافة ٠,٥ مل من محلول ١ مولاري حامض الهيدروكلوريك قد اعطى افضل نتيجة من حيث شدة الامتصاص، وكذلك من ناحية التباين اللوني ما بين محلول النموذج والمحلول الصوري.

تاثير كمية النتريت وزمن الازوتة

تم دراسة كمية ملح نتريت الصوديوم اللازمة لعملية الازوتة والزمن اللازم لذلك، وقد دلت النتائج ان حجم ٠,٥ مل من محلول ١% نتريت الصوديوم وبزمن ٥ دقائق كافية لاتمام عملية الازوتة واعطاء اعلى قيمة للامتصاصية.

تاثير كمية حامض السلفاميك وزمن تحطيم النتريت الزائد

ان كمية نتريت الصوديوم المتبقية من عملية الازوتة غير مرغوب بها حيث تعمل على نترزة عامل الاقتران مما يقلل من فعاليته تجاه عملية الاقتران [١٥]، بالاضافة الى انها تعمل على زيادة امتصاص المحلول الصوري حيث ان معظم مركبات النتروزو صفراء اللون في الغالب [١٦]، لذلك تم استخدام حامض السلفاميك في ازالة المتبقي من النتريت وذلك من خلال اختزاله الى غاز النتروجين الخامل [١٧] وقد وجد ان حجم ١ مل من محلول ٣% حامض السلفاميك وبزمن ٣ دقائق كافية لتحطيم المتبقي من نتريت الصوديوم واعطاء افضل النتائج من ناحية اعلى امتصاص لمحلول النموذج واقل امتصاص للمحلول الصوري.

تاثير كمية عامل الاقتران

تم دراسة تاثير كمية عامل الاقتران ووجد ان اضافة ١,٥ مل من محلول ٠,١% كاشف الفلورو كلوسينول اعطى افضل النتائج.

تاثير كمية ونوع القاعدة وزمن تطور اللون

تم دراسة تاثير قيمة الاس الهيدروجيني على تفاعل الاقتران وزمن تطور اللون باضافة انواع مختلفة من القواعد مثل هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم وهيدروكسيد الامونيوم وكاربونات الصوديوم، وقد لوحظ ان اللون الاصفر يتكون حتى بدون اضافة القاعدة ولكن شدة اللون ضعيفة، وان اضافة القاعدة تعمل على زيادة شدة اللون واستقرارية الصبغة المتكونة، وقد وجد ان اضافة ٣ مل من محلول ١ مولاري هيدروكسيد الصوديوم اعطى اعلى قيمة للامتصاصية بعد الاضافة مباشرة، وكانت الصبغة المتكونة مستقرة ولاكثر من ساعة مما يتيح انجاز عدة قياسات في هذه الفترة، وعلما ان قيمة الاس الهيدروجيني للمحلول النهائي كانت pH = 12.5 .

تاثير عوامل الشد السطحي

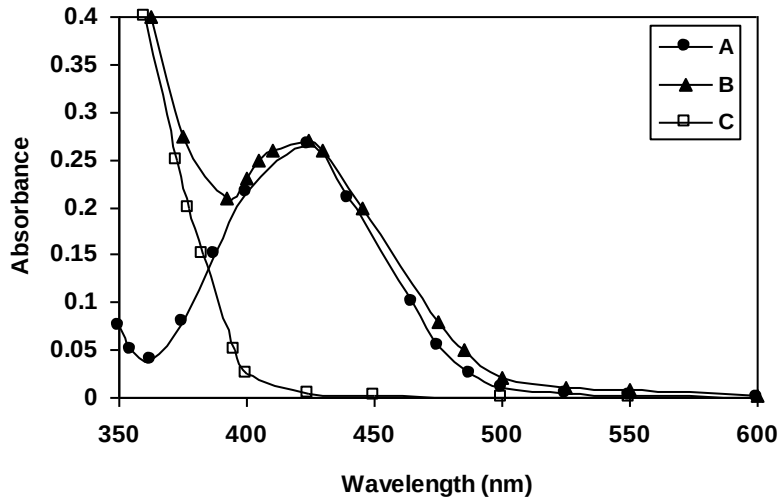
تم دراسة تاثير عدد من عوامل الشد السطحي الموجبة مثل CPC والسالبة مثل SDS والمتعادلة مثل Triton X-100 على الامتصاصية، وقد وجد انه لا يوجد زيادة محسوسة في قيمة الامتصاصية، وهذا يدعم كون الصبغة المتكونة ذائبة في المحلول المائي لذلك لم تستخدم عوامل الشد السطحي في الطريقة المقترحة.

تاثير المواد المضافة

تم دراسة تاثير بعض المواد المضافة Additives والتي تستخدم عادة في صناعة الادوية مثل acacia ، starch ، glucose ، sodium chloride . وقد دلت النتائج على امكانية تطبيق الطريقة حتى بوجود هذه المركبات دون حدوث تداخل مؤثر.

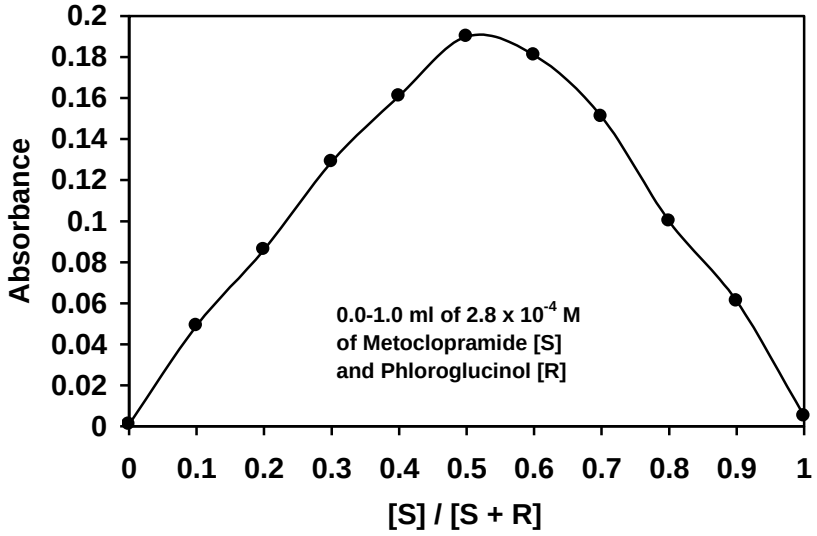
طيف الامتصاص النهائي

بعد تثبيت الظروف المثلى تم قياس طيف الامتصاص النهائي لهيدروكلوريد الميتوكلوبراميد ضد المحلول الصوري وضد الماء المقطر، كذلك تم قياس طيف الامتصاص للمحلول الصوري ضد الماء ويلاحظ من الشكل(٢) ان اعلى قيمة للامتصاص كانت عند ٤٢٤ نانوميتر، في حين ان المحلول الصوري لم يعطي امتصاصا ملحوظا عند هذا الطول الموجي، وعلما ان قيمة التباين اللوني كانت ٥٥ نانوميتر.



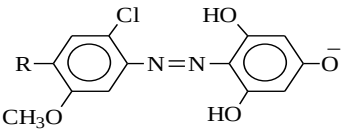
الشكل (٢): طيف الامتصاص لـ ٥٠ مايكروغرام من هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد/٢٥ مل معامل حسب طريقة العمل مقاس ضد (A) المحلول الصوري (B) الماء المقطر (C) المحلول الصوري ضد الماء المقطر

طبيعة الصبغة المتكونة: تم دراسة طبيعة الصبغة الازوية الصفراء المتكونة باستخدام طريقة التغيير المستمر (طريقة جوب) والشكل (٣) يوضح ان نسبة ارتباط الميتوكلوبراميد المؤزوت مع الفلوروكلوسينول هي ١:١ .

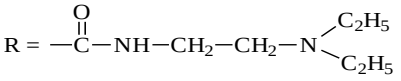


الشكل (٣): طريقة جوب للصبغة المتكونة (ميتوكلوبراميد–فلوروكلوسينول)

لذلك فان تركيب الصبغة المتكونة المتوقع يكون:



Yellow (Azo-Dye)



الدقة والتوافق

تم دراسة الدقة والتوافق للطريقة المقترحة، فقد تم تطبيق الطريقة على تراكيز مختلفة من الدواء والنتائج موضحة في الجدول (١) والتي تدل على ان الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين.

الجدول (١): الدقة والتوافق لتراكيز مختلفة من الميتوكلوبراميد

كمية الميتوكلوبراميد المأخوذة (مايكروغرام/٢٥ مل)	الخطأ النسبي (%)*	الانحراف القياسي النسبي (%)*
٥٠	٠,٦-	١,٣±
٢٠٠	١,٢+	٠,٢٧±
٣٥٠	٠,٥+	٠,٥٦±

* معدل خمس قراءات

تطبيقات الطريقة

لاختبار مدى صلاحية تطبيق الطريقة الحالية على تقدير هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد في المستحضرات الصيدلانية، فقد تم اختبار اربعة انواع من المستحضرات الصيدلانية المتوفرة محليا، والجدول (٢) يوضح النتائج المستحصلة والتي تدل على كفاءة الطريقة من ناحية التطبيق العملي.

الجدول (٢): تقدير هيدروكلوريد الميتوكلوبراميد في بعض المستحضرات الصيدلانية

شكل المستحضر الصيدلاني	الشركة المنتجة	كمية هيدروكلوريد الكلوبراميد المأخوذة (مايكروغرام/٢٥ مل)	كمية هيدروكلوريد الكلوبراميد المقاسة (مايكروغرام/٢٥ مل)	الاسترجاعية* (%)
الاقراص (١٠ ملغم/قرص)	الشركة العامة لصناعة الادوية (سامراء/العراق)	٥٠	٤٨,٧٥	٩٧,٥
		١٠٠	٩٨,٣	٩٨,٣
		٢٠٠	١٩٨,٢	٩٩,١
الحقن (١٠ ملغم/٢ مل)	شان دونغ (الصين)	٥٠	٥٠,١	١٠٠,٢
		١٠٠	١٠٠,٥	١٠٠,٥
		٢٠٠	٢٠٥,٢	١٠٢,٦
القطرات الفموية (٤ ملغم/مل)	الشركة العامة لصناعة الادوية (سامراء/العراق)	٥٠	٤٨,٠	٩٦,٠
		١٠٠	٩٥,٧	٩٥,٧
		٢٠٠	١٩٢,٢	٩٦,١
الشراب (٥ ملغم/مل)	شركة الاسكندرية للادوية (مصر)	٥٠	٤٧,٩٥	٩٥,٩
		١٠٠	٩٦,٣	٩٦,٣
		٢٠٠	١٩٤,٤	٩٧,٢

* لثلاث قراءات

مقارنة الطريقة: تم مقارنة القيم التحليلية للطريقة المقترحة مع طرق طيفية اخرى منشورة والجدول (٣) يوضح هذه القيم لكل طريقة

الجدول (٣): مقارنة الطريقة المقترحة مع طرق طيفية اخرى

القيم التحليلية	الطريقة الحالية	الطريقة المنشورة [٦]	الطريقة المنشورة [٧]
اساس الطريقة	ازوتة واقتران	اقتران تأكسدي	التفاعل مع كاشف سانكر
الاس الهيدروجيني	١٢,٥	متعادل / وسط مائي	٦,٠
درجة حرارة التفاعل	بدون تسخين / حرارة الغرفة	بدون تسخين / درجة حرارة الغرفة	تسخين الى ٤٠ °م
الكاشف المستخدم	فلوروكلوسينول	فينوثيازين	٤،٢–ثنائي نايترو–١–فلوروبنزين
الطول الموجي (nm)	٤٢٤	٦٠٠	٣١٥
لون الصبغة	اصفر	اخضر	اصفر
زمن تكون الصبغة	مباشرة	١٠ دقائق	٢٠ دقيقة
زمن استقرار الصبغة	اكثر من ساعة	لمدة ساعة	٣٠ دقيقة
نسبة مكونات الصبغة	١:١	١:١	١:١
معامل الامتصاص المولاري	4.3×10^4	1.6×10^4	1.5×10^4
مدى قانون بير (ppm)	١٦–٠,٢	٤٠–٢	٢٨–١
التطبيق على الاشكال الصيدلانية	اقراص/حقن /قطرات فموية/شراب	اقراص / شراب	اقراص / حقن

المصادر

1. J. Maruadel, The Merk Index, "An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals". 13th ed., Whitehouse Station, NJ, USA, 2001, 1094.
2. A. Lawrence, Stability of Compounded Formulations, 3rd ed., APHA, Washington, 2005, 282.
3. A. Linda, B. Diane and J. Leanna, Pharmacology for Nursing Care, 2nd ed., Saunders Company, Pensylvania, 1994, 867-868.
4. H. Hinter and B. Nagle, Basic Pharmacology, 4th ed., Glencoe McGraw-Hill, New York, 1999, 421.
5. D. Charles and L. Steven, Pharmacology in Rehabilitation, 1st ed., F.A. Davis Company, Philadelphia, 1990, 311.
6. M. Al-Adbachi and H. Al-Ward, National Journal Chemistry, 7 (2002), 363-371.
7. E. Al-Hamody, M.Sc. Thesis, Mosul University, (2005), 62-78.
8. S. Shree, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 68 (2006) 397-399.
9. M. Radwan, Analytical Letters, 14 (1998) 2397-2410.
10. A. El-Gindy, J. Pharm. Biomed. Anal., 32 (2003) 277-286.
11. Z. Wang, H. Zhang and S. Zhou, Talanta, 6 (2001) 1133-1138.
12. S. Badawy, A. Shoukry and Y. Issa, Analyst, 111 (1986) 1363-1365.
13. F. Shunli, W. Zhihao, Z. Lei and L. Chao, Analytical Letters, 35 (2002) 1479-1489.
14. H. Royo, A. Melladoromero and J. Martinezcalatyd, Talanta, 47 (1998) 223-228.
15. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren and P. Wothers, Organic Chemistry, 2nd ed., (2001), Oxford University Press, 1056-1057.
16. S. Baum and C. Scaife, Chemistry a Life Science Approach, 2nd ed., (1980), Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 477.
17. R. Brown, R. Fry, J. Moyers and S. Northway, Anal. Chem., 53 (1981) 1560-1566.

Spectrophotometric determination of metoclopramide hydrochloride in pharmaceutical preparations by the diazotization-coupling method with phloroglucinol

S.H. Sultan

Department of Chemistry, College of Science, University of Mosul , Mosul , Iraq

(Received / / 2007, Accepted / / 2008)

Abstract

A simple, rapid and sensitive spectrophotometric method for the determination of trace amounts of metoclopramide in pharmaceutical preparations has been worked out. The method is based on the conversion of the intended compound to the corresponding diazonium salt, and subsequent coupling with phloroglucinol in alkaline medium to form an intense yellow water-soluble coloured azo dye with maximum absorption at 424 nm and molar absorptivity of 4.3×10^4 $l.mol^{-1}.cm^{-1}$. Beer's law is obeyed over the range 5-400 μg of metoclopramide per 25 ml as final volume, i.e. 0.2-16 ppm. The relative error and the relative standard deviation were -0.6 to +1.2% and ±0.2 to ±1.3% respectively depending on the concentration level. The proposed method has been applied successfully to pharmaceutical preparations.