تحديد الغليبوريد في المستحضرات الصيدلانية بالطريقة الفولت أمبيرومترية الحلقية في الوسطين المعتدل والقلوي على الكترود الذهب

منار الخوري ([1]) أ.د ديب باكير ([2]) د.يمن الهلال([3])

الملخص

كان الهدف من هذا العمل هو دراسة الغليبوريد كمضاد لمرض السكري في شكله النقي والصيدلاني بواسطة طريقة

حساسة. تعتمد الطريقة المستخدمة على الخواص الكهركيميائية لغليبوريد التي تعود لعدد من الزمر الكهركيميائية

الموجودة في صيغته معتمدين الطريقة الفولتومترية الحلقية Cyclic Voltammetry (CV) في الوسطين القلوي والمعتدل. ظهرت قمة كاتودية واضحة غير عكوسة متضمنة نقل أربعة الكترونات على سطح مسرى الذهب بوجود مسرى مقارن Ag/AgCl.

اقترحنا الآلية للتفاعلات الحاصلة على سطح المسرى. درسنا العلاقة الخطية بين تيار الانتشار والتراكيز.

تم وصف القمة بأنها غير عكوسة وأن عملية الإرجاع في الوسطين المعتدل والقلوي تتم وفق الحركية الانتشارية. تم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحديد الغليبوريد في المستحضرات الصيدلانية المتوفرة في الأسواق السورية بمردود يقع ضمن المجال النموذجي المسموح به وفق دستور الأدوية الأمريكيUSP، بالنظر إلى الوقت القصير للتحليل.

الكلمات المفتاحية: التحليل الفولتومترية الحلقية، غليبوريد، معامل النقل، الداء السكري، تفاعل الإرجاع.

([1]) طالبة دكتوراه – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.

([2]) أستاذ دكتور – قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة البعث.

([3]) أستاذ مساعد– كلية الصيدلة – جامعة البعث.

Determination of Glyburide in Pharmaceutical Formulations by Cyclic Voltammetry Method in Moderate and Basic Medium at Gold Electrode

Manar Alkhoury [1]* Deeb Bakir [2] Yumen Hilal [3]

A b s t r a c t

The aim of this work was to the determination of glyburide as antidiabetic in its pure form and dosage forms by delicate method. The method proposed depends on the electrochemical properties of glyburide, which are due to some of the electrochemical groups in its formula using cyclic voltammetry method in moderate and basic medium. An irreversible cathodic peak appeared involving the transfer of ($4e^-$) four-electrons at the surface of the gold electrode versus Ag/AgCl. We proposed the mechanism for the reactions occurring on the surface of the electrode. The proposed method with the optimized parameters demonstrated a good linear relationship between the peak current and the glyburide concentration for a wide range of concentration. The peak was described as irreversible and that the reduction in moderate and basic medium occurs according to diffusional kinetics. This method was applied successfully to determine the content of glyburide in commercial pharmaceutical products according to USP. Looking at the short time of analysis.

Keywords: Cyclic voltammetric analysis, Glyburide, Transfer coefficient, Diabetes mellitus, Reduction.

[1] Doctor's student. in Electrical Chemistry- Faculty of Science at Al-Baath University, Homs, Syria.
[2]Prof. Dr. in Electrical Chemistry- Faculty of Science at Al-Baath University, Homs, Syria.
[3]Dr. in Pharmaceutical Analytical and Food Chemistry– Faculty of Pharmacy at Al-Baath University, Homs, Syria.

1-المقدمة:

طريقة التحليل الفولط أمبيرومتري الحلقي:

Cyclic Voltammetric Analysis

يعتبر التحليل الفولط أمبيرومتري الحلقي من أكثر التقنيات المستخدمة في التحليل النوعي والكمي والتي تعطي معلومات عن التفاعلات الكهركيميائية الحاصلة في الخلية. تعود أهمية هذا التحليل إلى قدرته على إعطاء معلومات هامة حول الحركيات المختلفة للانتقالات الالكترونية أثناء التفاعل[1-3]. ولهذا يمكن استعمالها لتحديد المواد الفعالة دوائياً في العينات التجارية الحاوية عليها. بما أن الطرائق الفولط أمبيرومترية تعتمد على إرجاع أو أكسدة المجموعات الفعالة كهركيميائياً. درسنا طريقة التحليل الفولط أمبيرومتري الحلقي التي تعطينا معلومات عن طبيعة العملية المسروية (مصعدية أو مهبطية) وطبقنا بعض القوانين المرجعية في اثبات الزمرة التي حصل عليها التفاعل الكهركيميائي، واقترحنا معادلة التفاعل التي تبين الحالة التي تتحول إليها المادة لدى اقترابها من سطح المسرى واستنتجنا أن للمركب خواص كهركيميائية مميزة له من خلال الزمر الوظيفية التي يمتلكها. طورنا الطرق لتحديد بعض مضادات السكري التالية: مثال

الغليبوريد:Glyburide

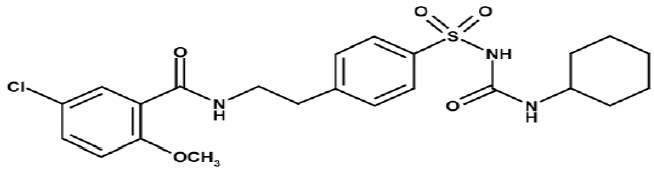
تعريفه

الغليبوريد، المعروف أيضاً باسم غليبينكلاميد Glybinclamide، هو دواء مضاد السكري في فئة من الأدوية التابعة لمجموعة السلفونيل يوريا، تم تطويره في عام (1966م)[4].

الخواص الكيميائية:

الغليبوريد عبارة عن مسحوق بلوري أبيض، انحلاليته في الماء حوالي ($4\mu g.mL^{-1}$) عند(pH=4)

و ($600\mu g.mL^{-1}$) عند (pH= 9) و ($3mg.mL^{-1}$) في الكحول، وثابت تشرده(pK_a= 6.8)، صيغته الكيميائية ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$) ووزنه الجزيئي: $gr.mol^{-}$ (494.03^1)[5,6] وصيغته المنشورة موضحة في الشكل(1):



الشكل(1) الصيغة المنشورة للغليبوريد(Glyburide)

تمت دراسة الغليكلازيد والغليبينكلاميد على الكترود الكربون المعدل بمركب $ZnIn_2S_4$ باستخدام الطريقة الفولتومترية الحلقية في محلول موقي فوسفاتي (PBS) عند (pH=7). تم التحديد الكمي وتراوح المجال الخطي للغليكلازيد بين(0.75–500µM) و للغليبينكلاميد بين(1–800µM) وكان حد الكشف(0.8 µM – 0.12 µM) على التوالي. أظهرت النتائج وجود قمتين آنوديتين غير عكوستين تعود لكل من الغليكلازيد والغليبينكلاميد. طبقت الطريقة المطورة لتحديد المركبين في المستحضرات الدوائية والبول[7].

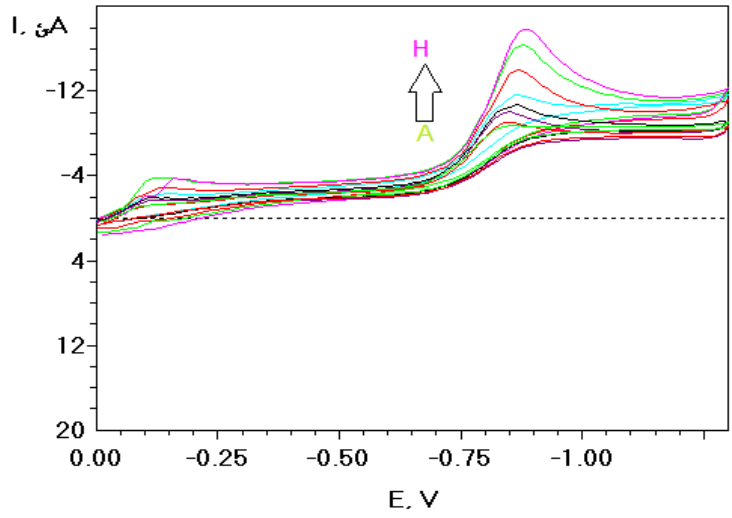
درس السلوك الكهركيميائي لكل من الغليكلازيد والغليبينكلاميد على الالكترود المعدل ($MoWS_2$/SPE) باستخدام تقنيات (DPV الفولت أمبيرومترية التفاضلية – الفولت أمبيومترية الحلقيةCV) في محلول موقي فوسفاتي (PBS) عند(pH=7). درست

الحركية التي تخضع لها عملية الأكسدة للمركبين عن طريق دراسة تأثير معدل المسح في عملية الأكسدة. طبقت هذه الطريقة بنجاح في تحديد المركبين كمياً في المستحضرات الصيدلانية والبول[8].

تم أيضاً تحديد الغليبوريد الداخل في علاج مرض السكري سواء النقية منها أو ضمن عينات حيوية مستخدمين عدة طرائق منها: التحليل الطيفي [9,10] والكروموتوغرافيا السائلة[11] التي تتطلب الكثير من الوقت والتكلفة.

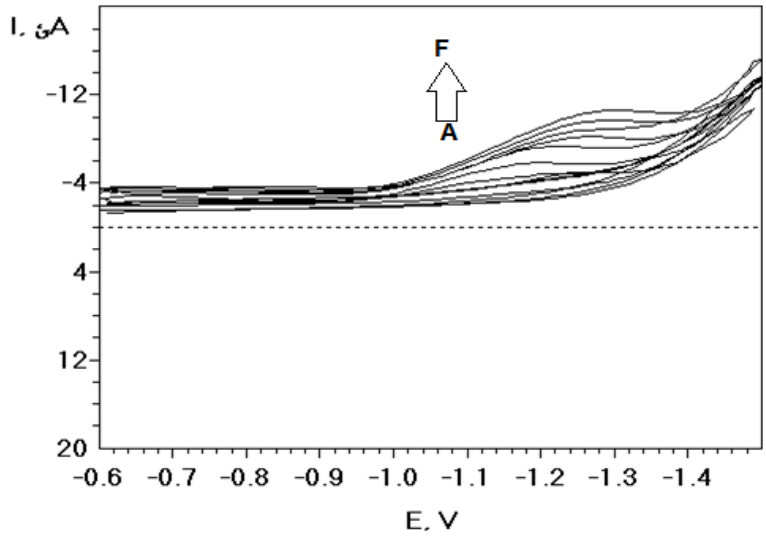
دراسة الإرجاع الكهركيميائي للغليبوريد في الوسطين المعتدل والقلوي على إلكترود الذهب:

دُرس الإرجاع الكهركيميائي للمركب الدوائي الغليبوريد في الوسطين المعتدل والقلوي على إلكترود الذهب باستخدام االطريقة الفولتومترية الحلقية ومن أجل ذلك حددنا كمون بداية الإرجاع(0.00 mv)، وكمون نهاية الإرجاع (1300mv−)، و معدل المسح (mv/s 50)، وتخلصنا من الأكسجين المنحل بقرقرة المحلول بغاز الأزوت النقي لمدة عشرين دقيقة فظهرت للمنحنيات الفولط أمبيرومترية الحلقية للغليبوريد قمة إرجاع واحدة لدى المسح الكموني نحو تزايد الكمون بالقيمة المطلقة ولا تظهر قمة في الاتجاه العكسي للمسح الكموني أي نحو تزايد الكمون في الاتجاه الموجب، مما يدل على أن العملية المسروية تخضع لنظام ثنائية لاعكوسة فحصلناعلى المنحنيات الموضحة في الأشكال(3)(2):



الشكل(2) المنحنيات الفولت أمبيرومترية الحلقية لتراكيز مختلفة لغليبورید

في (A: $7x10^{-6}$ –B: $1.5x10^{-5}$ –C: $2.4x10^{-5}$ –D: $4x10^{-5}$ – E: $6.3x10^{-5}$ –F:$1x10^{-4}$–G:$1.6x10^{-4}$–H:$2.5x10^{-4}$ M)
وسط معتدل من KCl(0.5M) على مسرى الذهب



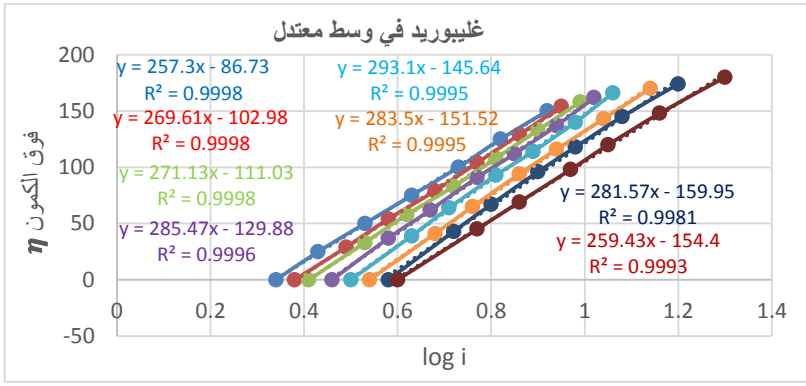
الشكل(3):المنحنيات الفولت أمبيرومترية الحلقية لتراكيز مختلفة لغليبورید

(A: $7x10^{-6}$ –B: $2.1x10^{-5}$ –C: $4.1x10^{-5}$ –D: $5.6x10^{-5}$ – E: $7.1x10^{-5}$– F:$9x10^{-5}$ M)
في وسط قلوي من NaOH(0.5M) على مسرى الذهب

تم تحديد العدد الإجمالي للإلكترونات المنتقلة خلال العملية المسروية :

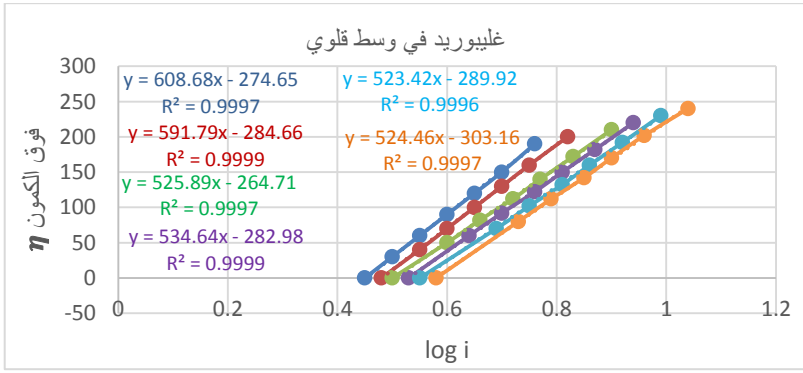
1-تحديد قيمة معامل النقل:

تم استنتاج قيمة تيار التبادل الموافقة لكل تركيزمن خلال دراسة تغير فوق الكمون η بدلالة (log i) وفق علاقة تافل من أجل تراكيز مختلفة للغليبورايد كما في الأشكال الآتية(5)(4):



الشكل(4): تغيرات فوق الكمون η بدلالة (log i) للغليبوريد في وسط معتدل عند

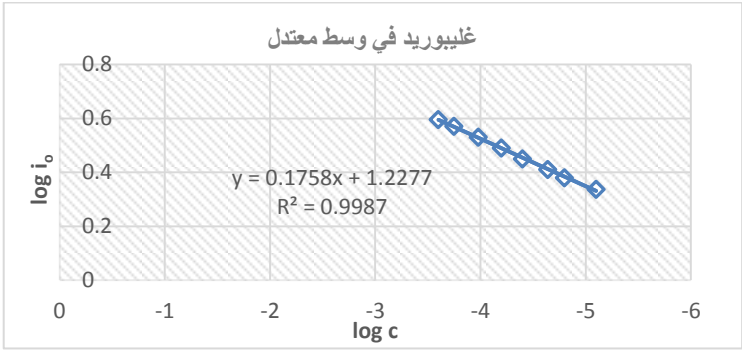
التراكيز (A: $7x10^{-6}$ –B: $1.5x10^{-5}$ –C: $2.4x10^{-5}$ –D: $4x10^{-5}$ – E: $6.3x10^{-5}$ –F:$1x10^{-4}$–G:$1.6x10^{-4}$–H:$2.5x10^{-4}$ M)



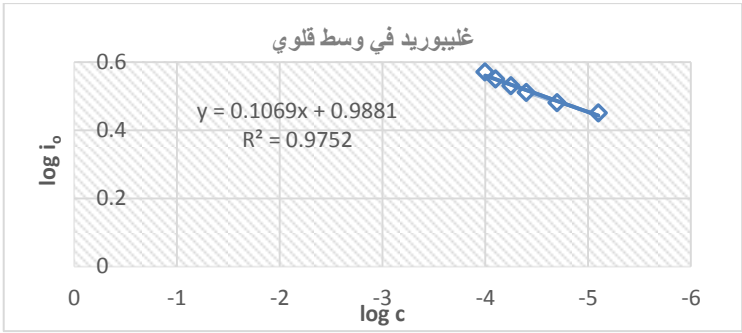
الشكل(5): تغيرات فوق الكمون η بدلالة (log i) للغليبوريد في وسط قلوي عند التراكيز :

(A: $7x10^{-6}$ –B: $2.1x10^{-5}$ –C:$4.1x10^{-5}$ –D: $5.6x10^{-5}$ – E: $7.1x10^{-5}$– F:$9x10^{-5}$ M)

ثم تم تحديد قيمة معامل النقل (α) بالاعتماد على علاقة تيار التبادل [12] كما في الأشكال(7)(6) :



الشكل(6):تغيرات قيم تيار التبادل (i_o)log بدلالة تغير التركيز (C) log في وسط معتدل

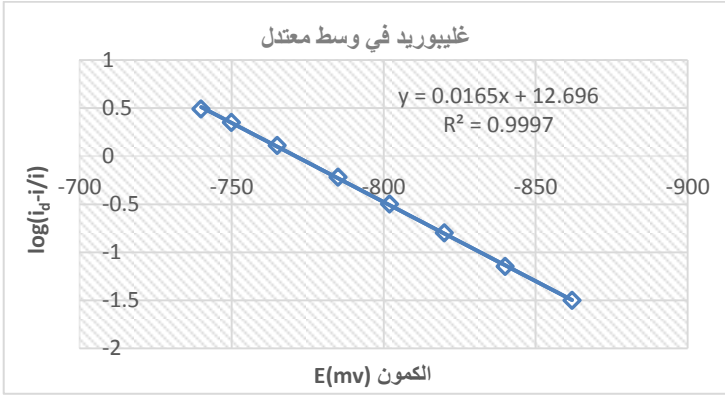


الشكل(7):تغيرات قيم تيار التبادل (i_o)log بدلالة تغير التركيز (C) log في وسط قلوي

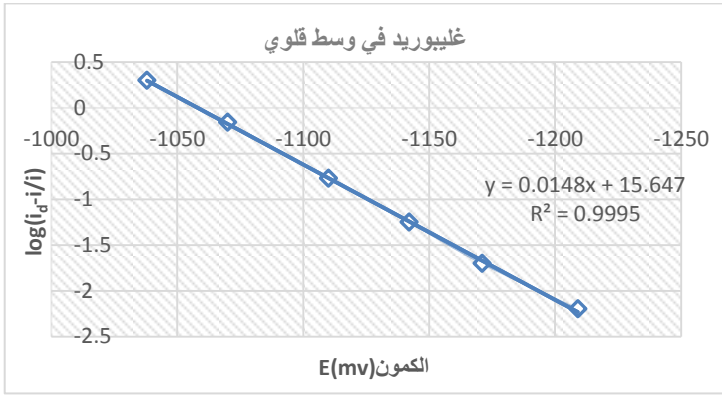
وفقاً لعلاقة تيار التبادل [12] تم إيجاد قيمة معامل النقل $\alpha = (0.8242)$ في الوسط المعتدل،

$\alpha = (0.8931)$ في الوسط القلوي.

وبعد استنتاج قيمة معامل النقل قمنا برسم تغير الكمون (E) بدلالة ($\log\frac{i_d - i}{i}$) في الأشكال (8)(9).



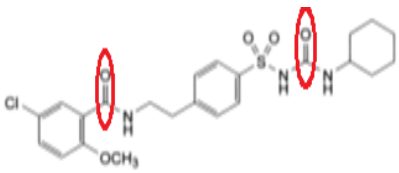
الشكل(8):تغير $\log(i_d-i/i)$ بدلالة الكمون E في وسط معتدل



الشكل(9):تغير $\log(i_d-i/i)$ بدلالة الكمون E في وسط قلوي

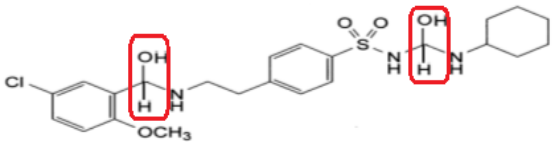
نلاحظ أن ميل هذه العلاقة الخطية في الوسطين المعتدل والقلوي هو(0.0165)، (0.0148)على التوالي وبتطبيق العلاقة نجد أن قيمة (n=4.3) وبالتالي عدد الالكترونات الكلي المتبادل هو أربعة إلكترونات($4e^-$). لدى دراسة مادة الغليبوريد والتي تنتمي لمجوعة السلفونيل يوريا، وجدنا أن للمادة خواص كهركيميائية تُعزى لوجود زمرتي الكربونيل فيها، وأثبتنا أن العملية المسروية مهبطية خاضعة لنظام لا عكوس. إن العملية المسروية للغليبوريد الحاصلة على مسرى الذهب هي عملية إرجاع لزمرتي الكربونيل،

المعادلة المقترحة لإرجاع الغليبوريد على مسرى الذهب بالتحليل الفولط أمبيرومتري الحلقي هي بالشكل:



$4e^-$

$+ 4H_2O+$

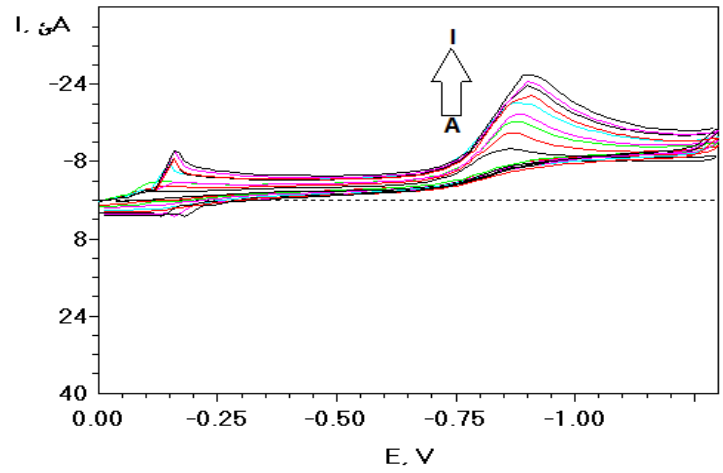


$+4OH^-$

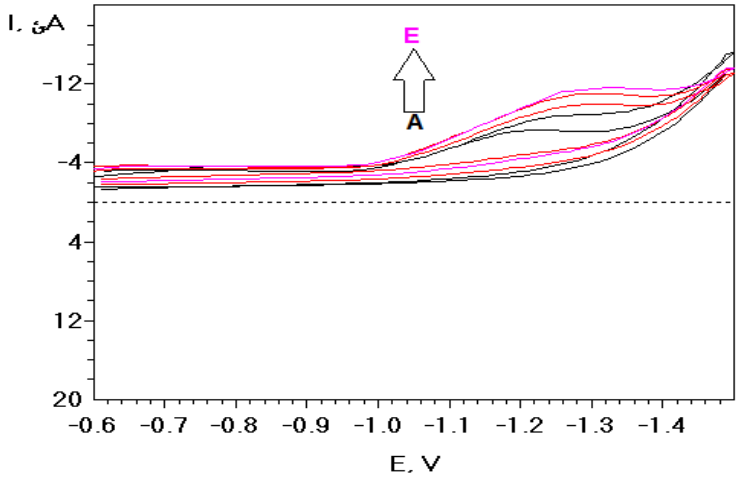
.....eq(1)

تأثير معدل المسح في الإرجاع الكهركيميائي للغليبوريد:

تم دراسة الإرجاع الكهركيميائي للغليبوريد عند معدلات مسح مختلفة بوجود وسط معتدل من كلوريد البوتاسيوم (KCl 0.5M)، وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم NaOH (0.5M) ككهرليتات داعمة لتحديد آلية انتقال جزيئات الغليبوريد من عمق المحلول إلى سطح إلكترود الذهب باستخدام الطريقة الفولتومترية الحلقية، لتحديد فيما إذا كانت عملية الإرجاع الكهركيميائي على إلكترود الذهب خاضعة للحركية الانتشارية أو للحركية الكيميائية اعتماداً على دراسة تغيرات شدة تيار الذروة مع تغير معدلات المسح كما هو مبين في الأشكال (10)(11).

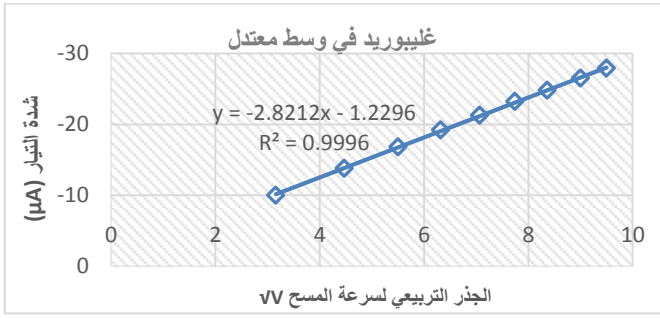


الشكل(10): المنحنيات الفولتامترية الحلقية لتأثير معدلات مسح مختلفة
(A)10 mV/s ،(B)20 ,(C)30 ،(D)40,(E)50, (F)60، (G(70)،H(80)،I(90)على الإرجاع
الكهركيميائي للغليبوريد (M)في وسط معتدل من KCl(0.5M) على مسرى الذهب



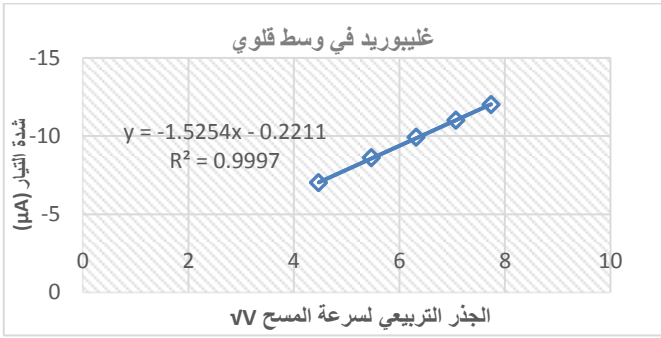
الشكل(11): المنحنيات الفولتامترية الحلقية لتأثير معدلات مسح مختلفة
(A)20 mV/s ،(B)30 ,(C)40، (D)50 ,(E)60 على الإرجاع
الكهركيميائي للغليبوريد في وسط قلوي من NaOH(0.5M) على مسرى الذهب

تبين الأشكال (12)(11) ظهور موجة كاتودية واضحة عند جميع معدلات المسح المطبقة ، ولتوضيح تابعية القيم الحدية للتيار لمعدلات المسح قمنا برسم المنحني الذي يمثل تغيرات شدة التيار الحدية مع الجذر التربيعي لمعدلات المسح المطبقة كما هو موضح في الأشكال (12)(13).



الشكل(12): تابعية القيم الحدية للتيار إلى الجذر التربيعي لسرعة المسح لإرجاع الغليبوريد

في وسط معتدل من KCl(0.5M)



الشكل(13): تابعية القيم الحدية للتيار إلى الجذر التربيعي لسرعة المسح لإرجاع الغليبوريد

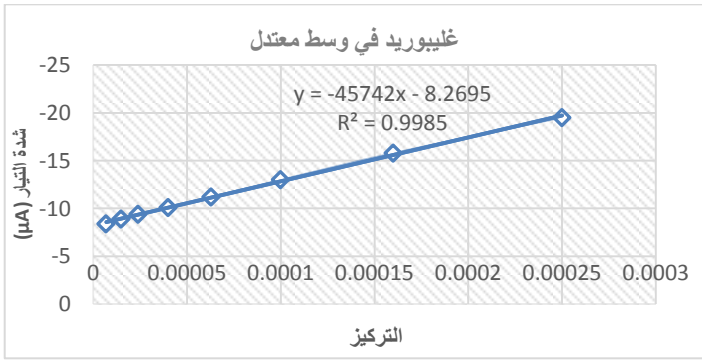
في وسط قلوي من NaOH(0.5M)

توضح الأشكال (12)(13) طبيعة العلاقة الخطية بين القيم الحدية للتيار والجذر التربيعي لمعدلات المسح المطبقة، ومن هنا يمكننا استنتاج أن عملية الإرجاع في

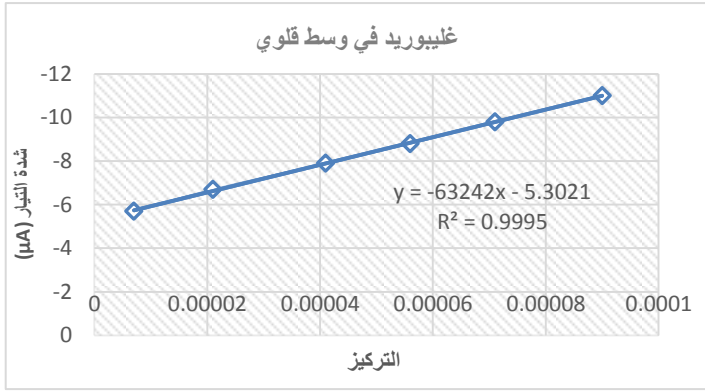
الأوساط القلوية والمعتدلة تتم وفق الحركية الانتشارية، أي أن الحركية المسيطرة على تفاعل الإرجاع هي حركية انتشارية.

دراسة تأثير تغير التركيز في الإرجاع الكهركيميائي لغليبوريد في الأوساط المختلفة على إلكترود الذهب :

تمت دراسة تأثير تغير التركيز في عملية الإرجاع في أوساط كهرليتية مختلفة على إلكترود الذهب، وذلك لتحديد المجال الخطي بين القيم الحدية للتيار والتركيز الأشكال (2)(3) اعتماداً على الطريقة الفولتومترية الحلقية، ومن أجل ذلك تم تحضير سلسلة عيارية من تراكيز مختلفة لغليبوريد نلاحظ من الأشكال السابقة أن زيادة التركيز تؤدي إلى زيادة التيار ولتحديد التابعية بين القيم الحدية والتركيز، تم رسم العلاقة بين القيم الحدية للتيار والتركيز:



الشكل(14) تابعية القيم الحدية للتيار إلى تراكيز مختلفة من غليبوريد في وسط معتدل

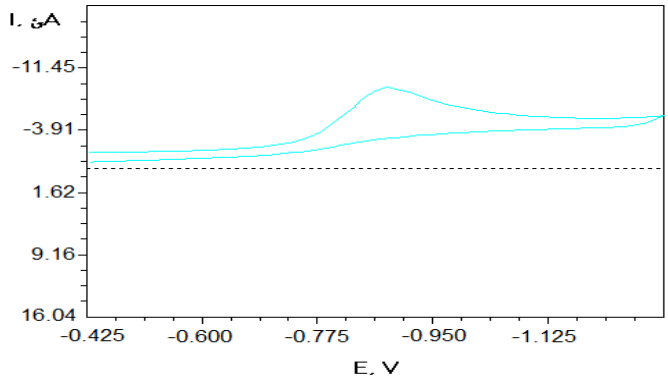


الشكل(15) تابعية القيم الحدية للتيار إلى تراكيز مختلفة من غليبوريد في وسط قلوي

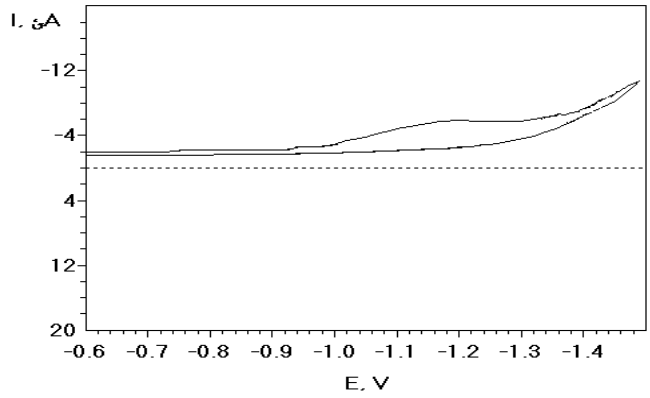
توضح الأشكال (14) (15) أن التابعية خطية ضمن هذا المجال من التراكيز سواء في الوسط المعتدل أو القلوي.

4.4.تحديد الغليبوريد كمياً في العينات التجارية:

تم تحليل عينة دوائية تجارية تحتوي على الغليبوريد (غلوستات 5mg) ، من أجل تحديد قابلية تطبيق الطريقة الكهركيميائية المقترحة في تحليل العينات الدوائية حيث تم أخذ عشرين حبة من الدواء طحنت إلى مسحوق ثم أخذت وزن حبة واحدة وحلت بقليل من الميتانول ، وأكمل الحجم حتى (100ml) باستخدام محاليل كهرليتية مختلفة ثم قمنا بتمديده، تم تسجيل المنحنيات الفولتامترية للعينة كما هو موضح في الأشكال (16)(17).



الشكل(16) المنحني الفولتامتري الحلقي للإرجاع الكهركيميائي لعينة غلوستات في وسط معتدل من KCl(0.5M) على مسرى الذهب بمعدل مسح (50mv/s)



الشكل(17) المنحني الفولتامتري الحلقي للإرجاع الكهركيميائي لعينة غلوستات في وسط قلوي من NaOH(0.5M) على مسرى الذهب بمعدل مسح (50mv/s)

تم تحديد نسبة المادة الفعالة في المستحضر الدوائي (غلوستات Glu-stat 5mg) بوجود وسطين المعتدل(98.9%) و القلوي (97.6%) (لتحديد الغليبوريد كمياً) و تقع أيضاً ضمن المجال النموذجي المسموح به وفق دستور الأدوية الأمريكي[13].

5-الاستنتاجات:

1- طورنا طريقة تحليلية فولط أمبيرومترية حلقية لتحديد الغليبوريد، تميزت هذه الطريقة بانتقائية ممتازة وحساسية كبيرة وتكلفة منخفضة وسرعة وسهولة في الاستخدام، بالمقارنة مع الطرائق المرجعية التي تحتاج إلى معالجة مسبقة للعينات بالاضافة إلى انها ذات تكلفة كبيرة.

2- لدى دراسة مركب الغليبوريد لاحظنا أن للمركب خواص كهركيميائية تعود لعدد من الزمر الكهركيميائية الموجودة في صيغتها والتي تمت دراستها بالطريقة الكهركيميائية الحلقية على مسرى الذهب، حيث وجدنا أن الغليبوريد يخضع لعملية مسروية مهبطية في وسط معتدل من (KCl) على مسرى الذهب و لاحظنا ظهور قمة واحدة للمادة أما في الوسط القلوي نلاحظ انزياح كمونات الإرجاع نحو القيم الأكثر سلبية.

3- اقترحنا الآلية للتفاعلات الحاصلة على سطح المسرى، حيث أن القمة تعود لارجاع زمرتي الكربونيل

(-CO-) في الصيغة الكيميائية للغليبوريد، وحسبنا عدد الالكترونات المتبادلة وفقاً للعلاقات الرياضية، ووجدنا أنها تساوي $4e^-$.

4- يخضع تفاعل الإرجاع الكهركيميائي للغليبوريد في الوسطين المعتدل والقلوي إلى الحركية الانتشارية (هي المرحلة المحددة لسرعة التفاعل).

5- قمنا بتطبيق الطريقة الفولط أمبيرومترية الحلقية لتحديد الغليبوريد في المستحضرات الصيدلانية المتوفرة في الأسواق السورية بمردود (98.9%) في الوسط المعتدل و(97.6%) بوجود الوسط القلوي.

6-التوصيات:

إن الطرائق المطورة في هذا البحث تصلح من أجل تحديد الغليبوريد في المضغوطات بدون اعاقة من السواغات المضافة ونقترح تطبيقها في ضبط الجودة للمستحضرات الصيدلانية المدروسة .

7-المراجع:

1. Nicholson R.S.and Shain I., 1964- Theory of stationary electrode polarography single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible, and kinetic systems, Anal. Chem., 36, 706.
2. Echegoyen L.and Echegoyen L.E., 1998- Electrochemistry of Fullerenes and Their Derivatives, Acc. Chem. Res., 31, 593.
3. Andrieux C.P., Hapiot P.and S aveant J.M., 1990- Ultramicroelectrodes for fast electrochemical kinetics, Electroanalysis, 2, 183.
4. Marble A., 1971- "Glibenclamide, a new sulphonylurea: whither oral hypoglycaemic agents?", Drugs, 1 (2), 109-15.
5. Hennessey J.V., Bustamante M.A. and Teter M.L.,1994- Bedtime dosing of glyburide and the treatment of type II diabetes mellitus, Am. J. Med. Sci., 308, 234.
6. Jaber L.A., Antal E.J. and Welshman I.R., 1996- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in young and elderly patients with NIDDM, Ann. Pharmacother., 30, 472.
7. Pourtaheri E., Taher M.A., Ali G.A.M., et al.,2019- Electrochemical detection of gliclazide and glibenclamide on

ZnIn2S4 nanoparticles-modified carbon ionic liquid electrode, Journal of Molecular Liquids, https://doi.org/10.1016/ j.molliq.2019.111141

8. Jahani P.M., Tajik S., Beitollahi H., Mohammadi S.and Aflatoonian M.R.,2019-Voltammetric detection of gliclazide and glibenclamide with graphite screen-printed electrode modified with nanopetal-structured MoWS2, Springer Nature B.V., https://doi.org/10.1007/s11164-019-03993-z.
9. Mahmood, R.M., Yassen, H.M., Darweesh, S.A. and Abdulla N.I. (2019). Extractive Spectrophotometric Method for the Determination of Glibenclamide by Ion-Pair Complex in Pure Form and Pharmaceutical Formulation. International Journal of Drug Delivery Technology, 39 (3): 61-66.
10. Radi A.E.and Eissa S.,2010-Voltammetric and spectrophotometric study on the complexation of glibenclamide with b-cyclodextrin, J Incl Phenom Macrocycl Chem (2010) 68:417–421., DOI 10.1007/s10847-010-9801-9.
11. Mir K.B, Abrol V, Wani T.U, Jan I.et al.,2023- Validation and development of RP-HPLC method for quantification of glibenclamide in rat plasma and its application to

pharmacokinetic studies in wistar rats. Heliyon,(9) e20876. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20876.

12.بلال،عمران. باكير،ديب.الرحيل، صالح. 2022- الإرجاع الكهروكيميائي للزمرة الكربوكسيلية في مركب حمض البنزوئيك بالطريقة البولاروغرافية. مجلة جامعة البعث المجلد 44 العدد 5.

13.The United States Pharmacopeia and the National Formulary, USP 41-NF 36,2018.