دراسة مقارنة لتقدير عقار الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بطريقة الأقطاب الأنتقائية وبالطريقة الطيفية

علي إبراهيم خليل[1] ، سهام توفيق أمين[2] ، صفوك حمد صالح[2]

[1] كلية الصيدلة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2] قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: 17 / 7 / 2011 ---- تاريخ القبول: 2 / 4 / 2012)

الملخص :

تضمنت هذه الدراسة تقدير المركب الدوائي ميتوكلوبراميد هيدروكلوريد (Metoclopramide, METO) بطريقتين تحليليتين، ففي الطريقة الأولى أستخدمت طريقة الأقطاب الغشائية الانتقائية معتمدا في تحضيرها على المادة الفعالة حامض الفوسفوموليبديك (Phosphomolybdic acid, PMA) والملدنين(Tri-butylphosphate, TBP) و(Nitrobenzene, NB) وبأستخدام مادة بولي فينايل كلوريد PVC كركيزة لهذه الاقطاب. وكانت مواصفات القطب حسب الأتي:

1- حقق القطب METO-PMA مع المادة الملدنةTBP مدى استجابة خطية من1 × 10^{-5} - 1×10^{-1} مولاري وبانحدار مساوٍ إلى 18.2 mV/decade وبمعامل ارتباط 0.9938 وحد كشف1.97 × 10^{-7} مولاري عند درجة حرارية (25-35)°م ودالة حامضية من 2.5-3 لأفضل تركيز لمحلول الملئ وهو 10^{-3} مولاري وقد بلغ عمر القطب ستة وعشرين يوماً .

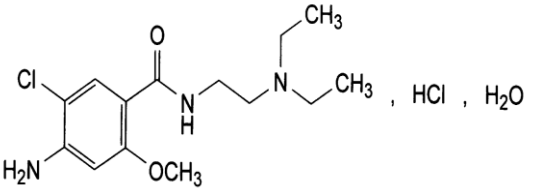
2- حقق القطب METO - PMA مع المادة الملدنة NB مدى استجابة خطية من 1 ×10^{-5}-1 ×10^{-1} مولاري وبانحدار مساوٍ إلى 18.9mV/decade وبمعامل ارتباط 0.9975 وحد كشف1.83× 10^{-7} مولاري عند درجة حرارية (25-30)°م ودالة حامضية من2.7-3.2ولأفضل تركيز لمحلول الملئ وهو 10^{-3} مولاري وقد بلغ عمر القطب اثنين وثلاثين يوماً .

وتضمن هذا الجزء ايضآ قياس انتقائية هذه الأقطاب بوجود مركبات وايونات أحادية وثنائية وثلاثية الشحنة بأستخدام طريقة المحاليل الممزوجة حيث كانت قيم معامل الأنتقائية لجميع الأيونات أقل من واحد. تم تطبيق هذه الطريقة لتقدير هذا العقار في المستحضرات الصيدلانية وبأستردادية لاتقل عن 97 % .

أما في الطريقة الثانية فتم استخدام تفاعل الاقتران التأكسدي ، إذ تفاعل العقار مع محلول بيريودات الصوديوم والكاشف البروميثازين في وسط حامضي ليعطي معقداً أصفر- مخضر اللون له أعلى امتصاص عند الطول الموجي 413 نانومتر وكانت حدود قانون بير للتراكيز من 5 - 50 مايكروغرام .مل$^{-1}$، وامتصاصية مولارية 6873.42 لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ ، ودلالة ساندل 0.05154 مايكروغرام.سم$^{-2}$. وامكن تطبيق هذه الطرائق وبنجاح في تقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضر الصيدلانيMetoclopramide Comprimes BP وباستردادية لاتقل عن 97 %.

المقدمة :

ان الصيغة التركيبية للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد **(Metoclopramide Hydrochloride)** [1]هي:



أما الصيغة الجزيئية فهي $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$ والوزن الجزيئي 354.3 غم / مول .

الأسم العلمي للمركب الدوائي حسب نظام IUPAC هو:

4-Amino-5-Chloro-N-(2-diethylamino)ethyl-2-methoxy benzamide hydrochloride

تكون مادة الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بشكل مسحوق بلوري أبيض اللون درجة انصهاره = 183 ْم يذوب في الماء والكحول ويذوب جزيئياً في كلوريد المثيلين ولايذوب في الايثر [1] . يستعمل هذا الدواء في معالجةالغثيان وكمضاد للتقيؤ ويعد أكثر ملائمة من أدوية الفينوثازين في معالجة التقيوء المصاحب لأمراض المعدة مثل عسر الهضم الناتج عن اضطراب الجهاز الهظمي أو بعض أمراض الأمعاء الاثني عشري وأمراض الكبد والصفراء وحالات الصداع النصفي (الشقيقة) [2] ويكون استخدامه مصاحباً لبعض الأعراض الجانبية مثل الخمول والانهاك وبعض حالات الاسهال [3]. ولأهمية هذا العقار فقد استخدمت عدة طرائق لتقديره اذ طورت طريقة طيفية حساسة ودقيقة لتقدير دواء الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد تتضمن مفاعلته مع كشف بارا ثنائي مثيل امينو سينامالدهايد (p- dimethyl amino cinnamaldehyde) لتكوين قاعدة شيف Schiff's base الذائبة ذات اللون الأحمر وتم قياس امتصاصيتها عند الطول الموجي 548 نانوميتر إذ كان مدى الخطية بين 3 – 5 مايكروغرام . مل$^{-1}$ وقيمة الانحراف القياسي النسبي أقل من 1 % [4] . فاعل Shingbal و Naik [5] الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد مع حامض النايتروزو (المتكون من تفاعل نتريت الصوديوم مع حامض الهيدرو كلوريك) لتكوين مشتق نايتروزو أصفر اللون قيست امتصاصيته عند الطول الموجي 375 نانوميتر اطاع منحني المعايرة قانون بير من 10 إلى 60 مايكرو غرام . مل $^{-1}$ وكانت قيمة الاسترجاعية 99.2 – 101.5 % . وفي طريقة اخرى تم معاملة نماذج دوائية من حبوب وشراب حاوية على اليتوكلوبراميد هيدروكلوريد مع 5% من هيدروكسيد

الصوديوم مع حامض الهيدروكلوريك ونتريت الصوديوم فيتكون مركب الأزو الذي يقترن مع كاشف اليزورسينول ليعطي صبغة صفراء– برتقالية قيست امتصاصيتها عند الطول الموجي415 نانوميتر وكانت الخطية بين 1 و 6 مايكرو غرام . مل $^{-1}$ وقيمة الأسترجاعية 99.1– 103.1% [6] واستخدم الباحثان Kawala و Chudasama[7] تفاعل الأزوتة والاقتران أيضا في تقدير المركب الدوائي قيد البحث بعد ازوتته ومعاملته مع 0.1% من الثيمول (Thymol) المحضر في وسط الميثانول إذ يتكون مركب ملون تزداد شدة لونه عند اضافة هيدروكسيد الصوديوم ويتم قياس امتصاص المركب الناتج عند الطول الموجي 495 نانوميتر . اطاع منحني المعايرة قانون بير عند المدى من1 إلى 11 مايكروغرام . مل$^{-1}$ اما قيمة الاسترجاعية فكانت بحدود 97.6– 99.6 % وقيمة الانحراف القياسي النسبي اقل من 1.4% . استخدام الكاشف N – (1– نفثيل) اثيلين ثنائي امين ثنائي الهيدروكلويد (N- (1-Nabhthyl) ethylene diamine dihydrochloride) من قبل الباحثينSawaut و Shingbal [8] بوصفه كاشف اقتران مع ميتوكلوبراميد هيدروكلوريد المؤزوت لتكوين معقد احمر– ارجواني قيست امتصاصيته عند الطول الموجي525 نانوميتر وبلغت قيمة الخطية بين 0.4 و 11 مايكروغرام.مل$^{-1}$. وفي وسط لامائي يعامل المركب الدوائي ــ قيد الدراسة ــ مع مزيج من حامض الستريك وانهيدريد حامض الخليك إذ يتكون معقد أزرق اللون تقاس امتصاصيته عند الطول الموجي 600 نانوميتر إذ بلغت قيمة الخطية بين 2 و 14 مايكروغرام.مل$^{-1}$ [9] . أما الكاشف 2 ــ امينو فينول 2-Amino phenol فقد استخدم مع يودات البوتاسيوم لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد من خلال تفاعل اقتران تأكسدي لتكوين مركب ملون قيست امتصاصيته عند الطول الموجي 520 نانوميتر وعند دالة حامضية 1.7 ± 0.3 إذ بلغت قيمة الإسترجاعية بين 96.4 و 99 % وقد طورت هذه الطريقة من قبل الباحث Sastry وجماعته [10] . طبقت تقنية كروموتوغرافيا السائل عالي الأداء (HPLC) لتقدير ميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية ، إذ استخدم عمود spherisorb 5µm Rp-C_8 وطور متحرك يتكون من (منظم الفوسفات ــ ميثانول ــ اسيتونايتريل بنسبة 50 : 28 : 22) بعد تثبيت الدالة الحامضية عند 4.8 بوساطة حامض الاورثوفوسفوريك واستخدم مكشاف U.V عند طول موجي 214 نانوميتر للكشف والتقدير الكمي . وكان مدى الخطية بين 1 و 10مايكروغرام . مل$^{-1}$ [11] . قدر الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد الموجود في مزيج مع الأوندانسيترون (Ondansetron) بوساطة التقنية السابقة نفسها في نوع من الحقن الحاوية على 0.9 % من كلوريد الصوديوم بعد فصلها على عمود معبأ بمادة Oclytsilane ووسط متحرك يحتوي على منظم الفوسفات عند الدالة الحامضية 4 وتركيز 0.01 مولاري من الاسيتونايتريل بنسبة 77 : 23 وبأستخدام مكشاف U.V عند الطول الموجي 273 نانوميتر ، كان مدى الخطية بين 12.5 و 50 مايكروغرام . مل$^{-1}$ [12] .استخدمت تقنية كروموتوغرافيا السائل عالي الأداء ذي الطور العكوس لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد باستخدام طور متحرك يحتوي على منظم الخلات واسيتونايتريل مع مكشاف U.V عند الطول الموجي 273 نانوميتر وبلغت الاسترجاعية للطريقة 100.5% [13].

وفي الدراسة الحالية تم تقدير هذا العقار بالطريقة الجهدية عن طريق تصنيع اقطاب الأغشية الأنتقائية الأيونية من المادة الفعالة حامض الفوسفوموليبديك (Phosphomolybdic acid, PMA) والملدنين (Tri-butylphosphate, TBP) و(Nitrobenzene, NB). كما تم استخدام الطريقة الطيفية من خلال تفاعل الأقتران التأكسدي اذ تفاعل العقار مع محلول بيريودات الصوديوم والكاشف البروميثازين في وسط حامضي وتم تطبيق الطريقتين بنجاح في تقدير العقار .

الجزء العملي للطريقتين الجهدية والطيفية:

اولاً : الأجهزة المستخدمة Instruments

1– جهاز قياس الدالة الحامضية والجهد. JENWAY 3310 pH Meter

2– قطب الكالوميل. Calomel Electrode Siwss Source

3– ميزان حساس (بأربع مراتب عشرية). Precisa XB 220 A Swiss source

4– جهاز الإذابة بالموجات فوق الصوتية . Unisonics AUSTRALIA

5– مسخن حراري ذو محرك مغناطيسي . **STUARTSCIENTIFIC MAGNETIC STIRER HOT PLATE GREAT BRITAIN**

6– فرن تجفيف . Drying / NAPCO MODEL 5851 Oven

7– جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية .
UV/VIS Spectrophotometer Shimadzu -160

8– الحمام المائي Waterbath . Memmert – Germany

ثانياً : المحاليل المستخدمة للطريقتين الجهدية والطيفية:

استخدمت مواد كيميائية على درجة عالية من النقاوة وهي مجهزة من قبل شركة Fluka أو BDH أو S.D.I وهي :

محلول المادة الدوائية ميتوكلوبراميد هيدروكلوريد (Hydrochloride Metoclopramide) 0.1 مولاري،

محلول حامض الفوسفومولبديك PMA 0.1 مولاري ،حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي 0.1 مولاري ،

هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

محلول الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد القياسي 1000 مايكروغرام .مل $^{-1}$ ، محلول الكاشف (البروميثازين) 1000 مايكروغرام .مل $^{-1}$ و محلول بيريودات الصوديوم 0.01 مولاري.

ثالثاً : التحضيرات

1– تحضير معقد المادة الدوائية METO مع محلول PMA.

حُضر المعقد بإضافة 30 مل من محلول المادة الدوائية METO مع 10 مل من محلول PMA وبنفس التركيز (0.1 مولاري) مع التحريك المستمر فتكون راسباً أخضر اللون ثم رُشح الراسب وغسل مرات عدة بالماء وترك مدة يومين في درجة حرارة المختبر لحين الجفاف .

2- تحضير الأغشية السائلة لقطبي العقار METO بأستعمال Tri-butylphosphate TBP)) و (Nitrobenzene NB) كمادة ملدنة [14].

حضر الغشاء الأنتقائي عن طريق مزج 0.4500 غم من مسحوق مادة PVC في مزيج مكون من 10 مل من البيوتانون أو الاسيتون + 20 مل من رباعي هيدروفيوران(THF) ثم أضيف إلى المزيج 0.1000 غم من المعقد الدوائي والمحضر مسبقاً مع التحريك المستمر لحين الإذابة التامة وباستخدام جهاز الإذابة بالموجات فوق الصوتية (Ultra Sonication) وأضيف اليه 0.4300 غم من المادة الملدنة TBP أو 0.4600 غم من المادة الملدنة NB مع التحريك لحين التجانس وتم صب المزيج في طبق زجاجي (Petri dish) بقطر 10 سم وبشكل مستوٍ ويغطى المحلول بوضع أوراق ترشيح فوق الطبق الزجاجي وتثبت بثقل يقارب 200غم وتترك بهذه الحالة ليومين وبدرجة حرارة المختبر للسماح للمذيب بالتبخر تدريجيا ومن ثم يرفع الغشاء الأساس بحذر من قطره الخارجي بواسطة ملقط (Tong) بعناية وكان سمك الغشاء 0.3 مليمتر وهذا موافق لما جاء في البحوث [15]. إذ كانت مساحة الغشاء كافية لتصنيع من 8 إلى 12 قرصا لتصنيع القطب قيد الدراسة .

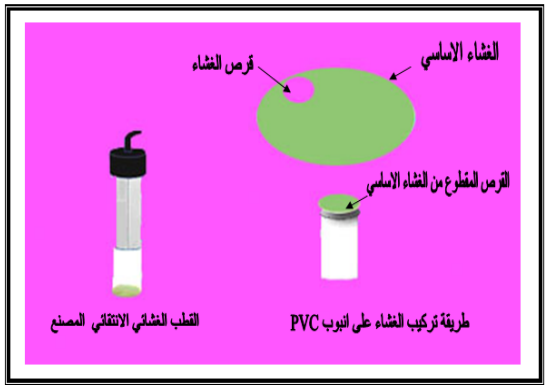
رابعاً : تركيب الأقطاب الأنتقائية الأيونية Construction of Selective Membrane Electrodes

1- قطع جزء من أنبوب PVC طوله 5 سم وقطره الخارجي 1.5 سم وغمرت إحدى نهايتيه في مذيب THF ومسك بوضع عمودي وحرك بحركة دائرية على صفيحة زجاجية لأجل تسويته .

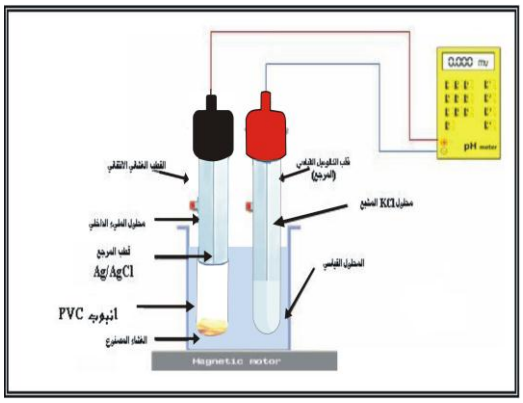
2- قطع قرص (Disk) دائري من الغشاء وبقطر اكبر من القطر الخارجي لأنبوب PVC ولصق بنهايته بلاصق مكون من THF+PVC وبعناية تامة .

3- تم إيصال النهاية الأخرى لأنبوب PVC إلى أنبوب خارجي يحتوي على قطب فضة – كلوريد الفضة Ag / AgCl وربط بجهاز فرق الجهد وبسلك معزول .

4 – مُلئ انبوب PVC بحدود ثلثيه بمحلول ملئ داخلي للمادة الدوائية METO وغمر ولمدة من الزمن في محلول المادة الدوائية وبتركيز محلول الملئ الداخلي نفسه (0.1 مولاري) ولحين تشبعه وإتمام عملية التبادل الأيوني بصورة منتظمة [16] ، والشكل رقم (1) يوضح عملية تركيب الغشاء والشكل رقم (2) يوضح الشكل النهائي للقطب وتركيب الدائرة الكهربائية .



الشكل رقم (1) عملية تركيب الغشاء

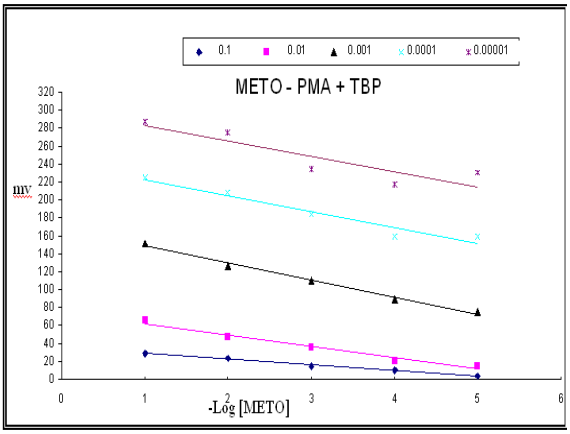


الشكل رقم (2) الشكل النهائي للقطب وتركيب الدائرة الكهربائية

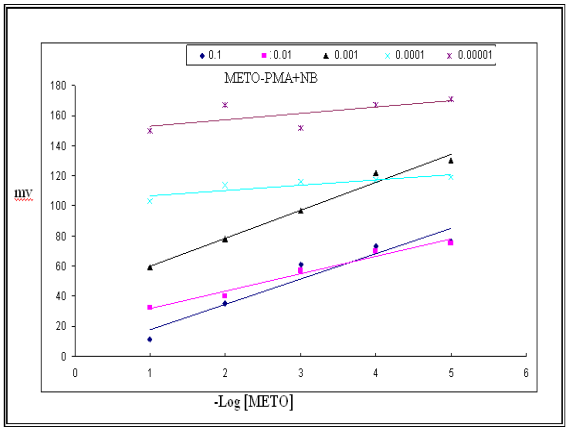
النتائج والمناقشة :

1- دراسة تأثير تركيز محلول الملئ الداخلي Effect Of Internal Solution Concentration

تمت دراسة خصائص ومواصفات هذه الأقطاب اذ وجد ان افضل تركيز للقطبين (METO-PMA+TBP) و (METO-PMA+NB) هو 10^{-3} مولاري والذي يعطي افضل استجابة نرنستية وهذا التركيز يعطي افضل قيمة تجريبية للأنحدار والمقاربة للقيمة النظرية والتي هي (19.7 mv/decade) وحسب الشكلين الأتيين



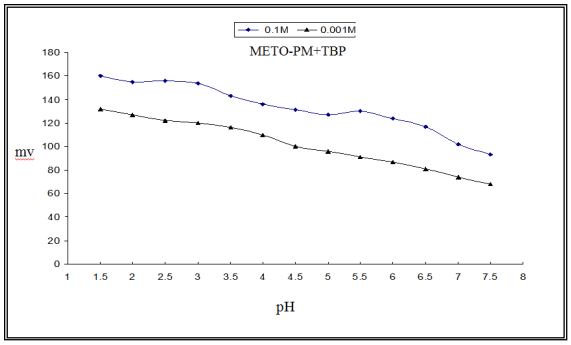
الشكل رقم (3-A) تأثير محلول الملئ في استجابة قطب METO- PMA مع الملدن TBP



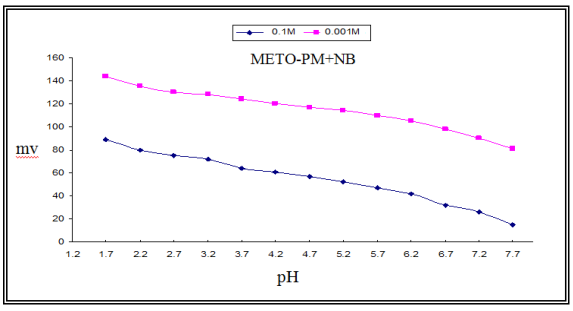
الشكل رقم (3 –B) تأثير محلول الملئ في استجابة قطب METO-PMA مع الملدن NB

2- دراسة تأثير الدالة الحامضية :

وجد ان افضل دالة حامضية للقطب (METO-PMA+TBP) يمكن ان يعمل بها هي بمدى بين (2–3) بينما افضل دالة حامضية يعمل بها القطب (METO-PMA+NB) هي بمدى (2.7–3.2) والنتائج مبينة في أدناه.



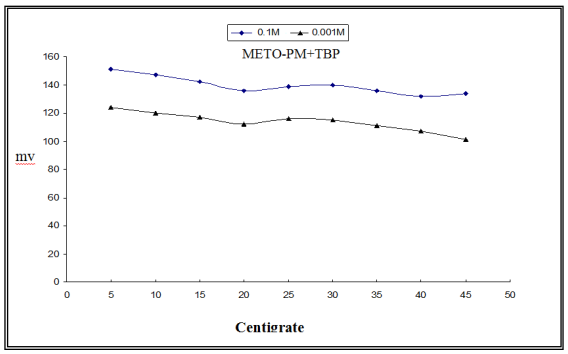
الشكل رقم (4 –A) تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطب METO-PMA مع الملدن TBP



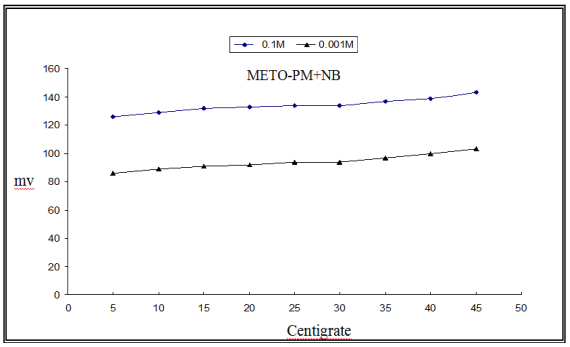
الشكل رقم (4 –B) تأثير الدالة الحامضية في استجابة قطب METO-PMA مع الملدن NB

3- دراسة تأثير درجة الحرارة :

تمت دراسة تأثير درجة الحرارة المئوية في استجابة القطبين المذكورين ووجد أن افضل درجة حرارة مئوية يعمل عندها القطب METO-(PMA+TBP) كانت (25–35 م°) و افضل درجة حرارة مئوية يعمل عندها القطب (METO-PMA+NB) كانت (25–30 م°) والنتائج مبينة في الشكلين أدناه .



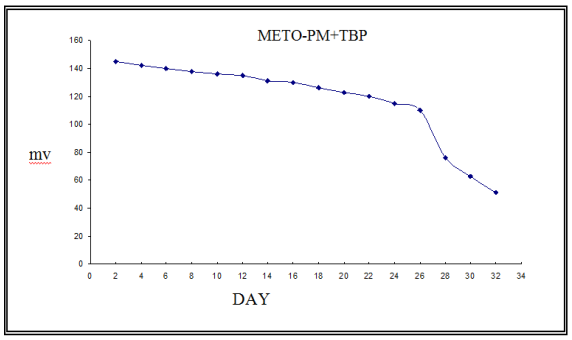
الشكل رقم (5 –A) تأثير درجة الحرارة في استجابة قطب METO-PMA مع الملدن TBP



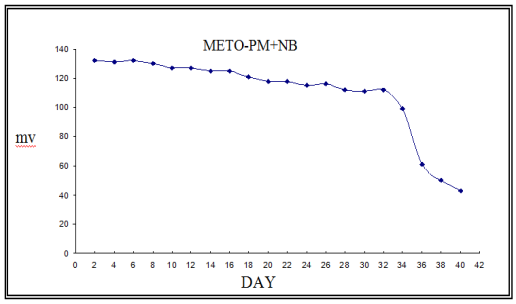
الشكل رقم (5 –B) تأثير درجة الحرارة في استجابة قطب METO-PMA مع الملدن NB

4- العمر الزمني للقطب :

تم تقدير عمر القطب عن طريق تسجيل فرق الجهد باستعمال محلول العقار القياسي بتركيز 10^{-3}مولاري في كل يومين وقد كان العمر الزمني لقطب (METO-PMA+TBP) بحدود ستة وعشرين يوما في حين كان عمر القطب (METO-PMA+NB) بحدود اثنين وثلاثين يوما وبعدها اظهر القطبان إنحرافاً سالبا نتيجة الخسارة في محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) وكما موضح في الشكلين أدناه



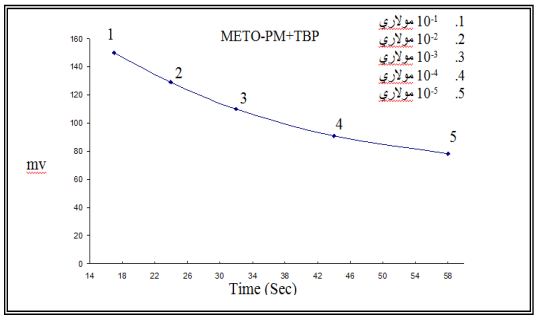
الشكل رقم (6–A) العمرالزمني للقطب METO-PMA مع الملدن TBP



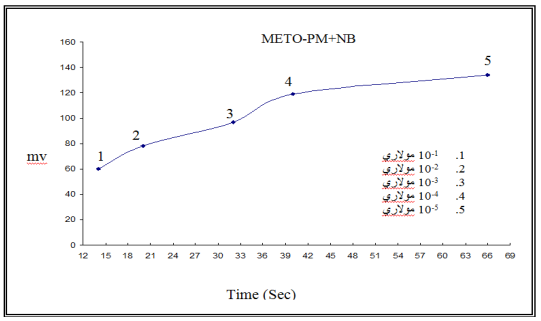
الشكل رقم (6– B) العمرالزمني للقطب METO-PMA مع الملدن NB

5- دراسة زمن استجابة القطب :

تم دراسة زمن استجابة القطب (METO-PMA+TBP) وكان زمن الاستجابة يتراوح بين 17 و 58 ثانية للتراكيز من(10^{-5} إلى 10^{-1}) وزمن الاستجابة للقطب (METO-PMA+NB) يتراوح بين 14 و 66 ثانية للتراكيز من (10^{-5} إلى 10^{-1}) وكما مبين في الشكلين أدناه.



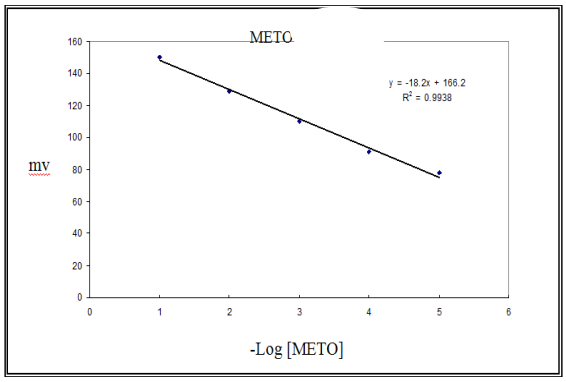
الشكل رقم (7–A) زمن استجابة القطب METO-PMA مع الملدن TBP



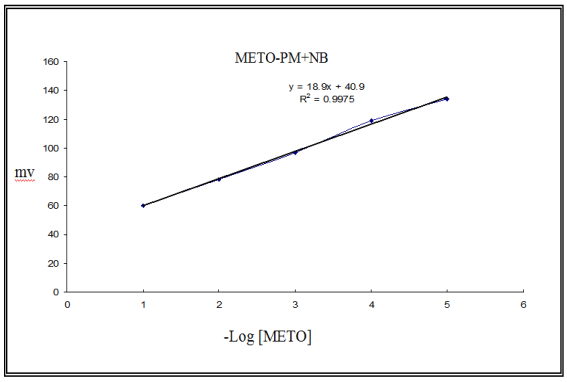
الشكل رقم (7–B) زمن استجابة القطب METO-PMA مع الملدن NB

6- منحني المعايرة :

بعد تحديد الظروف المثلى من تركيز محلول الملئ الداخلي ودرجة الحرارة والدالة الحامضية تم رسم منحني المعايرة وكما مبين في الشكلين رقم (A-8) و(B-8) والنتائج الاحصائية من هذين المنحنيين موضحة في الجدول رقم (1).



الشكل رقم (8– A) المنحني القياسي للقطب METO-PMA مع الملدن TBP



الشكل رقم (8– B) المنحني القياسي للقطب METO-PMA مع الملدن NB

الجدول رقم (1) النتائج الإحصائية من منحني معايرة القطبين.

تركيز العقار مولاري	استجابة القطب* (ملي فولت)	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم (ملي فولت)	حدود الثقة عند 95%
10^{-1}	150	148	150 ± 1.2988
10^{-2}	129	129.8	129 ± 0.7955
10^{-3}	110	111.6	110 ± 1.2988
10^{-4}	91	93.4	91 ± 0.7955
10^{-5}	78	75.2	78 ± 1.2988

تركيز العقار مولاري	استجابة القطب* (ملي فولت)	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم (ملي فولت)	حدود الثقة عند 95%
10^{-1}	60	59.8	60 ± 0.7955
10^{-2}	78	78.7	78 ± 1.2988
10^{-3}	97	97.6	97 ± 1.2988
10^{-4}	119	116.5	119 ± 0.9184
10^{-5}	134	135.4	134 ± 1.2988

-

7 حد الكشف : تم حساب حد الكشف للقطبين المحضرين وذلك بأخذ أدنى تركيز مأخوذ من منحني المعايرة يتحسسه القطب و قيس جهده لست مرات متوالية والنتائج مبينة كما في الجدول أدناه .

الجدول رقم (2) قيم حد الكشف

نوع القطب	اقل تركيز مولاري يتحسس به القطب	معدل قياس الجهد لست قراءات (ملي فولت)	الانحراف القياسي (S.d)	حد الكشف (مولاري)
METO-PMA+TBP	10^{-5}	78	0.5162	1.97×10^{-7}
METO-PMA+NB	10^{-5}	133	0.8164	1.83×10^{-7}

8- الدقة والتوافق :- بعد رسم منحني المعايرة للقطب METO-PMA+TBP والقطب METO-PMA+NB تمت دراسة الدقة والتوافق لكل منهما ، وذلك عن طريق قياس الجهود لتراكيز مختلفة من العقار قيد الدراسة تقع ضمن المدى الخطي لمنحني المعايرة ولست قراءات متتالية بعد تثبيت الظروف المثلى التي تم اختيارها في التجارب السابقة ، والنتائج مبينة في الجدول (3) .

الجدول رقم (3) حساب الدقة والتوافق

نوع القطب	تركيز العقار مولاري	استجابة القطب* (ملي فولت)	الجهد النظري من معادلة الخط المستقيم (ملي فولت)	الانحراف القياسي النسبي %	حدود الثقة عند 95%	الاسترادية %
METO-PMA+TBP	10^{-1}	150	148	0.5012	150 ± 0.8063	101.5
	10^{-3}	110	111.6	0.5749	110 ± 0.6774	98.6
METO-PMA+NB	10^{-1}	60	59.8	0.8555	60 ± 0.5529	100.9
	10^{-3}	97	97.6	0.7746	97 ± 0.8063	99.6

* معدل ست قراءات .

-

9 قياسات الانتقائية : –استخدمت طريقة المحاليل الممزوجة لقياس قيم معامل الانتقائية بإضافة تركيز ثابت من المتداخل الى سلسلة من المحاليل القياسية للعقار. وبتطبيق المعادلة الآتية :

$$K^{Pot}_{i,J} \quad \frac{C_{i\,min} \cdot \quad P}{C_{j\,max} \times 100}$$

إذ أنَّ $K^{Pot}_{i,J}$ يمثل معامل الانتقائية للايون المتداخل (j) والآيون المراد تعيينه (i) .

$C_{i\,min}$ أقل تركيز متوقع للآيون المراد تحليله.

$C_{j\,max}$ أكبر تركيز متوقع للآيون المتداخل .

P الخطأ النسبي المسموح به عند تحليل الآيون (i) نتيجة لتداخل الآيون (j) .

وكانت النتائج حسب الجدول رقم (4) .

الجدول رقم (4) قيم معامل الانتقائية

القطب	الايون المتداخل 10^{-2} مولاري	قيم معامل الانتقائية		
		تركيز العقار 10^{-2}مولاري	تركيز العقار 10^{-3}مولاري	تركيز العقار 10^{-4}مولاري
METO-PMA+TBP	Na^{+1}	- 0.3178	-0.0318	0.0008
	K^{+1}	-0.1085	-0.0327	0.0016
	Ba^{+2}	-0.3100	-0.0309	0.0016
	Pb^{+2}	-0.3333	-0.0209	-0.022
	Br^{-1}	-0.0775	-0.0354	-0.0025
	Cl^{-1}	-0.0542	-0.0163	0.0015
	SO_4^{-2}	-0.1162	-0.0218	0.0027
	PO_4^{-3}	-0.1007	-0.0300	-0.0024
	Glucose	-0.3255	-0.0436	0.0038
METO-PMA+NB	Na^{+1}	-0.4743	-0.0175	-0.0015
	K^{+1}	-0.0769	-0.0123	-0.0038
	Ba^{+2}	-0.2692	-0.0144	0.0011
	Pb^{+2}	-0.1538	-0.0164	-0.0028
	Br^{-1}	-0.3589	-0.0113	-0.0031
	Cl^{-1}	-0.1410	-0.0027	-0.0001
	SO_4^{-2}	-0.2820	-0.0134	0.0013
	PO_4^{-3}	-0.3205	-0.0185	-0.0030
	Glucose	-0.2948	-0.0206	0.0015

وقد أظهر القطبان قيد الدراسة انتقائية عالية تجاه العقار دون ان يتأثر جهدهما بالايونات المتداخلة المختارة ويتضح ذلك من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي اقل من واحد[17].

10- التطبيقات:

تم تقدير عقار الـ METO باستخدام القطب META-PMA+TBP أو القطب META-PMA+NB في محاليل المستحضرات الصيدلانية بعد تثبيت الظروف المثلى وبالطريقتين المباشرة والاضافات القياسية وحسب الآتي :

1- الطريقة المباشرة :

قُدر تركيز العقار في محلول أقراص Metoclopramide Comprimes BP(10 mg) بقياس جهد 20 مل من محلول المستحضر باستخدام قطب الـ METO-PM+TBP و القطب META-PMA+NB ومن منحني المعايرة تم استخراج تركيز العقار في محلول المستحضر الصيدلاني أعلاه و النتائج مبينة في الجدول (5):

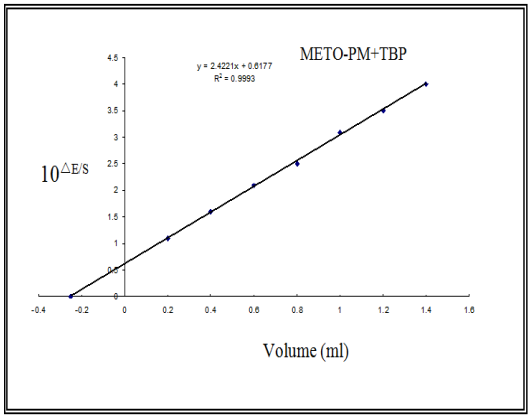
الجدول رقم (5) نتائج التطبيق بالطريقة المباشرة

نوع القطب	المستحضر الصيدلاني	التركيز المدروس (مولاري)	التركيز * الملاحظ (مولاري)	الانحراف القياسي النسبي	الاسترجادية %
META-PMA+TBP	Metoclopramide Comprimes BP	0.01	0.00992	0.3692	99.2
		0.001	0.001025	0.4576	102.5
		0.0001	0.0000971	1.0492	97.1
META-PM+NB	Metoclopramide Comprimes BP Tab	0.01	0.009821	0.6557	98.2
		0.001	0.0010029	0.2553	100.3
		0.0001	0.00009810	0.6918	98.1

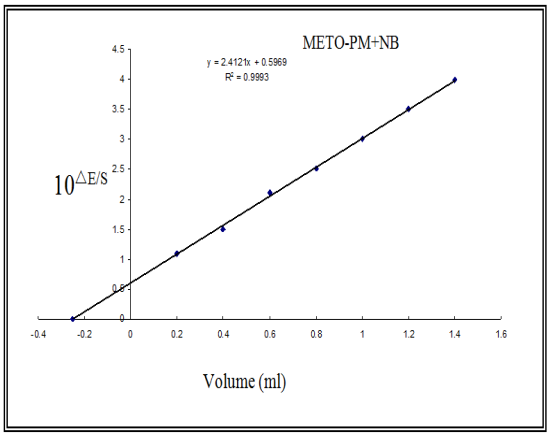
* معدل لأربع قراءات .

2- طريقة الإضافات القياسية :

تم تقدير العقار في بعض المستحضرات الصيدلانية المحلية بأستخدام القطبين META-PMA+TBP و META-PMA+NB وبطريقة الإضافات القياسية كما موضح في الشكلين A-9 و B-9



الشكل رقم (9-A) منحني الإضافات القياسية باستخدام القطب META-PM مع الملدن TBP



الشكل رقم (9-B) منحني الإضافات القياسية باستخدام القطب META-PMA مع الملدن NB

بالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما y = 0 للمعادلتين في الشكلين **(9–A)** و **(9–B)** فإن x = 0.2531- ، 0.2435- على التوالي وهي تمثل حجم المحلول القياسي Vs بتركيز 1×10^{-1} مولاري ، وباستخدام العلاقة : $C\,V = -V_s\,X$

إذ إن :.

C = تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب).

V = الحجم النهائي للمستحضر الصيدلاني = 25 مل.

X= تركيز المحلول القياسي للمادة الدوائية النقية المضافة = 1×10^{-1} مولاري.

Vs = حجم المحلول القياسي للعقار. (0.2531– للقطب A و 0.2435– للقطب B مستخرج من معادلة الخط المستقيم عندما (Y=0

تم الحصول على قيم التركيز المولاري (C) للمستحضر الصيدلاني METO والتي كانت 0.001024 ، 0.000974 مولاري على التوالي. أما عن قيم الاستردادية لتقدير METO في المستحضر الصيدلاني Metoclopramide Comprimes BP باستعمال القطبين METO-PMA+TBP و METO-PM+NB فإنها موضحة في الجدول (6).

الجدول (6) نتائج التطبيقات بطريقة الإضافات القياسية

نوع القطب	المستحضر الصيدلاني	الجهة المصنعة	التركيز المدروس (مولاري)	التركيز الملاحظ (مولاري)	الاستردادية %
METO-PMA+TBP	Metoclopramide Comprimes BP	Ajanta/ India	0.001	0.0010124	101.24
METO-PMA+NB	Metoclopramide Comprimes BP	Ajanta/ India	0.001	0.000974	97.4

الاستنتاجات Conclusions

نستنتج مما ورد في أعلاه أن القطب METO-PMA مع المادة الملدنة NB هو أفضل من القطب METO-PMA مع المادة الملدنة TBP إذ إن القطب الأول أطول عمراً، وكذلك أعطى ميلاً نرنستياً أقرب إلى القيمة النظرية المحسوبة من معادلة نيرنست للآيون ثلاثي الشحنة والمساوية إلى 19.7 mV/decade وكذلك معامل الارتباط كان أكبر ، بالإضافة إلى قيم الاستردادية والانحراف النسبي لحساب دقة الطريقة وتوافقها كانت أفضل من القطب المصنع مع المادة الملدنة TBP .

طريقة الاقتران التأكسدي لتقدير عقار الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد . Oxidative Coupling Method for Metoclopramide Hydrochloride.

الاختبارات الأولية Preliminary Investigations

وحظ عند مزج محلول الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد مع محلول كاشف البروميثازين بوجود بيريودات الصوديوم كعامل مؤكسد في وسط حامضي مع الرج قليلاً يتكون معقد ذائب اصفر– مخضر اللون ، أظهر أعلى امتصاص عند الطول الموجي 413 نانومتر في حين اظهر المحلول الصوري امتصاصاً قليلاً عند هذا الطول الموجي ، لذا تم دراسة الظروف المثلى لتفاعل الاقتران للحصول على أفضل نتائج ممكنة لأجل تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد.

1– ضبط الظروف التجريبية Optimization of the Experimental Conditions

تم إجراء التجارب اللاحقة باستخدام 2 مل من محلول ذو تركيز 100 مايكروغرام.مل$^{-1}$ من محلول الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد النقي في حجم نهائي 10 مل وتم قياس الامتصاص للمحاليل عند الطول الموجي 413 نانومتر مقابل المحلول الصوري .

2– تأثير حجم كاشف الاقتران Effect of the Amount of Coupling Reagent

أجريت تجارب عديدة لاختبار أفضل حجم من محلول الكاشف البروميثازين ذي تركيز 1000 مايكروغرام. مل $^{-1}$ إذ استخدمت الحجوم من 0.1 إلى 3.5 مل بوجود 1 مل من 0.01 بيريودات الصوديوم ثم تركت المحاليل لتستقر لمدة 10 دقائق في درجة حرارة 25±5 وبعد قياس امتصاصات هذه المحاليل وجد أن 1.5 مل من التركيز المستخدم أعلاه هو الحجم الأفضل من الكاشف وهو الذي استخدم في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الجدول (7).

الجدول(7) تأثير حجم الكاشف بروميثازين 1000 مايكروغرام. مل $^{-1}$على امتصاص الناتج الملون

of Promethazine (ml) Volume	0.1	0.3	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Absorbance	0.103	0.147	0.211	0.336	0.366	0.366	0.352	0.331	0.257

3 – تأثير حجم العامل المؤكسد Effect of the Oxidizing Agent

أجريت تجارب عديدة لإيجاد أفضل عامل مؤكسد يستعمل في التفاعل لتكوين الناتج الملون وأظهرت الدراسة أن العامل المؤكسد الذي يعطي أفضل النتائج هو بيريودات الصوديوم ووجد أن 1 مل من المحلول أعلاه هو الحجم الأفضل الذي استخدم في التجارب اللاحقة وحسب ما مبين في الجدول(8).

الجدول (8) تاثير حجم محلول العامل المؤكسد

Volume of $NaIO_4$ (ml)	0.2	0.5	0.7	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Absorbance	0.164	0.291	0.310	0.345	0.341	0.335	0.322	0.311	0.223	0.175

4– تأثير الدالة الحامضية Effecte of pH

لغرض تحديد الدالة الحامضية المثلى للحصول على أفضل امتصاص للمركب الملون الناتج فقد تم إضافة كميات مختلفة من حامض الهيدروكلوريك بتركيز 0.1 مولاري إذ تم إضافة أحجام من 0.5 إلى 3.5 مل ووجد أن 0.5 إلى 3 مل تعطي نتائج متقاربة لذا تم اعتماد 1 مل من حامض الهيدروكلوريك في التجارب اللاحقة وحسب ما مبين في الجدول(9).

الجدول (9) تأثير نوع الوسط على امتصاص الناتج الملون المتكون

Volume of HCl (0.1M)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
pH	6.61	5.22	4.11	3.47	2.99	2.73	2.45	2.12
Absorbance	0.221	0.321	0.345	0.340	0.338	0.336	0.332	0.329

5- تسلسل الإضافات Order of Additions

تم إجراء عدد من التجارب المختبرية وبتسلسل إضافات مختلفة ولوحظ من النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول (10) ، أن الترتيب الآتي يعطي أعلى امتصاص ولذلك فقد اتبع هذا الترتيب في التجارب اللاحقة . وهذا الترتيب هو :

محلول الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد (M) + حامض الهيدروكلوريك (A)+ بيريودات الصوديوم (O) + الكاشف (R) .

الجدول (10) يبين تأثير تسلسل الإضافة على امتصاص الناتج الملون

NO.	Order of addition	Absorbance
1	M+A+O+R	0.360
2	M+O+A+R	0.302
3	O+A+M+R	0.243
4	M+R+O+A	0.189

6- تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون المتكون.

Effect of Temperature on the Absorbance of the Colored Product

تمت دراسة تأثير درجات الحرارة (25 و 30 و40 و50 و 60)°م وباستخدام الظروف المثلى التي تم الحصول عليها من التجارب السابقة . يتضح من هذه الدراسة وحسب ما مبين في الجدول (11) فإن أعلى امتصاص تم الحصول عليه هو عند درجة حرارة المختبر25±5 °م

الجدول (11) تأثير درجة الحرارة في امتصاص الناتج الملون المتكون

Timp C^0	25	30	40	50	60
Absorbance	0.360	0.360	0.351	0.342	0.317

7- تاثير زمن الاكسدة Effect of Time of Oxidation

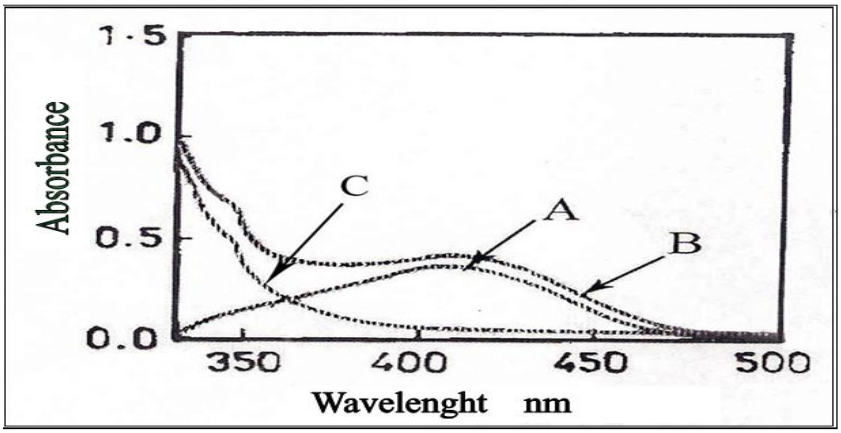
تمت دراسة الزمن اللازم لإتمام عملية الأكسدة للميتاكلوبراميد هيدروكلوريد إذ تركت المحاليل بعد إضافة محلول العامل المؤكسد والحامض لأوقات زمنية مختلفة. ثم تم التخفيف بالماء المقطر إلى 10 مل في قنينة حجمية، وقيس الامتصاص للمحلول الناتج إذ وجد أن المعقد المتكون يستقر بعد مدة 10 دقائق ويبقى امتصاصه مستقراً لمدة لاتقل عن 30 دقيقة أخرى والنتائج مبينة في الجدول (12).

الجدول (12) تأثير الزمن في امتصاص المعقد المتكون

Time (min)	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70
Absorbance	0.239	0.318	0.355	0.355	0.354	0.355	0.356	0.354	0.252	0.241	0.211

8- طيف الامتصاص النهائي Final Absorption Spectrum

قبل تحضير منحني المعايرة تم التأكد من الطول الموجي لأعلى امتصاص تحت ظروف العمل الفضلى لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد إذ قيس امتصاص الناتج الملون المتكون ضد المحلول الصوري في مدى الطول الموجي بين 350 – 600 نانومتر وتبين من النتائج التي تم الحصول عليها في الشكل (10) أن الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 413 نانومتر وكما وجد في الاختبارات الأولية في حين ان المحلول الصوري أظهر امتصاصاً ضئيل جداً عند الطول الموجي أعلاه.



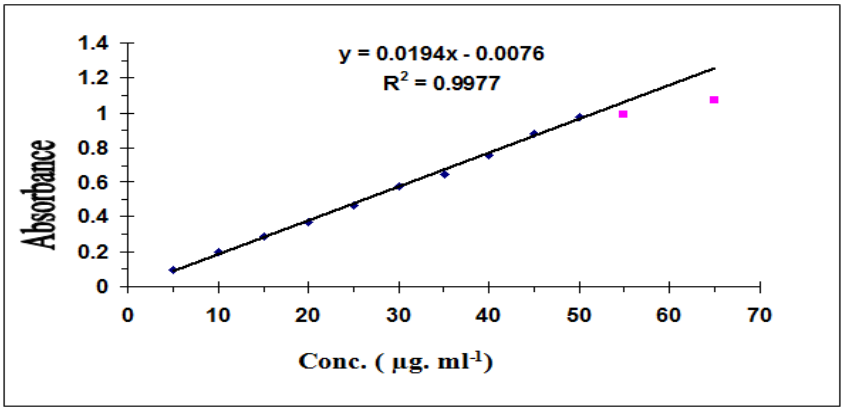
الشكل (10): (A) طيف الامتصاص النهائي لمحلول النموذج معامل وفق الطريقة المقترحة مقابل المحلول الصوري (B) محلول النموذج مقابل الماء المقطر،(C) المحلول الصوري مقابل الماء المقطر.

9- إعداد منحني المعايرة. Construction of Calibration Curve

بعد تثبيت الظروف المثلى لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد تم تحضير المنحني القياسي وقيس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 413 نانومتر والشكل (11) يبين المنحني القياسي الخطي الذي يظهر أن قانون بير قد اتبع عند مدى من التراكيز 5 إلى 50 مايكروغرام.مل$^{-1}$ من محلول الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد ويحصل انحراف سلبي عند التراكيز الأعلى و تم حساب الامتصاصية المولارية للمركب الناتج ووجد أنه يساوي 6873.42 لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$. ودلالة ساندل تساوي 0.05154 مايكروغرام .سم$^{-2}$ وتم حساب الامتصاصية المولارية من القانون: $\varepsilon = a \times 1000 \times M$

ودلالة ساندل من القانون $S = M / \varepsilon$

إذ إن ε = الامتصاصية المولارية (لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$) ، a = ميل المنحني(مللتر .مايكروغرام$^{-1}$. سم$^{-1}$) ، M= الوزن الجزيئي الغرامي للمادة المراد تقديرها (غم. مول$^{-1}$) ، S= دلالة ساندل (مايكروغرام . سم$^{-2}$).



الشكل رقم (11) منحني المعايرة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بالطريقة المقترحة

10- توافق الطريقة المقترحة ودقتها. Precision and Accuracy of the Proposed Method

جرى اختبار توافق الطريقة ودقتها باستخدام ثلاثة تراكيز مختلفة للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد (ستة قياسات لكل منها) ودونت النتائج في الجدول(13).

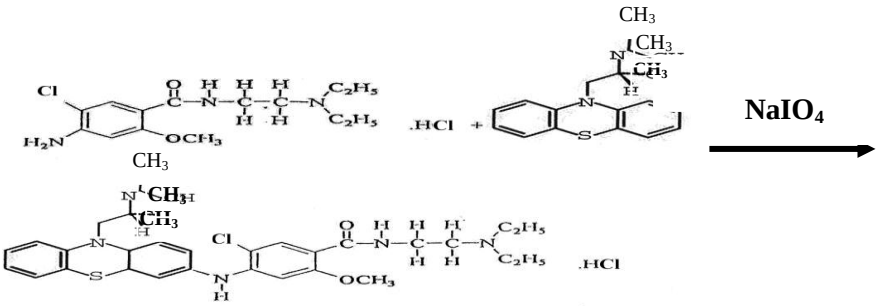
الجدول (13) توافق الطريقة ودقتها

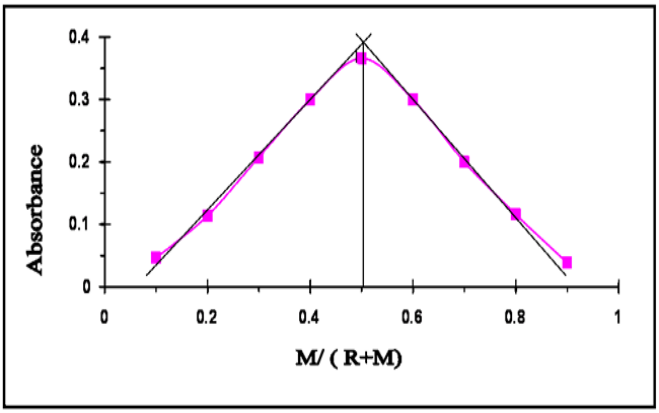
Conc. of Metoclopramide .HCl µg.ml^{-1}		R.S.D %	Recovery* %
Present	Found		
10	10.12	2.11	101.23
20	20.18	1.22	100.93
30	29.75	0.89	99.81

*معدل ثلاث قراءات .

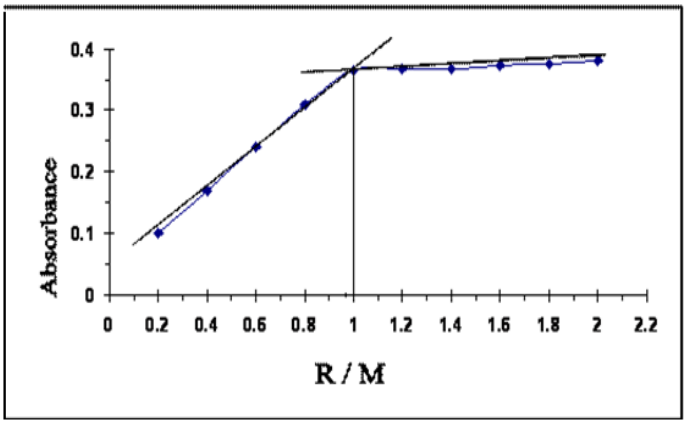
11- طبيعة المركب المتكون. Nature of Formed The Compound

طبقت طريقتا النسبة المولية والتغيرات المستمرة إذ تم استخدام التركيز 20 مايكروغرام.مل$^{-1}$ وقيس الامتصاص عند الطول الموجي 413 نانومتر ورسمت النتائج التي تم الحصول عليها في الشكلين(12) و (13) إذ بلغت نسبة ارتباط الدواء مع الكاشف هي 1:1 (Reagent:Drug) لذلك فأنه من الممكن أن يتبع التفاعل المقترح المعادلة الآتية :





الشكل (12) طريقة التغيرات المستمرة لناتج تفاعل اقتران الميتوكلوبرامايد هيدروكلورايد (M) مع البروميثازين (R) بوجود بيريودات الصوديوم كعامل مؤكسد



الشكل (13) النسبة المولية لناتج تفاعل اقتران الميتوكلوبرامايد هيدروكلورايد (M) مع البروميثازين (R) بوجود بيريودات الصوديوم كعامل مؤكسد

التطبيقات :

1- الطريقة المباشرة:

بعد الحصول على الظروف المثلى تم تطبيق الطريقة المقترحة في تقدير الميتوكلوبرامايد هيدروكلورايد في المستحضرات الصيدلانية على هيئة أقراص والجدول (14) يبين النتائج المستحصلة بعد تطبيق الطريقة على المستحضر الصيدلاني Metoclopramide Comprimes BP .

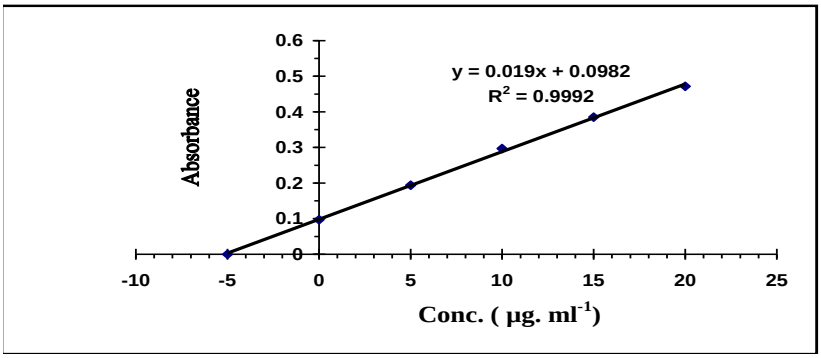
الجدول (14) نتائج تقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضر الصيدلاني Metoclopramide Comprimes BP

Drug Sample	Concentration of Metoclopramide . HCl(µg.ml^{-1})		R.S.D %	Error %	Recovery* %
	Present	Found			
Metoclopramide tablets	10	10.10	0.1980	+1.00	101.00
	20	20.46	0.0977	+2.30	102.30
	30	30.82	0.0648	+2.73	102.73

* معدل ثلاث قراءات .

2- طريقة الإضافات القياسية:

طبقت طريقة الإضافة القياسية وذلك بسحب 0.5 مل من محلول عقار المستحضر والحاوية على الميتوكلوبرامايد هيدروكلورايد 100 مايكروغرام . مل$^{-1}$ ووضعت في خمس قناني حجميه سعة 10 مل ، تم إضافة حجوم متزايدة (0 و0.5 و 1 و 1.5 و 2) مل من المحلول القياسي والمحضر بالتركيز (100 مايكرو غرام . مل$^{-1}$) بينما تبقى القنينة الأخيرة دون إضافة ، تم معاملة المحاليل أعلاه بطريقة العمل المتبعة عند رسم المنحني القياسي ثم قيست الامتصاصية عند الطول الموجي 413 نانومتر ويبين الجدول (15) والشكل (14) النتائج التي تم التوصل إليها عند تطبيق طريقة الإضافة القياسية .



الشكل (14) منحني الإضافة القياسية لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في أقراصMetoclopramide Comprimes BP

وبالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما y = 0 فإن 5.1684- = x وبهذا يكون التركيز الملاحظ 5.16 وذلك باستخدام المعادلة . $C_0 V_0 = C_s V$

الجدول (15) النتائج التي تم التوصل اليها عند تطبيق طريقة الأضافة القياسية.

Concentration of Metoclopramide . HCl µg.ml^{-1}		R.S.D %	Recovery %
Present	Found		
5	5.16	0.1356	103.20

الاستنتاجات Conclusions

تضمن هذا الجزء تفاعل الاقتران التأكسدي باستخدام الكاشف البروميثازين في تطوير طريقة طيفية لتقدير الميتوكلوبراميد وبوجود العامل المؤكسد بيريودات الصوديوم لتكوين صبغة ذات لون أصفر- مخضر التي أعطت أعلى امتصاص لها عند الطول الموجي 413 نانوميتر إذ أمكن تقدير كميات من العقار المدروس بين 5 و 50 مايكروغرام. مل$^{-1}$ وكانت الامتصاصية المولارية تساوي 6873.42 لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ ودلالة ساندل تساوي 0.05154 مايكروغرام .سم$^{-2}$ وبلغت قيمة الانحراف القياسي النسبي لثلاثة من التراكيز بين 0.89 و2.11% وبنسبة استرجاعية بين 99.81 و 101.23%.وأمكن تطبيق الطريقة وبنجاح في تقدير الميتوكلوبراميد في المستحضر الصيدلاني Metoclopramide Comprimes BP وبالطريقتين المباشرة والإضافة القياسية إذ بلغت نسبة الاسترجاعية للطريقة المباشرة بين 101.02و 102.76% و بلغت نسبتها للإضافة القياسية 103.36 %.

المصادر

1- "British Pharmacopoeia on CD-ROM" , 3rd Edn, (2001), by system simulation Ltd, The stationery office, London.
2- H.P. Range, and M.M. Date "Pharmacology" , (1987), Churchill Living stone, New York.
3- A.A.S. Alwan, and Y.Z. Abou, "Iraq Drug Guide", (1990), National Board For the Selection of Drugs and the Central information Burea, Baghdad.
4- A.B Mussa, j pharm. Bioured. Anal, (2000), 23, 1045.
5- D.M. Shingbal, and S.D Naik, Indian Drugs, (1981), 21, 441.
6- D.M. Shingbal, and S.V. Joshi, Indian Drugs, (1984), 21, 517.
7- O .S. Kawala purkar , and J. J . Chudasama, , Indian Drugs, (1983), 20, 298.
8- K .V. Sawaut , and D . M . Shingbal Indian Drugs, (1982), 19, 239.8
9- J.Emmanucl,and T.V. Yegynaran, East Pharm , (1981), 24, 133.
10 - S. C. P. Sastry, P . L. Kmnari,and B . G. Rao, Chem. Anal, (1985), 30, 461.
11- S . S . Mohammed, M . N. Nagi, and M.E Yousry . Analyst, (1989), 114, 365.
12- T . G Venkalesh-Wara, D . T . King, and J . T . Stewart, J . of Liquid Chromotogrophy, (1995), 18, 117.
13- N . H . Foda, Anal. Lett, (1994), 27, 549.
14- Y. M. Issa, N. T. Abdel-Gani, A. F. Shoukry, and H. M. Ahmed; Anal. Sci, (2005), 21, 1037 .
15- E. Metzaer, D. Ainmann, R. Asper, and W. Simon; Anal. Chem, (1986), 58, 132 .
16- A. Graggs, G. J. Moody, and J. D. R. J. Thomas; Chem. Edu, (1979), 51(8), 541 .
17- U. Yoshio, B. Phillippe, U. Kayoko, T. Koji, and A. Shigeru,; Pure Appl. Chem, (2000), 72(10), 1851-2082.

Comparative Study for determination of Metoclopramide Hydrochloride Drug by Selective Electrodes and Spectrophotometric methods.

Ali Ibraheem Khaleel[1], Suham T. Amine[2], Sfoog Hamad Salih[2]

[1] *pharmacy College , University of Tikrit , Tikrit , Iraq.*
[2] *Chemistry Department , College of Science , University of Tikrit , Tikrit , Iraq*

(**Received:** 17 / 7 / 2011 ---- **Accepted:** 2 / 4 / 2012)

Abstract

This study includes the determination of Metoclopramide Hydrochloride (METO) drug by Selective Electrodes and spectrophotometric methods.

Selective Electrodes Method:

These methods include construction of selective electrodes membrane based on complexation of drug with Phosphomolybdic acid (PM) as an active material and using Tributylphosphate (TBP) or Nitro benzene (NB)as a plasticizers , polyvinylchloride (PVC) was used as a matrix for these electrodes .

The characters of each electrode were as follow :

1. For electrode METO-PM using TBP as a plasticizer, the results were : $10^{-5} – 10^{-1}$, 18.2 mV/decade ,0.9938 , 1.97 x 10^{-7} M, and 2.5 – 3 at 25-30^{o}C for linear range, slope , correlation coefficient , limit of detection, and optimum pH range and temperature respectively using internal filling solution of 10^{-3} M. The life time of the electrode was 26 days .
2. For electrode METO-PM using NB as a plasticizer, the results were : $10^{-5} – 10^{-1}$, 18.9 mV/decade ,0.9975 , 1.83 x 10^{-7} M, and 2.7 – 3.2 at 25-30^{o}C for linear range, slope , correlation coefficient , limit of detection, and optimum pH range and temperature respectively using internal filling solution of 10^{-3} M. The life time of the electrode was32 days .

Spectrophotometric Method :

The drug METO was determined by oxidative coupling reaction using 1 ml of 0.01M sodium periodate and 1.5 ml of the promethazine reagent (1000 $\mu g.ml^{-1}$) , the absorption of the colored product is measured at 413 nm. .The molar absorptivity was 6873.42 $L.mole^{-1}.cm^{-1}$ and Sandel index 0.05154 $\mu g.cm^{-2}$. These methods were successfully applied for the determination of (METO) in Metoclopramide comprimes BP pharmaceutical preparations with recovery of not less than 97 % for the linear concentration range of 5 – 50 $\mu g.ml^{-1}$.