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

عبدالقادر دياب[1] د. بشير الياس[2] د. فاطمة الرحال[2] د. علا مصطفى[3]

ملخص

طورت طريقة تحليلية لتحديد الأوندانسيترون هيدروكلورايد باستخدام الطريقة الكمونية في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية، عن طريق تحضير مسرى معجونة الكربون المعدلة كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني (OND-NaTPB) ما بين الأوندانسيترون هيدروكلورايد (OND.HCl) وكاشف رباعي فينيل بورات الصوديوم (NaTPB) كمادة فعالة كهركيميائياً. بينت النتائج عند تطبيق الطريقة المقترحة باستخدام المسرى المحضر المؤلف من 48.0% فحم غرافيتي، و48.0% ثنائي بوتيل فتلات (DBPH)، و4% معقد الزوج الشاردي (OND-NaTPB)، أن استجابة المسرى المحضر تجاه مادة الأوندانسيترون هيدروكلورايد تحقق علاقة نرنست ضمن المجال الخطي (0.58-918.09)µM، وبميل 59.284mV/decade، ضمن مجال pH يتراوح ما بين (2.1-7.3)، وبزمن استجابة 10Sec، وبحد كشف 0.55µM، وعمر مسرى يمتد حتى 50 يوم. تم استخدام المسرى في تحديد تركيز الأوندانسيترون هيدروكلورايد في الحالة النقية وفي مستحضراته الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: الأوندانسيترون هيدروكلورايد، رباعي فينيل بورات الصوديوم ، معقد الزوج الأيوني، مسرى معجونة الكربون، الطريقة الكمونية.

[1] طالب دكتوراه كيمياء تحليلية – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.
[2] أستاذ مساعد – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.
[3] مدرس – قسم الأدوية والسموم – كلية الصيدلة – جامعة البعث.

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

Abdalqader Dyab[1] Dr. Bashir Elias[2] Dr. Fatima AlRahal [2] Dr. Aoula Moustapha [3]

Abstract

An analytical Potentiometric method has been developed for the quantitative determination of Ondansetron hydrochloride in bulk and in the pharmaceutical dosage forms, by preparing a chemically modified carbon paste electrode. The new electrode composed of ion pair complex between Ondansetron hydrochloride (OND.HCl) and Sodium tetraphenyl borate (NaTPB) reagent as an electrochemically active substance (OND-NaTPB). The optimum electrode consisted of 48.0%, graphite powder, 48.0% dibutyl phthalate (DBPH), and 4% ionic pair complex (OND-NaTPB) and showed a response to Ondansetron hydrochloride that achieved the Nernst relationship within Linear range (0.58-918.09) μM, slope of 59.284mV/decade, pH range (2.1-7.3), response time of 10 Sec, lower limit of detection of 0.55μM and electrode life of up to 50 days. In addition to determining (OND.HCl) in its pure form, the prepared electrode was applied successfully for the determination of (OND.HCl) in its pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Ondansetron hydrochloride, Sodium tetraphenyl borate, ion-pair complex, carbon paste electrode, Potentiometric Method.

1 Analytical Chemistry PhD Student, Chemistry Department, Faculty of Science, AL Baath University.

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

3 Lecturer, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, AL Baath University.

مقدمة:

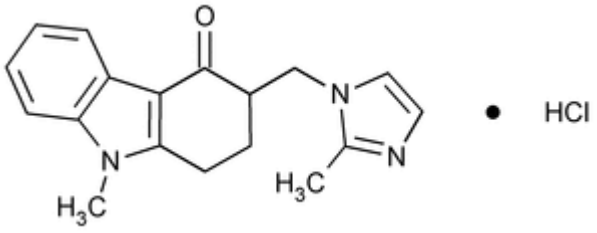
الأوندانسيترون مسحوق أبيض أو أبيض تقريباً، قليل الانحلال في الماء والكحول، ومنحل في الميتانول، وينحل بشكل ضعيف في ثنائي كلور الميتان، ومصنف من أحد المركبات الكيميائية المؤثرة على الجملة العصبية ويستطب به كمضاد فعال للإقياء، ويستعمل في حالات الغثيان والإقياء بعد الجراحة، وخلال فترة العلاج الكيميائي و الإشعاعي، يستخدم على شكل أوندانسيترون هيدروكلورايد المنحل في الماء [1].

يمتلك الأوندانسيترون هيدروكلورايد (OND.HCl) الصيغة المجملة:

$$C_{18}H_{19}N_3O{\bullet}HCl$$

وله الكتلة الجزيئية (329.90 g/mol)، واسمه العلمي:

(3RS)-9-Methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-one hydrochloride dehydrate [2].



الصيغة المفصلة للأوندانسيترون هيدروكلورايد

حُدّد الأوندانسيترون هيدروكلورايد (OND.HCl) في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية باستخدام العديد من الطرائق التحليلية ونشرت العديد من الأوراق البحثية التي تعنى بذلك ومنها:

أجريت دراسة تحليلية طيفية للتحديد المتزامن للأوندانسيترون والأوميبراوزل ضمن مستحضراتهما الصيدلانية باستخدام طريقة بسيطة واقتصادية تعتمد مطيافية الامتصاص الجزيئي، وذلك عن طريق قياس امتصاصية محلول الأوندانسيترون في الميتانول عند طول موجة 246nm والأوميبرازول عند طول موجة 205nm، وكان قانون بيير لامبيرت محققاً ضمن مجال خطي للتراكيز يتراوح بين (2-12µg/mL)، وبمعامل ارتباط وقدره 0.99، وتم التحقق من صلاحية الطريقة المقترحة وحساب حد الكشف الذي بلغ 0.07µg/mL للأوندانسيترون، و0.29µg/mL للأوميبرازول، وتراوحت الاسترجاعية بين (99.49%-99.66%) للأوندانسيترون وبين (99.48%-100.3%) للأوميبرازول[3].

حُدّد الأوندانسيترون في مستحضراته الصيدلانية (أقراص) وعينات البول البشري بتقنية مطيافية الفلورة عند طولي موجة انبعاث 316nm و353nm، وذلك لمحاليله المائية ضمن مجال خطي للتراكيز يتراوح بين (0.2-2.0µg/mL)، وبلغت قيمة حدي الكشف والكشف الكمي 0.04µg/mL و0.11µg/mL على التوالي. تم التحقق من صلاحية الطريقة وأثبتت النتائج أن الطريقة المطوّرة انتقائية وحساسة ودقيقة في تقدير الأوندانسيترون[4].

طبقت طريقة تحليلية بسيطة وسريعة ودقيقة استخدمت تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ذات الطور العكوس (RP-HPLC) للتحديد المتزامن للأوندانسيترون و البنتوبرازول في حالتيهما النقية وضمن المستحضرات الصيدلانية. تم فصل المواد المدروسة بواسطة عمود Phenomenex Kromosil C18، وبوجود طور متحرك مكون من مزيج من مزيج موقي فوسفات البوتاسيوم الثنائية (درجة حموضته 3.0) والأسيتونتريل والميتانول بنسبة (40:20:40) V/V وكاشف جهاز قياس امتصاص الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 210nm، حيث كانت قيمة معاملات الارتباط

الخطي تساوي 0.9990 للأوندانسيترون و0.9980 للبنتوبرازول ضمن مجال خطي للتراكيز يتراوح بين (120-20µg/mL)، وبلغت حدود الكشف الكيفي والكشف الكمي للأوندانسيترون 0.075µg/mL و 0.232µg/mL على التوالي [5].

طورت طريقة تحليلية لتحديد الأوندانسيترون هيدروكلورايد كمادة نقية، وفي أشكاله الصيدلانية السائلة بتقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، باستخدام عمود Discovery Cyano أبعاده (250x4.6mm; 5µm)، وطور متحرك متدرج المزج مع الزمن مكون من مزيج موقي فوسفاتي (درجة حموضته 5.7) والأسيتونتريل، بتدفق 0.9mL/min وطول موجة كاشف 216nm، تراوحت قيمة الانحراف المعياري النسبي المئوي بين (2.72-0.55%) والاسترجاعية بين (113.0-88.4%)، بمعامل ارتباط وقدره 0.995 [6].

دُرس السلوك الكهركيميائي للأوندانسيترون بالطريقة الفولط أمبيرومترية، باستخدام مسرى معدل باستخدام البولي فينيل بيروليدين والأنابيب النانوية الكربونية متعددة الجدران (MWCNTs)، أدى التأثير التآزري للمواد النانوية وبوليمر التبادل الكاتيوني على معدل نقل الإلكترون إلى مضاعفة تيار قمة الأكسدة. تم استخدام طريقة الموجة المربعة الفولط أمبيرومترية لتحديد الأوندانسيترون في مستحضراته الصيدلانية، كما أظهر المسرى المعدل انتقائية عالية في القياسات الفولط أمبيرومترية للأوندانسيترون مع تيار فصل قوي (442mV)، وكان مجال التراكيز الخطي الذي تم العمل عنده يتراوح بين (200.0-2.0nmol/L) وحد كشف 430pmol/L. طبقت الطريقة بنجاح على عينات من المصورة الدموية البشرية والمستحضرات الصيدلانية الحاوية على الأوندانسيترون [7].

نُشرت ورقة بحثية لتحديد الأوندانسيترون هيدروكلورايد في مستحضراته الصيدلانية بدقة وحساسية عالية باستخدام مسرى معدل عن طريق الترسيب الكهربائي لكبريتات دوديسيل الصوديوم– بولي بيرول على سطح مسرى كربون زجاجي، وذلك في محلول وقاء فوسفاتي (درجة حموضته 2.0) يحتوي على البيرول وكبريتات دوديسيل الصوديوم، أظهر المسرى المحضر استجابة كهروكيميائية ممتازة للأوندانسيترون، حيث كانت أقصى استجابة عند قيمة كمون (1.33V)، وذلك عند تطبيق موجة مربعة ضمن مجال تراكيز خطي يتراوح بين (80-1.0µM) بحد كشف الكيفي (0.09 µM) وحد كشف كمي (0.3 µM) [8].

تم اصطناع مسرى غشائي من بولي فينيل كلورايد (PVC) منتقي للأوندانسيترون معدل بالزوج الأيوني (أوندانسيترون – حمض فوسفو موليبدنوم) بوجود المدلنات: ثنائي بوتيل فتالات (DBPH) وثنائي أوكتيل فتالات (DOPH) وأورتو–نيتروفينيل أوكتيل إيثر (O-NPOE) وثنائي بوتيل فوسفات (DBP) كل على حدى، لتحديد الأوندانسيترون هيدروكلورايد كمادة أولية وضمن مستحضراته الدوائية. أظهرت النتائج أن لمسارى الملدن بـ (DBPH) أعطى أفضل استجابة، حيث امتد المجال الخطي له بين التراكيز ($7.3x10^{-5}$-$1x10^{-2}$M) بميل 59.61±0.50mV/decade وعمر مسرى 30 يوم [9].

أهمية البحث وأهدافه:

تكمن أهمية هذا البحث من خلال تطوير طريقة تحليلية كمونية حساسة وبسيطة ومنخفضة التكلفة من أجل تحديد الأوندانسيترون هيدروكلورايد كمادة أولية وفي مستحضراته الصيدلانية، وذلك باستخدام مسرى محضر من معجونة الكربون المعدلة بمعقد الزوج الأيوني (OND-NaTPB)، واختبار صلاحية هذه الطريقة من خلال

حساب الدقة والصحة بهدف استخدامها لتحليل عينات دوائية حاوية على مادة (OND.HCl).

مواد وطرائق البحث:

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

المواد الكيميائية والصيدلانية:

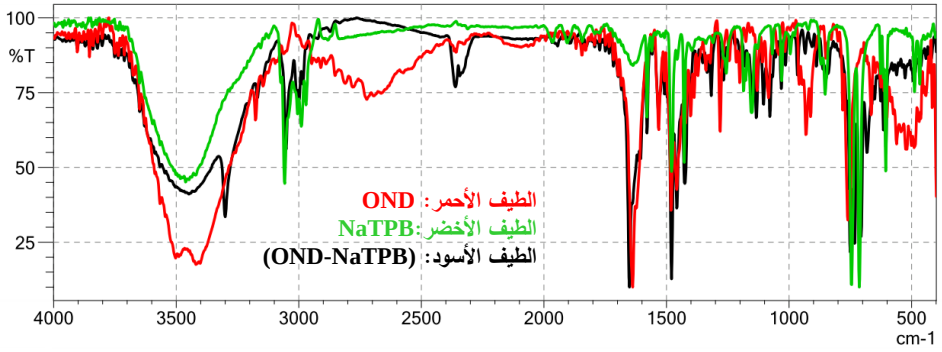
استخدم في هذا البحث مواد من الدرجة التحليلية عالية النقاوة، وماء ثنائي التقطير، كما استخدم لتحضير معجونة الكربون المعدلة فحم كرافيتي عالي النقاوة من إنتاج شركة ALDRICH، ومجموعة من الملدنات شملت ثنائي أوكتيل فتالات (DOPH) بنقاوة 99.5%، وثنائي بوتيل فتالات (DBPH) بنقاوة 99%، ورباعي بوتيل فوسفات (TBP) بنقاوة 99.5% من شركة Fluka، واستخدم لتحضير معقد الزوج الأيوني مادة فعالة نقية من الأوندانسيترون هيدروكلورايد (OND.HCl) بنقاوة 99.7% من إنتاج الشركة الهندية (Anugraha Chemicals)، وكاشف رباعي فينيل بورات الصوديوم $NaB(C_6H_5)_4$ (NaTPB) بنقاوة 99.5% من شركة Merck، كما استخدمت مستحضرات دوائية محلية الصنع على شكل حبابات سائلة تحتوي مادة الأوندانسيترون هيدروكلورايد بتركيز (2mg/mL) من إنتاج شركات ابن حيان وابن زهر والسعد للصناعات الدوائية.

طريقة العمل:

تحضير معقد الزوج الأيوني الأوندانسيترون – رباعي فينيـــــل بورات الصوديـــــوم (OND-NaTPB):

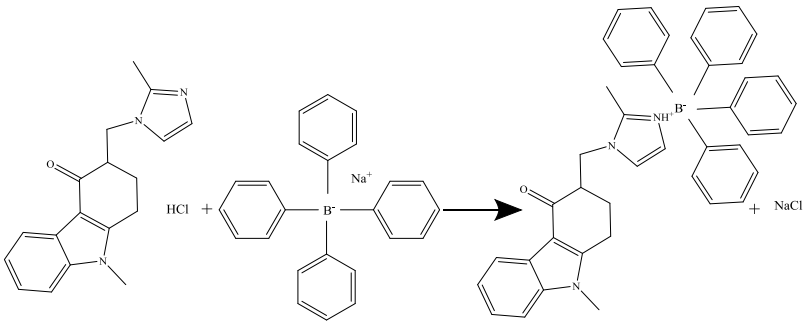
حضر المعقد الراسب عن طريق مزج محلولين متساويي التركيز ($1x10^{-2}M$) لكل من الأوندانسيترون هيدروكلورايد ورباعي فينيل بورات الصوديوم بنسبة ارتباط (1:1)، ترك الراسب ضمن المحلول لمدة 24 ساعة، ثم ثفل الراسب وغسل بالماء ثنائي التقطير وجفف عند درجة حرارة المخبر. حفظ الراسب ضمن عبوة عاتمة محكمة الإغلاق.

دُرس طيف الأشعة تحت الحمراء لكل من المادة الدوائية والكاشف المستخدم والمعقد للتأكد من الزمر الوظيفية الموجودة في المعقد وفق آلية التفاعل المقترحة، ويظهر طيف الـIR للمعقد الناتج مقارنةً بأطياف المواد المتفاعلة ظهور عصابة الامتصاص عند $3300cm^{-1}$ العائدة لـ NH- الناتجة عن برتنة الآزوت في حلقة الإيميدازول في صيغة المادة الدوائية، مما يؤكد حدوث الارتباط بين OND و NaTPB عند الـ NH- بعد برتنتها كما هو ظاهر الشكل (1).



الشكل (1): تراكب أطياف الأشعة تحت الحمراء لمعقد الزوج الأيوني والمادة الدوائية والكاشف

والآلية المقترحة لتشكل المعقد:



تحضير مسرى معجونة الكربون المعدل كيميائياً بمعقد الزوج الأيوني:

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

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

تحضير محلول المادة النقية:

حضر محلول عياري لـ (OND.HCl) واستخدم كمحلول عياري رئيسي. أضيفت حجوم محددة منه إلى 100mL من الماء ثنائي التقطير بحيث يزداد تركيز المادة المدروسة من أقل تركيز إلى أعلى تركيز ضمن المجال المتعمد، والذي يتم فيه المحافظة

على خطية العلاقة بين القوة المحركة الكهربائية للخلية وتركيز الـ (OND.HCl)، ومن ثم تم رسم الخط البياني المحقق للعلاقة $E=\int(pC_{OND})$.

تحضير محلول عينة المستحضر الدوائي:

حضر محلول حجمه 100mL من الـ (OND.HCl) انطلاقاً من المستحضر الدوائي (الحُبابة) بأخذ 1mL من المستحضر وإتمام الحجم بالماء ثنائي التقطير إلى 100mL للحصول على محلول تركيزه النظري 60.6244 µM.

النتائج والمناقشة:

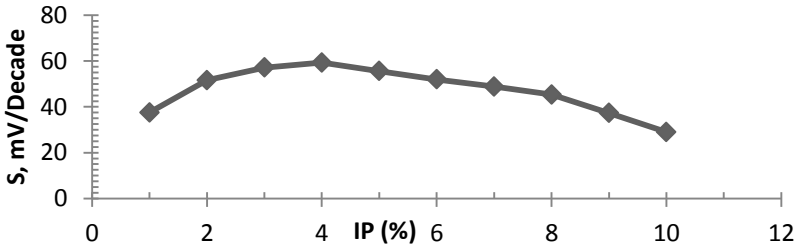
1- دراسة التركيب الأمثل لمعجونة الكربون الفعالة كهربائياً:

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

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

التركيب %(w/w)			القرائن التحليلية		
الزوج الأيوني (IP)	الكرافيت (G)	الملدن (DBPH)	الميل (S) mV/Decade	المجال الخطي µM	R
1	49.5	49.5	37.489	1.58-209.71	0.9830
2	49.0	49.0	51.585	1.08-304.24	0.9946
3	48.5	48.5	57.120	1.08-487.94	0.9940
4	**48.0**	**48.0**	**59.284**	**0.58-918.09**	**0.9991**
5	47.5	47.5	55.621	1.08-304.24	0.9947
6	47.0	47.0	55.953	1.08-487.94	0.9979
7	46.5	46.5	48.805	1.58-304.24	0.9864
8	46.0	46.0	45.357	1.58-304.24	0.9872
9	45.5	45.5	37.298	2.57-304.24	0.9797
10	45.0	45.0	29.019	1.58-304.24	0.9787

وجد رسم العلاقة بين تغير ميل المنحنيات العيارية بدلالة النسبة المئوية الوزنية لمعقد الزوج الأيوني في المعجونة الشكل (2)، أن نسبة 4% من الزوج الأيوني هي الأفضل نظراً لتقارب قيمة الميل من القيمة النظرية للميل في معادلة نرنست.



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

2- دراسة تأثير نوع الملدن على خصائص المسرى الانتقائية:

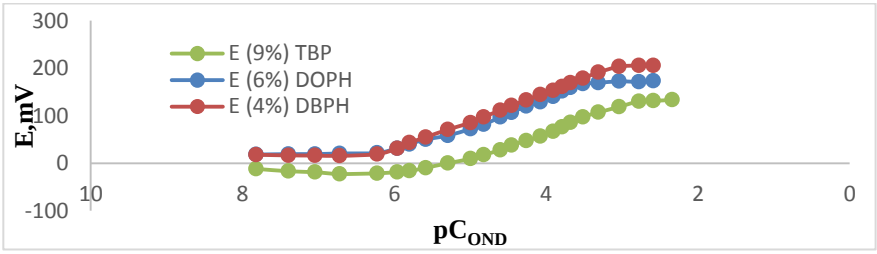
حُضرت عدة مسارٍ تحتوي على نسب مختلفة لكل من الكرافيت والملدن والمعقد المحضر، باستخدام ثلاثة ملدنات مختلفة في خصائصها الفيزيائية وهي DOPH

و DBPH و TBP، والتي تمتاز بخصائص مختلفة من حيث الوزن الجزيئي، وثابت عزل الكهربائي والقدرة على اذابة المواد، حيث يتعلق أداء وحساسية مساري معجونة الكربون بالملدن المستخدم، ومن الجدير بالذكر أن للخصائص الفيزيائية للملدنات تأثيراً كبيراً في حركية الزوج الأيوني ضمن معجونة الكربون [10]. رُسمت المنحنيات العيارية $E=f(pC_{OND})$ لكل مسرى محضر، حيث اختيرت النسب المثلى للمعقد المحضر من أجل كل ملدن، ووضعت النتائج في الجدول (2).

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

نوع الملدن	نسبة الزوج الأيوني %	الميل mV/Decade	المجال الخطي µM	حد الكشف µM	زمن الاستجابة sec
TBP	9	53.4	2.57-1671.37	2.45	35 sec
DOPh	6	55.65	1.08-487.93	0.93	20 sec
DBPh	**4**	**59.28**	**0.58-918.09**	**0.55**	**10 sec**

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



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

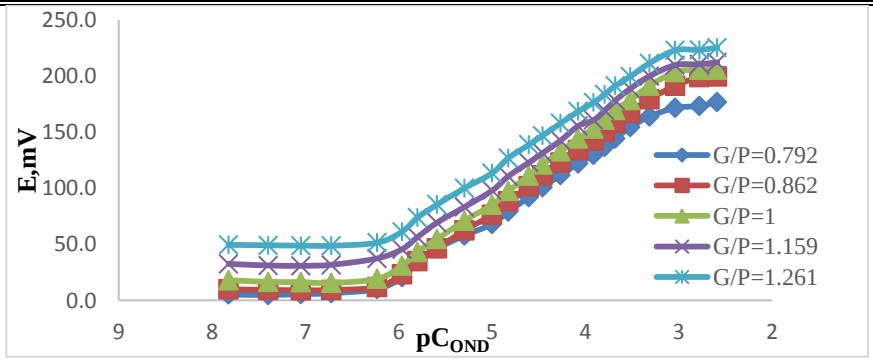
3- دراسة تأثير نسبة الكرافيت إلى الملدن G/P على أداء المسرى:

حُضرت لهذه الدراسة عدة مساري تحوي نسبة مئوية وزنية ثابتة للزوج الأيوني ونسباً مختلفة من الكرافيت والملدن، وبعد إجراء الرسم البياني للمنحني العياري الموافق

للتابع $E=f(pC_{OND})$ للمساري المحضرة، لوحظ أن النسبة G/P=1 هي الأفضل، وهذا ما يوضحه الجدول (3)، لذلك تم اعتمادها في الدراسات اللاحقة كونها منحت المسرى المحضر أفضل الخصائص التحليلية من حيث المجال الخطي الواسع وزمن الاستجابة، كما هو موضح في الشكل (4).

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

زمن الاستجابة (sec)	المجال الخطي µM	الميل mV/Decade	G/P	IP (%)	P (%)	G (%)
25	1.08-487.93	52.942	0.778	4	54	42
15	0.58-918.09	57.740	0.882	4	51	45
10	**0.58-918.09**	**59.284**	**1**	**4**	**48**	**48**
20	1.08-918.09	57.170	1.133	4	45	51
35	1.08-918.09	55.493	1.286	4	42	54



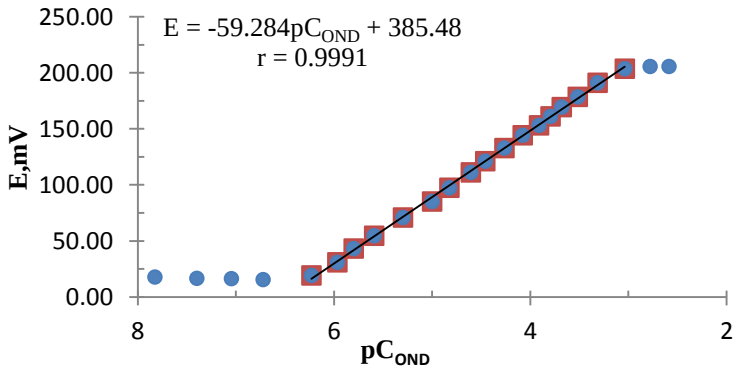
الشكل (4): تأثير النسبة G/P على أداء المساري المحضرة

4- توصيف المسرى:

1.4- المنحني العياري للمسرى المحضر:

لدراسة المنحني العياري للمسرى، أُخذ 100mL من الماء ثنائي التقطير وأُضيف له حجوم متزايدة من محلول (OND.HCl) العياري، بحيث يزداد التركيز خطياً وصولاً

إلى أعلى تركيز يتم المحافظة فيه على خطية تزايد الكمون بزيادة تركيز المحلول المقاس، وقيس كمون خلية المسرى المحضر بعد كل إضافة، ثم رُسمت العلاقة الخطية بيانياً ($E=\int(pC_{OND})$، ووُجد أن قيمة الميل قريبة من القيمة النظرية للميل في علاقة نيرنست للمسرى المحضر من العلاقة ($E=-59.284pC_{OND}+385.48$)، الشكل (5).



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

2.3- المجال التحليلي للمسرى المحضر:

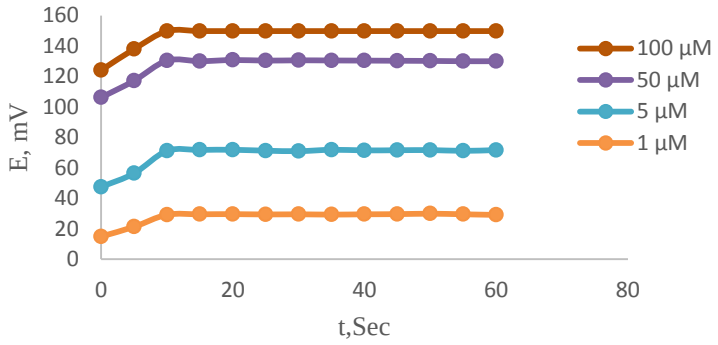
حدد المجال الخطي التحليلي الذي يعمل به المسرى المحضر كما هو موضح في الشكل (5)، حيث تراوح ما بين (0.58-918.09µM)، وبمعامل ارتباط وقدره 0.9991.

3.3- حد الكشف:

أُوجد التابع الخطي المستقيم للجزء السفلي من المنحني العياري الشكل (5) المبين وكانت معادلته ($E=2.0739pC_{OND}+1.4942$)، وبالحل المشترك لهذا التابع وتابع الجزء المستقيم الذي سبق ذكره بالشكل السابق، تم الحصول على نقطة تقاطع عند كمون قيمته (14.47)mV وقيمة ($pC_{OND}=6.26$) والتي توافق التراكيز (0.55)µM من (OND.HCl) وهي قيمة حد الكشف.

4.3- زمن استجابة المسرى:

حُدد الزمن اللازم للوصول إلى حالة الاستقرار لكمون المسرى المحضر باستخدام ميقاتية رقمية [11]، حيث كان زمن الاستجابة عند تحديده في محاليل تراكيزها ما بين (1.0- 100.0 µM) من (OND.HCl) يساوي 10Sec وذلك من أجل المسرى المحضر DBPH (OND-NaTPB$_{4\%}$SE)، كما هو موضح في الشكل (6).



الشكل (6): زمن استجابة المسرى المنتقي لـ OND المحضر باستخدام ملدن (OND-NaTPB$_{4\%}$SE) DBPH

5.3- عمر المسرى:

رُسم المنحني العياري للمسرى المحضر والمنتقي لمادة OND لتحديد عمر المسرى الأمثل، كما دُرس بيانياً تغيرات ميل الجزء المستقيم من المنحني العياري للمسرى S مع تقدم زمن العمل t حتى حصول انخفاض واضح في قيمة الميل مما يدل على بدء خمول المسرى. وُجد أن عمر المسرى المحضر يمتد حتى 50 يوماً دون تغيرات معتبرة في قيمة الميل وهذا ما يبينه الجدول (4).

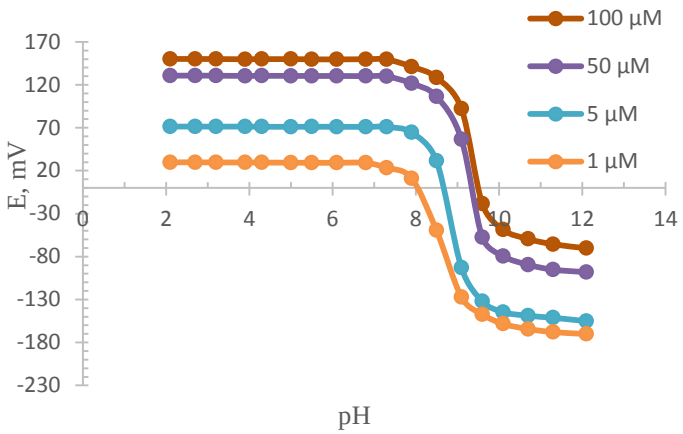
الجدول (4): تأثير زمن العمل على أداء المسرى المحضر

زمن العمل	الميل S, mV/decade	المجال الخطي، µM
(OND-NATPB$_{4\%}$SE) DBPH		
1 ساعة	59.284	0.58-918.09
1 يوم	59.278	0.58-918.09
2 يوم	59.256	0.58-918.09
5 يوم	59.204	0.58-918.09
10 يوم	59.177	0.58-918.09
15 يوم	59.106	0.58-918.09
20 يوم	59.072	0.58-918.09
25 يوم	59.045	0.58-918.09
30 يوم	58.878	0.58-918.09
35 يوم	58.638	0.58-918.09
40 يوم	58.553	0.58-918.09
45 يوم	58.242	0.58-918.09
50 يوم	**58.104**	**0.58-918.09**
55 يوم	57.784	1.08-487.93
60 يوم	57.560	1.58-304.24

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

دُرس تأثير تغير قيمة pH الوسط ضمن المجال (2-12) على القيمة المقاسة للكمون التوازني للمسرى المحضر DBPH (OND-NaTPB$_{4\%}$SE)، حيث غُمر المسرى المنتقي لمادة OND بوجود مسرى pH زجاجي ضمن محلول لـ (OND.HCl) تركيزه 1µM، ثم أضيف حجوم ضئيلة من محلول HCl أو NaOH بتركيز (0.1-1.0M) حتى الوصول الى الـ pH المطلوب. سُجلت قيم الكمون و pH المحلول عند درجة الحرارة 25ºC. كُرر العمل على محاليل أخرى من مادة OND بتركيز 5.0µM و50.0µM

و100.0µM، ثم رُسمت تغيرات الكمون بدلالة pH لكل تركيز مدروس كما هو موضح في الشكل (7) وتبين أن المجال الأمثل لعمل المسرى هو بين قيمتي الـ pH (2.0-7.3).



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

6- دراسة دقة وصحة الطريقة المقترحة باستخدام المسرى المقترح:

حُضرت مجموعة من المحاليل العيارية تقع تراكيزها ضمن المجال الخطي المعتمد حددت دقة وصحة الطريقة المقترحة، ثُم طبقت علاقة الجزء المستقيم من المنحني العياري للمسرى المنتقي لـ OND المحضر ($E=-59.284pC_{OND}+385.48$) لتحديد تركيز المحاليل، الشكل (5). أُخذ متوسط التركيز وكُرر العمل خمس مرات. ووضعت نتائج التحديد بهذه الطريقة بعد إجراء المعالجة الإحصائية للنتائج في الجدول (5).

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

R%	RSD%	C, µM		
		SD*	التركيز المحدد	التركيز المأخوذ
98.64	2.03	0.020	0.9864	1.000
99.34	1.75	0.087	4.9669	5.000
98.02	1.55	0.760	49.0123	50.000
99.76	0.93	0.926	99.7551	100.00
99.61	0.51	2.520	498.0332	500.000

*متوسط خمس تجارب

تدل نتائج تحديد (OND.HCl) ضمن المحلول النقي باستخدام المسرى المحضر أن الطريقة المقترحة مقبولة تحليلياً لعدم تجاوز الانحراف المعياري النسبي المئوي RSD% القيمة 2.03% من أجل التركيز 1.0µM، والاسترجاعية R% القيمة 98.64%، مما يؤكد دقة وصحة هذه الطريقة.

7- التطبيق العملي:

استخدم المسرى المحضر لتحديد (OND.HCl) في مستحضراته الصيدلانية (حُبابة) أوندال (2mg/1mL) من إنتاج شركة ابن حيان للصناعات الدوائية، وفومي كايند (2mg/1mL) من إنتاج شركة ابن زهر للصناعات الدوائية، ودي فوميت (2mg/1mL) من إنتاج شركة السعد للصناعات الدوائية، وطُبقت الطريقة الكمونية المقترحة لمعرفة مدى صلاحيتها من أجل المراقبة الدوائية. يوضح الجدول (6) نتائج التحديد والمعالجة الإحصائية للطريقة المقترحة باستخدام المسرى المحضر، والتي تبين

دقة وصحة الطريقة المقترحة من خلال قيم الانحراف المعياري النسبي المئوي المنخفضة وقيم الاسترجاعية الجيدة.

الجدول (6): النتائج التحليلية لتحديد في المستحضرات الدوائية

المستحضر الدوائي	C_{OND}, µM		SD^a, µM	RSD%	R%
	المأخوذ	المحدد			
أوندال[b]	60.6244	59.9290	1.170	1.18	98.85
فومي كايند[c]	60.6244	60.0679	0.998	1.01	99.08
دي فوميت[d]	60.6244	61.2936	1.062	1.05	101.10

a متوسط خمس تجارب.
b حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة ابن حيان للصناعات الدوائية.
c حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة ابن زهر للصناعات الدوائية.
d حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة السعد للصناعات الدوائية.

أُجريت مقارنة إحصائية بين النتائج التي تم التوصل إليها ونتائج الطريقة المرجعية [12]، وذلك بحساب الاختبارين t-test و F-test [13-15]، ودلت القيم على عدم وجود فرق معنوي يعتد به احصائياً بين الطريقتين، وهذا ما يوضحه الجدول (7).

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

المستحضر الدوائي		الطريقة المقترحة	الطريقة المرجعية[f] [12]
أوندال[c]	R%±SD[a]	98.85±1.170	100.16±0.406
	t-test[b]	2.1978	0.8812
	F-test[b]	0.1204	
فومي كايند[d]	R%±SD[a]	99.08±0.998	100.51±1.475
	t-test[b]	2.0613	0.7731
	F-test[b]	2.1843	
دي فوميت[e]	R%±SD	101.10±1.062	98.62±1.467
	t-test	2.3161	2.1035
	F-test	1.9081	

a متوسط خمس تجارب.
b من أجل أربع درجات حرية وحد ثقة 95% قيمة t المجدولة 2.776 وقيمة F المجدولة 6.26.
c حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة ابن حيان للصناعات الدوائية.
d حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة ابن زهر للصناعات الدوائية.
e حُبابة عيار 2mg/1mL من شركة السعد للصناعات الدوائية.
f طريقة تحليلية مرجعية معتمدة من دستور الأدوية الأمريكي (USP34) تعتمد على قياس طيف الامتصاص الضوئي لمادة الأوندانسيترون هيدروكلورايد عند طول موجة 310nm.

8- الاستنتاجات والتوصيات:

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

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

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

9-المراجع:

[1] Committee, J. F., 2021- *BNF 81 (British National Formulary) March 2021*. ***Pharmaceutical Press***.
[2] Commission, B. P.; Office, S., 2010- *British Pharmacopoeia 2011*. ***Stationery Office***.
[3] PATEL, S. A.; PATEL, K. N.; PATEL, M. R., **2022-** A Novel Validated Simultaneous Equations Method for Simultaneous Estimation of Omeprazole and Ondansetron in Bulk and Pharmaceutical Preparation, ***Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res***., 25, 150-154.
[4] GAYATRI, S. N.; PALLE, K.; SUSMITHA, T.; YUMNAM, S.; KUMAR, N. P. J. M. T. P., **2022-** Spectrofluorimetric determination of ondansetron in pharmaceutical tablets: Applicability to human urine and content uniformity testing, ***International Conference on Advanced Materials for Innovation and Sustainability***, 64, Part 1, 79-82.
[5] RAKAM, G.; MALLIK, A.; SUCHARITHA, C. J. I. J. O. P. S., **2022-** Method Development and Validation of Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography Method for Estimation of Ondansetron and Pantoprazole in their Tablet Dosage Form., ***Indian Journal of Pharmaceutical Sciences***, *84* (2), 483-192.
[6] KOWTHARAPU, L. P.; KATARI, N. K.; SANDOVAL, C. A.; MUCHAKAYALA, S. K.; REKULAPALLY, V. K. J. J. O. S. S., **2022-** Unique green chromatography method for the determination of serotonin receptor antagonist (Ondansetron hydrochloride) related substances in a liquid formulation, robustness by quality by design-based design of experiments approach., ***Journal of Separation science***, 25, (10),1-15.
[7] RAHMAN, M. A. A.; SAAD, A. S.; EL-MOSALLAMY, S. S.; ELGHOBASHY, M. R.; ZAAZAA, H. E.; ATTY, S. A. J. E., **2022-** Economical Voltammetric Sensor for Sensitive Rapid Determination of Ondansetron in the Presence of Opioid Antagonist Naltrexone., ***Springer Link, Electrocatalysis***, 13, 567-579.
[8] ZAABAL, M.; DOULACHE, M.; BAKIRHAN, N .K.; KADDOUR, S.; SAIDAT, B.; OZKAN, S. A. J. E., **2019-** A facile strategy for

construction of sensor for detection of ondansetron and investigation of its redox behavior and thermodynamic parameters., ***ELECTROANALYSIS***, *31* (7), 1279-1290.

[9] ABASS, A. M.; ALABDULLAH, S .S.; HASSAN, O. S.; AHMED, A. J. R. A., **2021-** Novel potentiometric sensors for determination of ondansetron hydrochloride in pure and dosage form., ***ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY***, *11* (55), 34820-34827.

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

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

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

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

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

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