

تحديد لوبيراميد هيدروكلورايد بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى معجونة الكربون المعدل

طالب الدكتور: فادي الصالح خليل كلية العلوم - جامعة البعث

اشراف الدكتور: بشير الياس + د. فاطمة الرحال

الملخص

طورت في هذا العمل طريقة كمونية لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية وذلك باستخدام مسرى معجونة الكربون المعدل بمعقد الزوج الأيوني بين لوبيراميد هيدروكلورايد (LOP) وحمض فوسفو الموليبيدنيوم (PMA). درست الشروط المثلى لتشكيل المسرى، وأظهرت أن النتائج الأفضل للمسرى كانت باستخدام ملدن ثنائي أوكثيل فتالات (DOP) بنسب مزج: 46.5%، 46.5% فحم غرافيتي، 7.0% معقد زوج أيوني. أبدى المسرى المحضر استجابة نيرنستية لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد ضمن مجال خطي يتراوح بين (0.99-183.12 μ M) ويميل (57.59 mV/decade)، ويمعامل ارتباط $(R^2=0.9995)$ ، وحد كشف قدره (0.306 μ M). يعمل المسرى ضمن مجال pH تراوح ما بين (2-7) وبمجال درجة حرارة يتراوح ما بين $(25-60)^\circ\text{C}$ ، وبزمن استجابة لا يتجاوز (15 sec). امتد عمر المسرى حتى 60 يوماً دون تغيرات ملحوظة في قيمة الميل. طبقت الطريقة بنجاح لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد في الحالة النقية باسترجاعية تراوحت ما بين (98.969-101.767)%، ولم تتجاوز RSD% القيمة (1.638%). طبقت الطريقة بنجاح لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد في المستحضرات الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: لوبيراميد هيدروكلورايد، حمض فوسفوموليبيدنيوم، مسرى معجونة الكربون، الطريقة الكمونية، المستحضرات الصيدلانية.

Determination of loperamide hydrochloride by a potentiometric method using modified carbon paste electrode

Abstract:

In this work, a potentiometric method was developed for the determination of loperamide hydrochloride in bulk powder and in pharmaceutical preparations by using a paste-carbon electrode modified with an ion-pair complex between loperamide hydrochloride (LOP) and Phosphomolybdic acid (PMA). The optimum conditions for electrode formation were studied, and it showed that the best results for the electrode were using DOP plasticizer with mixing ratios: 46.5%, 46.5% graphitic coal, 7.0% ion pair complex. The prepared electrode showed a Nernstian response to the determination of loperamide hydrochloride within a linear range of (0.99-183.12 μ M), a slope of (57.59 mV/decade), a correlation coefficient ($R^2=0.9995$), and a detection limit of (0.306 μ M). The electrode works within a pH range between (2-7) and a temperature range between (25-60) $^{\circ}$ C, and with a response time not exceeding (15 sec). The electrode life was extended up to 60 days without noticeable changes in the latency value. The method was successfully applied to determine loperamide hydrochloride in the purified state with a retrospective range of (98.969-101.767) %, and the RSD% did not exceed the value (1.638%). The method has been successfully applied to determine loperamide hydrochloride in pharmaceutical preparations.

Key words: Loperamide hydrochloride, Phosphomolybdic Acid, Carbon Paste Electrode, Potentiometric Method, Pharmaceutical Preparations.

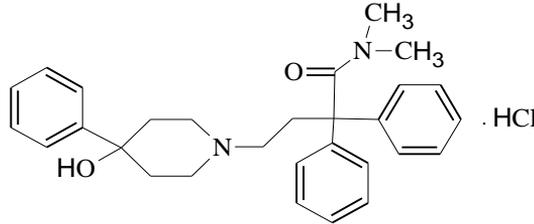
مقدمة:

الأفيونات منتجات طبيعية أو اصطناعية من أصل نباتي تستخرج من بذرة نبات الخشخاش الذي يفرز عصارة لبنية تدعى الأفيون، تحتوي هذه العصارة على مزيج معقد من القلوئيدات يصل عددها إلى أكثر من 25 مركباً يستخلص منها ويصنع عشرات القلوئيدات التي تستخدم في العديد من المجالات الطبية كمسكنات ومهدئات ومضادات للسعال ومضادات للإسهال وغيرها من الاستخدامات الطبية. إلا أن أغلب الأفيونات تعد من المواد المخدرة ذات التأثير الإدماني والمسبب لحالة النشوة التي يطلبها المدمنون على المخدرات، وتسبب أضراراً كبيرة على الجهاز العصبي المركزي، وقد تؤدي للوفاة أحياناً في حال كانت الجرعة فوق حد معين [1].

ومن بين الأفيونات المصنعة (لوبيراميد هيدروكلورايد)، عبارة عن مسحوق أبيض، يذوب جزئياً في الماء، ذواب في الكحول المتيلي والإيزوبروبيلي، يحفظ في أوعية عاتمة كونه يتخرب بالضوء [2]. يستخدم بشكل واسع لعلاج حالات الإسهال الشديد أو المزمن، كما يستخدم أحياناً كعلاج مساعد لتخفيف أعراض انسحاب إدمان الأفيونات [3]، وقد تبين مؤخراً أن للعقار بعض الخصائص المسكنة للألم بدون التأثير على الجهاز العصبي المركزي [4]، كما تم الإبلاغ عن بعض حالات سوء الاستخدام من خلال جرعات فوق علاجية مسببة لتأثير النشوة الذي يطلبه المدمنون على الأفيونات [5].

يرمز للوبيراميد هيدروكلورايد بـ (LOP)، صيغته الجزيئية $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$

كتلته الجزيئية ($513.50 \text{ grmol}^{-1}$) وصيغته المفصلة:



4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamide;hydrochloride

الدراسة المرجعية:

حدد LOP بطريقة طيفية باستخدام تفاعلي أكسدة وتعقيد متتاليين، حيث تمت أكسدة فينوثيرازين باستخدام ثاني كرومات البوتاسيوم يتبع ذلك تشكل معقد أزرق مخضر بين ناتج الأكسدة و LOP، قيست امتصاصية المعقد عند طول موجة 625nm، امتدت خطية الطريقة ما بين $[0.8-40\mu\text{g.ml}^{-1}]$ ، بلغت قيمة حد الكشف $0.33918\mu\text{g.ml}^{-1}$. طبقت الطريقة بنجاح لتحديد LOP في المستحضرات الصيدلانية [6].

طورت طريقتي الامتصاص المباشر وقياس المساحة تحت المنحني لتحديد LOP، وذلك باستخدام مزيج من الميثانول وحمض كلور الماء 0.1N كمثل وتم القياس عند طول موجة 259nm. امتد المجال الخطي للطريقتين ما بين [200-600 ppm]، وبلغت قيم معاملات الارتباط [0.9865 ؛ 0.9998] لكل من طريقتي الامتصاص المباشر وقياس المساحة تحت المنحني على الترتيب [7].

استخدمت طريقة قياس نسبة الامتصاصية بين طولي الموجة 231.5nm و 222.0nm لتحديد LOP ونورفلوكساسين في مزيج دوائي لهما، وتراوحت صحة الطريقة لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد %98.0-102.0 بمعامل ارتباط 0.999 وانحراف معياري نسبي مئوي لم يتجاوز 2% [8].

حدد كل من LOP وتريميبيتين في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية بمطيافية الامتصاص الطيفي الجزيئي، حيث استخدمت كواشف 2.3-ثنائي كلور -5.6-ثنائي سيانو-بارا بنزوكينون ورباعي سيانو ايتيلين و 7.7.8.8-رباعي سيانو كينو ثنائي الميثان لتشكيل معقدات الزوج الأيوني عند الأطوال الموجية المناسبة. طبقت الطرائق بنجاح، وتراوحت استرجاعية LOP [99.18-101.40%] [9].

طورت طريقة طيفية جديدة بسيطة وسريعة لتحديد LOP في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية بالاعتماد على تفاعله مع فائض من مزيج برومي في وسط حمضي، ثم معاملة الفائض من المزيج البرومي بواسطة مشعر الكريستال البنفسجي لإعطاء ناتج أزرق تم قياسه عند طول موجة 590nm. تراوحت خطية الطريقة بين $[3.0-18.0\mu\text{g.ml}^{-1}]$ وقيمة استرجاعية %96.93 [10].

طبقت طريقتان طيفيتان لتحديد LOP، اعتمدت الأولى على تشكيل معقد من LOP مع أزرق بروم الفينول ثم استخلصه بالكلوروفورم وقياس امتصاصيته عند طول موجة 421.8nm، أما الثانية فاعتمدت على تشكيل معقد من تفاعل LOP مع أزرق التيمول، استخلص بالكلوروفورم وقيست امتصاصيته عند طول موجة 437.8nm. امتد المجال الخطي ما بين $[5-40; 10-100\mu\text{g.ml}^{-1}]$ لكل من الطريقتين على الترتيب [11].

كما حدد LOP كروماتوغرافياً بالتوافق مع تينيدازول في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية باستخدام طريقة كروماتوغرافية سريعة، دقيقة، حساسة واقتصادية. استخدم الطور المعكوس وعمود C_{18} وطور متحرك ثابت من مزيج محلول موقى سلفاتي وميثانول وأسيتونتريل بنسب مزج $v/v/v\%$ (30:30:40)، عند $\text{pH}=4$ ، وسرعة تدفق 1.0ml.min^{-1} ، وقد تراوح المجال الخطي لكلا العقارين ما بين $[10-50\mu\text{g.ml}^{-1}]$ ، وبحد كشف كمي $0.003\mu\text{g.ml}^{-1}$ لكلا العقارين [12].

طورت طريقة كروماتوغرافية سائلة عالية الأداء مدمجة بمطياف الكتلة لتحديد LOP في عينات من البلازما واللعاب. استخلص LOP بالميثانول، ثم حقنت الحلات في نظام كروماتوغرافي مكون من عمود C_{18} ، وطور متحرك مكون من مزيج من الماء والميثانول وحمض النمل بنسب مزج $v/v/v\%$ (0.1:70:30)، وتدفق ثابت قدره 0.75ml.min^{-1} . تمت دراسة كافة المعاملات وفق الدليل الأوروبي، وتراوحت الخطية بين $[20-3000\text{pg.ml}^{-1}]$. طبقت الطريقة بنجاح على عينات بلازما ولعاب مأخوذة بعد جرعة وحيدة من LOP [13].

صممت مساري زوج أيوني لتحديد LOP بالطريقة الكمونية بسرعة ودقة وحساسية عالية. حضر معقد الزوج الأيوني من تفاعل رينكات الأمونيوم مع LOP، ومزج مع نوعين من المواد الداعمة: بولي فينيل كلورايد لتصميم المسرى الغشائي، وأنايبب الكربون النانوية لتصميم مسرى معجونة الكربون، واستخدم ثنائي اوكتيل فتالات كملدن للمسرى الغشائي، وزيت البارافين كملدن لمسرى معجونة الكربون. درس سلوك المسريين فأظهرا ميلاً نيرنستياً قدره $[57.38, 58.74\text{mv}]$ ، وامتد المجال الخطي ما بين

[10⁻⁶-10⁻²; 10⁻⁵-10⁻²M] لكلا المسريين الغشائي ومعجونة الكربون على الترتيب. استخدم المسريان بنجاح لتحديد LOP في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية [14]. حدد LOP في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة الكمونية باستخدام مسرى غشائي صمم بوساطة مزج محلول بولي فينيل كلورايد في رباعي هيدروفوران مع معقد الزوج الأيوني المحضر من تفاعل LOP مع حمض فوسفوموليبدينيوم، درست الشروط المثلى لعمل المسرى وتبين أن المسرى يعمل ضمن مجال pH يتراوح ما بين [2-7]، وعند درجات حرارة تتراوح ما بين [15-40°C]، وقد طبق المسرى بنجاح لتحديد LOP ضمن المجال الخطي المتراوح بين [10⁻⁷-10⁻¹M] وبحد كشف [1.023×10⁻⁸M]. كما حدد LOP في المستحضرات الصيدلانية بطريقة الإضافات المعيارية بنجاح [15].

استخدم مزيج من ألفا أكسيد الحديد وأكسيد الزنك لتعديل مسرى معجونة الكربون بهدف تحديد LOP، درست بنية المسرى بتقنيتي انحراف أشعة-X والتحليل الطيفي الكهروضوئي للأشعة السينية للتأكد من تجانس سطح المسرى، اختير المسرى ذو النسب ZnO:α-Fe₂O₃/CPE (1:2) لتحديد LOP بطريقة التعرية الفولت مترية بالأموال المربعة، امتد المجالين الخطيين [0.08-1.00; 2.00-10.00μM]، وحدي كشف [7.9; 3.6 nM] لكلا المجالين على الترتيب [16].

حدد LOP في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة الكمونية بتحضير مسريين جديدين يعتمدان على معقد زوج أيوني انتقائي من رباعي فنيل بورات الصوديوم و LOP. المسرى الأول غشائي بمزج معقد الزوج الأيوني وبولي فينيل كلورايد ورباعي فنيل بورات الصوديوم وملدن ثنائي بوتيل فتالات بنسب % [64:1:30:5]، أما المسرى الثاني فكان من معجونة الكربون النانوية، وحضر بمزج أنابيب الكربون النانوية ومعقد الزوج الأيوني وزيت البارافين بنسب مزج % [20:20:60]. أظهر المسريان ميلاً نيرنستياً قدره [58.5; 57.2mV]، وامتد المجال الخطي ما بين [10⁻⁵-10⁻²; 3×10⁻⁵-10⁻²M] للمسرى الغشائي ومسرى معجونة الكربون على الترتيب [17].

استخدمت طريقة المعايرة بالناقلية لتحديد LOP وتريمبوتين في الحالة النقية وفي المضغوطات الصيدلانية بوجود حمض فوسفوتتغستن. درست شروط تفاعل المعايرة

للتوصل إلى الشروط الأفضل، وتم تحديد LOP باسترجاعية [99.47, 99.67%] لكلا الصنفين على التوالي، ولم تتجاوز قيمة % RSD 1.0 [18].

الهدف من البحث:

يهدف البحث لتصميم مسرى معجونة الكربون لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد بالطريقة الكمونية بدقة وحساسية وتكلفة منخفضة، سواءً في الحالة النقية أو في المستحضرات الصيدلانية وبالتالي المساهمة في الرقابة الصيدلانية للعينات الواقعية والمستحضرات الحاوية عليه بطرائق بسيطة وسهلة التطبيق.

مواد وطرائق البحث:

1- الأجهزة:

- مقياس كمون رقمي من شركة Sanwal نموذج DT9201A.
- مسرى الكالوميل كمسرى مقارن.
- ميزان حساس بدقة 0.0001g من نوع Scatec نموذج (SP B-31).
- جهاز الأمواج فوق الصوتية من إنتاج شركة Elam.
- فرن تجفيف مزود بمروحة خلفية لضخ الهواء من إنتاج شركة Memmert.
- مقياس pH موديل Mi 150 إنتاج شركة Milwaukee.
- مجموعة من الأدوات الزجاجية بقياسات وحجوم مختلفة.

المواد الكيميائية المستخدمة:

إن جميع المواد التي استخدمت في البحث كانت من النوع عالي النقاوة، والماء ثنائي التقطير. استخدم لوبيراميد هيدروكلورايد من إنتاج شركة SUPRIYA LIFESCIENCE بنقاوة (99.5%)، وحمض فوسفومولبيدينيوم من إنتاج شركة SRL بنقاوة (100.0%). وفحم غرافيتي من شركة ANISO بنقاوة (100%)، وزيت البرافين (99.5%) وثنائي بوتيل فتالات (99.0%) وثنائي أوكثيل فتالات (99.5%) من إنتاج شركة BDH، بالإضافة إلى الميثانول من إنتاج شركة POCH بنقاوة (99.8%).

طريقة العمل من أجل العقار النقي (LOP):

حضر المحلول الأم من LOP بتركيز $10^{-2}M$ وذلك بحل 0.5161gr بمزيج من الماء ثنائي التقطير والميثانول (v/v; 50:50). في دورق حجمي سعة 100ml وإتمام الحجم حتى العلام، والمجانسة بشكل جيد بالخض.
طريقة العمل من أجل المستحضرات الصيدلانية:

1- من أجل الأقراص المضغوطة: حُسب الوزن الوسطي لعشر مضغوطات من المستحضر الدوائي، ثم طحنت وأخذ منها الوزن الوسطي (الذي يكافئ نظرياً حوالي 2.0mg من LOP) ونقل إلى أرلينة سعة 250mL، أضيف إليه 50.0mL من الميثانول، وضعت الأرلينة في جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 10min، حرك المحلول بواسطة محرك مغناطيسي لمدة 15min. رشح المحلول وغسل الراسب بقليل من الميثانول، ومن ثم بخر الميثانول بواسطة فرن تجفيف ذو تيار هوائي. أذيت المادة الصلبة المتبقية بواسطة مزيج الماء ثنائي التقطير والميثانول (v/v%; 50:50) ونقلت إلى دورق حجمي سعة 100mL ثم تم الحجم بالماء ثنائي التقطير، وبالتالي يكون تركيز المحلول الناتج (38.95µM) تقريباً.

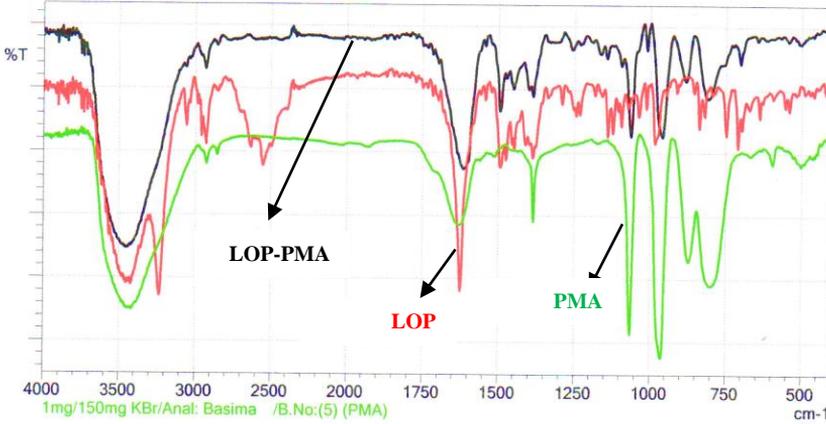
2- من أجل الكبسولات: وزنت عشر كبسولات قبل وبعد إفراغها من المادة الصيدلانية بهدف معرفة وزن محتوى كل منها من المادة الصيدلانية، ثم حسب الوزن الوسطي لمحتوى كبسولة واحدة (الذي يكافئ نظرياً حوالي 2.0mg من LOP)، أخذ هذا الوزن وحضر كما الأقراص المضغوطة.

3- من أجل الشراب: أخذ 5ml من الشراب (الذي يكافئ نظرياً حوالي 1.0mg من LOP)، وحل بواسطة مزيج الماء ثنائي التقطير والميثانول (v/v%; 50:50) وتم الحجم حتى 50ml بالمزيج حتى العلام، وبالتالي يكون تركيز المحلول الناتج (38.95µM) تقريباً.

تحضير معقد الزوج الأيوني (IP) بين لوبيراميد هيدروكلورايد (LOP) وحمض فوسفو الموليبيدنيوم (PMA):

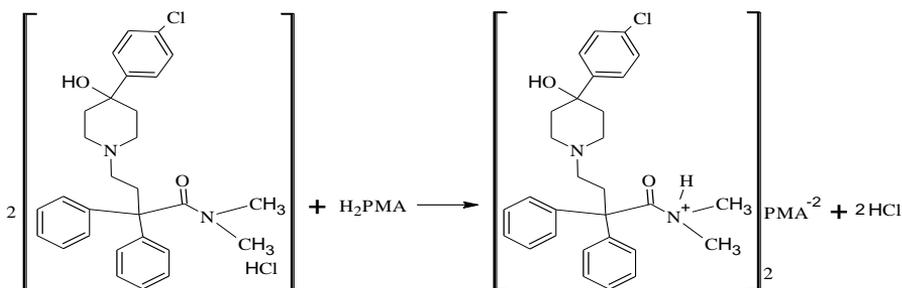
مزج محلولان متساويا التركيز $10^{-2}M$ من كل من LOP و PMA بنسبة ارتباط (1:2) في وسط معتدل لينتشكل راسب بلون أخضر [15]. غسل الراسب وجفف، وأجري الكشف الكروماتوغرافي على طبقات رقيقة من السيليكاجل بتحميل محلول المعقد الناتج على الطبقة الرقيقة باستخدام طور متحرك من DMSO. تركت الطبقة لتجف في الهواء حتى ظهور البقعة بشكل واضح، فُحصت تحت مصباح الأشعة فوق البنفسجية الذي أثبت وجود بقعة وحيدة تعود للمعقد الناتج وتؤكد نقاوته.

درس الراسب المتشكل بالإضافة إلى LOP و PMA باستخدام جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء حيث قورنت الأطياف الناتجة للتأكد من تشكل معقد الزوج الأيوني، وتبين وجود اختلافات بين هذه الأطياف مما يثبت حصول التفاعل وتشكل معقد الزوج الأيوني.



الشكل (1) طيف IR لمعقد LOP-PMA (أسود)، LOP (أحمر)، PMA (أخضر)

وبالتالي يمكن اقتراح الآلية التالية لتشكيل المعقد [15]:



وبالتطبيق على معادلة نرنست التالية:

$$E = E^{\circ} - \frac{RT}{zF} \ln a_{LOP}$$

E: كمون الخلية.

E° : الكمون القياسي للخلية.

R: الثابت العام للغازات ويساوي $8.314 \text{ j.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$

T: درجة الحرارة المطلقة.

Z: الشحنة.

F: ثابت فاراداي ويساوي 96500 C.mol^{-1}

وفي الشروط القياسية، وبالتحويل إلى اللوغاريتم العشري يتم اعتبار

المقدار $\frac{RT}{F}$ مساوياً 0.0592 V أو 59.2 mV ، وبالتالي تصبح المعادلة:

$$E = E^{\circ} - \frac{59.2}{z} \text{ Log } a_{LOP}$$

وبالتالي، ومن معادلة نرنست يتبين أنه في حالة تحقق الآلية المقترحة،

وبحدوث البرتنة على موقع واحد في المادة الدوائية تكون $z=1$ ،

وبالتالي فإن الميل يكون مقارباً لقيمة 59.2 mV/decade .

تصميم المسرى ودراسة الشروط المثلى:

1- تحضير معاجين الكربون المعدلة بـ (LOP-PMA):

خلطت ضمن أطباق Petry الكميات المناسبة والموزونة بدقة من الفحم والملدن مع معقد الزوج الأيوني بحيث يكون الوزن الإجمالي 1.0gr، جونست بشكل جيد، ثم ضغطت ضمن انبوب أسطوانى بطول 50mm وقطر 5mm من البولي اتيلين بواسطة مكبس وتم صقل السطح بشكل جيد، بعد ذلك غرز سلك من النحاس لتأمين الاتصال الكهربائي، وثبت المسرى المحضر إلى جانب مسرى الكالوميل المقارن، وتم توصيلهما إلى مقياس كمون، لتصبح الخلية الناتجة على الشكل:

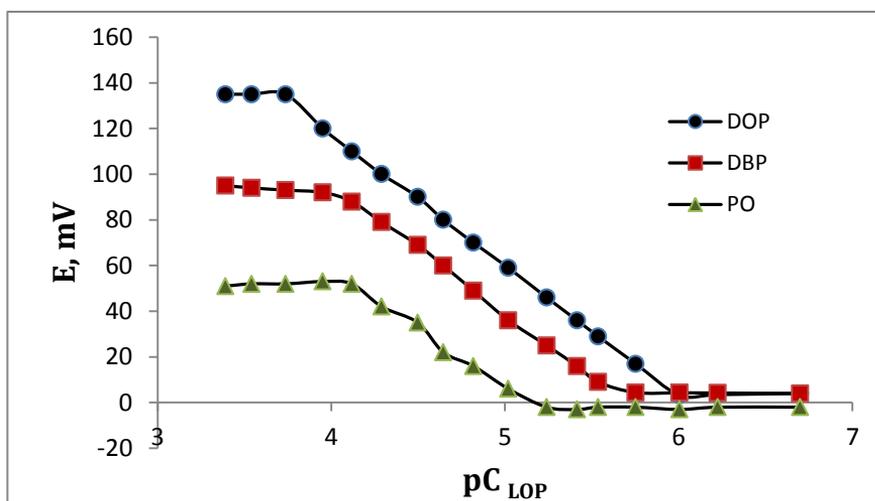


2- دراسة تأثير نوع الملدن المستخدم:

شكل المسرى من المعقد المتشكل مع الفحم الغرافيتي وتم اختبار ثلاثة ملدنات هي زيت البارافين (PO) وثنائي بوتيل فتالات (DBP) وثنائي أوكثيل فتالات (DOP)، وذلك لدراسة استجابة المسرى لعلاقة نرنست للوصول الى المجال الخطي الأمثل، وقد تبين أن استخدام DOP أعطى الخصائص التحليلية الأمثل بين الملدنات المستخدمة، ويتضح ذلك من الشكل (2) والجدول (1).

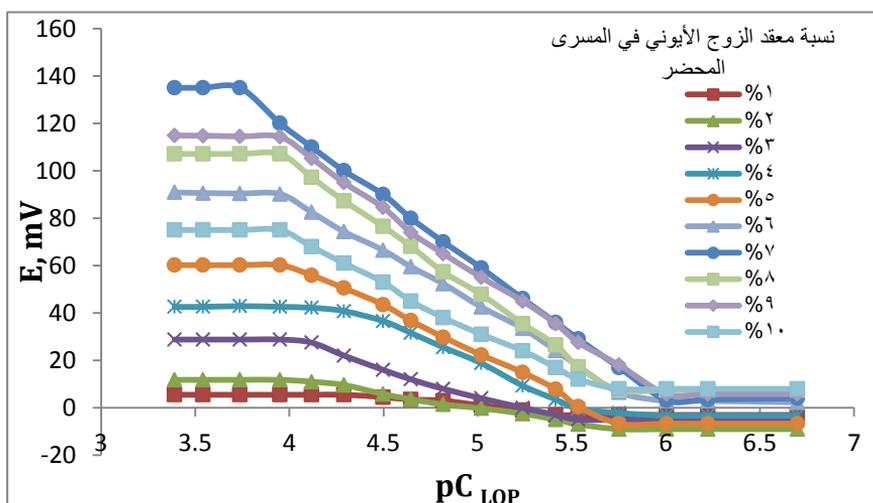
الجدول (1) تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى

R ²	المجال الخطي μM	الميل mV/decade	التركيب الأمثل % (w/w)			نوع الملدن
			المعقد	الملدن	الغرافيت	
0.9995	0.99-183.12	57.595	7.0	46.5	46.5	DOP
0.9987	5.76-76.22	56.575	8.0	46.0	46.0	DBP
0.9899	5.76-76.22	48.973	5.0	47.5	47.5	PO



الشكل (2) تأثير نوع الملدن في خصائص المسرى

دراسة التركيب الأمثل لمعجونة الكربون: حضرت مسارٍ تحوي نسباً مختلفة من المعقد، وكل منها يحوي نسباً متساوية من كل من الفحم والملدن، ودرست تغيرات كمن الخلية بدلالة تركيز LOP ضمن مجال من التراكيز (0.20-407.02 μ M)، كما هو موضح في الشكل (3) والجدول (2).



الشكل (3) تأثير تركيب معجونة الكربون على خصائص المسرى التحليلية

الجدول (2) تأثير تركيب معجونة الكربون على خصائص المسرى التحليلية

القرائن التحليلية			التركيب % (w/w/w)		
R ²	المجال الخطي μM	الميل (S) mV/decade	IP	DOP (P)	غرافيت (G)
0.9704	3.85-51.3	7.49	1.0	49.5	49.5
0.9921	2.91-76.2	12.46	2.0	49.0	49.0
0.9857	2.91-76.2	22.46	3.0	48.5	48.5
0.9946	2.91-51.3	34.53	4.0	48.0	48.0
0.9968	1.77-112.12	37.93	5.0	47.5	47.5
0.9985	1.77-112.12	45.77	6.0	47.0	47.0
0.9995	0.99-183.12	57.59	7.0	46.5	46.5
0.9994	1.77-112.12	55.33	8.0	46.0	46.0
0.9986	0.99-112.12	53.05	9.0	45.5	45.5
0.9977	2.91-112.12	39.57	10.0	45.0	45.0

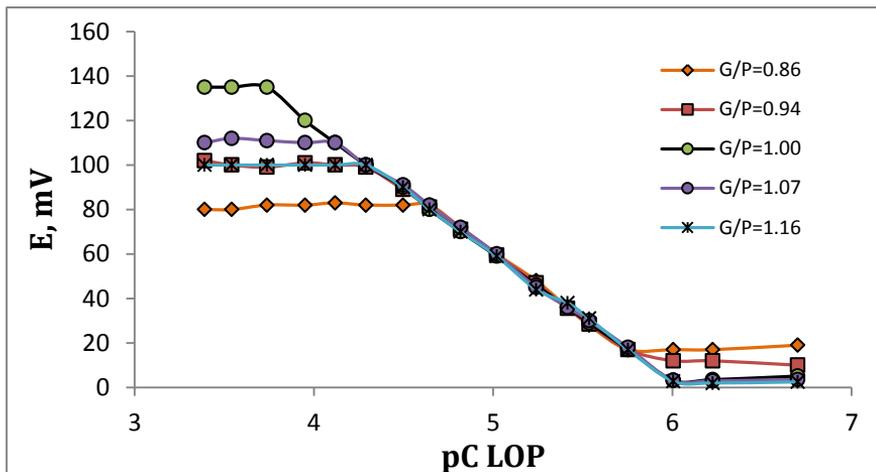
وجد أن نسبة 7.0% من معقد الزوج الأيوني هي الأفضل لتقارب قيمة الميل مع القيمة النظرية للميل في معادلة نرنست، ولأن المجال الخطي أوسع.

3- دراسة نسبة الفحم إلى الملدن G/P:

حضرت عدة مسارٍ تحوي نسبة ثابتة من معقد الزوج الأيوني وتبلغ 7.0%، مع نسب مختلفة من الفحم والملدن، ورسمت العلاقة $E=f(pC_{LOP})$ والنتائج موضحة في الجدول (3) والشكل (4).

الجدول (3) دراسة تأثير نسبة الفحم إلى الملدن

زمن الاستجابة Sec	المجال الخطي μM	الميل mV/decade	G/P	IP%	P%	G%
20	1.77-31.78	56.11	0.86	7.0	50.0	43.0
15	1.77-51.28	57.15	0.94	7.0	48.0	45.0
15	0.99-183.12	57.59	1.00	7.0	46.5	46.5
15	0.99-76.22	57.21	1.07	7.0	45.0	48.0
20	0.99-51.28	56.80	1.16	7.0	43.0	50.0



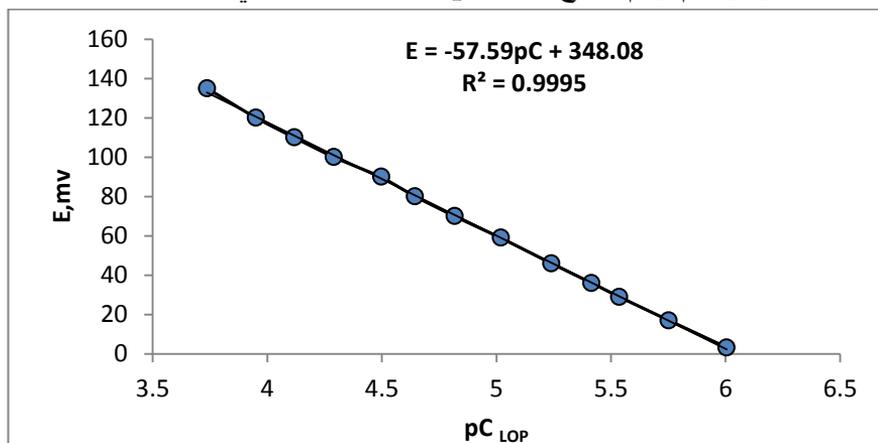
الشكل (4) دراسة تأثير نسبة الفحم إلى الملدن

يتبين أن استخدام نسب متساوية من الفحم والملدن تعطي الخصائص التحليلية الأمثل من حيث قيم الميل وزمن الاستجابة والمجال الخطي.

توصيف أداء المسرى:

1- المنحني العياري للمسرى:

درست تغيرات قيم الكمون بدلالة التركيز ضمن المجال (0.20-407.02 μM) بحيث يتزايد التركيز خطياً وصولاً إلى أعلى تركيز يتم المحافظة فيه على خطية العلاقة بين الكمون والتركيز، ثم رسم التابع $E=f(pC_{LOP})$ بيانياً كما في الشكل (5):

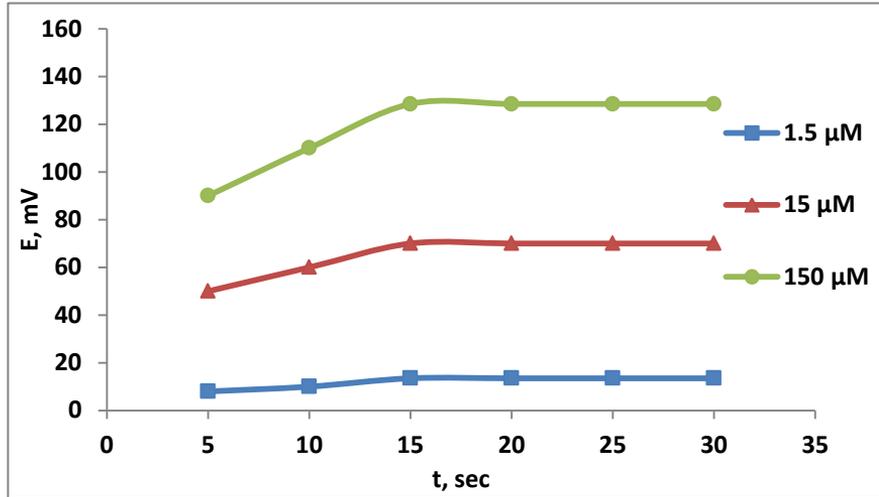


الشكل (5) المنحني العياري للمسرى المحضر (LOP-PMA)

وجد أن قيمة الميل قريبة من القيمة النظرية للميل في علاقة نرنست وكانت المعادلة الناتجة للخط البياني ($E = -57.59pC_{LOP} + 348.08$)، وهي معادلة مستقيم تدل على خطية العلاقة بين الكمون والتركيز. كما تبين أن المجال الخطي التحليلي للمسرى المحضر يمتد بين ($0.99-183.12\mu M$)، وبمعامل ارتباط 0.9995 ، وميل بلغ 57.59 mv/decade.

2- زمن الاستجابة:

حدد الزمن اللازم لوصول الكمون المقاس للمسرى المحضر إلى حالة الاستقرار، ولم يزد زمن الاستجابة عند تحديد محاليل تراكيزها [$1.5-15-150\mu M$] عن 15 sec. تضمنت نتائج الدراسة في الشكل (6).



الشكل (6) دراسة زمن الاستجابة للمسرى المحضر (LOP-PMA)

3- عمر المسرى:

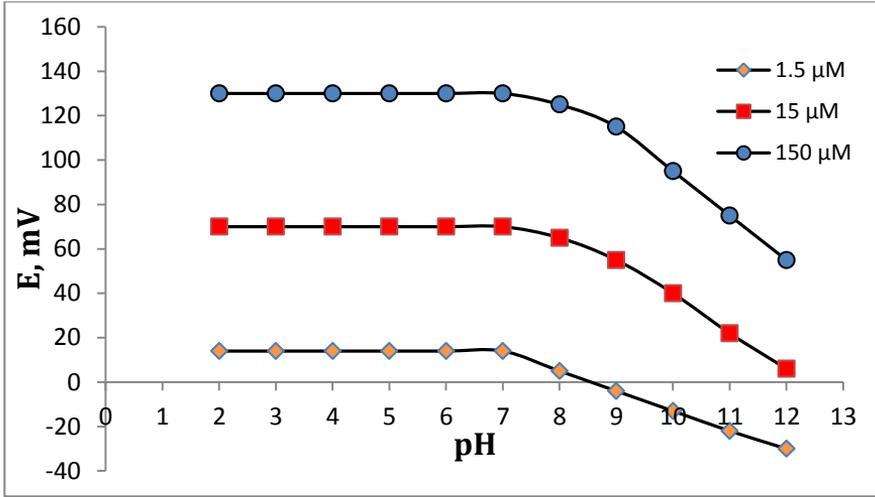
رُسمت المنحنيات العيارية للمساري المحضرة ما بين الكمون ولوغاريتم التركيز بشكل يومي حتى ملاحظة انخفاض ملحوظ في الميل وانحسار في المجال الخطي مما يدل على ضعف أداء المسرى (خموله) وتبين أن عمر المسرى المحضر امتد حتى 60 يوماً بوجود تغيرات طفيفة في قيمة الميل.

الجدول (4) دراسة عمر المسرى

المجال الخطي μM	الميل mV/decade	زمن العمل Day
0.99-183.12	57.59	0.042
0.99-183.12	57.66	1
0.99-183.12	57.80	2
0.99-183.12	57.35	5
0.99-183.12	57.56	10
0.99-183.12	57.32	15
0.99-183.12	57.54	20
0.99-183.12	57.12	25
0.99-183.12	57.45	30
0.99-183.12	57.39	35
0.99-183.12	57.14	40
0.99-183.12	57.08	45
0.99-183.12	57.22	50
0.99-112.12	57.20	55
0.99-112.12	57.16	60
1.77-112.12	55.24	65
1.77-76.22	54.89	70

4- دراسة تأثير pH على أداء المسرى:

غمر المسرى المحضر بوجود مسرى pH ضمن محلول من LOP تركيزه $1.5\mu\text{M}$ ، ثم درس تأثير تغير قيمة pH الوسط ضمن المجال (2-12) بإضافة حجوم ضئيلة من محلول HCl أو NaOH تركيز كل منهما (1M). كرر العمل على محاليل أخرى من المادة المدروسة بتراكيز $[15-150\mu\text{M}]$ ، ورسمت العلاقة بين الكمون و pH كما هو موضح في الشكل (7).

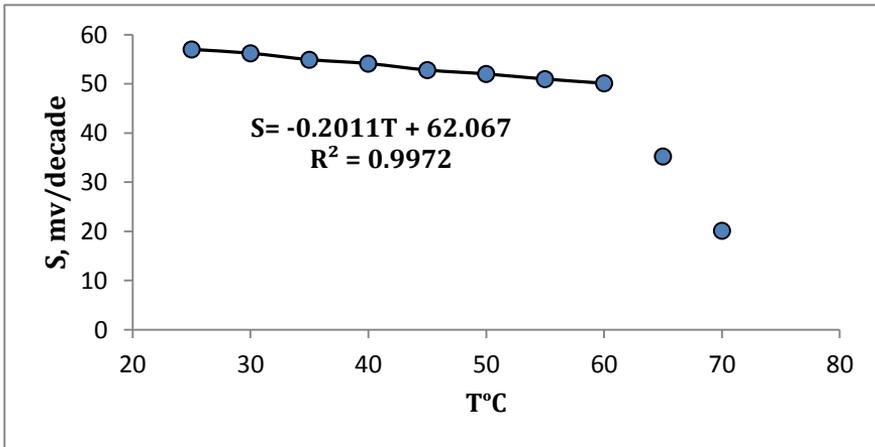


الشكل (7) تأثير pH في قيم كمون مسرى (LOP-PMA)

تبين أن المسرى المحضر يعمل ضمن مجال pH يتراوح ما بين (2-7) دون تغيير واضح في قيمة الكمون.

5- تأثير درجة الحرارة على أداء المسرى:

رسمت المنحنيات $E=f(pC_{LOP})$ عند درجات حرارة مختلفة، ثم رسمت العلاقة بين الميل ودرجة الحرارة والتي تظهر في الشكل (8).



الشكل (8) تأثير قيم ميل المنحني العياري للمسرى بتغير درجة الحرارة

يتبين أن المسرى يعمل باستجابة نيرنستية ضمن المجال $25-60^{\circ}\text{C}$ ، وهو ما يتوافق مع دراسات سابقة على مساري معاجين الكربون [19].

6- دراسة انتقائية المسرى المحضر لمادة LOP:

أضيف إلى 50ml من الماء المقطر 0.5ml من محلول $10^{-2}M$ من LOP ليصبح التركيز $a=9.90 \times 10^{-5}M$ وسجل الكمون الموافق بواسطة المسرى المحضر فكان 117.2mV، ثم أضيف للمحلول السابق 0.01ml من المحلول الأم ليصبح التركيز $\hat{a}=10.10 \times 10^{-5}M$ وقيس الكمون الموافق فكان 117.8mV أي أنه ارتفع بمقدار 0.6mV لفرق تركيز قدره $\hat{a}-a=0.2 \times 10^{-5}$ ، كررت العملية مع استبدال الاضافة الأخيرة بإحدى المواد المتوقع مرافقتها للعينات التي تحوي LOP حتى ترتفع قيمة الكمون بنفس المقدار وسجل التركيز المضاف (b) ثم حسب ثابت الانتقائية K من العلاقة $K = \frac{\hat{a}-a}{b}$ [20].

يبين الجدول (5) قيم ثوابت الانتقائية الكمنونية للأيونات والمواد المعيقة المدروسة الموجودة مع LOP في المستحضرات الصيدلانية.

الجدول (5) بعض ثوابت الانتقائية للمسرى

K	b, M	المادة المعيقة	K	b, M	المادة المعيقة
5.49×10^{-4}	3.64×10^{-3}	NH_4^+	1.13×10^{-3}	1.77×10^{-3}	Na^+
7.38×10^{-4}	2.71×10^{-3}	K^+	4.40×10^{-4}	4.55×10^{-3}	Ca^{2+}
3.17×10^{-4}	6.31×10^{-3}	Mn^{2+}	1.13×10^{-3}	1.77×10^{-3}	Mg^{2+}
-	-	سكروز	-	-	غلوكونز
-	-	مالتوز	-	-	فركتوز
-	-	نشاء	-	-	لاكتوز

تدل قيم ثوابت الانتقائية على أن المسرى المحضر يتحسس بشكل منخفض لبعض الأيونات الشائعة في حال وجودها في المحلول، كما أنه لا يستجيب تجاه السواغات الشائعة الاستخدام. وبالتالي يمكن اعتبار المسرى المقترح انتقائياً لمادة LOP.

7- حساب حد الكشف:

حدد حد الكشف من نقطة تقاطع المستقيم الناتج من تمديد الجزء السفلي للمنحنى العياري مع المستقيم الممثل للمجال التحليلي الخطي، وذلك بالحل المشترك للمعادلتين الممثلتين لهذين المستقيمين [21].

إن معادلة الجزء المستقيم $E = -57.59pC_{LOP} + 348.08$ ، ومعادلة الجزء السفلي $E = -2.13pC - 13.18$ ، والحل المشترك لجملة المعادلتين يعطي $pC_{LOP} = 6.514$ وهو ما يقابل تركيزاً قدره $C = 0.306 \mu M$ والتي تمثل قيمة حد الكشف.

8- مواصفات المسرى المحضر والخصائص التحليلية له:

يمكن إجمال مواصفات المسرى والخصائص التحليلية له في الجدول (6):

الجدول (6) الخصائص التحليلية لمسرى معجونة الكريون المعدل بمعقد الزوج الأيوني (LOP-PMA)

الملدن المستخدم	ثنائي أوكسيل فتالات (DOP)
تركيب المسرى % (IP/P/GP)(w/w/w)	(7.0/46.5/46.5)%
زمن الاستجابة (s)	15
مجال pH	2-7
المجال الخطي μM	0.99-183.12
حد الكشف μM	0.306
عمر المسرى day	60
مجال درجات الحرارة $^{\circ}C$	25-60

9- دراسة دقة وصحة الطريقة المقترحة باستخدام المسرى المحضر:

للتأكد من دقة وصحة الطريقة حضرت مجموعة من المحاليل العيارية تقع ضمن المجال الخطي وقيس الكمون الموافق لكل تركيز خمس مرات باستخدام المسرى المحضر وحددت التراكيز الموافقة بالاعتماد على معادلة الخط العياري، ويبين الجدول (7) النتائج التي تم الحصول عليها:

الجدول (7) تحديد LOP في الحالة النقية باستخدام المسرى المقترح

R%	RSD%	SD* μM	التركيز المحدد μM	التركيز المأخوذ μM
101.767	1.629	0.050	3.053	3.000
99.407	0.606	0.181	29.822	30.000
101.066	0.452	0.412	90.959	90.000
98.968	0.258	0.383	148.453	150.000

*متوسط خمس تجارب وحد ثقة 95%

امتازت الطريقة بدقة وصحة عاليتين إذ لم يتجاوز RSD% (1.629%) من أجل التركيز (3.000μM) ولم تتجاوز الاسترجاعية النسبية (101.767%).

10- التطبيق العملي:

طبقت طريقة المنحني العياري لتحديد LOP في مستحضراته الصيدلانية (Humadin) أقراص مضغوطة (2mg/tab) من إنتاج شركة هيومن فارما للصناعات الصيدلانية، (Pyramide) كبسولات (2mg/cap) من إنتاج شركة بركات للصناعات الصيدلانية، (loperamide) شراب (1mg/5ml) من إنتاج شركة ابن رشد للصناعات الصيدلانية. أجريت المعالجة الاحصائية للنتائج، وكذلك حسبت قيم كل من الاختبارين t-test و F-test، والنتائج مبينة في الجدول (8).

الجدول (8) تحديد LOP في بعض المستحضرات الصيدلانية باستخدام المسرى المحضر

الطريقة المرجعية [18]	الطريقة المقترحة	العامل الاحصائي	المستحضر الدوائي
100.23 ± 0.041	101.01 ± 0.024	R% ± SD*	Humadin 2mg/Tab
2.06	1.88	t-test**	
2.92		F-test**	
99.65 ± 0.052	98.16 ± 0.047	R% ± SD	Pyramide 2mg/Cap
2.14	1.74	t-test*	
1.22		F-test*	
101.02 ± 0.085	101.84 ± 0.045	R% ± SD	loperamide 1mg/5ml
1.95	1.44	t-test*	
3.57		F-test*	

*متوسط خمس تجارب

**من أجل أربع درجات حرية وحد ثقة 95% قيمة t المجدولة هي 2.776 وقيمة F المجدولة هي 6.26.

تدل القيم الناتجة على تقارب النتائج ما بين الطريقة المقترحة والطريقة المرجعية، وعلى عدم وجود فرق يذكر ما بين الطريقتين.
الخلاصة:

تم التوصل في هذا البحث إلى تحضير مسرى انتقائي لمادة لوبيراميد هيدروكلورايد من معجونة الكربون المعدلة بواسطة معقد لوبيراميد هيدروكلورايد وكاشف حمض فوسفو الموليبيدوم. استخدم المسرى المحضر لتحديد لوبيراميد هيدروكلورايد بالطريقة الكمونية في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية بسرعة وبساطة وبتكلفة منخفضة وبدقة وانتقائية عالية وعدم تشويش من المواد المرافقة من سواغات وغيرها.

المراجع

- [1] World Health Organization, 2004- Psychopharmacology of Dependence for Different Drug Classes. **Neuroscience of psychoactive substance use and dependence**. Switzerland: World Health Organization, pp. 79-81.
- [2] British Pharmacopoeia, 2007- Her Majesty's Stationery Office Ltd, London.
- [3] SWEETMAN, S, C., 2009- **Martindale (The Complete Drug Reference)**. Pharmaceutical Press, USA.
- [4] DEHAVEN-HUDKINS, D. L., CORTES BURGOS, L., CASSEL, J, A., DAUBERT, J, D., DEHAVEN, R, N., MANSSON, E., NAGASAKA, H., YU, G., YAKSH, T., 1999- Loperamide (ADL 2-1294), an Opioid Antihyperalgesic Agent with Peripheral Selectivity, **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Vol. 289(1), pp. 494-502.
- [5] BECK, R., S. ATHERTON, D., KLODA, S., W.DYE, D., ROBINSON, C, A., 2017- Quantification of Loperamide by Gas Chromatography Mass Spectrometry, **Journal of Analytical Toxicology**, Vol. 41, pp. 729-734.
- [6] SHEHAB, A, A., MOHAMMED, D, H., MAHMOOD, H, SH., 2021- Spectrophotometric Determination of Loperamide Hydrochloride in Pure and Pharmaceutical Dosage Forms Using Oxidative Coupling Reaction, **Egyptian Journal of Chemistry**, Vol. 64(12), pp. 7371-7376.
- [7] RIVAI, H., PUSPITA, R., MISFADHILA, S., 2021- Recent Study on Development and Validation of Loperamide Hydrochloride Tablet Analysis Method with Absorbance and Area under Curve Methods Spectrophotometric ally, **Technological Innovation in Pharmaceutical Research**, Vol. 3, pp. 48-58.
- [8] RAVI, S., AMANDEEP, K., 2014- Simultaneous Estimation of Loperamide Hydrochloride and Norfloxacin by Validated UV Spectrophotometric Method, **World Journal of Pharmaceutical Research**, Vol. 3(5), pp. 693-703.
- [9] ELQUADABY, H, M., MOHAMED, G, G., EL DIEN, G, M, G., 2014- Analytical Studies on the Charge transfer Complexes of loperamide Hydrochloride and Trimebutine Drugs. Spectroscopic

and Thermal Characterization of CT Complexes, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Vol. 129, pp. 84-95.

[10] KASHYAP, R., MAKAVANA, K., 2013- Development of New Colorimetric Method and Validation for Determination of Loperamide in Bulk and Marketed Formulation, **International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, Vol. 3(2), pp. 215-226.

[11] Singh, L., Nanda, S., 2010- Validated Spectrophotometric Methods for Estimation of Loperamide Hydrochloride from Tablet Dosage Form, **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, Vol. 3(2), pp. 121-122.

[12] POORNIMA, K., CHANNABASAVARAJ, K.P., 2016- Simultaneous Estimation of Loperamide Hydrochloride and Tinidazole in Bulk and Formulations by Reverse Phase High-Performance Liquid Chromatography, **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Vol. 8(9), pp. 173-177.

[13] ARAFAT, T., ARAFAT, B., AWAD, R., ABU AWWAD, A., 2014- Determination of Loperamide in Human Plasma and Saliva by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, **Journal of Chromatography B**, Vol. 972, pp. 81-88.

[14] SALAMA, F, M., EL-ABASAWI, N, M., EL-OLEMY, A., HASAN, M, A., KAMEL, M., 2020- Application of PVC Membrane and Modified Carbon Nanotubes Paste as Electrochemical Sensors for Potentiometric Determination of Loperamide Hydrochloride, **Journal of Advanced Pharmacy Research**, Vol. 4(2), pp. 46-55.

[15] ALI, N, H., KHALAF, A, A., IMRAN, N, A., ABDUL SATTAR, O, D., ISMAIL, M, K., IBRAHIM, A, T., 2020- Determination of Loperamide HCl in Pharmaceutical Preparations using Modified Ion Selective Electrode, **Systematic Review Pharmacy**, Vol. 11(3), pp. 859-864.

[16] AL-QASMI, N., SOOMRO, M, T., ASLAM, M., REHMAN, A, U., ALI, S., DANISH, E, Y., ISMAIL, I, M, I., HAMEED, A., 2016- The Efficacy of the ZnO:α-Fe₂O₃ Composites Modified Carbon Paste Electrode for the Sensitive Electrochemical Detection

of Loperamide: A Detailed Investigation, **Journal of Electroanalytical Chemistry**, Vol. 783, pp. 112-124.

[17] FARIDBOD, F., MIZANI, F., GANJALI, M, R., NOROUZI, P., 2012- Potentiometric Determination of Loperamide Hydrochloride by Loperamide PVC Membrane and Nano-Composite Electrodes, **International Journal of Electrochemical Science**, Vol. 7, pp. 7643-7654.

[18] ELQUDABY, H, M., MOHAMED, G, G., EL DIN, G, M, G., 2013- Utilization of Phosphotungestic Acid in the Conductometric Determination of Loperamide Hydrochloride and Trimebutine Antidiarrhea Drugs, **Journal of Pharmacy Research**, Vol. 7, pp. 686-691.

[19] هزار القصير، 2018- التحديد الكمي لبعض المركبات الدوائية باستخدام الطرائق الكمونية والفولط أمبيرومترية، رسالة قدمت لنيل درجة الدكتوراه في الكيمياء التحليلية، كلية العلوم-جامعة البعث.

[20] UMEZAWA, Y., BÜHLAMANN, P., UMEZAWA, K., TOHDA, K., AMEMIYA, S., 2000- Potentiometric Selectivity Coefficients of Ion-Selective Electrodes Part I. Inorganic Cations (Technical report), **Pure and Applied Chemistry**, Vol. 72(10), pp. 1851-2082.

[21] MIDGLEY, D., 1987- Limits of detection of ion-selective electrodes: theory and practice, **Transactions of the Institute of Measurement and Control**, Vol. 9(1), pp. 25-36.