

التقدير الطيفي للمثيل دوبا في مستحضراته الصيدلانية

باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي

مأرب اسماعيل علي \* أسراء طالب حميدي \*\*

\*قسم الكيمياء / كلية التربية/ جامعة تكريت، تكريت، العراق

\*\* قسم الهندسة الكيمياءوية/ كلية الهندسة/ جامعة تكريت، تكريت، العراق

suhaebh1@gmail.com

[israatalib@tu.edu.iq](mailto:israatalib@tu.edu.iq)

## التقدير الطيفي للمثيل دوبا في مستحضراته الصيدلانية باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي

مأرب اسماعيل علي \* أسراء طالب حميدي \*\*

\*قسم الكيمياء / كلية التربية / جامعة تكريت، تكريت، العراق

\*\* قسم الهندسة الكيميائية / كلية الهندسة / جامعة تكريت، تكريت، العراق

suhaebh1@gmail.com

israatalib@tu.edu.iq

### مستخلص

يتضمن البحث استخدام طريقة طيفية لتقدير عقار المثيل دوبا (MD) باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي مع الكاشف ميتا امينو فينول (MAP) في وسط متعادل بوجود العامل المؤكسد بربودات البوتاسيوم لتكوين ناتج برتقالي اللون ذائب في الماء ويعطي اعلى امتصاص عند الطول الموجي 495.5 nm وكانت حدود قانون بير ضمن المدى (-6.25- 112.5) مايكروغرام /مل وقيمة الامتصاصية المولارية  $3.477 \times 10^3$  لتر.مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup> ودلالة ساندل 0.0685 مايكروغرام .سم<sup>-2</sup> وقيمة معامل التقدير 0.9979 وقيمة معدل الاسترجاعية 98.95 وكان حد الكشف 0.526 مايكروغرام .مل<sup>-1</sup> والحد الكمي 1.594 مايكروغرام .مل<sup>-1</sup> وتم تطبيق الطريقة بنجاح على المستحضر الصيدلاني (حبوب) .

الكلمات المفتاحية: المثيل دوبا، ميتا امينوفينول، بيريودات البوتاسيوم، اقتران تأكسدي.

### Introduction

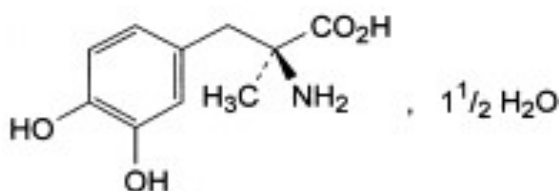
### المقدمة

يعد المثيل دوبا احد مضادات الاحماض الامينية وهو مسحوق ابيض الى ابيض مصفر عديم الرائحة معتدل الذوبان في الماء (1:200) وقليل الذوبان في الكحول غير ذائب عمليا في الايثانول وذائب بشكل حر في الحوامض المعدنية كحامض الهيدروكلوريك مع التفتك (1).

اسم المثيل دوبا:

2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methyl-(s) propanoic acid

وتكون الصيغة التركيبية له كما في الشكل الاتي:

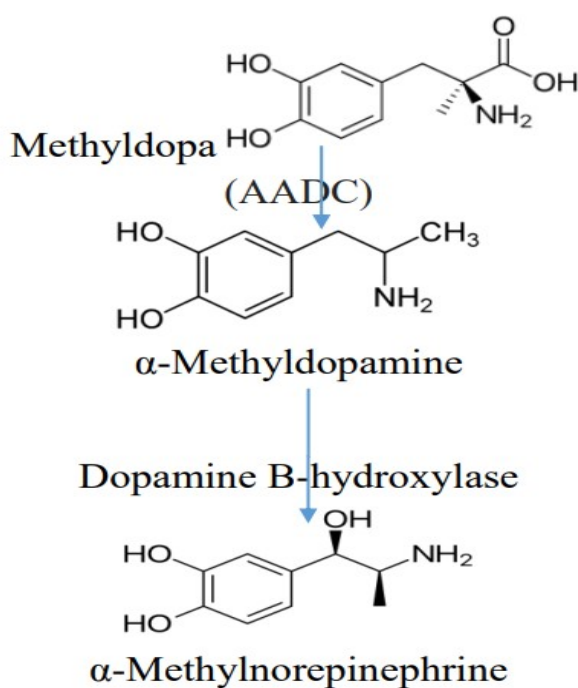


تكون الصيغة الجزيئية له  $C_{10}H_{13}NO_4, 1\frac{1}{2}H_2O$

والوزن الجزيئي 238.2 غم / مول.

وللمثيل دوبا اهمية طبية حيث يعمل  $\alpha$ -Methyldopa (L)-(α) كناهض (Agonist) ل CNS عبر او من خلال مستقلة α-

في الشكل (1)



التنشيط الحيوي للمثيل دوبا (2)

يتم نقل المثيل دوبا عبر حاجز الدم -الدماغ حيث يتم انتزاع مجموعة الكربوكسيل فيه بواسطة AADC في الدماغ الى  $\alpha$ -Mthyldopamine وبعدها يتم ادخال مجموعة الهيدروكسيل عليها بشكل فراغي نوعي الى  $1R,2S-\alpha$  Methylnorepinephrine هذا المتماثل الفراغي هو ( Selective  $\alpha$ - agonist ) ويعمل كعامل مخفض لضغط الدم يؤثر في الجهاز العصبي المركزي ويفيد في علاج فرط ضغط الدم المعتدل فضلا عن ضغط الدم الشديد اي انه يقلل ضغط الدم من خلال تقليل المقاومة الوعائية في الكلية (2) .

ولأهمية المركب قيد الدراسة طبيا تم تقديره بالعديد من الطرائق التحليلية المختلفة مثل الطرائق الطيفية (3-16) والكهربائية (17-19) وتقنية كروماتوغرافيا السائل ذات الأداء العالي (20-23) وتقنية الحقن الجرياني (24-26) .

في هذا البحث تم تقدير العقار بطريقة طيفية بسيطة وحساسة تعتمد على اكسدة العقار باستخدام بيرويدات البوتاسيوم كعامل مؤكسد ثم اقترانه مع الكاشف ميتأامينوفينول وتم تطبيقه بنجاح على مستحضراته الصيدلانية بشكل مرهم للعين .

Experimental Part  
Apparatus Used

الجزء العملي  
الأجهزة المستخدمة

استخدمت الأجهزة المبينة في الجدول (1)

جدول رقم (1) الأجهزة المستخدمة حسب المنشأ

المنشأ	اسم الجهاز	ت	الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة Reagents and Chemicals
Japan	جهاز مطيافية امتصاص الأشعة فوق البنفسجية والمرئية Shimadzu UV / VIS 160 spectrophotometer	1	
Sweden	الميزان الحساس Precisa (XR-205gm)SM-DR	2	
Memmert – German	الحمام المائي Water bath	3	
Germany	جهاز قياس الدالة الحامضية pH meter من نوع pH meter WTW 720	4	

استخدمت مواد كيميائية وكواشف تحليلية على درجة عالية من النقاوة كما في الجدول (2).

NO	Substance	chemical formula	Purity	supplying company
1	Methyl dopa	$C_{10}H_{13}NO_4$	Pure	SDI/ Iraq
2	Potassium periodate	$KIO_4$	99.0 %	BDH
3	Meta aminophenol	$C_6H_7NO$	99.0%	BDH
4	Potassium chromate	$(K_2CrO_4)$	98%	Fluka
5	Ferric potassium	$(K_4Fe(CN)_6.3H_2O)$	99%	Fluka

	cyanide			
6	Pyrocatecol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	99.9%	SDI/Iraq
7	4-Cloroanline	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> CIN	99%	Fluka
8	4-dimethyl amino banzaldehyde	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	98.9%	Fluka
9	Hydrochloric acid	HCl	37%	BDH
10	Soduim hydroxide	NaOH	98.8%	BDH
11	N-bromosuccinimide	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> BrNO <sub>2</sub>	98%	Fluka
12	Ethanol	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	99%	BDH
13	Methanol	CH <sub>3</sub> OH	99%	BDH
14	Acetone	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	99%	BDH
15	Diethyl ether	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O	98%	BDH

الجدول

## (2) الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة

تحضير المحاليل :

1- محلول المثيل دوبا القياسي 1000 مايكروغرام/ مل ( $10^{-3} \times 3.477$  مولاري)

حضر هذا المحلول بإذابة 0.1000 غرام من مسحوق المثيل دوبا النقي في كمية من الماء المقطر ثم أكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل وحضرت المحاليل الاقل تركيز بالتخفيف.

2- محلول كاشف ميتا امينو فينول (0.01 مولاري)

حضر بإذابة 0.109 غرام من الكاشف في كمية قليلة من الماء المقطر ثم أكمل الحجم الى حد العلامة في قنينة حجمية سعة 100 مل .

3- محلول العامل المؤكسد بريودات البوتاسيوم (0.01 مولاري)

حضر بإذابة 000.23 غرام من العامل المؤكسد في كمية من الماء المقطر واكمل الحجم بالمذيب نفسه في قنينة سعة 100 مل.

4- محلول هيدروكسيد الصوديوم بتركيز تقريبي ( 1.00 مولاري)

حضر بإذابة 4.00 غرام من القاعدة في كمية من الماء المقطر وأكمل الحجم بالمذيب نفسه في قنينة حجمية سعة 100 مل.

## 5- محلول حامض الهيدروكلوريك بتركيز تقريبي ( 1.00 مولاري)

حضر هذا المحلول بتخفيف 8.5 مل من HCl المركز ذو تركيز 11.8 مولاري بالماء المقطر، وأكمل الحجم إلى 100 مل، باستخدام قنينة حجمية سعة 100 مل ومنه حضرت المحاليل المخففة.

## 6- محاليل المستحضرات الصيدلانية 250 مايكروغرام / مل.

حضر هذا المستحضر من (الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية - سامراء-العراق) حيث يحتوي كل قرص على 250 ملغرام من المثلل دوبا ما يكفي 0.025 غرام ويحضر هذا المحلول من طحن 10 حبات ثم تسحق الاقراص بشكل جيد معدل وزن الحبة الواحدة (0.34 غرام) وأخذ منه وزن (0.13808 غرام) ما يعادل 0.1 غرام من المثلل دوبا واذيب بالماء المقطر الدافئ بنفس الطريقة التي اذيب فيها المحلول القياسي وغسل الراسب ثم يرشح المحلول بورق الترشيح ويكمل الحجم للحصول في قنينة حجمية سعة 100 مل ثم أخذ 25 مل من هذا المحلول ووضعه في قنينة حجمية سعة 100 مل واكمل الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر للحصول على محلول ذي تركيز 250 مايكروغرام / مل .

## Preliminary Investigations

## الاختبارات الأولية

لوحظ أنه عند مزج محلول المثلل دوبا مع محلول الميتامينوفينول بوجود بيرويدات البوتاسيوم في وسط متعادل مع الرج قليلاً يتكون مركب ذائب ذو لون برتقالي ، وأظهر أقصى امتصاص عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر في حين لم يظهر المحلول الصوري اي امتصاص عند الطول الموجي أعلاه ، لذا تم دراسة الظروف المثلى لتفاعل الاقتران التأكسدي للحصول على أفضل نتائج ممكنة لأجل تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير المثلل دوبا.



صورة (1) تكون الناتج الملون لعقار المثلل دوبا

ضبط الظروف التجريبية

## Optimization of the Experimental Conditions

تم إجراء التجارب اللاحقة باستخدام 1.0 مل من محلول العامل المؤكسد و 1.0 مل من محلول الكاشف المستخدم و 2 مل من محلول المثيل دوبا ذو تركيز 250 مايكروغرام/مل.

### Effect of the Oxidizing Agent

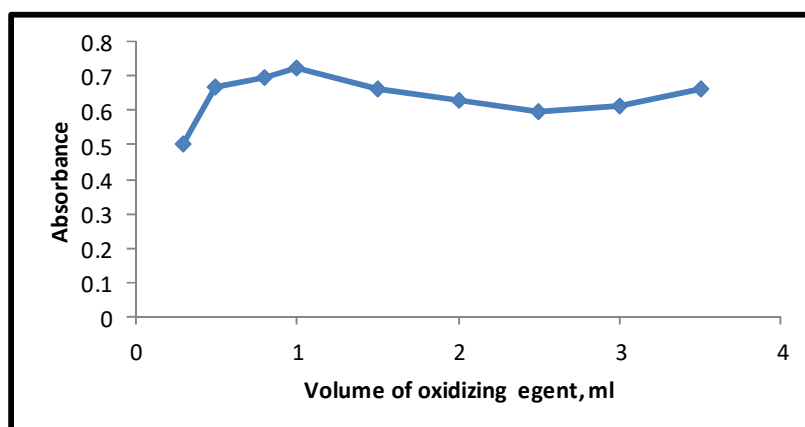
### تأثير العامل المؤكسد

أجريت تجارب عديدة لإيجاد أفضل عامل مؤكسد لتكوين الناتج الملون ، إذ استخدمت محاليل عوامل مؤكسدة عديدة ومنها : بيريدوات البوتاسيوم ( $KIO_4$ ) وكرومات البوتاسيوم ( $K_2CrO_4$ ) وسيانيد البوتاسيوم الحديدي ( $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ ) بتركيز 0.01 مولاري، لكل منها وأظهرت الدراسة أن العامل المؤكسد الذي يعطي أفضل النتائج هو بيريدوات البوتاسيوم ( $KIO_4$ ) والذي يستخدم في التجارب اللاحقة.

### Effect of the Volume of Oxidizing Agent

### تأثير حجم العامل المؤكسد

تم إجراء هذه الدراسة لاختيار أفضل حجم من محلول العامل المؤكسد ذي التركيز 0.01 مولاري ، إذ استخدمت حجوم مختلفة (0.3-3.5) ووجد إن الحجم 1.0 مللتر من المحلول أعلاه هو الحجم الأفضل والذي استخدم في التجارب اللاحقة الشكل ( 1 ).



الشكل (1): تأثير حجم العامل المؤكسد على امتصاص الناتج الملون

### Select of the Coupling Reagent

### تأثير كاشف الاقتران

أجريت تجارب عديدة لإيجاد أفضل كاشف اقتران لتكوين الناتج الملون ، إذ استخدمت محاليل كواشف اقتران عديدة كما موضحة في الجدول (3).

جدول رقم (3) اختيار افضل كاشف اقتران

Reagent	Absorbance

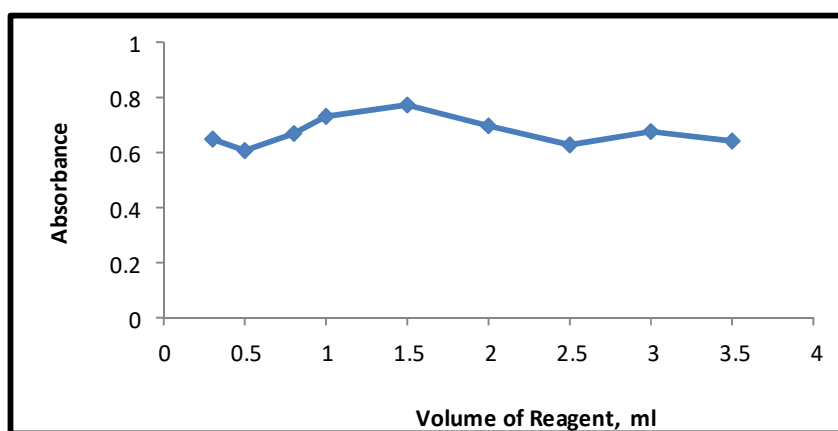
Meta aminophenol	0.7297
Pyrocatechol	0.4251
4-Cloro anline	0.5231
4-dimethyl amino banzlddehyde	0.5311

وأظهرت الدراسة أن الكاشف الذي يعطي أفضل النتائج هو الميتا أمينو فينول والذي يستخدم في التجارب اللاحقة.

### تأثير كمية كاشف الاقتران

#### Effect of the Amount of Coupling Reagent

لقد أجريت دراسة لتثبيت الكمية المثلى من محلول كاشف الميتا أمينو فينول والتي تعطي أقصى امتصاص للنتائج الملون ، إذ تمت إضافة حجوم متزايدة (30.-53) مللتر من محلول الكاشف بتركيز 0.01 مولاري و 1 مللتر من محلول بيرويدات البوتاسيوم بتركيز 0.01 مولاري و 2 مل من العقار. تشير النتائج إلى أن 1.5 مللتر من التركيز المستخدم هو الحجم الأمثل للكاشف إذ استخدم هذا الحجم في التجارب اللاحقة والنتائج موضحة في الشكل (2).



شكل (2) تأثير حجم الكاشف على امتصاص الناتج الملون

#### Effecte of pH

#### تأثير الدالة الحامضية

أجريت دراسة أولية لبيان تأثير الوسط الحامضي من خلال متابعة امتصاص الناتج الملون عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر بإضافة أحجام مختلفة (0.5 - 2.5 مل) من محلول حامض الهيدروكلوريك بتركيز 1 مولاري، إلى قنان حجمية سعة 10 مل، تحتوي 2 مل من محلول الميثيل دوبا بتركيز 250 مايكروغرام / مل ، 1 مل من محلول العامل المؤكسد بتركيز 0.01 مولاري ، 1.5 مل من محلول الكاشف ميتا أمينو فينول بتركيز 0.01



مولاري، وتركت المحاليل لمدة 5 دقائق ثم خُففت المحاليل بالماء المقطر إلى حد العلامة، ووجد إن إضافة الحامض أدى إلى نقصان الامتصاص لذلك تم استبعاده في التجارب اللاحقة وحسب ما موضح في الجدول (4) .

جدول (4) تأثير الوسط الحامضي على امتصاص الناتج الملون المتكون

ml of 1.0 M HCl	Absorbance
0.0	0.7952
0.3	0.5832
0.5	0.4490
0.8	0.3439
1	0.3366
1.5	0.3170
2	0.3214
2.5	0.3352
3	0.3422

#### تأثير الوسط القاعدي

أجريت دراسة أولية باستخدام الظروف المثلى لبيان تأثير الوسط القاعدي من خلال متابعة امتصاص الناتج الملون عند الطول 495.5 نانوميتر باستعمال محلول هيدروكسيد الصوديوم (1مولاري) ووجد إن 0.3-3. ملليتر من محلول القاعدة يقلل الامتصاص لذا تم استبعاد إضافة القاعدة في التجارب اللاحقة وحسب ما موضح في الجدول (5)

جدول (5) تأثير الوسط القاعدي على امتصاص الناتج الملون المتكون

ml of 1.0 M NaOH	Absorbance
0.0	0.7952
0.3	0.3973
0.5	0.3107
0.8	0.2795
1	0.2537
1.5	0.2482
2	0.2380
2.5	0.2525
3	0.2056

#### Effect of oxidizing agent

#### تأثير زمن الاكسدة

تمت دراسة الزمن اللازم لأكسدة المثيل دوبا بواسطة بيرويدات البوتاسيوم بأخذ سلسلة من القناني الحجمية سعة 10 مل، تحتوي على 2 مل من محلول المثيل دوبا بتركيز 250 مايكروغرام/ مل واضيف إليها 1

مل من محلول بيرويدات البوتاسيوم بتركيز 0.01 مولاري، وتركت المحاليل فترات زمنية مختلفة، ثم أُضيف 1.5 مل من محلول الكاشف البايروكاتيكول بتركيز 0.1 مولاري، بعدها تم التخفيف بالماء المقطر إلى 10 مل، وتم قياس الامتصاص للمحاليل عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر مقابل محاليلها الصورية والنتائج مبينة في الجدول (6).

جدول (6) تأثير زمن الأكسدة

Time minutes	5	10	15	20	25	30	40	50	55
Absorbance	0.795	0.737	0.637	0.574	0.453	0.431	0.421	0.443	0.432

يلاحظ من الجدول (6)، أن 5 - 10 دقيقة كافية لإتمام عملية الأكسدة وتم اعتماد 5 دقائق في التجارب

اللاحقة.

تأثير درجة الحرارة على امتصاص الناتج الملون المتكون

#### Effect of Temperature on the Absorbance of the Colored Product

تم دراسة تأثير درجات الحرارة (5 - 60 °م) على امتصاص الناتج الملون وباستخدام الظروف المثالية التي تم الحصول عليها من التجارب السابقة. والنتائج مبينة في الجدول (7) .

جدول (7) تأثير درجة الحرارة في امتصاص الناتج الملون المتكون.

Temperature, °C	Absorbance
5	0.5101
10	0.5346
15	0.7392
20	0.7953
25	0.7898
30	0.7942
35	0.6866
40	0.6894
45	0.6961
50	0.6739
60	0.6143

تم دراسة تأثير الزمن لإيجاد الزمن اللازم لوصول الناتج الملون إلى حالة الاستقرار واكتمال تكوينه عند الظروف المثلى للتفاعل (1 مل من محلول العامل المؤكسد و2 مل من محلول العقار و 1.5 مل من محلول الكاشف المستخدم) ولوحظ تحت هذه الظروف تكون الناتج الملون إذ إن الامتصاص يزداد مع مرور الزمن ويستقر اللون بعد فترة 5 دقائق على الأقل ويبقى مستقرا وحسب ما موضح في الجدول (8).

الجدول (8) استقراره الناتج المتكون

Time (min)	Absorbance
0.0	0.793
5	0.795
10	0.779
15	0.783
20	0.795
25	0.716
30	0.732
35	0.732
40	0.732
50	0.732
60	0.732
70	0.793

يتبين من النتائج في الجدول (8) ثبوت استقراره الناتج الملون بعد 5 دقائق ولمدة 70 دقيقة على الأقل وهي مدة كافية لإجراء القياسات.

### Order of Additions

### تسلسل الإضافات

إن لتسلسل إضافة المحاليل المستخدمة أحيانا تأثيراً كبيراً على شدة لون الناتج الملون لذلك تم إجراء عدد من التجارب وبتسلسل إضافات مختلفة، علماً إن جميع حجوم وتراكيز المواد المستخدمة كانت نفسها في الحالات كافة.

ولوحظ من النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول ( 9 ) أن الترتيب الأول يعطي أعلى امتصاص لذلك تم استخدامه في التجارب اللاحقة .

الجدول (9) تسلسل الإضافة

No.	Order of addition	Absorbance
I	D+O+R	0.7957
II	D+R+O	0.5793
III	O+R+D	0.4152
IV	R+O+D	0.3221

Methyl dopa ( D), Potassium priodate ( O), Meta aminophenol (R)

تأثير نوع المذيب

بعد إضافة جميع مكونات التفاعل حسب القيم المثلى في التجارب السابقة، تم استخدام مذيبات مختلفة لإكمال الحجم إلى حد العلامة في قنارٍ حجمه سعة 10 مل، والنتائج كما مبينة في الجدول (10) .

الجدول ( 10 ) تأثير نوع المذيب

Solvent	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	Absorbance
Water	495.5	0.7952
Ethanol	476	0.460
Diethyl ether	-----	تعكر
Acetone	450	0.400
Methanol	500	0.632

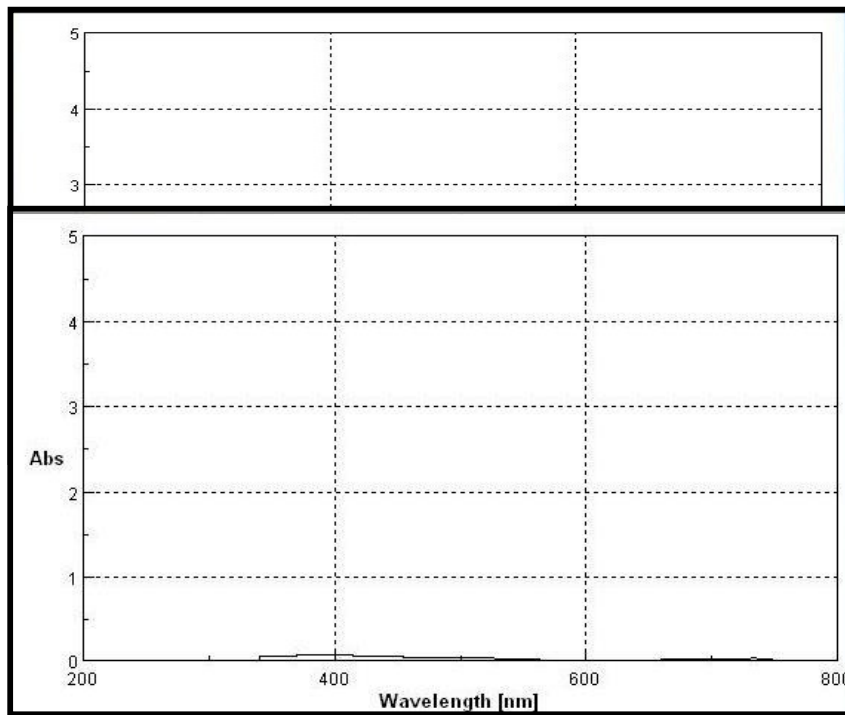
توضح النتائج في الجدول (10) إن استخدام الماء كمذيب يعطي أعلى امتصاص للمحلول الناتج مقارنة بالمذيبات المستخدمة لذلك تم الاستمرار لاختياره مذيباً في التجارب اللاحقة .

## Final Absorption Spectrum

## طيف الامتصاص النهائي

قبل تحضير منحنى المعايرة تم التأكد من الطول الموجي لأعلى امتصاص تحت ظروف العمل الفضلى للنتائج الملون المتكون من تفاعل الاقتران التأكسدي بين المثل دوبا وكاشف ميتا امينو فينول ، إذ قيس امتصاص الناتج المتكون ضد المحلول الصوري في مدى الطول الموجي بين 400- 800 نانوميتر ، وتبين من النتائج التي تم الحصول عليها شكل (3) أن الطول الموجي لأعلى امتصاص هو 495.5 نانوميتر في حين أن المحلول الصوري لم يظهر أي امتصاص عند الطول الموجي المذكور ، شكل(4).

مقابل



شكل (3): طيف

الامتصاص للنتائج المتكون

البلاستيك

شكل (4): طيف الامتصاص لمحلول البلاستيك مقابل الماء المقطر

طريقة العمل وإعداد منحنى المعايرة

## Procedure and Construction of Calibration Curve

بعد تثبيت الظروف المثلى لتقدير المثل دوبا تم تحضير المنحنى القياسي وكما يأتي :-

أخذت سلسلة من قناني حجمية سعة 10 مل ، وأضيفت إليها حجوم متزايدة (0.25-4.5 مل) من محلول المثل دوبا ذي تركيز أولي 250 مايكروغرام/مل ( أي بتركيز نهائي 5-25 مايكروغرام/مل) و 1 مل من محلول بربودات البوتاسيوم بتركيز 0.01 مولاري وتركت النماذج لمدة 10 دقائق لإكمال الأكسدة ثم أضيف 1.5 مل من محلول الكاشف ميتا أمينوفينول بتركيز 0.01 مولاري ، وأكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر وتركت النماذج لمدة 5

دقائق لاكتمال اللون وقياس الامتصاص مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 495.5 نانومتر يمثل الشكل (5) المنحني القياسي الذي يتبع قانون بير لمدى من التراكيز بين 6.25 - 112.5 مايكروغرام/مل من المثل دوبا، وبلغت الامتصاصية المولارية للطريقة  $3.5259 \times 10^{-3}$  لتر.مول<sup>-1</sup>.سم<sup>-1</sup> ، ودلالة ساندل 0.080 مايكروغرام.سم<sup>-2</sup> وقيمة معامل الارتباط 0.9979 وهذا يدل على المواصفات الخطية الجيدة للمنحني القياسي. وتم حساب الامتصاصية المولارية من القانون:

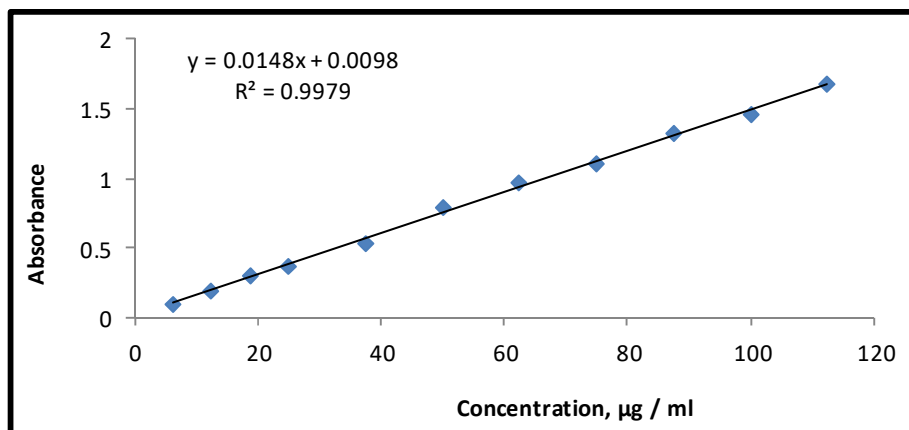
$$a \times 1000$$

$$\varepsilon = x M$$

ودلالة ساندل من القانون

$$S = M / \varepsilon$$

حيث إن  $\varepsilon$  = الامتصاصية المولارية ( لتر. مول<sup>-1</sup> . سم<sup>-1</sup> ) ،  $a$  = ميل المنحني ( ملتر. مكغم<sup>-1</sup> . سم<sup>-1</sup> ) ،  $M$  = الوزن الجزيئي الغرامي للمادة المراد تقديرها ( غم. مول<sup>-1</sup> ) ،  $S$  = دلالة ساندل ( مكغم . سم<sup>-2</sup> ).



الشكل (5): منحني المعايرة

توافق الطريقة المقترحة ودقتها<sup>(27)</sup>

### Precision and Accuracy of the Proposed Method

استخدمت الظروف المثالية في طريقة العمل لاختبار دقة الطريقة وتوافقيتها. إذ تمَّ أخذ معدل ست قراءات لتركيزين مختلفين لمحلول المثل دوبا ضمن حدود قانون بير، وتمَّ حساب الخطأ النسبي والاسترجاعية والانحراف القياسي والانحراف القياسي النسبي والنتائج مدونة في الجدول. ولخصت النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول (11) وهي تبين بوضوح إن الطريقة المقترحة ذات توافقية عالية ودقة جيدة كما مبين في القوانين التالية

$$RE \% = O - T / T \times 100$$

RE = الخطأ النسبي

O = القيمة العملية

T = القيمة الحقيقية

وتحسب قيمة الاسترجاعية (Recovery) من القانون الاتي

$$\text{Recovery \%} = \text{RE \%} + 100$$

Conc., MD µg/ ml	RE(%)	Recovery (%)	Average recovery*, %	RSD(%)
12.5	-1.642	98.3	98.95	0.766
18.75	0.399	99.6		0.246

جدول (11) الدقة والتوافقية

#### حساب حدّ الكشف LOD وحد الكمية LOQ

تمّ حساب قيمة حد الكشف وقيمة حد الكمية للطريقة وذلك بقياس الامتصاص لأدنى تركيز مأخوذ من منحنى المعايرة - ولعشر مرات عند الطول الموجي 599.5 نانوميتر وعند الظروف نفسها والنتائج مبينة في الجدول (12) .  
ويمكن التعبير عن حد الكشف وحد الكمية بالعلاقتين التاليتين<sup>(28)</sup>:

$$\text{LOD} = \frac{3.3 S}{b}$$

$$\text{LOQ} = \frac{10 S}{b}$$

إذ أن

LOD : حد الكشف لأدنى تركيز للمثيل دوبا من منحنى المعايرة

LOD: الحد الكمي

S : الانحراف القياسي

b: ميل المنحنى القياسي

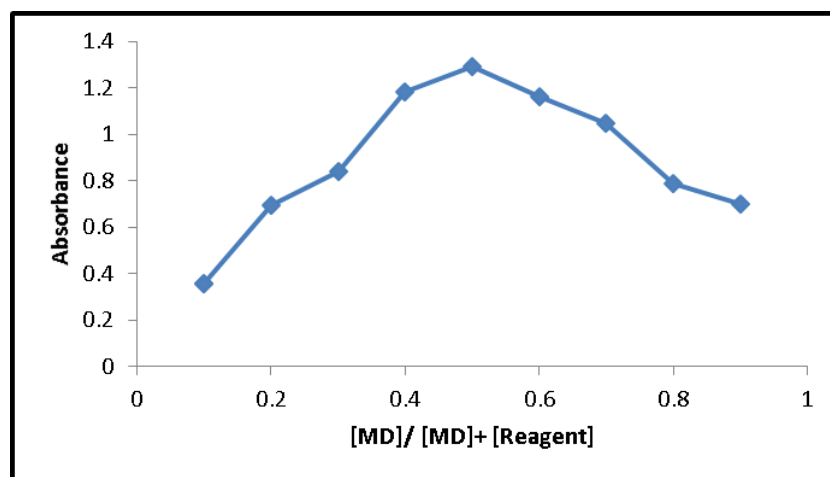
جدول(12) حد الكشف

Concentration of Mehyldopa	b	S	LOD	LOQ
6.25	0.0145	0.002312	0.526	1.594

طبيعة الناتج المتكون<sup>(29)</sup>

استخدمت طريقة التغيرات المستمرة (Continuous variations , Job's method) لمعرفة نسبة تفاعل مع الكاشف ميتاأمينوفينول وتعتمد هذه الطريقة على التغيير الحاصل في الامتصاص للمحاليل التي تحتوي على نسب مختلفة من المثل دوبا والكاشف ، وتمت دراسة هذه التغيرات باتباع طريقة العمل الموضحة في أدناه :

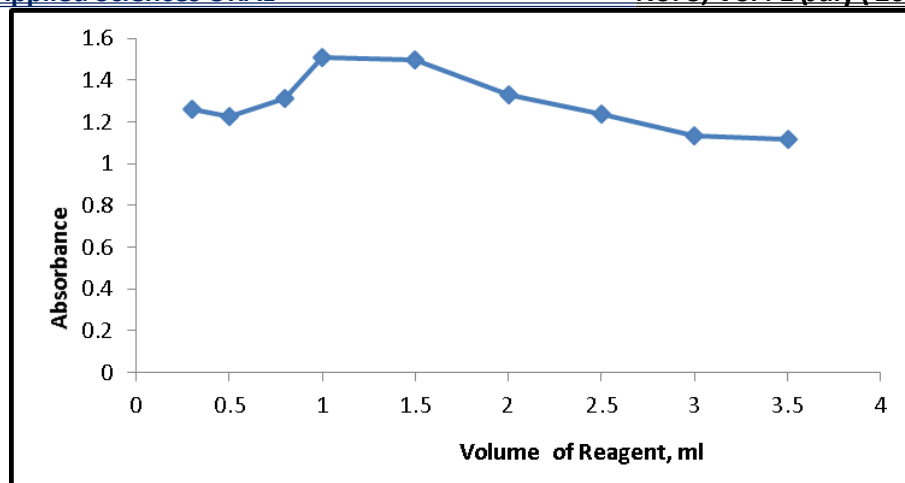
تم تحضير عدد من المحاليل تحتوي على احجام مختلفة من المثل دوبا (1- 9 مللتر) ومن الكاشف ( 1-9 مللتر) وبتركيز 250 مايكروغرام / مل (مولاري) لكل منهما في حجم نهائي 10 مللتر ، ثم أُضيف 1 من العامل المؤكسد بيرويدات البوتاسيوم بتركيز (0.01 مولاري) وتم التخفيف بالماء المقطر الى حد العلامة وتم قياس امتصاص الناتج المتكون مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر . والشكل (6) يبين أن نسبة تفاعل المثل دوبا مع الكاشف هي نسبة 1:1



الشكل (6) طريقة جوب

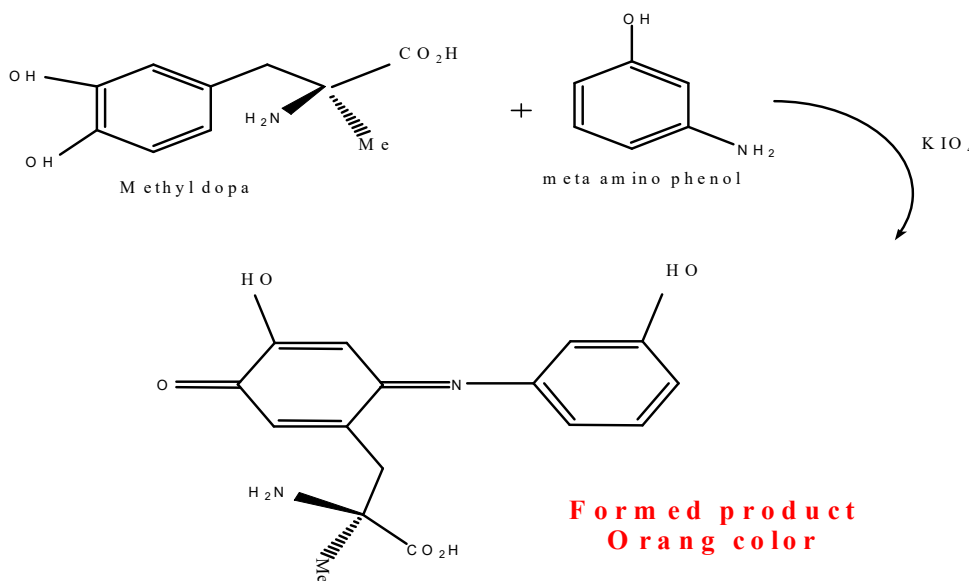
ولغرض التأكد من هذه النسبة طبقت طريقة النسبة المولية (mole-ratio) إذ تم تحضير سلسلة من القناني الحجمية سعة 10مل وتمت اضافة 1مل محلول المثل دوبا بتركيز 250 مايكروغرام / مل و 1 مل من العامل المؤكسد ، ثم أُضيفت أحجام مختلفة (0.3-3.5 مل) من الكاشف ميتا امينو فينول وبتركيز المثل دوبا نفسه ، وبعد الانتهاء من الإضافات أكمل الحجم إلى حدّ العلامة بالماء المقطر وتم قياس الامتصاص لكل نموذج مقابل محلوله الصوري والشكل (7) يؤكد أن نسبة التفاعل هي 1:1 .





الشكل (7) طريقة النسبة المولية

وعليه تكون المعادلة المقترحة لتفاعل الاقتران للمثيل دوبا (MD) مع كاشف الميتا امينوفينول هي كما ياتي:



تأثير المتداخلات

من أجل التأكد

من

انتقائية الطريقة بهدف الفائدة من إمكانية تطبيقها على المستحضرات الصيدلانية تمت دراسة تأثير تداخل بعض المضافات المستخدمة في صناعة المستحضرات الصيدلانية على امتصاص الناتج المتكون وذلك بإضافة أحجام مختلفة من كل من هذه المتداخلات 1.0, 2.0, 3.0 مل بتركيز 1000 مايكروغرام. مل<sup>-1</sup> إلى سلسلة من القناني الحجمية سعة 10 مل تحتوي على 2 مل من محلول المثيل دوبا و 1 مل من محلول بريدوات البوتاسيوم بتركيز 0.01 مولاري وتركت النماذج لمدة 10 دقائق لإكمال الاكسدة ثم اضيف 1 مل من محلول الكاشف ميتاامينو فينول بتركيز 0.01 مولاري ، وأكمل الحجم إلى حد العلامة بالماء المقطر وتركت النماذج لمدة 5 دقائق لاكمال اللون وقيس الامتصاص مقابل محاليلها الصورية عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر وبحساب الاسترجاعية لكل إضافة وجد أنه لا يوجد تأثير

للمتداخلات المستخدمة على الامتصاص مما يجعل إمكانية تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية والنتائج مبينة في الجدول (13).

الجدول (13) تأثير المتداخلات في الامتصاص

Foreign Compound	Recovery (%) of 250 µg Mthyl dopa / µg and Foreign Compound Added		
	100	200	300
Mannose	100.77	99.67	100.5
Glucose	100.3	100.7	100.8
Sucrose	99.52	100.7	99.77
Maltose	99.15	101.6	100.8

مقارنة الطريقة مع الطرائق الأخرى

تمت مقارنة الطريقة المقترحة لتقدير المثل دوبا مع طرائق طيفية أخرى والجدول رقم (14) يوضح ذلك

جدول رقم (14) المقارنة مع طرائق أخرى

Analytical Parameter	Literature <sup>(5)</sup> Method	Present Method
Reagent	N,N-dimethyl paraphenylenediamine dihydrochloride	Meta Amino phenol
Beers law range µg.ml <sup>-1</sup>	2.0 -24	5 – 25
Solvent	Water	Water
Molar absorptivity (l.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	1.0624 × 10 <sup>4</sup>	3.4777 × 10 <sup>3</sup>
λ <sub>max</sub> (nm)	556	495.5
Average recovery(%)	100.17	98.95
RSD(%)	1.340-1.793%	0.766 – 0.246
Temperature	RT	30 – 15
LOD	0.2060	0.526
LOQ	.....	1.594
Colour of the dye	violet	Orange
Sandel Index µg.cm <sup>-2</sup>	0.0224	0.0685

Pharmaceutical Preparation	Tablet	Tablet
----------------------------	--------	--------

تبين من النتائج الموضحة في الجدول أعلاه أنّ الطريقة المقترحة لا تقل جودة عن مثيلاتها من الطرائق الطيفية المستخدمة في تقدير المثل دوبا ، وأنها طريقة ذات حساسية واستقراره جيدة للنتائج المتكون ولا تحتاج إلى استعمال مذيبات عضوية قد تكون مكلفة وغير متوفرة ولا تحتاج إلى عملية استخلاص وأمكن تطبيقها في تقدير المثل دوبا في مستحضراته الصيدلانية (حبوب) فعليه تعد الطريقة ذات مصداقية ودقة عالية .

### الجزء التطبيقي

تم تطبيق الطريقة على المستحضر الصيدلاني وهي حبوب من المثل دوبا 250 ملغرام في هذه الطريقة تم تحضير ثلاث تراكيز مختلفة هي (37.5 و 50 و 62.5) مايكروغرام /مل من محلول المستحضر الصيدلاني ذو تركيز 250 مايكروغرام /مل وعملت المحاليل بنفس الخطوات المتبعة عند تحضير منحنى المعايرة وتم قياس الامتصاص لها عند الطول الموجي 495.5 نانومتر مقابل المحلول الصوري ومن ثم تم قياس معدل ثلاث قراءات لكل تركيز وتم حساب الاسترجاعية كما مبين في الجدول (15).

### جدول (15): نتائج تقدير المثل دوبا في محلول حبوب بالطريقة المباشرة

Pharmaceutical Preparation	Methyl dopa Present µg/ ml	RSD* %	RE* %	Recovery %	Average Recovery
Tablet	37.5	1.09	-1.67	98.9	99.63
	50	1.31	0.21	99.3	
	62.5	2.16	0.69	100.7	

### الاستنتاج

تمّ تقدير طريقة طيفية بسيطة وسريعة وغير مكلفة لتقدير المثل دوبا، تستند الطريقة على تفاعل الاقتران التأكسدي حيث يقترن المثل دوبا مع الكاشف ميتا امينو فينول بوجود بريدوات البوتاسيوم كعامل مؤكسد في وسط متعادل وتكون ناتج برتقالي اللون عند تمام الإضافات والذي يعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 495.5 نانوميتر وكان الناتج مستقرا. والطريقة لا تحتاج إلى استخدام مذيبات عضوية أو إلى عملية استخلاص. وهذه الطريقة

تتبع قانون بير-لامبرت ضمن المدى  $10^{-3}$  لتر.مول<sup>-1</sup>. سم<sup>-1</sup> ودلالة ساندل 0.080 مايكروغرام .سم<sup>-2</sup> وقيمة معامل التقدير 0.9979 وقيمة معدل الاسترجاعية 98.95 وكان حد الكشف 0.526 والحد الكمي 1.594 مايكروغرام .مل<sup>-1</sup> وتم تطبيق الطريقة بنجاح على المستحضر الصيدلاني (حبوب) .

## References

## المصادر

- 1- Szasz,G ,Barany,Z.B. " Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents" 1st Ed CRC PRESS, Boston. pp160 (1991) .
- 2- Lemke,T.L ,Williams,D.A. " Foye's Principles of Medicinal Chemistry" ,(2008), 6th Ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelia. pp 404 (2008).
- 3-Allah, N.M.G., Ahmed,A.M.K. ,Tapabashi,N.O. " Spectrophotometric Determination of Methyldopa in Pure and Pharmaceutical Preparations by the Oxidative Coupling Reaction with 1, 5-Diaminonaphthalene in the Presence of Ammonium Ceric (IV) Nitrate" Kirkuk University Journal-Scientific Studies . 17(4),42-49,( 2022).
- 4- Shakkorm,S.J. , Mohammedm,N. ,Shakor,S.R." Spectrophotometric Method for Determination of Methyldopa in Bure and Pharmaceutical Formulation Based on Oxidative Coupling Reaction" Chemical Methodologies .6(11),851-860,(2022).
- 5- Humeidy, I.T, Salman, S.A., hashim, K.K. "Spectrophotometric Determination of Methyldopa With 2,6-Diaminopyridine Reagent Using Oxidative Coupling Reaction" J. Eng. Sci. Technol. 15 (3), 1824–1839, (2020).
- 6-Afkhani,A., Nematollahi,D., Khatami,H. " Kinetic-spectrophotometric determination of L-dopa, methyldopa, dopamine and adrenaline" Asian Journal of Chemistry. 14(1),333-338,(2002).
- 7- Al-Ghabshaa,T.S., Al-Enizzi,M.S., Al-Abdalya,Z. "Sensitive spectrophotometric method for determination of catecholamines in pure and pharmaceutical formulations" J.Edu. Sci .19(3), 1-12, (2007).
- 8 - Gotardo,M.A., Lima,L.S. ,Sequinel,R. , Rufino,J.L. , Pezza,L. ,Pezza,H.R. "A simple spectrophotometric method for the determination ofmethyldopa usingp-chloranil in the presence of hydrogen peroxide" Ecl. Quim.,33(3),7-12, (2008).
- 9-Gadkariem,E.A., Ibrahim,K.E., Kamil,N.A. ,Haga,M.E.M. ,El-Obeid,H.A. "Anew spectrophotometric method for the determination of methyldopa" Saudi Pharm J.,17(4), 289–293,(2009).

10- AL-Da'amy, M.A., AL-Moswi, R.F. "Spectrophotometric determination of methyl dopa in pharmaceutical preparation via oxidative coupling organic Reaction" *Chemistry and Materials Research*, 3(5), 31-37, (2013).

11- AL-Da'amy, M.A., AL-Moswi, R.F. "A sensitive colorimetric method for the determination of methyl dopa in pharmaceutical preparation via oxidative coupling organic reaction with thiamine hydrochloride in the presence of potassium periodate" (*karbala journal of pharmaceutical sciences*, 6(4), 69-77, (2013).

12- Ribeiro and, P.R.S., Duarte, R.M. "Development and validation of a simple spectrophotometric method for the determination of methyl dopa in both bulk and marketed dosage formulations" *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(3), 573-582, (2014).

13- Kaushik, R.D., Yadav, R., Sushma, Kashni, M. "Development and validation of kinetic-spectrophotometric method for determination of methyl dopa in aqueous formulations and tablets; *Der PharmaChemica*. 6(4), 102-108, (2014).

14- AL-Da'amy, M.A., AL-Moswi, R.E. "Spectrophotometric determination of methyl dopa in pharmaceutical preparation via oxidative coupling organic reaction with paraphenylenediamine in the presence of potassium periodate" *Handbook on the Emerging Trends in Scientific Research*. 130-137, (2014)

15- Gadkariem, E.A., Ibrahim, K.E., Kamil, N.A., Haga, M.E.M., El-Obeid, H.A. "A new spectrophotometric method for the determination of methyl dopa" *Saudi Pharm J*. 10(2), 66 - 78, (2015).

16- Humeidy, I.T. "Spectrophotometric determination of Methyl dopa by oxidative coupling reaction using N,N-dimethyl paraphenylene diamine dihydrochloride in presence of potassium ferricyanide(III)" *TIKRIT JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES(TJOPS)*, 47, 6043-6049, (2021).

17- Beitollahi, H., Tajik, S., Asadi, M.H., Biparva, P. "Application of a modified graphene nanosheet paste electrode for voltammetric determination of methyl dopa in urine and pharmaceutical formulation". *Journal of Analytical Science and Technology*. 5(29), 2-9, (2014).

18- Garcia, F. L., Peixoto, C. E., Kussmaul, E., Vieira, D., Sanz, G., Luque, R., Somerset, V., Souza, E. D. "Nanostructured tio2 carbon paste based sensor for determination of methyl dopa". *Pharmaceuticals*. 11(4), 99-109, (2018).

19- Fazakerley, G.V., Linder, P.W., Torrington, R.G., Wright, M.W. "Potentiometric and spectrophotometric studies of the copper (II) complexes of methyl dopa, methyl tyrosine, and catechol in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 12(9), 1872-1880, (1979).

20-Zheng, J.Q., Jin, J.Z,Chen, L.P., Li, HL. " HPLC determination of content of methyl dopa and its related substances". Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis . 30(8), 1440-1444,(2010).

21- Sahithi, M.L., Perumal, V., Sekhar, C.K, Babu, P.V. " Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of methyl dopa and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage form" . Journal of Advanced Pharmacy Education and Research. 3(4) ,464-470,(2013).

22- Zecevic,M. ,Zivanovic,L. ,Agatonovic-Kustrin,S. ,Minic,D. "The use of a response surface methodology on HPLC analysis of methyl dopa, amiloride and hydrochlorothiazide in tablets"J.Pharm. Biomed. Anal.NCBI.24(5-6),1019-1025,(2001).

23-ZHENG,J,qi, J.I.N.Ju-zhen, C.H.E.N. Liang-pin and L.I.Hui-lin "HPLC determination of content of methyl dopa and its related substances"Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis. 30(8), 1440-1444, (2010).

24- Al-Abachi,M.Q. ,Sinan,R. ,Haddi,H. "Spectrophotometric determination of methyl dopa and dopamine hydrochloride in pharmaceutical preparations using flow injection analysis;National Journal of Chemistry. 36, 597-604,(2009).

25- Shpigun,L.Q. ,Ryabenko,V.S."Flow-injection method of spectrophotometric determination of catecholamines in pharmaceutical formulations"Theoretical Foundations of Chemical Engineering.46(4),419-423,(2012).

26-Turkey,N. ,Mezaal,E.N." Continuous Flow Injection Analysis, Turbidmetric and Photometric Determination of Methyl dopa Using a New Long Distance Chasing Photometer (NAG-ADF-300-2)" Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology. 14(4),1836-1841,(2020).

27- Humeidy, I.T. " Spectrophotometric method for Determination of sulfamerazine Using 2,4-dinitrophenylhydrazine Reagent " Journal of physics Conference Serie1294,1-9, (2019).

28-Humeidy, I.T. " Spectrophotometric determination of cefotaxime sodium in pharmaceutical formulations" Materials Today: Proceedings, 47 , 6043–6049, (2021).

29- Humeidy, I.T. " A simple and Sensitive Spectrophotometric Method for the Determination of Trace Amounts of Sulfadiazine in Pharmaceutical Drugs Sample " DIYALA JOURNAL FOR PURE SCIENCE , 14(2), 31–44, (2018).