IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
مجلة سامراء للعلوم البحتة والتطبيقية
www.sjpas.com
p ISSN: 2663-7405
e ISSN: 2789-6838

التقدير الطيفي للميروبينيم ثلاثي الماء في المستحضرات الصيدلانية بتفاعل الاقتران التأكسدي مع حامض الميفيناميك وباستعمال صوديوم نيتروبروسيد

ميناء عبد السلام العباسي [1]*، ايمان ذياب السامرائي [2]، لقاء حسين علوان[2]
1- قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، العراق
2- قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، سامراء - العراق
البحث مستل من أطروحة دكتوراه الباحث الاول

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://doi.org/10.54153/sjpas.2024.v6i2/2.663

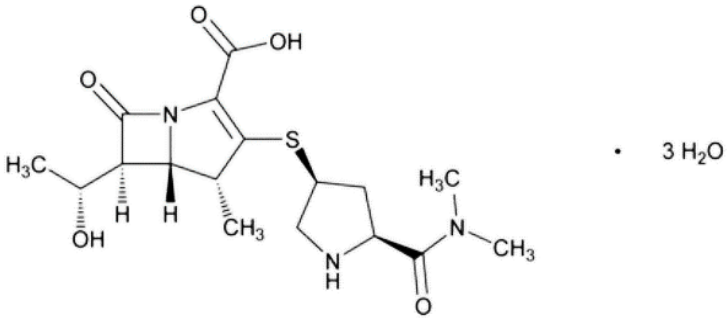
معلومات البحث:
تأريخ الاستلام: 2023/08/11
تاريخ التعديل : 2023/09/10
تأريخ القبــول: 2023/09/15
تاريخ الـنشر: 2024/08/30
الكلمات المفتاحية:
التقدير الطيفي، الاقتران التأكسدي، الميروبينيم، حامض الميفيناميك، صوديوم نيتروبروسيد

الخلاصة:
طورت طريقة طيفية دقيقة وسريعة لتقدير الميروبينيم (MER) في وسط مائي قاعدي وبدرجة حرارة المختبر (25°C)، والتي تعتمد على اكسدة عقار (Mer) بالعامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد(SNP) واقتران ناتج الاكسدة بحامض الميفيناميك (MAF) وتكوين معقد ذو لون (اصفر مخضر)، واعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي λ_{max} 404nm وبخطية تراوحت بين 2-30 مايكروغرام. مل$^{-1}$ ، وبحد كشف 0.0107 مايكروغرام. مل$^{-1}$ وحد تقدير0.0324 مايكروغرام. مل$^{-1}$ ومعامل الامتصاص المولاري 14000.32 لترمول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.03125 مايكروغرام. سم$^{-2}$ وبانحراف قياسي نسبي لا تتجاوز 0.7594% واسترجاعية بين 100.2431-101.8229% مما يدل على نجاح الطريقة المقترحة في تقدير العقار في المستحضرات الصيدلانية.

معلومات المؤلف
الايميل:
mena.salam@uosamarra.edu.iq
الموبايل:

المقدمة:

الاسم النظامي للميروبينيم هو-6-{[(3S,5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl]thio}-((4R,5S,6S)-3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1- azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid, trihydrate) وكتلته المولية هي 437.51غرام.مول$^{-1}$ وصيغته الجزيئية $C_{17}H_{31}N_3O_8S$ [1]. وصيغته التركيبية موضحة في الشكل 1.



الشكل 1: الصيغة التركيبية للميروبينيم.

يستخدم الميروبينيم كمضاد حيوي ضد البكتريا السالبة والموجبة (Gram) ومضاد واسع النطاق ضد الجراثيم والالتهابات الرئوية الحادة والتهاب المسالك البولية والتهابات داخل البطن والتهاب السحايا والسل والتهابات الجلد والانسجة الرخوة والسائل الدماغي الشوكي وامراض النساء وافرازات الشعب الهوائية والصفراء[2-5]، يعطى الميروبينيم على شكل حقن بسبب ضعف التوافر الحيوي عن طريق الفم بسبب قطبيته العالية وعدم مقدرته عبور اغشية الجهاز الهضمي وعدم الاستقرار في بيئة ،الميروبينيم متوفر حاليا بشكل مسحوق كحقن عضلية او اعطاء وريدي مضاف له كربونات الصوديوم او البوتاسيوم كمضافات لزيادة الذوبانية في الماء وبالتالي فان غالبية الطرح من الجسم يكون كلوي لذا فان الاعراض الجانبية المعروفة له هي عدم اعطاءه للأشخاص الذين يعانون من مشاكل في الكلى او الكبد او استبدال الكلى او زيادة تصفية الكلى[6] ونظرا لأهمية العقار على المستوى العالمي تم الاستعانة بالطرائق التحليلية المختلفة في تقديره منها الطيفية الصديقة للبيئة[7،8] وتقنيات كروموتوغرافيا السائل ذات الأداء العالي [9-12] ، وطرائق كهربائية نانوية [13،14] ، كما ان حامض الميفيناميك هو من مضادات الالتهابات غير الستيرويدية وله خصائص مسكنة ويستخدم في علاج هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتيزمية وغيرها من أمراض الجهاز العضلي الهيكلي[15].

ان الهدف من الدراسة هو تطوير طريقة طيفية جديده لتقدير الميروبينيم في المستحضرات الصيدلانية من خلال اكسدتها باستعمال العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد ومن ثم الاقتران مع الكاشف حامض الميفيناميك.

المواد وطرائق العمل

المواد الكيميائية والأجهزة

استخدمت مركبات دوائية وكواشف على درجة عالية من النقاوة ومن شركات عالمية رصينة الماني، إنكليزي ، واستخدم مطياف الأشعة فوق البنفسجية -المرئية ثنائي الحزمة – شيمادزو-ياباني ، حمام مائي للأمواج فوق الصوتي – LabTech - كوري، ميزان حساس ذي أربع مراتب عشرية – رادواج -بولندي، حمام مائي -Memmert -إنكليزي.

تحضير المحاليل القياسية

محلول الميروبينيم ثلاثي الماء القياسي (100 مايكروغرام. مل$^{-1}$)

حضر المحلول بإذابة (0.01 غم) من المادة القياسية(MER) في كمية من الماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مل وأكمل الحجم الى حد العلامة من ذات المذيب.

محلول حامض الميفينياميك (0.001 مولاري)

حضر المحلول بإذابة (0.024 غم) من الكاشف في حجم معين من الماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مل، ثم أكمل الحجم الى حد العلامة من ذات المذيب .

محلول العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد 0.001 مولاري)

حضر المحلول بإذابة (0.029غم) من المادة في حجم معين من الماء المقطر ثلاثي التقطير في قنينة حجمية سعة 100 مل، ثم أكمل الحجم الى حد العلامة من ذات المذيب .

محلول هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي (1مولاري)

حضر المحلول بإذابة (4 غم) من القاعدة في حجم معين من الماء المقطر ثلاثي التقطير في قنينة حجمية سعة 100 مل ، ثم أكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي التقطير كمحلول خزين ومنه حضرت المحاليل المخففة حسب حاجة التجربة .

محلول المستحضر الصيدلاني ميروبينيم 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$

تم استعمال المستحضر الصيدلاني MOPEM® (Injection 1000mg) من انتاج شركة .TÜM EKİP İLAC A.S/ Turkey, أذيبت في قنينة حجمية سعة 100ml باستخدام الماء المقطر ثلاثي التقطير وتم الحصول على محلول الخزين الحاوي على 10000 مايكروغرام. مل$^{-1}$ من المادة الفعالة، وحضر منه محلول تركيزه النهائي 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$.

تحضير المحلول المنظم Na_2HPO_4 +NaOH [16]

تم تحضير المحلول المنظم وذلك بأخذ 100مل من محلول صوديوم هيدروجين فوسفيت ذو التركيز0.05 مولاري واضافة 38.8 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم ذو التركيز 0.1 مولاري وضبط الدالة الحامضية عند pH=11.8.

النتائج والمناقشة

تحضير معقد الاقتران التأكسدي لعقار الميروبينيم

عند إضافة 1مل من محلول SNP ذو التركيز 0.001 مولاري الى 2مل من محلول عقار MER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ ومن ثم جعل وسط التفاعل قاعدي من خلال إضافة 0.5 مل من NaOH ذو التركيز 1مولاري واعقبها اضافة 1مل من الكاشف MFA ذو التركيز0.001 مولاري حيث تكون معقد ذا لون اصفر- مخضر ذائب واعطى المعقد قمة جديدة عند(404nm).

الظروف المثلى

اختيار أفضل كاشف اقتران

تم استخدام العديد من الكواشف لاختيار الكاشف الافضل الذي يعطي أفضل قمة واعلى امتصاص للمعقد المتكون وهي P-Aminophenol، Mefenamic Acid، 4-Aminoantipyrine، وتبين ان كاشف حامض الميفيناميك هو الأنسب لكونه أعطى معقداً ملوناً وأعلى طول موجي لذا تم اختياره في التجارب اللاحقة .

اختيار أفضل عامل مؤكسد

من اجل اختيار أفضل عامل مؤكسد تم استخدام العديد من العوامل المؤكسدة ذوات التركيز 0.001 مولاري لكل عامل مؤكسد واختيار أفضلها والذي يعطي أفضل قمة وأعلى امتصاص، فقد اضيف 1مل من العوامل المؤكسدة و2مل من محلول عقار MER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و0.5 مل من NaOH ذو التركيز 1مولاري واعقبها اضافة 1مل من MFA في قنينة حجمية سعة10 والتخفيف الى حد العلامة بالماء المقطر وتبين ان العامل المؤكسد الذي يعطي اعلى امتصاص هو صوديوم نيتروبروسيد ، لذا تم اعتماده كأفضل عامل مؤكسد في التجارب اللاحقة كما موضح في الجدول 1.

جدول 2: اختيار أفضل عامل مؤكسد لمعقد الاقتران التأكسدي لعقار Mer.

Oxidizing Agent (0.001M)	**λ_{max}(nm)**	**Absorbance**
Sodium thiosulfate	400	**0.0915**
Sodium nitroprusside	404	**0.1473**
Ferric nitrate nonahydrate	378	**0.0547**

تأثير كمية كاشف الاقتران التأكسدي

من اجل اختيار أفضل حجم من محلول الكاشف MFA ذي التركيز 0.001 مولاري تم استعمال حجوم متزايدة من الكاشف تراوحت بين (0.2 – 2) مل ونقلها الى سلسلة قناني حجمية سعة 10 مل والتي تحتوي على 2مل من محلول عقار الميروبينيم ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و1مل من العامل المؤكسد SNP و0.5 مل من NaOH ذو التركيز 1مولاري ومن ثم تم التخفيف الى حد العلامة بالماء المقطر، وتم قياس الامتصاص مقابل المحلول الصوري يتضح من النتائج في الجدول حيث وجد ان الحجم الأمثل من الكاشف MFA هو1.2مل من 0.001 مولاري، لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الجدول2.

جدول 2: تأثير كمية الكاشف على امتصاص المعقد المتكون من عقارMer .

V(ml) of MFA (0.001M	Absorbance	V(ml) of MFA (0.001M)	Absorbance
0.2	1.2528	1.2	1.5259
0.4	1.3393	1.4	1.5130

0.6	1.3960	1.6	1.5068
0.8	1.4548	1.8	1.47359
1	1.4732	2	1.4126

تأثير كمية العامل المؤكسد

تمت دراسة تأثير حجم العامل المؤكسد للطريقة المقترحة باستعمال محلول صوديوم نيتروبروسيد ذو التركيز 0.001 مولاري بوصفه عامل مؤكسد واخذ حجوم متزايدة تراوحت بين 0.3-3مل ، وتبين أن حجم 2.4 مل من العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد هو الحجم الامثل الذي اعطى اعلى امتصاص ،لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الجدول 3.

جدول 3: تأثير كمية العامل المؤكسد على ناتج الامتصاص المعقد المتكون لعقارMer.

V(ml) of SNP (0.001M)	Absorbance	V(ml) of SNP (0.001M)	Absorbance
0.3	0.8277	1.8	1.6123
0.6	1.1963	2.1	1.64067
0.9	1.4498	2.4	1.6519
1.2	1.5726	2.7	1.6205
1.5	1.5914	3	1.6017

تأثير زمن الاكسدة

تم دراسة زمن الاكسدة للطريقة المقترحة على عقار الميروبينيم بإضافة حجم ثابت وهو2 مل من محلول عقارMER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ الى مجموعة من القناني الحجمية سعة 10 مل ثم بعد ذلك تم اضافة 2.4 مل من SNP ذو التركيز 0.001 مولاري و0.5 مل من القاعدة ذات التركيز1مولاري والانتظار بمدد زمنية مختلفة لضمان الاكسدة تراوحت بين 0-60 دقيقة ثم اضافة 1.2مل من MFA ذو التركيز0.001 مولاري، واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي ، وقياس الامتصاص للمحلول الملون عند الطول الموجي 404nm، وتبين ان الفترة الزمنية اللازمة للأكسدة 15 دقيقة وهو وقت كافٍ لإتمام عملية اكسدة العقار لذا اعتمدت في التجارب اللاحقة ، والنتائج موضحة في الجدول 4.

جدول4: تأثير زمن الاكسدة على امتصاص المعقد المتكون لعقار MER.

Time (min)	Absorbance	Time (min)	Absorbance
Immediately	1.6518	35	1.6310
5	1.6560	40	1.6294
10	1.6522	45	1.6264
15	1.6612	50	1.6234
20	1.6492	55	1.6204
25	1.6415	60	1.6173
30	1.6361		

تأثير اضافة الحامض

درس تأثير الحامض على امتصاص المحلول الملون حيث تم ملاحظة ان بمجرد إضافة 0.1 مل من محلول حامض الهيدروكلوريك بدل القاعدة أدى الى اختفاء لون المعقد والقمة مما أدى الى استبعاده من التجارب اللاحقة.

تأثير نوع القاعدة

لبيان تأثير نوع القاعدة على طيف امتصاص المعقد الملون تم اختيار مجموعة من القواعد ودراسة تأثيرها على تفاعل الأكسدة ومنها$Ca(OH)_2$, KOH, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH اذ تم اضافة حجم ثابت 0.5 مل من كل قاعدة وبتركيز1مولاري لكل منها ، وتبين ان NaOH قد اعطى اعلى امتصاص وعليه تم اعتماده في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الجدول 5.

جدول 5: تأثير نوع القاعدة على امتصاص المعقد المتكون لعقار MER.

Type of Base (0.001M)	λ_{max}(nm)	Absorbance
Na_2CO_3	394	0.3946
$NaHCO_3$	394	0.0716
NaOH	394	1.6612
Ca $(OH)_2$	394	0.4036
KOH	394	1.0713

دراسة تأثير حجم القاعدة

لمعرفة الحجم الامثل والتي تعطي عنده الطريقة المقترحة أفضل امتصاص تـم اضافـة احجـام متزايـدة مـن محـلـول NaOH ذي التركيـز التقريبي 0.001 مـولاري الى سلسلـة قناني حجميـة سعـة 10 مـل تحتوي على2 مل من محلول الميروبينيم ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4 مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري ومع الرج والانتظار 15دقيقة ثم يضاف 1.2مل من الكاشف MFA ذو التركيز 0.001 مولاري ويتم اكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي ويقاس امتصاص الناتج الملون مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 404nm ويتبين إنَّ إضافة القاعدة هيدروكسيد الصوديوم بحجم 0.2مل ذات التركيز0.001 مولاري ادى الى زيادة امتصاص المعقد المتكون بشكل ملحوظ بينما الزيادة ادت الى انخفاض قيم الامتصاص لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الجدول 6.

جدول 6: تأثير حجم القاعدة على امتصاص المعقد المتكون لعقار Mer.

V(ml)NaOH (0.001M)	Absorbance	pH	V(ml)NaOH (0.001M)	Absorbance	pH
0.1	1.6742	11.41	1.2	1.6083	12.56
0.2	1.6842	11.78	1.4	1.5925	12.66
0.4	1.653	12.16	1.6	1.5662	12.76
0.6	1.6762	12.26	1.8	1.5417	12.86
0.8	1.6507	12.36	2	1.5381	12.96
1	1.6297	12.46			

تأثير اضافة المحلول المنظم

تم اجراء دراسة لمعرفة تأثير المحلول المنظم بإضافة حجوم متزايدة من المحلول المنظم المحضر Na_2HPO_4 +NaOH[246] الى سلسلـة قناني حجميـة سعـة 10 مـل تحوي على2 مل من محلول عقارMER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري 0.2مل من NaOH ذو التركيز 1 مولاري ومع الرج والانتظار 15دقائق ثم يضاف 1.2مل من الكاشف MFA ذو التركيز 0.001 مولاري ويتم اكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي وتبين ان اضافة المحلول المنظم قد ادى الى نقصان الامتصاص بشكل كبير لذلك تم الاستغناء عنه والاعتماد على اضافة القاعدة لوحدها لكونها أعطت أعلى امتصاص والنتائج موضحة في الجدول 7.

جدول 7: تأثير المحلول المنظم على امتصاص المعقد المتكون لعقار MER.

V(ml) Buffer	**Absorbance**
0.1	**1.1406**
0.2	**1.1093**
0.3	**1.1067**

0.4	**1.0335**
0.5	**1.0256**

تسلسل الإضافات

تـم دراسة عدة تسلسلات من الاضافات بتسلسل اضافات مختلفة للحصول على الترتيب الذي يعطي قيـم الامتصاص الافضل للمعقد الملون المتكون، وبالاعتماد على ظروف التفاعل المثلـى وقياس امتصاص الناتج الملون مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 404nm وتبين ان أفضل تسلسل اضافة رقم (3) حيث حقق اعلى امتصاص للناتج المتكون الملون عند الطول الموجي الأعظم، لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة. والنتائج موضحة في الجدول 8.

جدول 8: تأثير تسلسل الاضافة على امتصاص المعقد المتكون لعقار MER.

No	Order of addition	Absorbance
1	D + O + B + R	1.6842
2	D + R + O + B	1.6581
3	R + B + D + O	1.7562
4	R + O + D + B	1.6528
5	B + O + D + R	1.6467
6	O + R + D + B	1.6178

D=Drug, O =Oxidant, B = Base, R = Reagent

تأثير درجة الحرارة

من اجل اختيار درجة الحرارة الفضلى التي يعطي عندها المعقد الناتج اعلى امتصاص، فقد تم اخذ1.2مل من الكاشف MFA ذو التركيز 0.001 مولاري ويضاف له 0.2 مل من NaOH ذو التركيز1مولاري و2مل من محلول عقار MER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4 مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري ويتم اكمال الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي ويقاس امتصاص الناتج الملون مقابل المحلول الصوري منذ لحظة التفاعل وبمدى درجات حرارة تراوحت بين (10-60) م^{o}، وتبين ان اقصى امتصاص هو عند درجة حرارة40 دقيقة، بينما لوحظ نقصان الامتصاص للناتج الملون المتكون عند زيادة درجة الحرارة لذلك اعتمدت هذه الدرجة في التجارب اللاحقة والنتائج موضحه في الجدول 9.

جدول 9: تأثير درجة الحرارة على معقد الاقتران التأكسدي لعقار Mer.

Temperature C°	Absorbance	Temperature C°	Absorbance
10	1.6094	40	**1.9720**
15	1.6469	45	**1.9114**
20	1.6915	50	**1.8547**
25	1.7562	55	**1.7290**
30	1.7853	60	**1.6852**
35	1.8830		

تأثير الزمن على استقرار المعقد المتكون

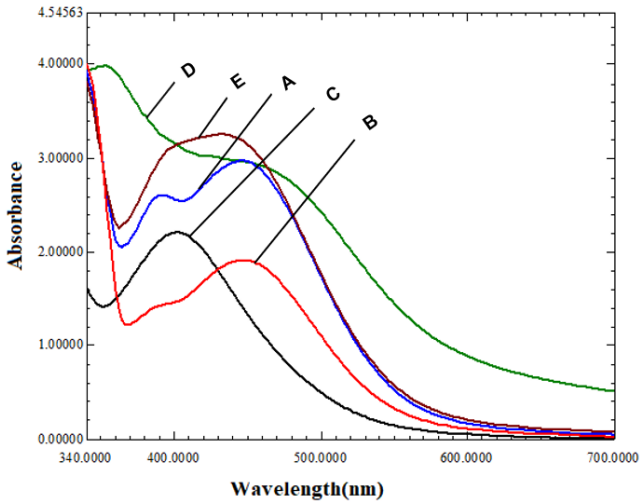
اجريت دراسة لمعرفة الاستقرار والثبات للمعقد الناتج المتكون الأصفر- مخضر بعد اكتمال عملية الاكسدة اذ تم اخذ1.2مل من الكاشف MFA ذو التركيز 0.001 مولاري مضاف له 0.2مل من NaOH ذو التركيز1مولاري و2مل من محلول عقار MER ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري ، ثم أكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر، بعدها يتم قياس امتصاص المعقد عند أزمان مختلفة ثم يقاس امتصاص الناتج الملون مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 404nm وتبين ان المعقد مستقر على الأقل ساعة وهي مدة كافية لأجراء العديد من القياسات التحليلية والنتائج كما هو موضحه بالجدول 10.

جدول 10: تأثير الزمن على استقرارية الناتج المتكون لعقار MER.

Time (min)	Absorbance	Time (min)	Absorbance
Immediately	1.9720	35	2.2052
5	2.1046	40	2.2054
10	2.1309	45	2.2058
15	2.1859	50	2.2057
20	2.1924	55	2.2057
25	2.2030	60	2.2052
30	2.2056	65	2.2043

تأثير المذيب

لدراسة تأثير بعض المذيبات على تفاعل الاقتران التأكسدي تم إضافة 1.2مل من كاشف الاقتران MFA ذو التركيز 0.001 مولاري و0.2 مل من محلول NaOH ذي التركيز 0.001 مولاري و2 مل من محلول عقار الميروبينيم ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري الى خمسة قناني حجمية سعة 10 مل، ثم أضيفت المذيبات العضوية (اسيتون وايثانول وميثانول و2-بربانول) فضلا عن الماء المقطر الى حد العلامة واخذ طيف الامتصاص للناتج المتكون مقابل المحلول الصوري لكل قنينة والنتائج موضحة في الشكل 2 والجدول 11.



شكل2: تأثير المذيبات على طيف امتصاص المعقد الناتج بتفاعل الاقتران التأكسدي.

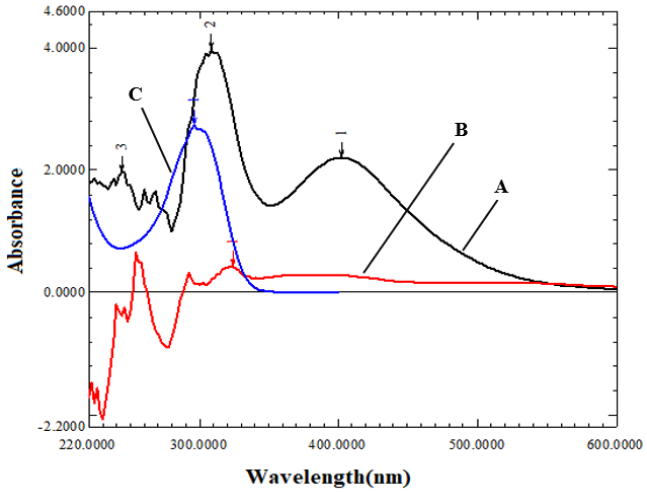
جدول11: يبين الخواص الطيفية للمعقد المتكون بمذيبات مختلفة.

Solvent	Absorbance	λ_{max}(nm)
Ethanol(A)	2.9741	446
Methanol(B)	1.9125	446
Water(C)	2.2058	404
Acetone(D)	3.9842	354
2-Propanol(E)	3.2499	434

ومن نتائج أطياف الامتصاص للمذيبات المختلفة المستخدمة في التخفيف النهائي فقد تبين ان الاسيتون اعطى اعلى امتصاص لكن تم الإبقاء على الماء بوصفة مذيب بسبب توفره ورخص ثمنه وأكثر امانا في التجارب اللاحقة.

طيف الامتصاص النهائي

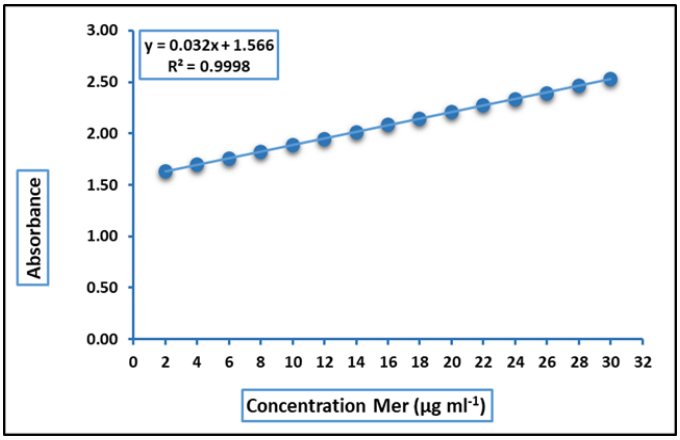
بالاستعانة بالظروف الفضلى التي تم الحصول عليها سجل طيف الامتصاص النهائي لمعقد الميروبينيم مقابل المحلول الصوري للتأكد من تكون الناتج، حيث أخذ 1.2مل من الكاشف MFA ذو التركيز 0.001 مولاري و0.2 مل من محلول NaOH ذي التركيز 0.001 مولاري و2 مل من محلول عقار الميروبينيم ذو التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ و2.4مل من العامل المؤكسد SNP ذو التركيز0.001 مولاري في قنينة حجمية سعة 10 مل والانتظار لمدة 15دقيقة ثم يضاف، ثم أكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر وبدرجة حرارة 40 م°، يتم قياس امتصاص الناتج ذو اللون الأصفر-مخضر مقابل المحلول الصوري حيث ظهرت قمة جديدة للمعقد عند الطول الموجي 404nm، بينما المحلول الصوري لم يعط أي امتصاص في هذه المنطقة وكما وهو موضح في الشكل 3.



شكل 3: أطياف الامتصاص النهائية للتفاعل المقترح A: طيف امتصاص المعقد مقابل المحلول الصوري B: طيف امتصاص المحلول الصوري مقابل المذيب C: طيف امتصاص العقار MER .

منحنى المعايرة للمعقد

تم اخذ 1.2 مل من الكاشف حامض الميفينياميك ذو التركيز 0.001 مولاري واضيف 0.2 مل من القاعدة هيدروكسيد الصوديوم وحجوم متزايدة من المحلول القياسي ميروبينيم ذي التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ الى سلسلة من قناني حجمية سعة 10 مل، وبحجوم تراوحت بين 0.1- 5 مل، وأضيف اليها حجوم ثابته من كل العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد 2.4 مل ذي التركيز0.001 مولاري وتترك المحاليل لمدة 15 دقيقة ، بعدها خففت بوساطة الماء المقطر الثلاثي الى حد العلامة ليتم الحصول على التراكيز 1-50 مايكروغرام. مل$^{-1}$ من العقار من تم قياس امتصاص المحاليل مقابل المحلول الصوري وبدرجة حرارة 40 م° عند الطول الموجي 404nm ورسم منحنى المعايرة لعقار الميروبينيم، اذ تم الحصول على خطية تراوحت بين 2-30 مايكروغرام. مل$^{-1}$، وبحد كشف 63.89×10^{-4} مايكروغرام. مل$^{-1}$ وحد التقدير 19.36×10^{-3} مايكروغرام. مل$^{-1}$ ومعامل الامتصاص المولاري 14000.32 لترمول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة سأندل 0.03125 مايكروغرام. سم$^{-2}$ والشكل 4 يبين منحنى المعايرة لمعقد الميروبينيم.



شكل 4: منحني المعايرة القياسي لمعقد الاقتران التأكسدي لعقار الميروبينيم.

الدقة والتوافق

تم حساب الدقة والتوافق بالاعتماد على الظروف المثلى التي تم الحصول عليها من خلال حساب الاسترجاعية المئوية ومعامل الانحراف النسبي تم اختبار دقة وتوافق الطريقة المقترحة لمحلول عقار الميروبينيم ، حيث تم اخذ ثلاث تراكيز وبمعدل خمس قراءات من ضمن التراكيز التي تطاوع قانون بير لامبرت والتي كانت 10،16،22 مايكروغرام. مل$^{-1}$ لمحلول عقار الميروبينيم وتم الحصول على نتائج في الجدول 12والتي تشير الى ان قيم الاسترجاعية كانت تتراوح ما بين 100.348-100.6676% مما يدل على ان الطريقة ذات دقة عالية وقيم الانحراف النسبي كانت بمعدل 0.4956 % مما يدل على ان الطريقة ذات توافقية عالية.

جدول 12: دقة وتوافق الطريقة المقترحة لتقدير MER.

Drug	Concentration (µg.ml^{-1})			Rec%	RSD*%
	Taken	Absorbance	Found		
Mer	10	1.8871	10.0344	100.3438	0.5387
	16	2.0813	16.1031	100.6445	0.6486
	22	2.2747	22.1469	100.6676	0.2994

*Average of five readings

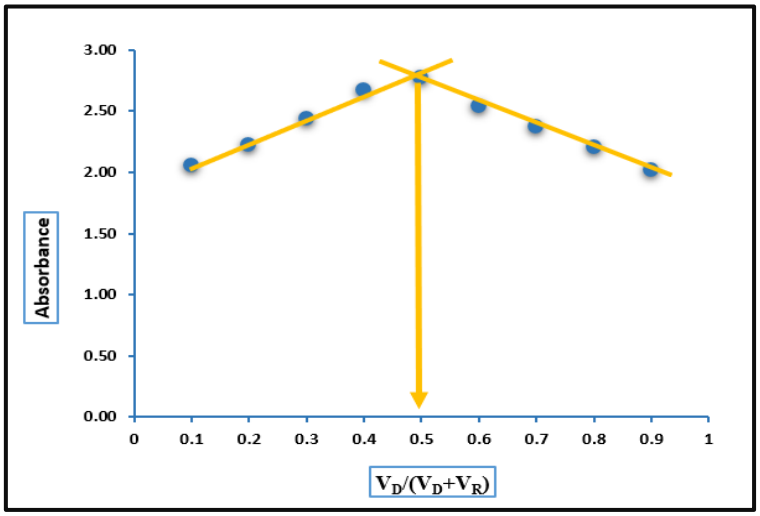
نسبة الارتباط للمعقد

تم تعيين نسبة الارتباط لعقار(D) الى الكاشف (R) في معقد الاقتران التأكسدي باستخدام طريقة جوب للتغيرات المستمرة وباستعمال محاليل ذات تراكيز مولارية متساوية من عقار الميروبينيم وعامل الاقتران حامض الميفيناميك تركيزه0.001 مولاري. وتم وضع حجوم متزايدة 0.1-0.9 مل من محلول العقار القياسي في 9 قنانٍ حجمية سعة 10 مل وأضيف إلى هذه القناني حجوم معاكسة من محلول الكاشف القياسي 0.9-0.1 مل، بعدها أكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي وتم قياس قيم الامتصاص للمعقد المتكون مقابل محلول الصوري كما موضح في الجدول 12.

جدول 12: نسبة الارتباط بطريقة جوب.

V_D	V_R	Absorbance	$V_D/(V_D+V_R)$
0.1	0.9	2.0590	0.1
0.2	0.8	2.2210	0.2
0.3	0.7	2.4410	0.3
0.4	0.6	2.6690	0.4
0.5	0.5	2.7730	0.5
0.6	0.4	2.5420	0.6
0.7	0.3	2.3720	0.7
0.8	0.2	2.2070	0.8
0.9	0.1	0.2745	0.9

يتبين من طريقة جوب ان الناتج الملون المتكون تحت الظروف الفضلى مكون من نسبة مولية متساوية من العقار والكاشف وبنسبة 1:1 وكما موضح في الشكل 5.



شكل 5: نسبة الارتباط بطريقة جوب.

تطبيق الطريقة المباشرة

تم تطبيق الطريقة المقترحة على المستحضر الصيدلاني MOPEM® ، الحاوي على 1000ملغم من الميروبينيم في تركيبته والمحضر منه التركيز 100 مايكروغرام. مل$^{-1}$ للعمل حيث تم اخذ 1.2 مل من الكاشف حامض الميفيناميك ذو التركيز 0.001 مولاري واضيف له 0.2 مل من القاعدة هيدروكسيد الصوديوم وبعدها تم سحب حجوم مختلفة 0.6،1.2،1.8 مل من المستحضر وأضيف اليها من العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد 2.4مل ذي التركيز 0.001 مولاري وأكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر الثلاثي للحصول على تراكيز 6،12،18مايكروغرام. مل$^{-1}$ من المستحضر الدوائي، وبعد اكمال الإضافات في قنينة حجمية سعة 10 مل وطبقت معادلة الخط المستقيم لمنحنى المعايرة وبمعدل خمس قراءات عند الطول الموجي 404nm لمعرفة تركيز المادة الفعالة في الحبة الواحدة وتم التعبير عن دقة النتائج باستعمال الاسترجاعية المئوية وتوافق النتائج باستعمال الانحراف المعياري النسبي والنتائج موضحه في الجدول 13.

جدول 13: نتائج تطبيق الطريقة المباشرة لمعقد التجمع الأيوني في تقدير الميروبينيم في المستحضرات الصيدلانية.

Samples	λ_{max} (nm)	Concentration (µg.ml^{-1})			Rec%	RSD*%
		Taken	Absorbance	Found		
Mer MOPEM®	404	6	1.7615	6.1094	101.8229	0.2204
		12	1.9527	12.0844	100.7031	0.5878
		18	2.1434	18.0438	100.2431	0.7594

*Average of five readings

وتشير النتائج في الجدول الى ان قيمة Rec% تراوحت بين100.2431- 101.8229 وقيمة RSD% لا تتجاوز 0.7594 مما يدل على نجاح الطريقة المقترحة في تقدير الميروبينيم.

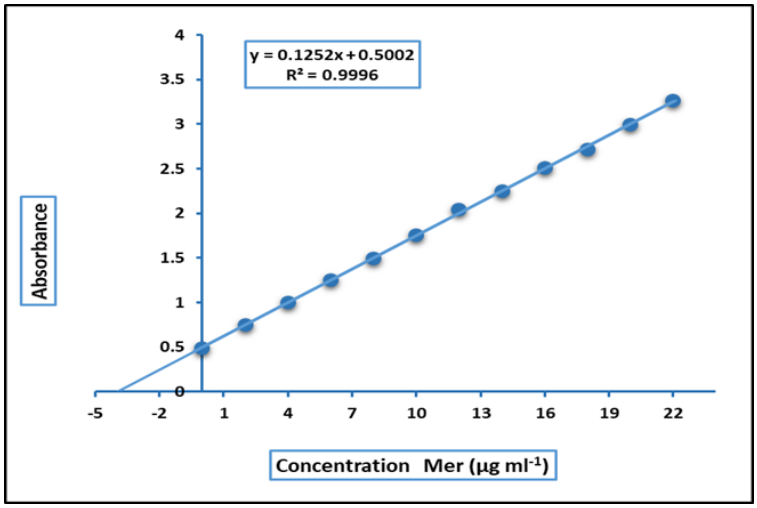
والخصائص التحليلية لتقدير الميروبينيم بطريقة الاقتران التأكسدي تحت الظروف المثلى موضحة في الجدول 14.

جدول 14: الخصائص التحليلية للطريقة المقترحة لتقدير الميروبينيم.

Drug	λ_{max} (nm)	Linearity (µg.ml^{-1})	Regression equation	R^2	Slope	LOD (µg.ml^{-1})	LOQ (µg.ml^{-1})
MER	404	2-30	y = 0.032x + 1.566	0.9998	0.032	0.0107	0.0324

طريقة الإضافات القياسية المتعددة

تمت الاستعانة بطريقة الإضافات القياسية لأثبات كفاءة الطريقة المقترحة وانها خالية من تداخلات المضافات المستخدمة من خلال قيم الدقة والتوافق للمستحضر الصيدلاني®MOPEM ذو التركيز100مايكروغرام.مل$^{-1}$ اذ تم أخذ مجموعة من القناني الحجمية سعة 10 مل ووضع في كل منها 0.4 مل من الراشح الحاوي على المستحضر ®MOPEM المحضر مسبقا وإضافة حجوم متزايدة من المحلول القياسي لعقار الميروبينيم ذي التركيز 100 مايكروغرام.مل$^{-1}$ من 0-2.2 مل ذو التركيز 100 مايكروغرام.مل$^{-1}$ لسلسة من القناني الحجمية وبالاستعانة بالظروف المثلى التي تطبيقها تم معاملة العينات بنفس الطريقة التي تم قياس منحني المعايرة بها وأكمل الحجم بالمذيب حد العلامة وتم الحصول على التراكيز 0-22 مايكروغرام. مل$^{-1}$ من Mer ورسم تركيز المحلول المضاف ضد الفرق في الامتصاص عند الطول الموجي 404nm والنتائج مبينه في الشكل 6.



شكل 6: منحني الإضافات القياسية لعقار الميروبينيم.

وأظهرت النتائج كفاءة ونجاح الطريقة المتبعة مما يدل ان الطريقة المقترحة ذات دقة وتوافق جيدين وان وعدم وجود تأثير ملموس على الطريقة المقترحة من قبل المتداخلات كما مبين في الجدول 15.

جدول 15: طريقة الإضافات القياسية المتعددة لمعقد الميروبينيم

Samples	λ_{max} (nm)	Concentration (µg.ml^{-1})		Rec%	RSD%
		Taken	Found		
MER MOPEM®	404	4	3.9952	99.8802	0.2633

*Average of five readings

مقارنة الطريقة

تمت مقارنة المتغيرات التحليلية للطريقة المقترحة مع عدد من المتغيرات لطريقة طيفية اخرى، حيث يبين الجدول 16 نتائج تلك المقارنة:

جدول 16: مقارنة الطريقة المقترحة مع طريقه تحليلية طيفية أخرى.

Parameters	Present Method	Other Method (17)
Type of Medium	Water (Base)	Water (acid)
Reagent	Mefenamic Acid	4-chloro aniline
Oxidant Reagent	Sodium nitroprusside	N-bromosuccinimide
Color	Yellow- Green	Red
λ_{max} (nm)	404	590

Linear range (µg.ml $^{-1}$)	2-30	6-32
Correlation coefficient	0.9998	0.9985
LOD (µg.ml^{-1})	63.89×10^{-4}	0.41
LOQ (µg.ml $^{-1}$)	19.36×10 $^{-3}$	_
Molar absorptivity (L.mol^{-1}.cm^{-1})	14000.32	7600
Sandall's sensitivity (µg.cm $^{-2}$)	0.03125	0.04
Rec%	100.3438 – 100.6676	100.05-100.21
RSD%	≤ 0.6486	0.4-1.46
Regression equation	y = 0.032x + 1.566	y = 0.0237x + 0.0247

الاستنتاجات

تم تطوير طريقة طيفية دقيقة وسريعة لتقدير الميروبينيم بطريقة الاقتران التأكسدي في وسط قاعدي وبدرجة حرارة المختبر دون الحاجة الى تسخين او تبريد وبالاعتماد على الماء كمذيب نظرا لتوفره ورخص ثمنه وتعتمد على اكسدة الميروبينيم باستخدام العامل المؤكسد صوديوم نيتروبروسيد بوسط قاعدي والانتظار 15دقيقة ومن ثم إضافة كاشف الاقتران حامض الميفينياميك وتكون ناتج(اصفر– مخضر) وبخطيه تراوحت بين 2-30 مايكروغرام. مل$^{-1}$ وأعطت اعلى امتصاص عند الطول الموجي 404nm مقابل المحلول الصوري الذي لم يعط قمة في هذه المنطقة وطبقت الطريقة بنجاح في تقدير المستحضر الصيدلاني ®MOPEM (Injection 1000mg) حيث كانت قيمة RSD% لا تتجاوز 0.7594 و%Recبين 100.2431 - 101.8229 وحساسية عالية للتراكيز القليلة مما يدل على نجاح الطريقة المقترحة في تقدير الميروبينيم وإمكانية استعمالها عمليا في تقدير العقار في المستحضرات الصيدلانية .

التوصيات

استخدام كواشف وعوامل مؤكسدة أخرى غير التي استخدمت في الدراسة الحالية في طريقة الاقتران التأكسدي.

الشكر والتقدير

أتقدم بوافر الشكر والتقدير الى الأستاذ المساعد أيمان ذياب احمد لمساعدتها والى عمادة كلية العلوم التطبيقية ورئاسة قسم الكيمياء التطبيقية والعاملين في مختبر الأجهزة المركزي في جامعة سامراء.

References

1. European Pharmacopoeia – 10th Edition published July 2019 replaces the 9th Edition on 1 January. 2020:2474-3203.

2. Barone, R., Conti, M., Giorgi, B., Gatti, M., Cojutti, P. G., Viale, P., & Pea, F. (2023). Fast and Sensitive Method for Simultaneous Quantification of Meropenem and Vaborbactam in Human Plasma Microsamples by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry for Therapeutic Drug Monitoring. *Antibiotics*, *12*(4), 719.

3. Elragehy, N. A., Abdel-Moety, E. M., Hassan, N. Y., & Rezk, M. R. (2008). Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product. Talanta, 77(1), 28-36.

4. Memar, M. Y., Saadat, Y. R., Dizaj, S. M., Yekani, M., Hejazian, S. M., Niknafs, B., ... & Sharifi, S. (2023). Cytotoxicity and biocompatibility of Meropenem-loaded graphene oxide and its

antibacterial effects against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. OpenNano, 12, 100155.

5. Stašek, J., Keller, F., Kočí, V., Klučka, J., Klabusayová, E., Wiewiorka, O., ... & Maláska, J. (2023). Update on therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill patients—a narrative review. Antibiotics, 12(3), 568.

6. Alsultan, A., Dasuqi, S. A., Aljamaan, F., Omran, R. A., Syed, S. A., AlJaloud, T., ... & Hamad, M. A. (2021). Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients in Saudi Arabia. Saudi Pharmaceutical Journal, 29(11), 1272-1277.

7. Awan, Z. A., Hegazy, M. A., & Kammoun, A. K. (2020). Spectral signal processing approaches for selective quantification of the recently FDA approved brand-new combination of Vaborbactam and Meropenem; for conformity assessment of bulk and batch release. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 230, 118066.

8. Abdelfatah, R. M., Abdelaleem, E. A., Abdelmomen, E. H., Abdelmoety, R. H., & Emam, A. A. (2022). Sensitive and selective bioscreening of the most commonly used coronavirus disease drug, Favipiravir, and its co-administered therapeutic, Meropenem, in human plasma. Journal of Separation Science, 45(20), 3800-3810.

9. Kazanova, A. M., Stepanova, E. S., Makarenkova, L. M., Chistyakov, V. V., Zyryanov, S. K., & Senchenko, S. P. (2020). Development and validation of a quantitative determination method for meropenem in blood plasma for therapeutic drug monitoring. Pharmaceutical Chemistry Journal, 54, 414-418.

10. Parthiban, C., Dixit, C., & Siddartha, B. (2022). Analytical method development and validation for simultaneous estimation of meropenem and vaborbactam in bulk and pharmaceutical dosage form by RP-HPLC: https://doi. org/10.54037/WJPS. 2022.100309. World Journal of Pharmaceutical Sciences, 308-314.

11. Günther, S., Reimer, A., Vogl, H., Spenke, S., Dinges, H. C., Schubert, A. K., ... & Geldner, G. (2022). Determination of Meropenem, Ceftazidime and Piperacillin Levels in Serum and Meropenem in Cerebrospinal Fluid by Liquid Chromatography for Routine Quantification. Journal of Pharmacy and Pharmacology Research, 6(4), 169-176.

12. Milla, P., Ferrari, F., Muntoni, E., Sartori, M., Ronco, C., & Arpicco, S. (2020). Validation of a simple and economic HPLC-UV method for the simultaneous determination of vancomycin, meropenem, piperacillin and tazobactam in plasma samples. Journal of Chromatography B, 1148, 122151.

13. Chauhan, N., Balayan, S., Gupta, S., Singh, J., & Jain, U. (2021). Enzyme-based sensing on nanohybrid film coated over FTO electrode for highly sensitive detection of antibiotics. Bioprocess and Biosystems Engineering, 44(12), 2469-2479.

14. Fayed, A. S., Youssif, R. M., Salama, N. N., Elzanfaly, E. S., & Hendawy, H. A. (2021). Utility of silver-nanoparticles for nano spectrofluorimetric determination of meropenem and

ertapenem: bio-analytical validation. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 262, 120077.

15. Osama'a, A. Y. (2022). Synthesis, characterization and bioactivity evaluation of zinc (II) and cadmium (II) complexes with some non-steroidal anti-inflammatory drug ligands. Samarra Journal of Pure and Applied Science, 4(4).

16. Robinson, R. A., & Stokes, R. H. (2002). Electrolyte solutions. Courier Corporation.

17. Ahmed, A. T., & Abdulaziz, M. S. (2021). Spectrophotometric Determination of Promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulation by Oxidative Coupling. Samarra Journal of Pure and Applied Science, 3(4), 79-90.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

p ISSN: 2663-7405
e ISSN: 2789-6838

www.sjpas.com

Spectrophotometric determination of meropenem trihydrate in pharmaceutical preparations by oxidative coupling reaction with mefenamic acid using sodium nitroprusside

Menaa AbdulSalam Al-Abbasi [1*], Eman Thiab Al Samarrai [2] and Liqaa Hussein Alwan [2]

1- Department of Applied Chemistry, College of Applied Science, University of Samarra, Iraq
2- Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Iraq

Article Information

Received: 11/08/2023
Revised: 11/09/2023
Accepted: 15/09/2023
Published: 30/08/2024

Keywords:

Spectrophotometry, Oxidative Coupling, Meropenem, Mefenamic Acid, Sodium Nitroprusside.

Corresponding Author

E-mail: mena.salam@uosamarra.edu.iq
Mobile:

Abstract

An accurate and rapid spectrophotometric method was developed for the determination of meropenem (Mer) in a basic aqueous medium at laboratory temperature, which depends on the oxidation of (Mer) with the oxidizing agent sodium nitroprusside (SNP) and conjugation of the oxidation product with mefenamic acid (MCF) and the formation of a complex with (yellow green) color. And it gave the highest absorption at the wavelength of λ_{max} 404 nm, with a linearity that ranged between 2-30 µg.ml^{-1} has a detection limit of 63.89×10^{-4}µg.ml^{-1} has a value of 19.36×10^{-3} µg.ml^{-1} and the molar absorption coefficient is 14000.32 L.mol^{-1}.CM^{-1} and the Sandall's index of 0.03125 µg.cm^{-2} with a relative standard deviation not exceeding 0.8096% and a recovery between 99.0245 -100.8375%, which indicates the success of the proposed method in drug estimation in pharmaceutical preparations.