

Determination of Homatropine Methylbromide Drug by Using of Manufactured Selective Membrane Electrodes

Dr.Imad Tarek Hanoon Abas¹Ahmed Kareem Abas Hasan²

1- College of Science , Tikrit University , Iraq

2- S.D.I , Samarra , Iraq

Received (February) , Accepted (June).

Abstract

An accurate, sensitive, selective and reproducible method for quantification of Homatropine methylbromide in pharmaceutical has been developed. This method is based on construction of selective liquid membrane electrodes using phosphomolybdic acid (PMA) as an active material and di-n-butylphthalate (DBPH) as a plasticizer and PVC as matrix . The results showed that the linear concentration is 10^{-1} - 10^{-5} M. for electrode . Correlation coefficient 0.991, detection limit is $2.5 \times 10^{-8} \mu\text{g.ml}^{-1}$ optimum pH range 2.4-3.6, and life time is 28 days and recovery not less than 99% .

This method was successfully applied for the determination of Homatropine methylbromide in Riabasam tablet is not less than 99% and its (105.57%).

تقدير عقار هوماتروبين مثيل برومايد باستخدام أقطاب انتقائية غشائية مصنعة

احمد كريم عباس حسن²د. عماد طارق حنون عباس¹

1- كلية العلوم , جامعة تكريت , العراق

2- الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية , سامراء , العراق

الملخص

يتضمن هذا البحث تقدير عقار هوماتروبين مثيل برومايد (Homatropine Methylbromide) باستخدام أقطاب الاغشية السائلة الانتقائية المصنعة، حيث حضرت الأقطاب الانتقائية للعقار من المادة الفعالة مع حامض الفوسفوموليبيديك (Phosphomolybdic acid, PM A) وبأستخدام مواد ملدنة عضوية ثنائي بيوتل فتالات (Di-n-butyl phthalate, DPPH) مع وجود متعدد كلورايد الفينيل (Poly vinyl chloride, PVC) كركيزة للقطب. دلت النتائج على أن ميل القطب HOM-PM هو 23.97 mV/decade وعند مدى من الدالة الحامضية (2.4-3.6) وكانت استجابة القطب جيدة للتركيز للمادة الدوائية وكان التركيز 10^{-1} - 10^{-5} مولاري، معامل ارتباط 0.991 وحد الكشف $2.5 \times 10^{-8} \mu\text{g.ml}^{-1}$ وبلغ عمر القطب اربعة اسابيع، كما تم قياس انتقائية القطب مع مركبات وأيونات أحادية وثنائية الشحنة وأثبت القطب نجاحاً بتقدير العقار وبأسترجاعية لا تقل عن 99%.

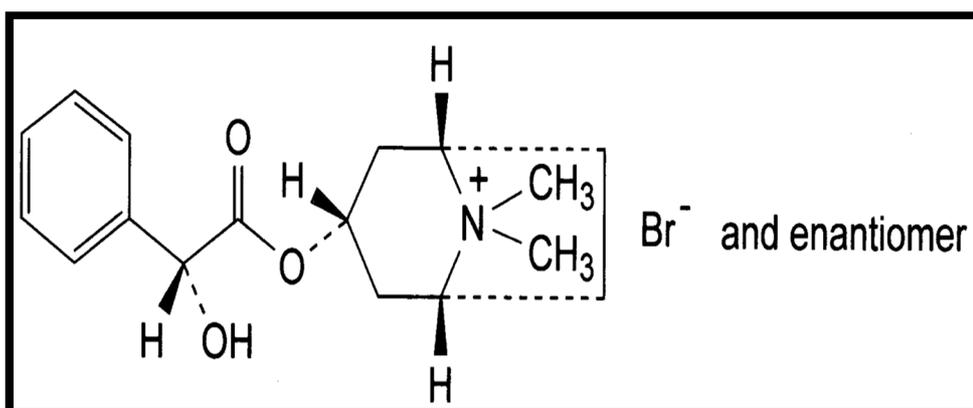
الكلمات الدالة: هوماتروبين مثيل برومايد، أقطاب الانتقائية الغشائية HOM-DBPH-PMA

المقدمة:

يعتبر القطب الزجاجي والذي يستجيب لأيونات الهيدروجين بداية تطور الاقطاب الغشائية حيث اكتشفه العالم ⁽¹⁾Cremer، وتعتبر طريقة الاقطاب الانتقائية افضل من الطرق الطبيعية في عمليات التحليل لكونها سريعة وذات مدى خطي واسع ولا تتأثر بلون النموذج كما انها بسيطة وغير مكلفة وسهلة الاعداد والتشغيل ^(2,3).

وفي الستينات تم اكتشاف الاقطاب الصلبة ⁽⁴⁾ ذات الاغشية غير المتجانسة ومنها قطب الفلوريد الانتقائي ⁽⁵⁾ وفي نهاية الستينات استخدم الاقطاب الانتقائية الايونية السائلة وكان قطب الكالسيوم أول هذه الاقطاب المستخدمة ⁽⁶⁾.

ان الصيغة الجزيئية للعقار هي: $C_{17}H_{24}BrNO_3$ ووزنه الجزيئي 370.3 وصيغته التركيبية ⁽⁷⁾ هي:



ويكون هذا العقار بشكل بلورات بيضاء أو عديمة اللون يذوب في الماء والكحول وبشكل جزئي في الأثير، درجة أنصهاره ⁽⁸⁾ 190° و يدخل الهوماتروبين مثل برومايد حاليا في الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية - سامراء بإنتاج مستحضر الرياباسام (Riabasam-4mg) بشكل اقراص 4 ملغم بوصفه مسكن آلام ⁽⁹⁾، ولأهمية العقار من الناحية الطبية تم تقديره بالعديد من الطرائق التحليلية المختلفة مثل الطرائق الطبيعية ^(10,11) وطريقة الاقطاب الانتقائية السائلة والطرق الكهربائية وتقنية كروماتوغرافيا السائل ذات الاداء العالي HPLC ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

تم في هذا البحث تصنيع أقطاب انتقائية لهذا العقار واستخدمت في التقدير عن طريق القياس الجهدي .

المواد وطرائق العمل**Instruments****أجهزة المستخدمة**

1- جهاز قياس الدالة الحامضية والجهود موديل

JENWAY PH/mV meter 3310(Orion 91-02).

Japan

2- قطب الكالوميل

Calomel Reference Electrode Fisher Scientific Company

Japan

3- قطب مرجعي داخلي (فضة-كلوريد الفضة)

Silver-Silver Chloride Electrode as internal reference electrode(Orion 90-02)

	4- مسخن حراري ذو محرك مغناطيسي
Hot plate with magnetic stirrer BIOSAN MSH 300	Japan
	5- ميزان حساس (بأربع مراتب عشرية).
Precisa 220 A Swiss made	Swiss
	6- حمام مائي بالأموح فوق الصوتية.
Ultrasonic KARL KOLB-Germany Made	Germany

Chemical materials**المواد الكيميائية**

المواد المستخدمة عالية النقاوة ومصنعة من قبل شركتي BDH وFluka وتم استخدام ماء مقطر خالي من الأيونات.

المحاليل المستخدمة**محلول حامض الفوسفومولبديك PMA (10^{-1}) مولاري.**

تم تحضيره بإذابة 3.5964 غرام من مادة حامض الفوسفومولبديك في قنينة حجمية سعة 25 مل في حجم من الماء الخالي من الأيونات ثم اكمل الحجم الى حد العلامة.

محلول عقار هوماتروبين مثيل برومايد (10^{-1}) مولاري.

تم تحضيره بإذابة 0.9257 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 25 مل في حجم من الماء الخالي من الأيونات ثم اكمل الحجم الى حد العلامة.

محلول مستحضر اقراص الرياباسام (4) ملغم بتركيز (10^{-2}) مولاري .

حُضِر بإذابة 0.7 غم من محتوى أقراص الرياباسام (يمثل وزن حبة واحدة) والذي يكفي 0.004 غم من مادة هوماتروبين مثيل برومايد في قنينة حجمية سعة 25 مل في حجم من الماء الخالي من الأيونات ثم اكمل الحجم إلى حد العلامة ثم أخذ 1.17 مل من المحلول المحضر وخفف الى 25 مل بالماء الخالي من الأيونات لغرض الحصول على التركيز المطلوب .

تحضير معقد المادة الدوائية HOM مع محلول PMA

تم تحضير المعقد بإضافة 3 مل من محلول المادة الدوائية HOM مع 1 مل من محلول PMA بتركيز 10^{-1} لكل منهما مع التحريك المستمر فتكون راسب،رشح الراسب وغسل عدة مرات بالماء وترك فترة 72 ساعة في درجة حرارة المختبر 25°C لحين الجفاف.

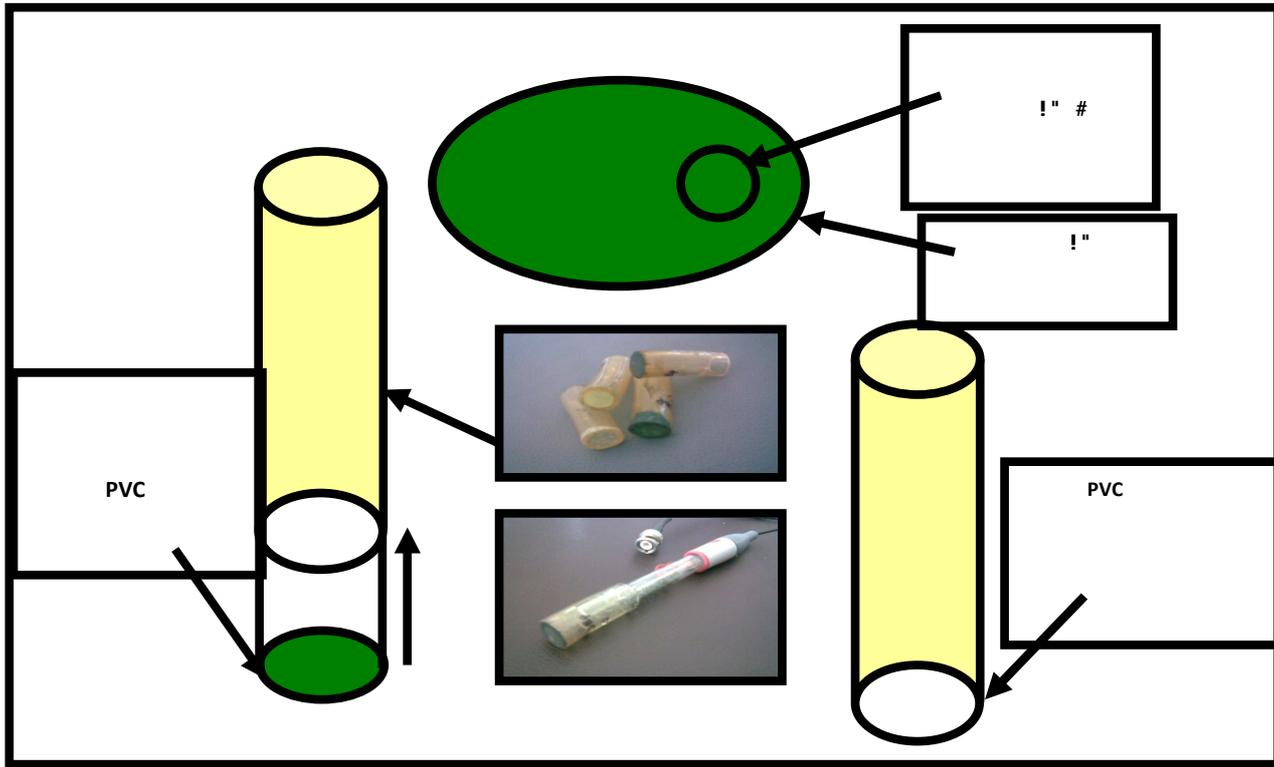
تصنيع الغشاء الأنتقائي بوجود الملدن DBPH

أذيب 0.45 غم من مادة PVC في مزيج مكون من 10 مل من الأسيتون و 20 مل من رباعي هيدروفيوران (THF) وأضيف الى المزيج 0.1 غم من المعقد الدوائي والمحضر اعلاه مع التحريك المستمر لحين الإذابة وباستخدام جهاز الموجات فوق الصوتية ،أضيف 0.43 غم من المادة المدنة مع التحريك لحين التجانس.

تم صب كل المزيج في طبق زجاجي Petridish بقطر 10 سم وترك لحين الجفاف لفترة 72 ساعة وبدرجة حرارة المختبر وبشكل مستوي ومن ثم رفع الغشاء بعناية بواسطة ملقط Tong وكان سمك الغشاء 0.3 ملم وهذا متوافق لما جاء به Metzger وجماعته⁽⁷⁾.

تركيب القطب الغشائي الانتقائي

قطع جزء طوله 5 سم وقطره الخارجي 1.5 سم من انبوب ال PVC وتمت تسوية احدى نهايتيه بمسكه بوضع عمودي وتحريكه بحركة دائرية على صفيحة زجاجية عليها بضع قطرات من THF. وقطع قرص (Disk) دائري من الغشاء وبقطر اكبر من القطر الخارجي لأنبوب ال PVC ولصق بنهاية الأنبوب وبعناية تامة. تم ائصال النهاية الأخرى لأنبوب ال PVC إلى أنبوب زجاجي يحتوي على قطب فضة-كلوريد الفضة Ag/AgCl ويربط بجهاز فرق الجهد ويسلك معزول. وملئ الأنبوب الزجاجي بحدود ثلثيه بمحلول ملئ داخلي للمادة الدوائية وغمر ولفترة من الزمن في محلول المادة الدوائية وبنفس تركيز محلول الملئ الداخلي ولحين تشبعه واتمام عملية التبادل الأيوني بصورة منتظمة وبشكل عكسي⁽⁸⁾.



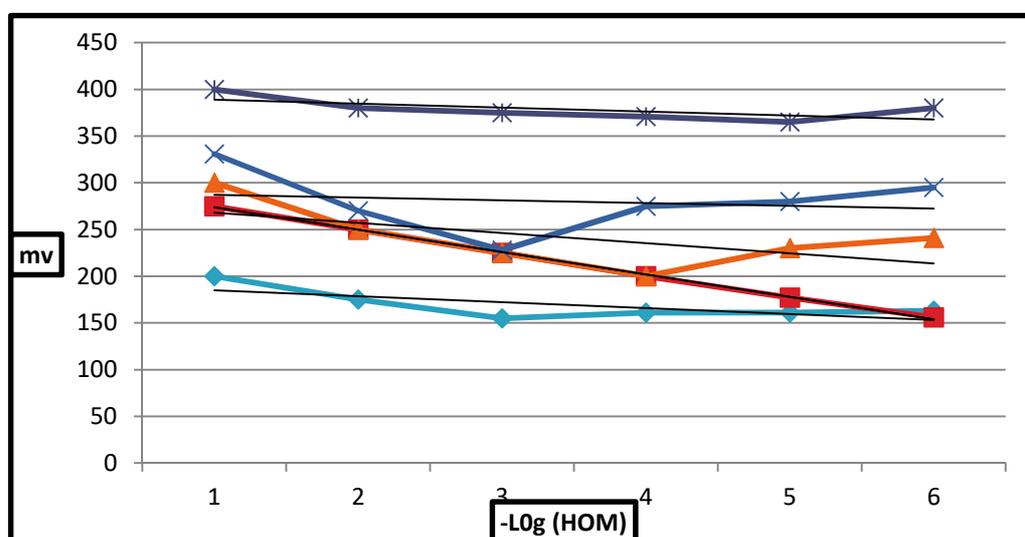
الشكل (A-2.2) عملية تركيب الغشاء
الشكل (1) الشكل النهائي للقطب وتركيب الدائرة الكهربائية

تم بناء أقطاب غشائية لعقار الـ HOM معتمدا في تحضيرها على معقد المادة الدوائية مع حامض الفوسفومولبيديك PMA كمتحسس باستعمال المادة الملدنة DBPH مع وجود الـ PVC كركيزة لهذه الأقطاب وبعد تحضير القطب HOM-PMA مع المادة الملدنة DBPH تمت دراسة خصائص كل منها بعد تثبيت الظروف المثلى للحصول على افضل استجابة نرنستية .

الظروف الفضلى:

1- تأثير محلول الملئ الداخلي .

أجريت دراسة للقطب عند تغيير محلول الملئ الداخلي وكان افضل تركيز هو 10^{-2} مولاري والذي يعطي افضل استجابة نرنستية وكما مبين في الشكل (2) وهذا التركيز يعطي افضل قيمة تجريبية للانحدار والمقاربة للقيمة النظرية والتي هي $(23.97 \text{ mV/decade})$ والنتائج مبينة في الجدول (1) .



شكل (2) تأثير محلول الملئ الداخلي باستخدام محاليل خارجية بخمسة تراكيز مختلف

جدول (1) افضل قيمة تجريبية للانحدار مقارنة للقيمة المحسوبة نظريا

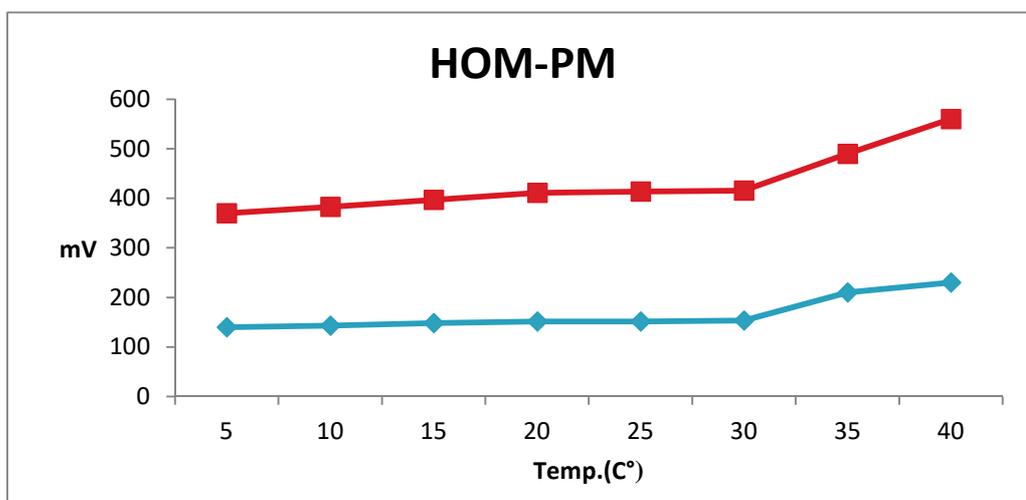
التركيز (مول/لتر)	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
الميل (mv/decade)	6.314	23.97	10.85	2.942	4.257
معامل الارتباط	0.514	0.998	0.367	0.026	0.0422
r^2					

Effect of Temperature

2- تأثير درجة الحرارة

تمت دراسة تأثير درجة الحرارة المئوية في استجابة القطب المذكور عند تركيز 10^{-3} - 10^{-1} مولاري ووجد ان افضل درجة حرارة مئوية يعمل عندها القطب HOM-PMA كانت $(20-30)^\circ \text{C}$ والنتائج مبينة في الشكل (3) مع ارتفاع ملحوظ في قيم

فرق الجهد عند درجات حرارة أعلى والذي يمكن إن يعزى إلى زيادة حركة جزيئات محلول العقار داخل وخارج القطب إضافة إلى زيادة المساحة السطحية لغشاء القطب المصنع .

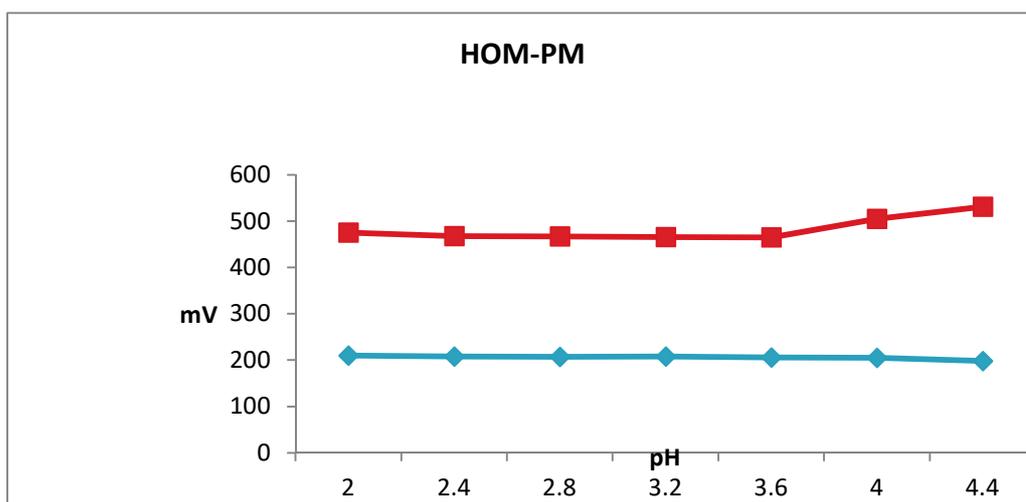


شكل (3) تأثير درجة الحرارة على استجابة القطب باستخدام محاليل خارجيه بتركيزين مختلفين

Effect Of PH

3- تأثير الدالة الحامضية

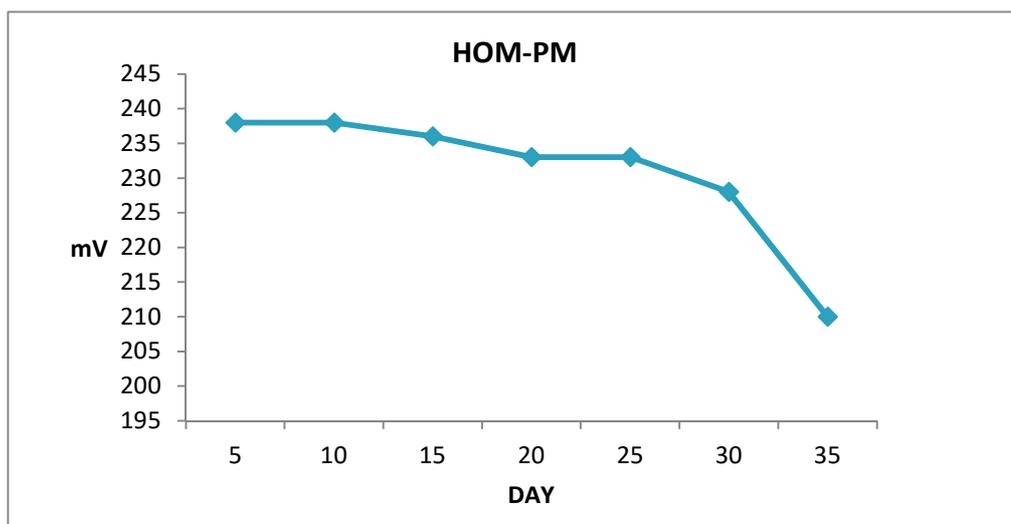
تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية في استجابة القطب HOM -PMA وبشكل منفصل باستعمال محلول الملىء الداخلي بتركيز 10^{-2} مولاري لتراكيز المحلول الخارجي للعقار (10^{-1} , 10^{-3}) ووجد إن افضل دالة حامضية للقطب HOM-PMA يمكن إن يعمل بها هي بمدى بين (2.4 - 3.6) والنتائج مبينة في الشكل (4) وقد أهملت قيم الدالة الحامضية العالية بسبب تكون راسب ابيض مع العقار عند استخدام محلول قاعدي إضافة إلى تلبد الغشاء مع إعطاء قيم جهديه غير منتظمة و محتمل إن يكون السبب هو حدوث الخطأ القلوي (9) .



Life Of Electrode

4- العمر الزمني للقطب

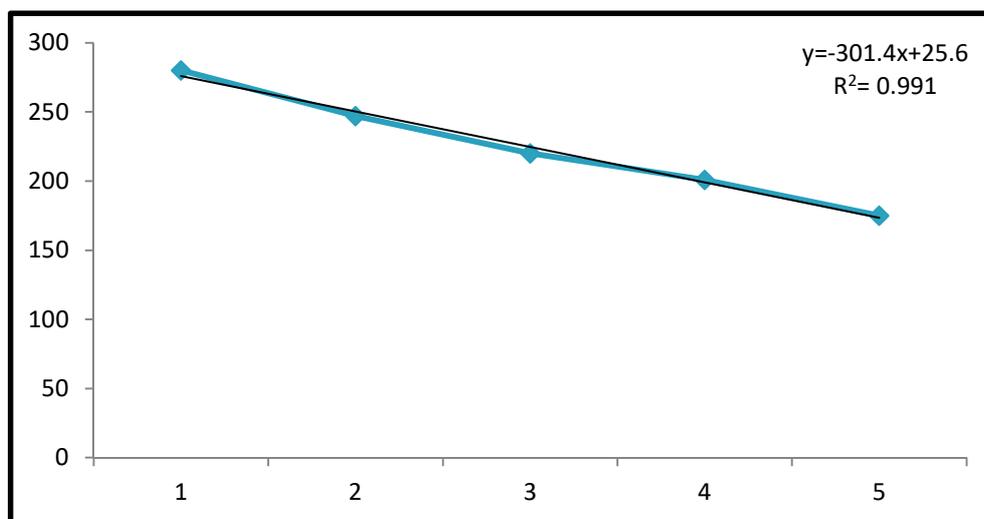
تم تقدير عمر القطب من خلال تسجيل فرق الجهد باستعمال محلول العقار القياسي بتركيز 10^{-3} مولاري في كل يوم وقد كان العمر الزمني للقطب HOM-PMA بحدود اربعة أسابيع وبعدها اظهر انحرافا سالبا وكما مبين في الشكل (5) ويعود السبب في انتهاء عمر القطب عموما إلى الخسارة في محتويات الغشاء (المادة الفعالة والملدنة) (10) .



شكل (5) تأثير الزمن على عمر القطب

Standard Curve**5- المنحني القياسي**

بعد تحديد الظروف المثلى رسم المنحني القياسي الشكل (6) للقطب واستخرج حد الكشف للقطب HOM-PMA وكان 2.5×10^{-8} مولاري كما مبين في الشكل أدناه .



شكل (6) المنحني القياسي للقطب

Selectivity Measurements**6- قياسات الانتقائية**

تم تقدير معامل الانتقائية للقطب HOM-PMA مع المادة المدونة DBPH بطريقة المحاليل الممزوجة حيث اظهر القطب انتقائية عالية تجاه العقار دون أن يتأثر جهده بأيونات المتداخلة المختارة ويتضح ذلك من خلال قيم معامل الانتقائية الأقل من واحد (11) .

التطبيق

تم تقدير عقار هوماتروبين مثيل برومايد في دواء أنتي سبازمين 4 ملغم بتطبيق طريقة التحليل المباشر (الطريقة المقترحة) والطريقة القياسية (الدستورية)⁽²³⁾ بقياس 20 مل لكل من المحاليل المحضرة بعد تثبيت الظروف المثلى وباستخدام قطب الـ HOM-PMA+DBPH ومن منحني المعايرة استخراج تركيز العقار والنتائج مبينة بالجدول (2).

الجدول (2) نتائج التطبيقات بالطريقة المباشرة للقطب

الاسترداد المئوية Recovery %	الانحراف القياسي RSD%	استجابة القطب من معادلة الخط المستقيم	استجابة* القطب mv	زمن الاستجابة (ثانية)	التركيز المولاري	نوع القطب
105.57	0.08	211.22	223	43	10^{-3}	HOM-PMADBPH

تقييم النتائج

تم تحليل المادة الفعالة في اقراص الريباسام وحسب الطريقة القياسية الدستورية⁽¹²⁾ وبتركيز 0.25 ملغم/ مل ومن قياس مساحة المنحني لتقنية الـ (HPLC) وحساب معدل النسبة المئوية للاستردادية ولأربع قراءات وجد انها تساوي 99.6% والانحراف القياسي $S = 0.32$.

استخدم اختبار t للمقارنة بين مصداقية الطريقتين وكانت النتائج حسب الاتي:

أن معدل الاسترجاعية للطريقة القياسية (HPLC) الأولى = 100.00% وللثانية للقطب HOM-PMA+DBPH = 105.57% لتركيز 10^{-3} مولاري وعندما عدد القراءات (n) = 5 لكلا الطريقتين وبما أن قيمة t التجريبية 1.9 أقل من قيمة t الجدولية 2.306 عند مستوى ثقة 95% ، تعد الطريقتين متشابهتين في المصداقية. كما واجري اختبار F لمعرفة فيما اذا كان هنالك فرق معنوي بين نتائج الطريقتين. وعند $n = 5$ عدد القراءات للطريقة القياسية (الدستورية) والطريقة المقترحة على التوالي وجد أن قيمة F التجريبية 1.65 وبمقارنتها مع القيمة الجدولية 9.12 عند مستوى ثقة 95% يتضح إن قيمة F المحسوبة اقل من F الجدولية وعليه لا يوجد فرق معنوي بين الطريقتين.

الاستنتاجات

يظهر من خلال البحث نجاح تصنيع اقطاب انتقائية لعقار الهوماتروبين مثل برومايد مع المواد الملدنة DBPH والمادة الفعالة و حامض الفوسفوموليبيديك وباستخدام PVC كاساس لهذه الاقطاب.

وتبين امكانية استخدام هذه الاقطاب لتقدير العقار اعلاه بمدى خطي واسع للتركيز وحد كشف واطى وانتقائية جيدة . وتم تقدير العقار في مستحضر الرياباسام وبأسترجاعية 105.57%.

References

1. R. p. Buck and E. Lider(1994), pure and appl. Chem ., 66,2527
2. E. pungor (1969), Anal. Chem.,39,593..
3. P. Buhlman; E. pretsch and E. bakker (1998),; Chem. Rev., 98,593
4. D. Diamond (1994),J. of Inclution Phenomena and Molecular Recognition in Chem , 19,149
5. M.S. Frant and J.W. Ross ; (1966), Science, 154, 1553..
6. R.P.Buck and E.Linder (2001), Anal. Chem ., 1,88A.
7. " British Pharmacoeia on CD-ROM" ,3rd Edn., by system simulation Ltd., The stationery office, London,(2001) .
8. "The Merck Index on CD-Room" , 11th Edn.,copyright by Merck co .Inc.,New jersey ,(2000)
9. P . Kathleen ;"Martindale" , 32^{ed} Edn., Saunders College Publishing Co.,India,;(1998),1,318.
- 10.A. Khorsheed , (2005),MS.C thesis. Tikrite unvirity.
- 11.Y. Hamuro (2002), j.Mol.Biol., 323,871 .
12. B. Axisa, A. Naylor, P . Bell and M. Thompson (2000), J.Chromatogr. B., 744,359 .
13. M. Santos, H. Vermeersch, J. Remon, R. Ducatelle and F . Haesebrouk(1996), J.Chromatogr. B., 682,301 .
14. L. Monser and F . Darghouth .,(2000), J. Pham. Biomed. Anal,23,353 .
15. X. Ding and S. Mou (2000) , J.Chromatogr. A., 897,205 .
16. D. Farin, G.Piva, I. Gozlan and R. Kites (1998) ,Chromatographia.,47,547 .
17. F. Salinas, J. Berzas Nevado and A. Espinosa (1989), Analyst.,114,1141 .
- 18.E. Metzger ; D. Ainmann ; R. Asper and W. Simon (1986), Anal. Chem.,58,132.
- 19.A. Graggs ; G.J. Moody and J.D.R. Thomas (1979), J.Chem. Edu.51(8),541.
- 20.الحيدري ، عبد المحسن ، التحليل الكيميائي الآلي ، دار الكتب ، جامعة بغداد ، (1992) ص 316 - 317 .
- 21.V.Fiedler & J. Ruzika (1973), Anal. Chim. Acta, 67,I79 .
- 22.L.G. Krauskopf (1993), J.Vinyl Technology.,15,140-147 .
- 23.“ United State of America Pharmacopoeia on CD-ROM”, USP 26 – NF 21 , by system simulation Ltd., (2003) .