



البحث العلمي وسبلنا للحياة المتقدمة



بناء متحسسات انتقائية جهدية لتقدير عقار السيميتدين هيدروكلوريد في مستحضراته الصيدلانية

وبعض السوائل البيولوجية

مثنى سعيد علي ، علي ابراهيم خليل

قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

يتضمن البحث تقدير عقار هيدروكلوريد السيميتدين (Cimetidine Hydrochloride, CI) باستخدام الطريقة الجهدية ببناء أقطاب انتقائية لعقار CI مع المادة الفعالة حامض الفوسفومولبديك ((Phospho Molybdic acid (PMA) باستخدام مادة ملدنة زيت البارافين (OIL , PARAFFIN , PAR) وإضافة مواد نانوية مثل (Nanosilica , Multi wall carbon nanotube (MWCNT)) لقطب عجينة الكربون. بينت النتائج إن الميل النيرنستي لأقطاب CI-PMA- PAR المحضرة هو (54.49 ، 58.095 و $\frac{mV}{decade}$ 59.05) لأقطاب (Carbon Paste (CPE)) Electrodes (CPE) ، CPE(MWCNTs) و CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي. وبمدى pH يتراوح بين (2.5-7) وكان مدى التراكيز يتراوح بين (10^{-5} - 10^{-1} مولاري ، 10^{-6} - 10^{-1} مولاري و 10^{-7} - 10^{-1} مولاري) لأقطاب CPE(MWCNTs) ، CPE(MWCNTs) و CPE(MWCNTs + nanosilica) على التوالي وحد الكشف هو $4.661 \times 10^{-6} M$ لقطب CPE و $4.89 \times 10^{-7} M$ لقطب CPE(MWCNTs) و $4.8 \times 10^{-8} M$ لقطب CPE(MWCNTs+ nanosilica). وزمن الاستجابة يتراوح بين 25-73 ثانية ، 21-65 ثانية و 18-60 ثانية لأقطاب CPE (MWCNTs) ، CPE(MWCNTs) ، CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي. وعمر الاقطاب 56 يوم لقطب CPE ، 70 يوم لقطب CPE(MWCNTs) و 77 يوم لقطب CPE (MWCNTs+ nanosilica). وتضمنت الدراسة قياس أنتقائية هذه الاقطاب بوجود متداخلات حيث كانت قيم K_{ij}^{pot} لجميع الايونات هي أقل من 1. أستخدمت الاقطاب المصنعة في تقدير عقار هيدروكلوريد السيميتدين في المستحضر الصيدلاني (Cimedine Ampoule , Cimedine tablets) بأعتماد الطريقة المباشرة وطريقة الاضافات القياسية وطريقة التسحيح الجهدية ودراسة تجانس المحتوى وكذلك تم تقدير الدواء في الادرار وبلازما الدم باسترجاعية لا تقل عن 98.545 للادرار و 96.865 لبلازما الدم.

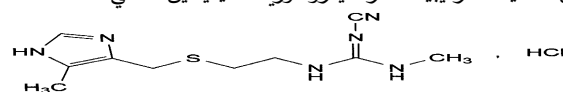
الكلمات المفتاحية : هيدروكلوريد السيميتدين ; أقطاب انتقائية ايونية ; قطب عجينة الكربون; حامض الفوسفومولبديك; النانو سيليكات .

المقدمة

والصيغة الجزيئية⁽⁴⁾ هي $C_{10}H_{16}N_6S.HCl$ ووزنه الجزيئي **288.8** غرام/مول، والاسم العلمي للدواء⁽⁵⁾ هو 2-Cyano-1-methyl-3-[-2-[[[5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfonyl]ethyl]guanidine hydrochloride. ويكون على شكل مسحوق بلوري ابيض ، ذائب بسهولة في الماء وشحيح الذوبان في الكحول^(7,6). يستخدم السيميتدين لعلاج قرحة المعدة والأمعاء و التدفق الخلفي لحمض المعدة إلى المريء (مرض ارتجاع المريء) كما أنه يستخدم لمنع حرقة المعدة وعسر الهضم الناتج عن بعض الأطعمة والمشروبات⁽⁸⁾. ولأهمية هذا العقار من الناحية الطبية فقد تم تقديره بالعديد من الطرق التحليلية المختلفة مثل الطرق الطيفية⁽⁹⁻¹¹⁾ وتقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء HPLC^(12,13)

يعرف القطب الانتقائي بصورة عامة على إنه ناقل أو متحسس كيميائي قادر على تحويل فعالية أيون معين ذائب في المحلول الى جهد كهربائي يمكن قياسه بجهاز Voltmeter أو pH meter⁽¹⁾ وتفضل طريقة الاقطاب الانتقائية للايونات على الكثير من الطرق الطيفية في عمليات التحليل لكونها سريعة وذات مدى خطي واسع ولا تتأثر بلون النموذج كما انها بسيطة وغير مكلفة وسهلة الاعداد والتشغيل^(2,3).

ان الصيغة التركيبية لعقار هيدروكلوريد السيميتدين⁽⁴⁾ هي



المستحضر الصيدلاني ثم اذيب بالماء المقطر اللأوني مع الرج بجهاز الموجات فوق الصوتية Ultrasonic لضمان الاذابة التامة ورشحت بورق الترشيح ، ثم خُفِّف الراشح في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم إلى العلامة بالماء المقطر اللأوني فكان الناتج محلولاً بتركيز 10^{-2} مولاري وحضرت منه التراكيز 10^{-3} و 10^{-4} مولاري بالتخفيف بالماء المقطر اللأوني.

6- محاليل السوائل البايولوجية (الادرار، بلازما الدم) 0.01 مولاري
في أنبوبة اختبار ذات سداة ، تم إضافة 4.5 مل من البلازما البشرية أو البول، ثم إضافة 0.5 مل بتركيز 0.1 مولاري من CI، ورج الانبوبة لمدة دقيقة. وحضرت المحاليل الاخرى ذات التراكيز المختلفة عن طريق التخفيف بالماء المقطر اللأوني .

3. التحضيرات

1.3 تحضير معقد المادة الدوائية هيدروكلوريد السيميديين CI مع محلول حامض الفوسفومولبديك PMA .
خُضِر المعقد بإضافة 20 مل من محلول المادة الدوائية CI بتركيز 10^{-1} مولاري مع 10 مل من محلول PMA وبالتركيز نفسه 10^{-1} مولاري مع التحريك المستمر فتكون راسب بني فاتح (بيجي) للـ CI-PMA ثم رُشِح الراسب وغسل عدة مرات بالماء المقطر اللأوني وترك مدة يومين في درجة حرارة المختبر لحين الجفاف. ونتائج تحليل الـ C.H.N للمزدوج الايوني CI-PMA مبينة في الجدول (1).

جدول 1: تحليل العناصر للمزدوج الايوني CI-PMA

CI-PMA			
Element analysis	%C	%H	%N
Found	8.41	3.13	5.85
Calculated	8.47	3.02	5.93
Formula	$[C_{10}H_{17}N_6SCL]_2[H_3PO_{40}MO_{12}].24H_2O$		

2.3 بناء الاقطاب الانتقائية الايونية

a- تم مزج نسب مختلفة من المواد التالية لتحضير عجينة الكربون (Graphite powder, Ion pair(CI-PMA) , Paraffin Oil, MWCNTs, Nanosilica)
b- قطع جزء من أنبوب Eppendorf Tube سعة 2ml طوله 3.5 cm وقطره الخارجي 1cm مصنوعة من poly propylene وغمرت إحدى نهايتيه في مذيب ال THF , Tetrahydrofuran ، ومسك بوضع عمودي وحرك بحركة دائرية على قطعة زجاجية تحتوي على قطرات من نفس المذيب لأجل تسويته.
c- تم تعبئة العجينة داخل الـ Eppendorf Tube بعناية وادخال سلك نحاس قطره 4mm وطوله 3 cm بعمق 2cm والنهائية الأخرى تم ربطها بجهاز فرق الجهد.

4. النتائج والمناقشة

1.4 تحضير اقطاب العقار CI: تم تحضير تركيبات مختلفة من عجينة الكربون ، كما هو موضح في الجدول 2. تم تحضير نوعين من اقطاب عجينة الكربون (قطب عجينة الكربون غير المعدل وقطب

و تقنية كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء ذات الطور العكوس RP-HPLC^(15,14) وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة⁽¹⁶⁾ وتقنية البريق الكيميائي⁽¹⁷⁾ وقد تم في هذه الدراسة تصنيع عدة أقطاب انتقائية لتقدير عقار هيدروكلوريد السيميديين بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية وفي السوائل البايولوجية. تم تحضير نوعين من أقطاب عجينة الكربون (قطب عجينة الكربون غير المعدل وقطب عجينة الكربون المعدل الحاوية على مواد نانوية مضافة).

2. الجزء العملي

1.2 الأجهزة المستخدمة

- 1- جهاز قياس الدالة الحامضية Jenway 3310 pH Meter
- 2- جهاز قياس الدالة الحامضية HANNA Instruments 211 pH Meter
- 3- قطب الكالوميل Swiss source
- 4- مسخن حراري مع محرك مغناطيسي JENWAY Hot Plate with Stirrer-Germany
- 5- جهاز تحليل العناصر Perkin Elmer USA 2400 C.H.N Series II

2.2 المحاليل المستخدمة

ان جميع المواد الكيميائية المستخدمة كانت بدرجة عالية من النقاوة ومجهزة من قبل شركة SDI,BDH, Fluka

1- محلول المادة الدوائية هيدروكلوريد السيميديين CI 10^{-1} مولاري .

خُضِر محلول المادة القياسية CI بتركيز 10^{-1} مولاري من اذابة 2.888 غرام في قنينة حجمية سعة 100 مل واكمل الحجم بالماء المقطر اللأوني إلى العلامة وحضرت المحاليل القياسية الأخرى (10^{-2} - 10^{-7}) مولاري عن طريق التخفيف بالماء المقطر اللأوني .

2- محلول حامض الفوسفومولبديك PMA 10^{-1} مولاري.

خُضِر باذابة 22.5700 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 100 مل واكمل الحجم بالماء المقطر اللأوني إلى العلامة .

3- حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

تم نقل 0.8 مل من حامض الهيدروكلوريك المركز (12عباري) بواسطة ماصة مدرجة إلى قنينة حجمية سعة 100 مل حاوية على 50 مل ماء مقطر لأوني واكمل الحجم بالماء المقطر اللأوني إلى العلامة.

4- هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي 0.1 مولاري .

خُضِر باذابة 0.4 غرام من المادة في قنينة حجمية سعة 100 مل واكمل الحجم بالماء المقطر اللأوني إلى العلامة.

5- محلول مستحضر أقراص السيميديين 200 ملغم CIMEDINE
تم سحن عشرة أقراص من المستحضر والتي تحتوي على 2 غم من المادة الأساسية هيدروكلوريد السيميديين، إنتاج الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية – سامراء في هاون عقيق وكان معدل وزن الحبة الواحدة 0.4115 غرام اذ تم أخذ 0.5942 غم من

رقم 5. يمكن أن يؤدي استخدام nanosilica في تكوين عجينة الكربون أيضًا إلى تحسين استجابة القطب كما في الجدول 2 . CPE رقم 8. Nanosilica هو مركب له مساحة سطحية عالية وله خاصية كارهة للماء تساعد على استخلاص الأيونات إلى سطح CPE. كما أنه يعزز الخواص الميكانيكية للقطب. تمت دراسة خصائص ومواصفات هذه الاقطاب الانتقائية المصنعة للمادة الدوائية وحسب الجدول (2) الآتي:

عجينة الكربون المعدل). يعد القطب (CPE رقم 2) أفضل قطب CPE غير معدل حيث اعطى ميل نيرنستي حوالي $52.844 \frac{mV}{decade}$. ان استخدام MWCNT في تركيبه عجينة الكربون ادى إلى تحسين توصيلية القطب والى زيادة قابلية تحويل الإشارة الكيميائية إلى الإشارة الكهربائية. ومن خلال زيادة التوصيلية، يتحسن مدى الخطية dynamic working range ووقت استجابة القطب. إذا زادت خاصية توصيل القطب فإن الاستجابة المحتملة للقطب تتحسن إلى قيم نرنستية أفضل. يمكن ملاحظة ذلك بوضوح من الجدول 2 ، CPE

جدول 2: تحسين مكونات عجينة الكربون

CPE no.	Graphite powder (%)	Paraffin Oil (%)	CI-PMA (%)	MWCNTs (%)	Nanosilica (%)	Slope $\frac{mV}{decade}$	Linear range $\frac{mol}{L}$	R ²
1	70	20	10	0	0	48.637	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1}$	0.9973
2	65	20	15	0	0	52.844	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1}$	0.9996
3	60	20	20	0	0	49.904	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1}$	0.9966
4	62	20	15	3	0	54.637	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-1}$	0.9958
5	60	20	15	5	0	57.334	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-1}$	0.9954
6	58	20	15	7	0	56.826	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-1}$	0.9935
7	59	20	15	5	1	57.261	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-1}$	0.9979
8	57	20	15	5	3	57.856	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-1}$	0.9982
9	55	20	15	5	5	57.494	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-1}$	0.9982

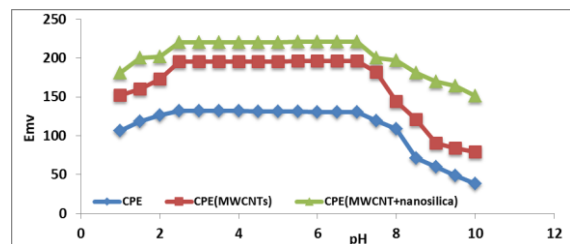
شكل (1) تأثير الدالة الحامضية في استجابة اقطاب CI-PMA-PAR

3.4 دراسة تأثير درجة الحرارة

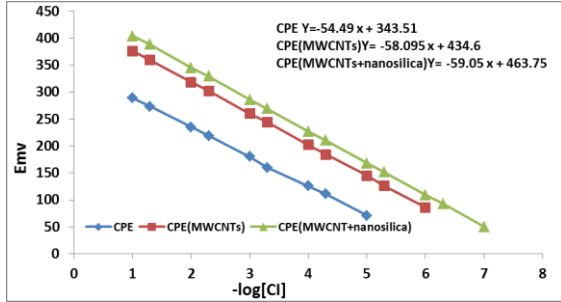
قيس تغير الجهد بتغيير درجة حرارة المحلول من (5- 85) °م للتركيز 10^{-4} -1 مولاري CI ورسمت العلاقة بين درجة الحرارة مع فرق الجهد المقاس ووجد ان أفضل مدى درجة حرارة مئوية تعمل بها الاقطاب هي بين 10-50 °م لقطب الـ CPE ولقطب الـ CPE (MWCNTs) كانت بين 10-70 °م ولقطب الـ CPE (MWCNTs+ nanosilica) كانت بين 10-70 °م والنتائج مبينة في الشكل 2 وتبين ارتفاع ملحوظ في قيم فرق الجهد عند درجات حرارة أعلى والذي يمكن أن يعزى إلى زيادة حركة جزيئات محلول العقار داخل القطب وخارجه وتم إهمال درجة الحرارة التي هي أقل من 5 °م وذلك لانجماد المحلول اذ تحدث ظاهرة شذوذ الماء عند درجة حرارة 4 °م يأخذ سطح المحلول بالانجماد مانعا القطب من أداء عمله مما يجعل قياس فرق الجهد للمحلول عند درجة حرارة أقل من 5 °م غير ممكنة.

2.4- دراسة تأثير الدالة الحامضية

من أجل دراسة تأثير الأس الهيدروجيني على الاستجابة الجهدية للقطب ، تم قياس الجهد لتركيز ثابت $1 \times 10^{-4} \frac{mol}{L}$ من محلول عقار السميبتدين ولقيم مختلفة من الأس الهيدروجيني تتراوح من (1-10). تم تعديل الـ pH بإضافة NaOH أو HCl. أظهرت النتائج أن جهد القطب ثابت بين الأس الهيدروجيني (2.5-7). ، حيث لم يلاحظ أي تداخل من أيونات الهيدروجين أو أيونات الهيدروكسيل في هذا المدى. ان التقلبات في قيمة الجهد عند أس هيدروجيني أكثر من 7 يمكن ان يعزى الى تكوين معقدات ذائبة وغير ذائبة لعقار السميبتدين مع أيونات الهيدروكسيل في المحلول. اما التقلبات عند أس هيدروجيني اقل من 2.5 هو ربما بسبب برتنة المعقد المتكون والنتائج لهذه الدراسة مبينة في الشكل (1).

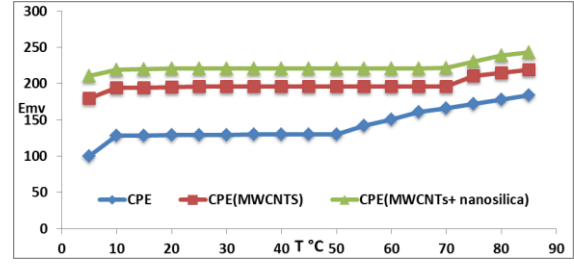


هو $1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-6}$ M و $1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-5}$ M و $10^{-1} - 10^{-7}$ M لأقطاب CPE (MWCNTs) ، و CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي.



شكل (3) منحنى المعايرة لأقطاب CI-PMA-PAR

تمت دراسة الدقة و التوافق بعد رسم منحنى المعايرة لأقطاب CI-PMA-PAR وذلك عن طريق قياس الجهود لتراكيز مختلفة من العقار CI تقع ضمن المدى الخطي لمنحنى المعايرة لـ (5-7) قراءات متتالية وعند الظروف المثلى التي تم اختيارها والنتائج مبينة في الجدول (3) .



شكل (2) تأثير درجة الحرارة في استجابة اقطاب CI-PMA-PAR

4.4 دراسة تأثير زمن غمر الاقطاب

تم دراسة تأثير غمر الأقطاب الثلاثة في محلول 1×10^{-2} مولاري من هيدروكلوريد السيميتيدين CI لفترات مختلفة مع متابعة قيم الميل لحين استقرار القراءات والحصول على اعلى قيمة للميل النيرنستي. حيث بلغت القيم القصوى للميل (52.844 ، 57.334 و 57.856 $\frac{mV}{decade}$) بعد غمر مستمر لمدة (4 ، 2 و 1 ساعة) لأقطاب CPE (MWCNTs) ، و CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي.

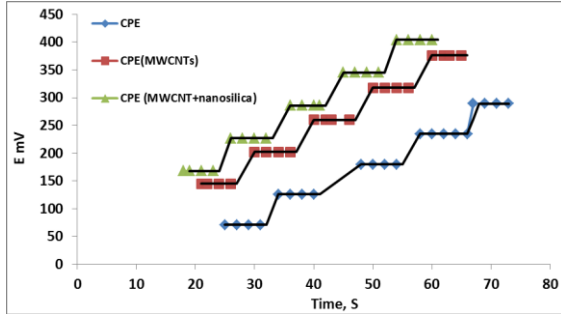
5.4 منحنى المعايرة:

بعد تحديد الظروف الفضلى من الدالة الحامضية ودرجة الحرارة تم رسم منحنى المعايرة ويتبين من الشكل 3 ان المدى الخطي للتراكيز

الجدول 3: دقة وتوافق النتائج لأقطاب CI-PMA-PAR

Sample	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE
CPE	1×10^{-1}	9.9915×10^{-2}	99.91	- 0.085
	1×10^{-2}	1.02×10^{-2}	102.00	2.00
	1×10^{-3}	9.9831×10^{-4}	99.83	- 0.169
	1×10^{-4}	1.0191×10^{-4}	101.91	1.91
	1×10^{-5}	9.974×10^{-6}	99.74	- 0.26
% Mean \pm SD	100.6826 \pm 1.1678			
n	5			
Variance	1.3637			
%RE	0.6792			
%RSD	1.1599			
Sample	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE
CPE(MWCNTs)	1×10^{-1}	9.8018×10^{-2}	98.01	-1.982
	1×10^{-2}	9.8388×10^{-3}	98.38	- 1.612
	1×10^{-3}	9.8759×10^{-4}	98.75	- 1.241
	1×10^{-4}	9.9131×10^{-5}	99.13	- 0.869
	1×10^{-5}	1.0352×10^{-5}	103.52	3.520
	1×10^{-6}	9.98×10^{-7}	99.81	- 0.200
% Mean \pm SD	99.6063 \pm 2.0187			
n	6			
Variance	4.0752			
%RE	- 0.3973			
%RSD	2.0266			
Sample	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	1×10^{-1}	9.7307×10^{-2}	97.30	- 2.693
	1×10^{-2}	9.7497×10^{-3}	97.49	- 2.503
	1×10^{-3}	9.7687×10^{-4}	97.68	- 2.313
	1×10^{-4}	9.7878×10^{-5}	97.87	- 2.122
	1×10^{-5}	9.806×10^{-6}	98.06	- 1.940
	1×10^{-6}	9.82×10^{-7}	98.26	- 1.800
	1×10^{-7}	9.8×10^{-8}	98.45	- 2.000
% Mean \pm SD	97.8788 \pm 0.4121			
n	7			
Variance	0.1698			
%RE	- 2.1958			
%RSD	0.421			

يلاحظ انحراف او نقصان في الميل النيرنستي لمدة 56 يوم، 70 يوم و 77 يوم لأقطاب CPE، CPE(MWCNTs)، CPE (MWCNTs + nanosilica) على التوالي. وبعدها اظهرت الاقطاب انحرافاً سالباً وقد يعود السبب في انتهاء عمر القطب عموماً إلى تسرب محتويات القطب (المادة الفعالة).



الشكل (4) زمن الاستجابة لأقطاب CI-PMA- PAR المحضرة

وقد أظهرت الاقطاب انتقائية عالية اتجاه العقار دون ان يتأثر الجهد بالايونات المتداخلة المختارة من خلال قيم معامل الانتقائية التي هي أقل من واحد والمبينة في الجدول رقم (4) وقد تم قياس الانتقائية بطريقة المحاليل المنفصلة حيث قيس جهد محلول المادة الدوائية بتركيز 1×10^{-3} مولاري بدون اضافة الايون المتداخل (E_i) ثم قيس جهد محلول الايون المتداخل بتركيز 1×10^{-3} مولاري لوحده (E_j) (18).

فضلا عن قيم الاسترجاعية والخطأ النسبي الجيدة فان الجدول (3) يوضح قيمة للانحراف القياسي النسبي لأقطاب CI-PMA- PAR التي هي 1.1599%، 2.0266%، 0.421% لأقطاب CPE، CPE(MWCNTs) و CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي للتركيز المختارة من منحنى المعايرة وهذه النتائج تدل على ان الاقطاب المحضرة يمكن أستعمالها لتقدير العقار بدقة وتوافق عاليين. لقد تم حساب حد الكشف لأقطاب CI-PMA- PAR المحضرة وذلك بعد قياس جهد أدنى تركيز يتحسسه القطب مأخوذ من منحنى المعايرة وكان حد الكشف لأقطاب CI-PMA- PAR المحضرة هي $4.8 \times 10^{-8} M$ ، $4.89 \times 10^{-7} M$ ، $4.661 \times 10^{-6} M$ لأقطاب CPE (MWCNTs+ nanosilica)، CPE(MWCNTs)، CPE (nanosilica) على التوالي.

وتمت دراسة مدة أستجابة الاقطاب وذلك بغمر القطب في محلول العقار المطلوب تحليله وبتراكيز من 10^{-5} - 10^{-1} مولاري وقيس فرق الجهد لكل محلول وحدد زمن الاستجابة والنتائج مبينة في الشكل (4) ويتبين ان زمن الاستجابة لأقطاب CI-PMA- PAR المحضرة تتراوح بين 25-73 ثانية، 21-65 ثانية و 18-60 ثانية لأقطاب CPE (MWCNTs+ nanosilica)، CPE(MWCNTs)، CPE (nanosilica) على التوالي.

6.4 دراسة العمر الزمني للقطب

كما تم تقدير عمر القطب من خلال تكرار المعايرة لكل قطب محضر مرتان او ثلاث مرات اسبوعياً مع متابعة قيم الميل النيرنستي اذ لم

الجدول 4: قيم معامل الانتقائية

الأيون المتداخل 10^{-3} مولاري	قيم معامل الانتقائية K_{ij}^{pot}		
	CI-PMA- PAR		
	CPE	CPE(MWCNTs)	CPE (MWCNTs+ nanosilica)
Na^{1+}	0.5520	0.2044	0.1381
K^{1+}	0.4001	0.365	0.0987
NH_4^{1+}	0.2591	0.1898	0.0998
Ba^{2+}	0.0911	0.0078	0.0067
Ca^{2+}	0.0777	0.0596	0.0433
Mg^{2+}	0.0523	0.0333	0.0299
Cl^{1-}	0.4933	0.3866	0.2979
Br^{1-}	0.4444	0.3003	0.1921
I^{1-}	0.5090	0.3999	0.1877
NO_3^{-1}	0.1567	0.0943	0.0512
CO_3^{1-}	0.3900	0.3111	0.1491
SO_4^{2-}	0.0995	0.0703	0.0555
Glucose	0.1761	0.1400	0.1009
Fructose	0.0888	0.0599	0.0400
Starch	0.0700	0.0611	0.0499

تم تقدير العقار في المستحضر الصيدلاني أقراص السيميدين باستخدام أقطاب CI-PMA- PAR المحضرة والنتائج مبينة في الجدول رقم (5).

7.4 تطبيقات على عقار CI في المستحضرات الصيدلانية:

أ- الطريقة المباشرة :

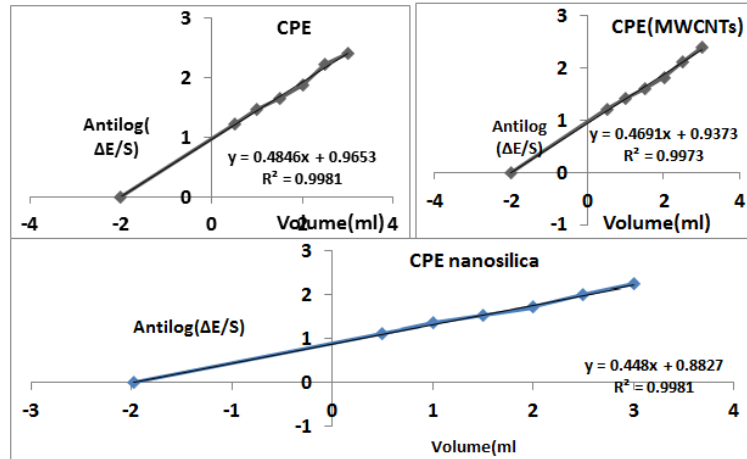
الجدول 5: التطبيق بالطريقة المباشرة

Electrode	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE	***RSD
CPE	5×10^{-2}	5.0816×10^{-2}	101.63	1.632	0.2316
	5×10^{-3}	4.9732×10^{-3}	99.46	- 0.536	0.4102
CPE(MWCNTs)	5×10^{-2}	4.9966×10^{-2}	99.93	- 0.068	0.1761
	5×10^{-3}	5.0155×10^{-3}	100.31	0.310	0.2971
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	5×10^{-2}	5.0148×10^{-2}	100.29	0.296	0.2311
	5×10^{-3}	5.0245×10^{-3}	100.49	0.490	0.3339

*معدل ست قراءات

$x = -1.9703$ و $x = -1.998$ لقطب CPE(MWCNTs) وهي تمثل حجم المحلول القياسي Vs بتركيز 1×10^{-3} مولاري، وباستخدام العلاقة: $C V = -V_s X$ إذ إن $C =$ تركيز محلول المستحضر الصيدلاني (المطلوب)، $V =$ حجم محلول مستحضر (Tablet Cimedine) 10 مل، $X =$ تركيز المحلول القياسي للمادة الدوائية النقية المضافة $= 1 \times 10^{-3}$ مولاري، $V_s =$ حجم المحلول القياسي للعقار .

أن قيم الاستردادية الجيدة باستخدام أقطاب **CI-PMA- PAR** المحضرة وقيم الانحراف القياسي النسبي لأقطاب CPE ، CPE(MWCNTs) ، CPE (MWCNTs+ nanosilica) تؤكد أن التقدير باستخدام هذه القطاب هو ذا دقة وتوافق عاليين. ب- طريقة الإضافات القياسية إن منحنيات المعايرة لطريقة الإضافات القياسية للـ CI على المستحضر الصيدلاني (Cimedine Tablet) لأقطاب **CI-PMA- PAR** المحضرة موضحة في الشكل (5). بالاعتماد على معادلة الخط المستقيم وعندما $y = 0$ فإن $x = -1.9919$ لقطب CPE و



الشكل (5) منحنيات الإضافات القياسية لتقدير عقار CI في (Cimedine Tablet) باستخدام أقطاب **CI-PMA- PAR** المحضرة

الجدول 6: نتائج التطبيق باستخدام طريقة الإضافات القياسية

Electrode	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE
CPE	2×10^{-4}	1.9919×10^{-4}	99.59	- 0.405
CPE(MWCNTs)	2×10^{-4}	1.998×10^{-4}	99.90	- 0.100
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	2×10^{-4}	1.9703×10^{-4}	98.51	- 1.485

ج- طريقة التسحيح الجهدى

تم تقدير العقار في المستحضر الصيدلاني أقراص السيميدين باستخدام أقطاب **CI-PMA- PAR** المحضرة والنتائج مبينة في الجدول رقم (7) بعد الرسم البياني لقيم جهد المحلول CI تركيزه 1×10^{-3} M وحجمه 10 مل مقابل المحلول المسحح PMA تركيزه 1×10^{-3} M وتعيين نقطة النهاية بتتصيف الجزء الحاد الانحدار من المنحني والذي يكون بشكل مشابه لمعكوس الحرف S.

يوضح الجدول رقم (6) قيم الاستردادية لعقار هيدروكلوريد السيميدين باستخدام أقطاب **CI - PMA - PAR** المحضرة بعد التطبيق على المستحضر الصيدلاني Cimedine Tablet . ومن خلال هذه النتائج الجيدة لقيم الاستردادية والخطأ النسبي نستدل على إن الأقطاب المصنعة والمستخدمه في تقدير هيدروكلوريد السيميدين في المستحضر الصيدلاني Cimedine Tablet هي أقطاب تعطي نتائج بدقة جيدة .

الجدول 7: نتائج التطبيق باستخدام طريقة التسحيح الجهدى

Electrode	Taken [CI] M	Found [CI] M	$\pm SD*\%Mean$	%Recovery	%RE	%RSD
CPE	1×10^{-3}	9.8333×10^{-4}	98.333 ± 2.0412	98.33	- 1.6666	2.0757
CPE(MWCNTs)	1×10^{-3}	9.9166×10^{-4}	99.166 ± 2.5819	99.16	- 0.8333	2.6036
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	1×10^{-3}	1.0066×10^{-3}	100.66 ± 2.0656	100.66	0.66	2.0518

*معدل ست قراءات

المحضرة والنتائج مبينة في الجدول رقم (8) . بعد تحضير سلسلة من البيكرات وفي كل بيكر تم اذابة حبة واحدة في 100 مل من الماء المقطر اللايوني ثم قيس الجهد ومن خلال منحني المعايرة تم معرفة تركيز المحلول.

ومن خلال هذه النتائج الجيدة لقيم الاستردادية والخطأ النسبي نستدل على إن الأقطاب المصنعة والمستخدمة في تقدير هيدروكلوريد السيميدين في المستحضر الصيدلاني Cimedine Tablet هي أقطاب تعطي نتائج بدقة جيدة.

د- دراسة تجانس المحتوى: تم تقدير العقار في المستحضر الصيدلاني أقراص السيميدين باستخدام أقطاب CI-PMA- PAR

الجدول 8: نتائج التطبيق باستخدام طريقة تجانس المحتوى

Electrode	Taken [CI] M	Found [CI] M	*%Recovery	%RE
CPE	6.9252×10^{-3}	6.9736×10^{-3}	100.69	0.6988
CPE(MWCNTs)	6.9252×10^{-3}	6.9246×10^{-3}	99.99	- 0.008
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	6.9252×10^{-3}	6.877×10^{-3}	99.30	- 0.696

*معدل ست قراءات

تم تقدير عقار هيدروكلوريد السيميدين في الادرار وبلازما الدم في المستحضر الصيدلاني Cimedine Ampoule $\frac{200 mg}{2 ml}$ باستخدام أقطاب CI-PMA- PAR المحضرة والنتائج مبينة في الجدول رقم (9) .

من الجدول 8 يتبين إن الأقطاب المصنعة والمستخدمة في تقدير هيدروكلوريد السيميدين في المستحضر الصيدلاني Cimedine Tablet هي أقطاب ممكن استخدامها لتقدير العقار وبدقة عالية ويتبين ايضا ان محتوى الحبوب هو ذو تجانس ممتاز.

ه- تقدير الدواء في الادرار وبلازما الدم:

الجدول 9: تقدير العقار في الادرار وبلازما الدم

Urine	Taken [CI] M	Found [CI] M	%Recovery	%RE
CPE	2×10^{-3}	1.9628×10^{-3}	98.14	- 1.86
CPE(MWCNTs)	2×10^{-3}	2.0156×10^{-3}	100.78	0.78
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	2×10^{-3}	1.9709×10^{-3}	98.54	- 1.455
Plasma	Taken [CI] M	Found [CI] M	*%Recovery	%RE
CPE	2×10^{-3}	2.0476×10^{-3}	102.38	2.38
CPE(MWCNTs)	2×10^{-3}	1.9373×10^{-3}	96.86	- 3.135
CPE (MWCNTs+ nanosilica)	2×10^{-3}	2.0492×10^{-3}	102.4	2.46

(54.49 mv/decade ، 58.095 و 59.05 mv/decade) وحده كشف ($4.89 \times 10^{-6} M$ ، $4.661 \times 10^{-6} M$) ، $10^{-7} M$ ، $4.8 \times 10^{-8} M$) وقد بلغ عمر الاقطاب (56 يوم، 70 يوم و 77 يوم) لأقطاب CPE ، CPE(MWCNTs) ، CPE (MWCNTs+ nanosilica) على التوالي. وقد اثبت أن هذه الطريقة الجديدة هي ذات دقة عالية وتم تطبيقها على المستحضر الصيدلاني (Cimedine Ampoule ,Cimedine Tablet) وفي الادرار وبلازما الدم بنجاح.

أن قيم الاستردادية الجيدة وقيم الانحراف القياسي النسبي لأقطاب CI- PMA- PAR المحضرة تؤكد أن التقدير باستخدام هذه القطاب هو ذا دقة وتوافق عاليين.

الاستنتاجات

تم تصنيع أقطاب انتقائية ايونية مؤلفة من مزدوج ايوني ناتج من تفاعل CI مع PMA بوجود PAR كمادة ملدنة وقد حققت أقطاب CI-PMA- PAR المحضرة مدى أستجابة خطية (10^{-1} - 10^{-5} مولاري، 10^{-1} - 10^{-6} مولاري و 10^{-1} - 10^{-7} مولاري) وبأحدار مساو إلى

- 1- E. Zdrachek and E. Bakker., Potentiometric Sensing, Anal. Chem., Vol.91, pp. 2–26, 2019.
- 2- V.S. Bagotsky., " Fundamentals of Electrochemistry " ,2nd Ed., John Wiley and Sons, New Jersey ,pp.694,402, 2006.
- 3- K. N. Mikhelson., Ion Selective Electrodes with Sensitivity in Strongly Diluted Solutions., J. Anal. Chem., Vol. 65, No. 2, pp. 112–116, **2010**.
- 4- U.S. pharmacopeia on CD-ROM", 36th Ed. NF 25, by system simulation ltd. The stationary office, America, 1965, 2013.
- 5- A. C. Moffat, M.D. Osselton and B. Widdop., " Clarke's Analysis of Drugs and Poisons " ,4th ed ., pharmaceutical press, London UK , 2011.
- 6- British pharmacopeia in CD-ROM", 7th Ed., by system simulation ltd., The stationary office, London, 1827, 2013.
- 7- S.C. Sweetman., Martindale: The complete drug reference (38th ed.). Pharmaceutical Press. London, 2014.
- 8- R.D. Shamburek and M.L. Schubert., Control of gastric acid secretion. Histamine H2-receptor antagonists and H+K(+)-ATPase inhibitors. Gastroenterol. Clin. North Am. Vol.3,pp.527,1992.
- 9- S. Naveed, A. Nawab and N. Farooq., Assay of cimetidine tablet and comparison of Local and multinational brand using **UV spectrophotometer**, Amer. J. Chem. and Appl., Vol. 1, No. 4, pp. 70-73, 2014.
- 10- B. Zargar, N. Pourreza and M. Shahrouz, Extraction-**Spectrophotometric** Determination of Cimetidine in Pharmaceutical Samples as an Ion Pair with Bromothymol Blue., J. Kor. Chem. Soc., Vol. 55, No. 1, pp. 46-49, 2011.
- 11- S. B. Dikran, A. K. Mohammed and A. Kh. Mahmood., Uni and Multivariate Optimization for the **Spectrophotometric** Determination of Cimetidine Drug via Charge-Transfer Complex Formation, Ibn Al-Haitham Jour. for Pure & Appl. Sci., Vol. 28, No.3, pp. 113-128, 2015.
- 12- N. Shafi, F. A. Siddiqui, H. Naseem, N. Sher, A. Zubair, A. Hussain, A. A. Sial, and M. T. Baig., An Overview of Analytical Determination of Diltiazem, Cimetidine, Ranitidine, and Famotidine by **UV Spectrophotometry and HPLC** Technique, J. Chem., 2013.
- 13- M. Kontou and A. Zotou., Use of a monolithic column for the development and validation of a **HPLC** method for the determination of famotidine, cimetidine and nizatidine in biological fluids, J. APP. Bioanal., Vol. 3, No. 4, pp. 98-109, 2017.
- 14- A. B. M. H. Uddin , A. K. Azad, A. R. Mia and L. Zafirah., A sensitive and reliable **RP-HPLC** method for the detection of cimetidine - a H2 receptor antagonist in human plasma, Let. Appl. Nano Bio Scie., Vol. 8, Iss. 3, pp.671 – 674, 2019.
- 15- N. Sultan and M. S. Arayne., **RP-HPLC** Method for the Simultaneous Determination of Captopril and H2-Receptor Antagonist: Application to Interaction Studies., Med. Chem., Vol. 3, No.1, pp. 183-187, 2013.
- 16- K. M. Kelani, A. M. Aziz, M. A. Hegazy and L. Abdel Fattah., Determination of Cimetidine, Famotidine, and Ranitidine Hydrochloride in the Presence of Their Sulfoxide Derivatives in Pure and Dosage Forms by High-Performance Thin-Layer Chromatography and Scanning Densitometry., J. AOAC INTER., VOL. 85, NO. 5, 2002.
- 17- Y.H. Tang, N.N. Wang, X.Y. Xiong, F.M. Xiong and S.J. Sun., A new sensitive flow-injection **chemiluminescence** method for the determination of H2-receptor antagonists., Lum., Vol.22, pp343-348, 2007.
- 18- E. Bakker and E. Pretsch., Modern Potentiometry, J. Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 46, pp. 5660 – 5668, **2007**.

Construction of potential selective sensors for the determination of cimetidine hydrochloride in its pharmaceutical preparations And in some biological fluids

Abstract

This research includes estimating the drug Cimetidine Hydrochloride (CI) using the potentiometric method by constructing selective electrodes for CI drug with the active ingredient Phospho Molybdcic acid (PMA) using a plasticizer (OIL PARAFFIN, PAR) and adding nanomaterials (Multi wall carbon nanotube (MWCNT), Nanosilica) for carbon paste electrodes. The results showed that the Nernstine slope of the prepared CI-PMA-PAR electrodes is (54.49, 58.095 and 59.05 mV / decade) for Carbon Paste Electrodes (CPE), CPE (MWCNTs) and CPE (MWCNTs+ nanosilica) respectively. The range of pH ranges between (2.5-7) and the linear of concentration ranged between (10^{-5} - 10^{-1} M, 10^{-6} - 10^{-1} M and 10^{-7} - 10^{-1} M) for CPE, CPE (MWCNTs) and CPE (MWCNTs+ nanosilica) respectively. The detection limit is 4.661×10^{-6} M for the CPE and 4.89×10^{-7} M for the CPE (MWCNTs) and 4.8×10^{-8} M for the electrode CPE (MWCNTs+ nanosilica). Response time ranges from 25-73 seconds, 21-65 seconds and 18-60 seconds for CPE, CPE (MWCNTs) and CPE (MWCNTs+ nanosilica) electrodes respectively. The electrode life is 56 days for the CPE electrode, 70 days for the CPE electrode (MWCNTs) and 77 days for the CPE (MWCNTs+ nanosilica) electrode. The study included measuring the selectivity of these electrodes with the presence of interferers where the values of $K_{i,j}^{pot}$ for all studied species were less than 1. The manufactured electrodes were used to estimate the drug cimetidine hydrochloride in the pharmaceutical preparation (Cimedine Ampoule, Cimedine tablets) by adopting the direct method, the standard additions method, the method of potentiometric titration and the study of the homogeneity of the content, the drug was estimated in Urine and blood plasma with a recovery of not less than 98,545 for Urine and 96,865 for blood plasma.