

Developing a New Spectrophotometric Method for Analyzing Valsartan by Forming a Colored Complex with the Organic Reagent AAN and Studying its Pharmaceutical Applications

Dr. Mohammad Haroun*

Dr. Malek Okda**

Mohammad Obeid***

(Received 16 / 4 / 2024. Accepted 26 / 8 /2024)

□ ABSTRACT □

This research reviews the solubility test of the pharmaceutical valsartan .where the solubility test aims to measure the ability of the drug to dissolve in various liquids, and gives an idea of the availability of the drug and the speed of its absorption in the body.a new spectrophotometric method has been developed to determine the concentration of valsartan released from tablets. It was also complexed with the organic reagent, 3,2,7-trihydroxy-4-(bis)azonaphthalene sulfonic acid (AAN), and the reagent was prepared in the laboratory in three main steps. The steps included preparing the diazonium salt from the aromatic amine, then preparing a solution of 3,6-dihydroxynaphthalene at a concentration (0.01M), and then slowly adding the diazonium salt solution to the 3,6-dihydroxynaphthalene solution (0.01M). The solution was dried in air and an amount of HCl was added to purify it. The organic compound (AAN) was complexed with valsartan and a spectroscopic scanning process of the complexation reaction product was performed. The results showed that the maximum wavelength of the complex is at (450nm). . The amount released in all studied tablets after 30 minutes from the start of the test is not less than 80% of the amount of valsartan labeled on the tablets.Therefore it is acceptable according to the British pharmacopoeia.

Keywords: valsartan, organic reagent AAN, complexity, bioavailability, Dissolution test.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Professor, Drug Monitoring - Faculty of Pharmacy - Tishreen University- Lattakia- Syria.

** Professor, Analytical Chemistry - Department of Chemistry - Faculty of Science - Tishreen University- Lattakia- Syria.

*** PhD Student - Analytical Chemistry - Department of Chemistry - Faculty of Science - Tishreen University- Lattakia- Syria. mohammadobeid@gmail.com

تطوير طريقة طيفية ضوئية جديدة لتحليل الفالساتران عن طريق تشكيل معقد ملون مع الكاشف العضوي (AAN) ودراسة تطبيقاتها الصيدلانية

د. محمد هارون*

د. مالك عقدة**

محمد عبيد***

تاريخ الإيداع 16 / 4 / 2024. قُبل للنشر في 26 / 8 / 2024

□ ملخص □

يستعرض هذا البحث اختبار انحلاليه مضغوطات الفالساتران في شكله الصيدلاني النقي، حيث يهدف اختبار الانحلالية إلى قياس قدرة الدواء على الذوبان في سوائل مختلفة، ويعطي فكرة عن توافر الدواء وسرعة امتصاصه في الجسم. تم تطوير طريقة طيفية جديدة لتحديد تراكيز الفالساتران المتحرر من المضغوطات عن طريق تعقيده مع الكاشف العضوي (AAN) وهو حمض سلفونيك 2،3،7، ثلاثي هيدروكسي 4-(بيس) أزو النفتالين، حيث تم تحضير الكاشف في المختبر بثلاث خطوات رئيسية. تضمنت الخطوات تحضير ملح الديازونيوم من الأمين الأروماتي، ثم تحضير محلول من 6،3-ثنائي هيدروكسي النفتالين بتركيز (0.01M)، ومن ثم إضافة محلول ملح الديازونيوم ببطء إلى محلول 6،3-ثنائي هيدروكسي النفتالين (0.01M). تم تحفيف المحلول في الهواء وإضافة كمية من حمض HCl لتثقيته. تم تعقيد المركب العضوي (AAN) مع الفالساتران وأجريت عملية المسح الطيفي لنتائج تفاعل التعقيد. أظهرت النتائج أن الطول الموجي الأعظمي للمعقد يقع عند (450nm)، وكانت الكمية المتحررة من جميع المضغوطات المدروسة بعد 30 دقيقة من بداية الاختبار لا تقل عن 80% من كمية الفالساتران المعنونة على المضغوطات، وبالتالي فهي مقبولة بحسب دستور الأدوية البريطاني.

الكلمات المفتاحية: الفالساتران، كاشف عضوي AAN، تعقيد، توافر حيوي، اختبار الانحلال.



حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

* . أستاذ- المراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

** أستاذ - الكيمياء التحليلية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

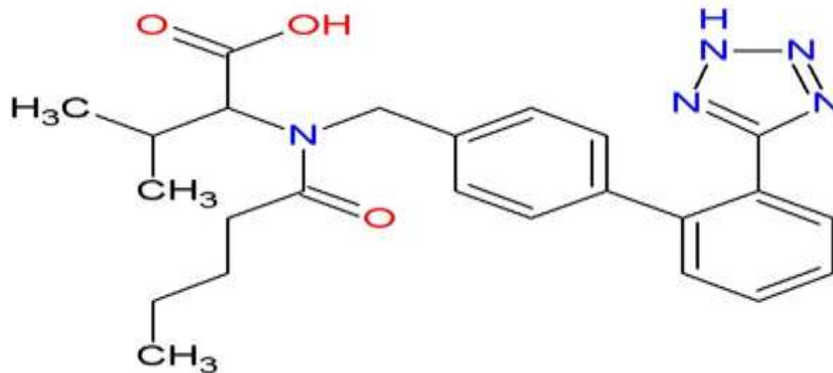
*** طالب دكتوراه - الكيمياء التحليلية - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية- سورية.

mohammadobeid@gmail.com

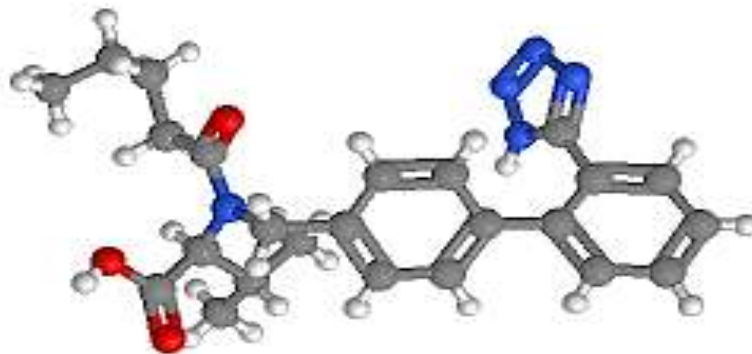
مقدمة:

يتسابق الباحثون في الآونة الأخيرة لرصد المراقبة الدوائية بطرائق تحليلية جديدة للاستفادة منها في مجال مراقبة جودة المنتجات الدوائية كما يسعى الباحثون أيضا لاعتماد طرائقهم كطريقة مرجعية معتمدة في دساتير الأدوية لمافيهما من خدمة للإنسان وربط العلم بالمجتمع وحل مشاكله [1]. ويمكن ضمان سلامة وفعاليات المنتجات الدوائية عندما تكون جودتها موثوقة وقابلة للتكرار من طبخة إلى أخرى [2].

الفالسارتان (Valsartan) هو مشتق من مركب تيترازول غير الببتيد الذي يُستخدم عن طريق الفم ويعمل بشكل انتقائي على تثبيط عمل الأنزيم الذي يحول الأنجيوتنسين I إلى II ، مما يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم. يستخدم الفالسارتان لعلاج ارتفاع ضغط الدم وقد تم تطويره لأول مرة من قبل شركة Novartis. يتم تسويقه على نطاق واسع في البلدان المتقدمة والنامية [3]. تُجرى دراسات واسعة النطاق لتأكيد استخدام الفالسارتان في أمراض ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب واحتشاء ما بعد السكتة القلبية (post-myocardial infarction) لوحده أو بالمشاركة مع خافضات ضغط أخرى [2]. صورة بنيته الكيميائية موضحة في الشكل (1) وتظهر الصورة البلورية له في الشكل (2) [4].

Valsartan, C₂₄H₂₉N₅O₃

الشكل (1): الصيغة الكيميائية المنشورة والمجملّة للفالسارتان (Valsartan).



الشكل (2): البنية الكرسالية للفالسارتان (Valsartan)

يُعرف الفالسارتان باسم 3-ميثيل-2-[[بنتانويل-[[4-[2-(2H-تترازول5-يل)phenyl]phenyl]methyl]amino]-3-methyl-2-[pentanoyl-[[4-[2-(2H-tetrazol5-yl)phenyl]phenyl]methyl]amino]-حمض البوتانويك-

[3] butanoic acid. إنه دواء يتميز بقابلية الذوبان في الأسيتونيتريول والميثانول ويمتص بشكل واسع عن طريق الفم، ويتم إطراحه بشكل رئيسي من خلال طرق غير الكلى. يحتوي الفالسارتان على حمض (pKa=4.73) ومجموعة كربوكسيلية (pKa=3.9) [5]. وزنه الجزيئي يبلغ حوالي 435.519 غ/مول [6]. يتمتع بنقطة انصهار تتراوح بين 105-110 درجة مئوية [7-8].

معامل توزيع الفالسارتان هو 0.033 (log P=1.499)، مما يعني أنه يظل قابلاً للذوبان في الماء في ظروف الحموضة الفسيولوجية.

يتم توضيح ملفه الدوائي في الجدول (1) [9].

جدول(1): الملف الدوائي للفالسارتان

Dose administered الجرعة المطبقة	Cmax (mg/l)	Tmax (h)	AUC (mg/l/h)	f(%)	t1/2 (h)	Ae (%of dose)
20 ملغ من فالسارتان تعطى على شكل إبرة في الوريد	4.02	1	9.39	-	9.45	4.02
80 ملغ من فالسارتان تعطى على شكل كبسولة عن طريق الفم	1.64	2	8.54	23	7.05	7.34
80 ملغ فالسارتان تعطى على شكل مضغوطة عن طريق الفم	3.25	1	14.32	0.39	7.50	12.55

t 1/2 : نصف العمر في المرحلة النهائية

cmax : الحد الأقصى لتركيز البلازما

Ae(%of dose): الكمية المئوية للجرعة في البلازما.

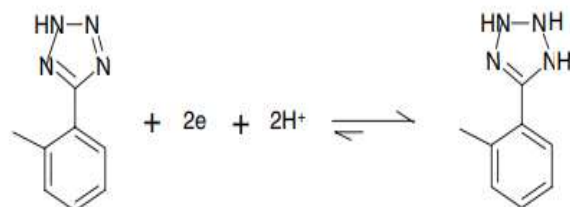
f(%): النسبة المئوية للتوافر الحيوي

AUC (mg/l/h): المساحة المحصورة تحت المنحني ونشير إلى

t(max): الوقت للوصول إلى الحد الأقصى

تغير التركيز مقدرا بالساعة

يرجع الفالسارتان بفعل المرجعات وفق المعادلة الآتية ويعد التفاعل شبه عكوس [10]



تم تطوير العديد من الطرائق التحليلية لتحليل ومراقبة الفالسارتان في المركبات الدوائية. من بين هذه الطرائق، طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) [11-12] والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ذات الطور العكوس (RP-HPLC) [13]، وغيرها من الطرائق المتاحة.

أهمية البحث وأهدافه:

تتمثل في ابتكار طرائق تحليلية جديدة لدواء الفالساتان تتميز بالسهولة والحساسية العالية والكشف المنخفض والاقتصادية. تكمن أهمية هذا البحث في استخدام هذه الطريقة المطورة الجديدة في مجال المراقبة الدوائية ودراسة الانحلالية والتوافر الحيوي.

طرائق البحث ومواده:

جميع المواد الكيميائية ذات نقاوة عالية وهي مسحوق دواء الفالساتان انتاج شركة Melody Healthcare pvt.ltd.INDIA و نقاوته المئويةية 100% حمض كلور الماء المركز الوزن الجزيئي: 36.5(غم/مول) (التركيز 37%) وكثافة السائل تتراوح بين (1.16 - 1.19) كيلو جرام/ متر مكعب (20 درجة مئوية). - نترتيت الصوديوم نسبة نقاوته المئويةية 99.3% ورمزه NaNO_3 - حمض كبريت - هيدروكسيد الصوديوم - الانليلين - كربونات الصوديوم - فوسفات أحادي الصوديوم صيغته NaH_2PO_4 . جهاز الطيف -جهاز قياس الحموضة - جهاز الناقلية الكهربائي - ميزان حساس - خلايا كوارتز- دوارق حجمية - اقماع فصل - بياشر - اسطوانات مدرجة - ماصات عيارية ومدرجة - ميكروبيت.



شكل(3): الجهاز المستخدم في التحليل

research: UV-VIS Spectrophotometre SP3000 from OPTIMA Japan With a printer and a computer

1-مكان العمل:

تم العمل في مخابر الدراسات العليا للدراسات الطيفية- كلية العلوم - جامعة تشرين ومخبر البحث العلمي في كلية الصيدلة - جامعة تشرين

2-منهجية العمل:

1-2-تحضير المحلول القياسي للمادة الدوائية:

تم تحضير محلول قياسي من المادة الدوائية حيث أخذ 200mg من المادة الدوائية ووضعت في دورق حجمي سعة 1000ml وكملت بوقاء فوسفاتي ذي قيمة حموضة (pH=6.8) ويعلق الدورق ويرج حتى تمام الانحلال.

2-2-اصطناع صباغ AAN:

تم اصطناع الصباغ وفق تفاعل الديأزة (Diazotization Reaction) حيث تم ديأزة الأمين العطري وهو 1-amino-2-hydroxynaphthalin-4-sulphonic acid وفق ما يلي: تم تحضير ملح الديازونيوم من الأمين الأروماتي المذكور بوضع 0.01mol من الأمين العطري المذكور ضمن بيشر ثم أضيف إليها 0.3ml من حمض كلور الماء بالإضافة إلى القليل من الماء ثم وضع البيشر في حمام ثلجي حتى تهبط درجة الحرارة حتى 5°C . ثم تم إضافة كمية كافية من نترتيت الصوديوم ببطء لمدة كافية مع حفظ درجة الحرارة أقل من 5 درجة مئوية ويسمى المحلول رقم (1) تم تحضير محلول من 3 ، 6 - ثنائي هيدروكسي النفتالين (0.01M) بوزن الكمية اللازمة وإذابتها في الماء مع إضافة كمية من كربونات الصوديوم وإضافة كمية من مذيب الإيثير لمنع حدوث فوران في الخطوة التالية ويسمى المحلول رقم (2). ثم تم إضافة محلول ملح الديازونيوم [المحلول رقم (1)] ببطء إلى محلول محلول من 3 ،

6 - ثنائي هيدروكسي النفتالين (0.01M) [المحلول رقم (2)] مع مراعاة حدوث فوران مع تخفيض درجة الحرارة أقل من 0 درجة مئوية وترك المحلول لمدة كافية في البراد. تم ترك المحلول ليحجف في الهواء، تم إجراء عملية التنقية بعد جفاف المادة تماماً وذلك بإذابة كمية من المادة المحضرة في كمية من مذيب ثنائي ميثيل فورم أميد الجاف (مجفف باستخدام كبريتات الصوديوم اللامائية) مع التسخين اللطيف جداً وتم الترشيح ثم إضافة الاسيتون المجفف من الماء باستخدام كبريتات الصوديوم اللامائية يستحسن التبريد باستخدام البراد يرشح الراسب في قمع صغير . تم فصل الكاشف المصنع والعمل بشكل متقن مع مراعاة جفاف المذيبات المستخدمة في عملية البلورة. ثابت في المحاليل المائية. وزنه الجزيئي = 410 g/mol درجة انصهاره = 111-116 C° تتراوح ألوان الصباغ الناتج بين الأحمر عند pH=6.5 والبنفسجي عند pH=8.0 والأزرق عند pH=10.0 ، ينحل الصباغ في الماء وفي الكحولات وغير ذواب في الاسيتون وذواب في دي ميثيل فورم اميد.

النتائج والمناقشة:

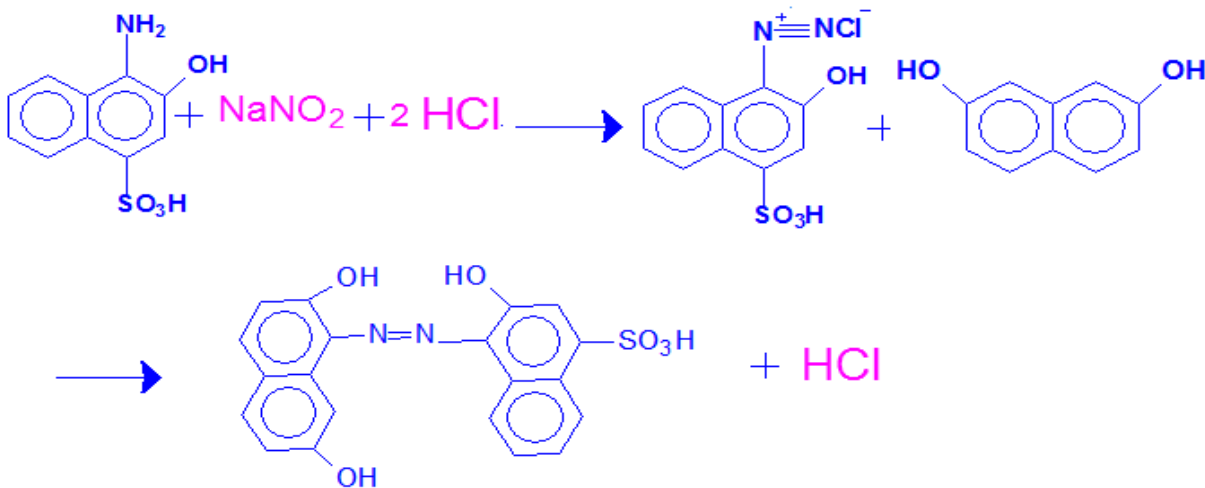
تتألف نتائج هذا البحث من ثلاثة محاور رئيسية:

المحور الأول: يتعلق بوصف الصباغ العضوي المصنع وتحديد الزمرة الوظيفية المكونة للصباغ، مما يوفر فهماً لطبيعة الصباغ

المحور الثاني: يتعلق بتشكيل المركب المعقد الناتج من تفاعل الصباغ مع دواء الفالسارتان وإجراء التحليل الطيفي لكل منهما. المحور الثالث: يتمثل في دراسة انحلالية مضغوطات الفالسارتان وقياس تركيزه مع الزمن عن طريق تشكيل معقد ملون مع الكاشف AAN وقياس الامتصاصية بالجهاز الطيفي وفقاً لدستور الأدوية البريطاني [14].

1- تصنيع الصباغ العضوي (AAN) وتشكيل معقد مع دواء الفالسارتان:

تتم عملية تصنيع المركب (AAN) عبر عدة مراحل وفقاً لمنهجية البحث. يتكون المركب من صباغ عضوي، ويمكن تحضيره بواسطة التفاعل وفق المعادلة التالية: [15]



1- حمض سلفونيك 3،2،7-ثلاثي هيدروكسي 4-(bis) آزو النفتالين

الشكل(5): تفاعل تحضير المركب AAN

لون مسحوق الصباغ هو برتقالي محمر، وعند حله في الماء، يكون لون الحل أيضًا برتقالي محمر، كما يوضح ذلك في الشكل (5).



الشكل رقم (5): صورة فوتوغرافية لمسحوق المركب (AAN) (صباغ عضوي المحضر) ومحلولة المائي

تتأثر الصبغة المحضرة مخبريًا بطبيعة الوسط، مما يتسبب في تغيرات لونية متنوعة في الأوساط القلوية والحمضية والمتعادلة. يتراوح لون الصبغة المتكونة بين اللون الأحمر في الوسط الحمضي القوي (0.1M) مثل حمض الكلور المخفف، واللون الأزرق في الوسط القلوي القوي (0.1M) مثل هيدروكسيد الصوديوم، كما يوضح ذلك في الشكل (6).

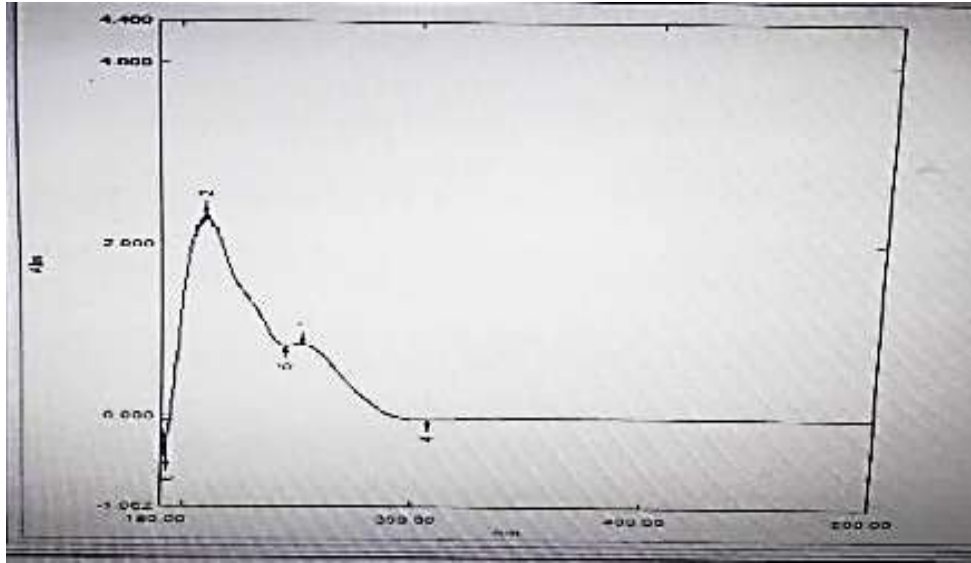


شكل (6): صورة فوتوغرافية للتأثير الوسط الحمضي والقلوي على الصباغ

قيست الناقلية الكهربائية لمحاليل الصباغ المحضرة في مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) وفي ماء ثنائي التقطير، حيث تم تحضير محلولين من الصباغ بأخذ 0.25g من الصباغ وأضافته إلى دورق يحوي 30 مل من مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) وقيست على جهاز الناقلية الكهربائية وكانت النتيجة 13.23ms/cm وبالمثل أخذ 0.25g من الصباغ وأضافته إلى دورق يحوي 30 مل ماء ثنائي التقطير وقيست على جهاز الناقلية الكهربائية وكانت النتيجة 12.80ms/cm

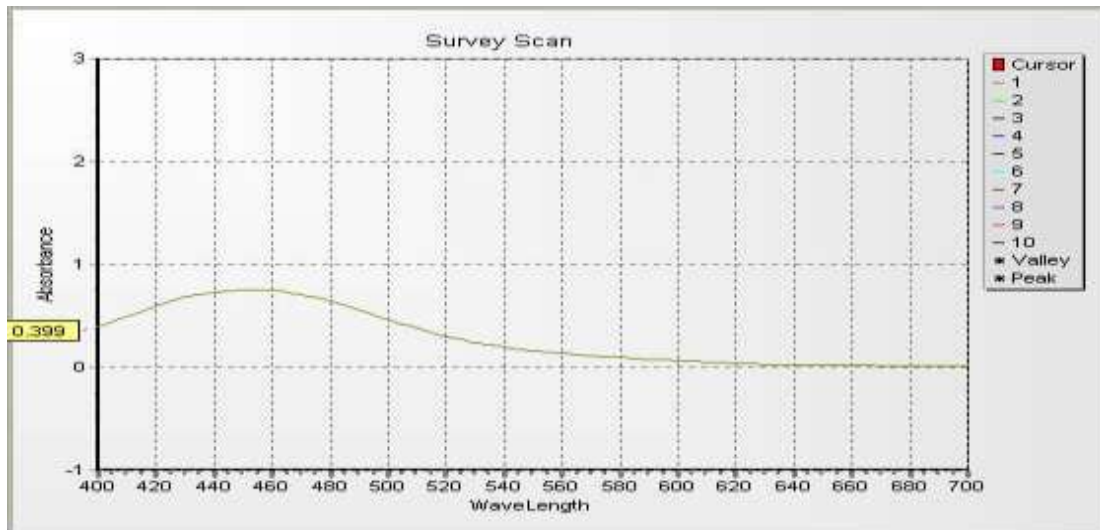
2- تشكيل معقد الصباغ العضوي (AAN) مع دواء الفالسارتان:

بغية التأكد من تشكل معقد مع الدواء تم مسح لكلاً من طيفي لكل من الدواء (محلولة شفاف) والمعقد الناتج عن الصباغ والدواء، حيث تم تحديد طيف دواء الفالسارتان باستخدام مقياس الطيف في مجال الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV-VIS) في نطاق الموجات (180-800)nm، كما هو موضح في الشكل (7).



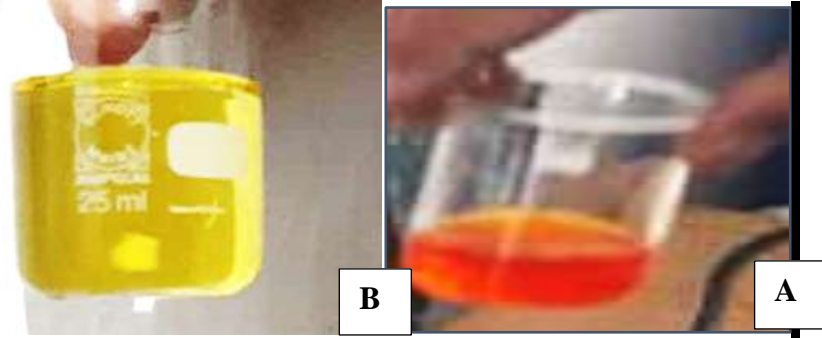
الشكل(8): طيف السبيكتروفوتومتري للفالسارتان

تمت ملاحظة وجود قمة امتصاص أعظمية للدواء في المجال غير المرئي (UV) بالقرب من قيمة (250nm)، وتشير هذه القمة إلى أن محلول الدواء النقي يكون شفافاً وغير ملون. تم أيضاً دراسة طيف المعقد الناتج عن تفاعل الكاشف (AAN) مع دواء الفالسارتان في المجال الطيفي. تم إجراء مسح طيفي ضمن المجال المرئي (VIS) في نطاق الموجات (400-700)nm، كما هو موضح في الشكل (8).



شكل(8): طيف المعقد المتشكل من تفاعل الكاشف AAN مع دواء الفالسارتان في المجال الطيفي

يمتلك المعقد طول موجة أعظمي هو 450nm ، الوسط الانسب هو المحلول الموقى الفوسفاتي بلون المعقد أصفر. بينما الكاشف لوحده لونه برتقالي محمر وله قمة امتصاص اعظمية في جوار 490nm(مرجعياً). فرق اللون واضح بين لون الكاشف (AAN) لوحده ومع الدواء، كما في الشكل(9).

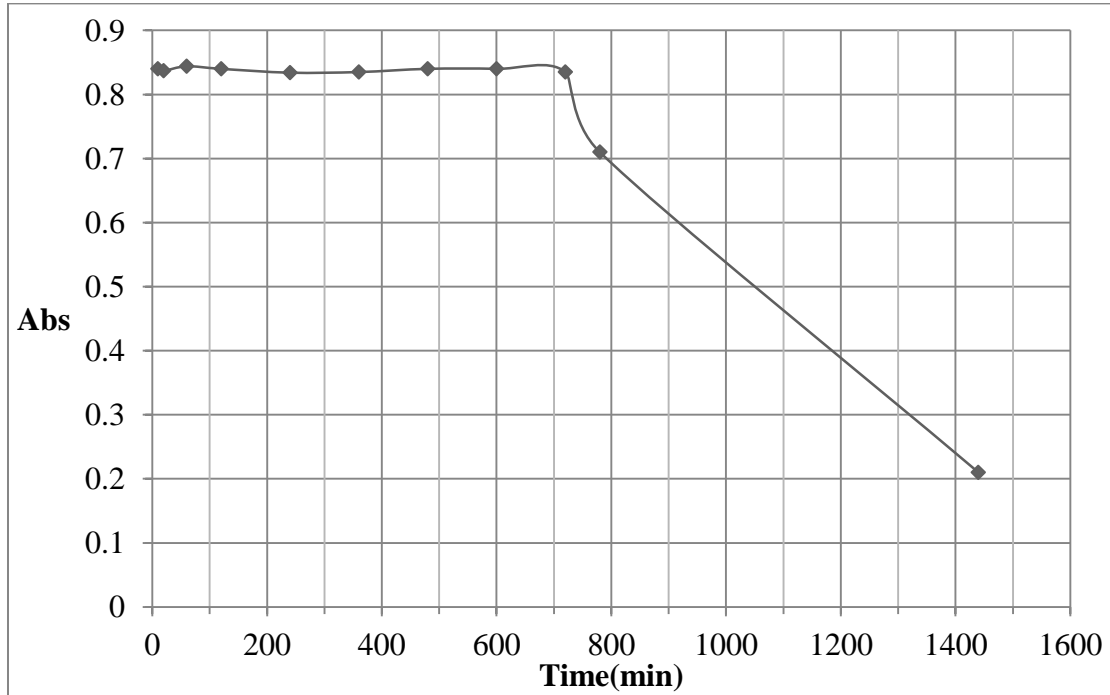


شكل(9): صورة فوتوغرافية لون المحلول لكل من الكاشف (AAN) لوحده ومع الدواء
(A) محلول الصباغ (AAN) (B) محلول الكاشف مع الدواء

ثم درست الشروط المثلى لتفاعل الكاشف AAN مع دواء الفالساتران لتشكيل معقد ثابت

3- تأثير زمن ثبات المعقد ودرجة الحموضة على المعقد المتشكل ودراسة نسبة الارتباط:

يؤثر الزمن على ثبات المعقد بسبب تفاعلات كيميائية وتغيرات في هيكل المعقد مع مرور الوقت. قد يحدث تفكك تدريجي لروابط المعقد مع مرور الزمن، مما يؤدي إلى فقدان ثبات المعقد. هذا التغير في هيكل المعقد يمكن أن يؤثر على ثباته وقدرته على أداء وظيفته المطلوبة. في بعض الحالات، قد يتشكل معقد جديد أو تتشكل روابط كيميائية إضافية بين المكونات الموجودة في المعقد مع مرور الزمن. هذا التشكل الجديد قد يؤدي إلى تحسين ثبات المعقد أو قد يؤدي إلى تغيرات غير مرغوب فيها. لذا من المهم مراعاة تأثير الزمن على ثبات المعقد عند تطوير واستخدام المنتجات التي تحتوي على معقدات، وقد يتطلب ذلك اختبارات ودراسات لتقييم استقرار المعقد على مدى فترة زمنية طويلة. درس تأثير الزمن وذلك ضمن فترات زمنية حتى زمن 1400min كما في الشكل(10).

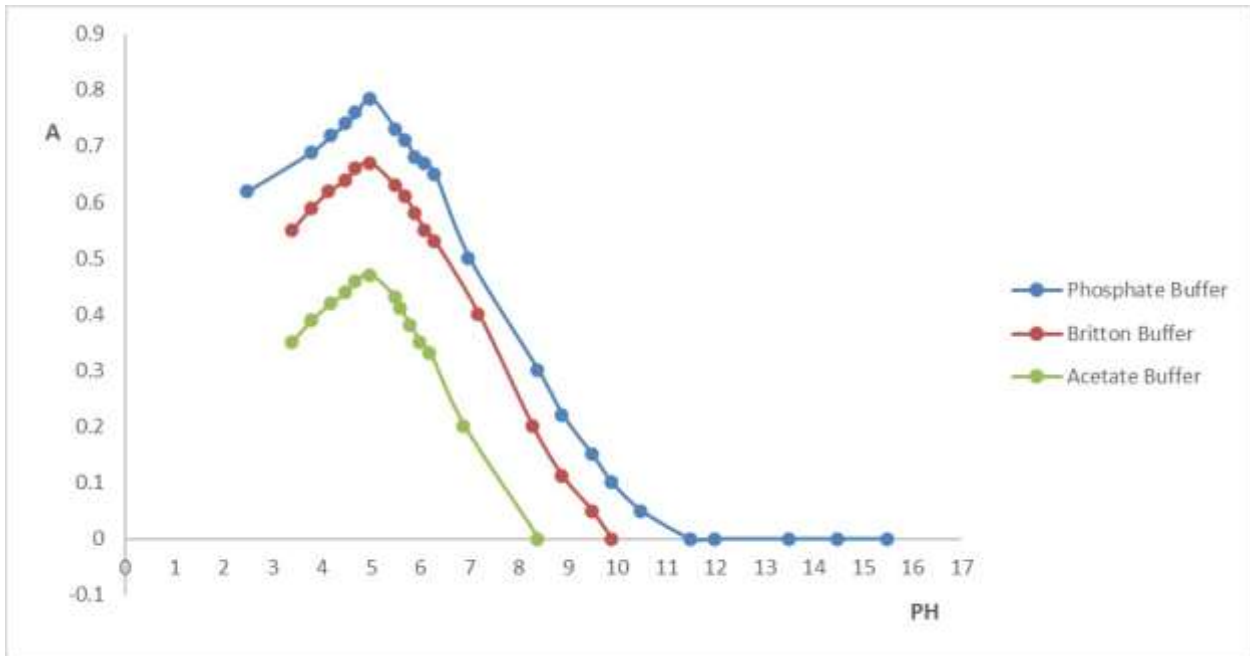


شكل(10): ثباتية المعقد المتشكل من الكاشف مع دواء الفالساتران مع مرور الزمن

يلاحظ من المنحني السابق أن زمن ثبات المعقد هو 720 دقيقة وبعدها تبدأ امتصاصية المعقد تتخفص مما يدل على تفككه.

3-1- تأثير درجة حموضة الوسط:

درجة حموضة الوسط تلعب دورًا هامًا في تفكك او ثبات المعقدات. درجة الحموضة تؤثر على تفاعلات التفكك نظرًا لأنها تؤثر على قوة الروابط الكيميائية في المعقد. عندما يكون الوسط حمضيًا (درجة حموضة عالية)، يمكن أن تحدث تفاعلات تحلل الروابط الكيميائية بسبب تفاعلات الأيونات الهيدروجينية. في كان الوسط قاعديًا (درجة حموضة منخفضة)، فقد يؤثر ذلك على تفاعلات التفكك بطرق مختلفة. في بعض الحالات، يمكن أن يتسبب الوسط القاعدي في إذابة المعقدات أو تفككها بواسطة تفاعلات كيميائية. يمكن أن تختلف استجابة المعقدات للتغيرات في درجة الحموضة بناءً على تفاعلاتها الكيميائية الخاصة. لذلك، فإن درجة حموضة الوسط تعتبر عاملًا مهمًا يجب مراعاته عند دراسة تفكك المعقدات وفهم العمليات الكيميائية المرتبطة بها. لذا درس تأثير درجة الحموضة وذلك ضمن درجات حموضة مختلفة (حمضية وقلوية ومعتدلة)، وذلك كما في الشكل (11). علما ان المعقد يتحول للون الازرق في الاوساط القلوية



شكل(11): تأثير درجة الحموضة على تفكك المعقد المتشكل من الكاشف ودواء الفالسارتان

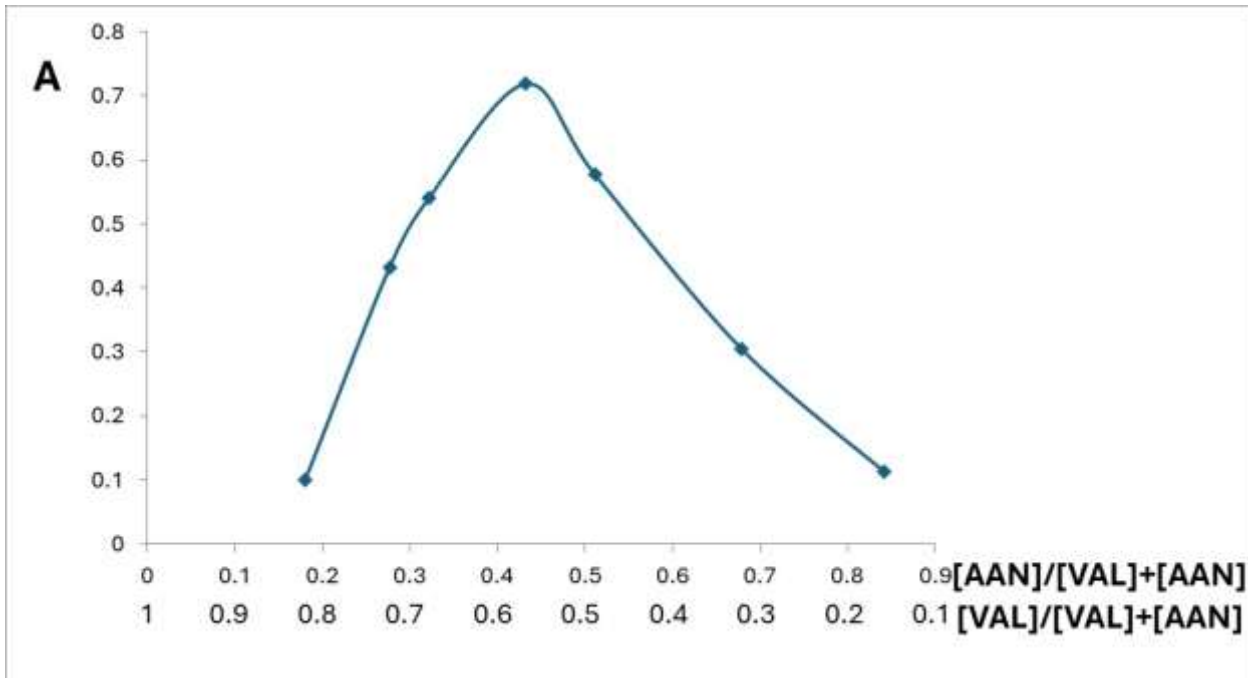
تبين من المنحني السابق أن درجة حموضة الأمثل لتقعيد الدواء مع الكاشف هي عند (pH=5).

3-2- تحديد نسبة ارتباط الكاشف المحضر مع الدواء بالطريقة الطيفية:

نسبة ارتباط الدواء مع الصباغ تشير إلى النسبة المئوية للدواء الذي يتفاعل ويتشكل معقدًا مع الصبغة. يتم استخدام الصبغات في العديد من المنتجات الصيدلانية والصناعية لإضفاء اللون عليها. تتأثر نسبة ارتباط الدواء مع الصبغة بعدة عوامل، بما في ذلك طبيعة الدواء والصبغة وظروف التفاعل. يمكن أن تتفاعل الجزيئات النشطة في الدواء مع الصبغة لتشكيل روابط كيميائية أو تفاعلات ضعيفة تؤدي إلى تشكيل المعقد. يعتمد تكوين وثبات المعقد على التفاعل الكيميائي بين الدواء والصبغة، وقد تتأثر هذه العملية بعوامل مثل درجة الحموضة أو القاعدية ودرجة الحرارة والزمن. من المهم أن نلاحظ أن نسبة ارتباط الدواء مع الصبغة تأثرها على خواص المنتج النهائي، مثل لونه وثباتيته. لذا، يتم

اختيار الصبغة المناسبة وتحديد ظروف التفاعل بعناية لضمان الحصول على معقد مستقر وذو أداء مرغوب. درست نسبة الارتباط بين الصباغ AAN ودواء الفالسارتان وذلك بأخذ نسبة مولية مولية لكل منهما 1-2-3 طريقة التغير المستمر:

حددت نسبة تشكل المعقد من تقاطع المستقيمين المماسين التي توافق قيمة الإمتصاص الأعظمي كما هو موضح الشكل (12).



الشكل (12) تحديد نسبة الارتباط للمعقد بطريقة التغير المستمر

نستنتج من الشكل (12) أن:

$$[AAN] \backslash [VAL] + [AAN] = 0,5$$

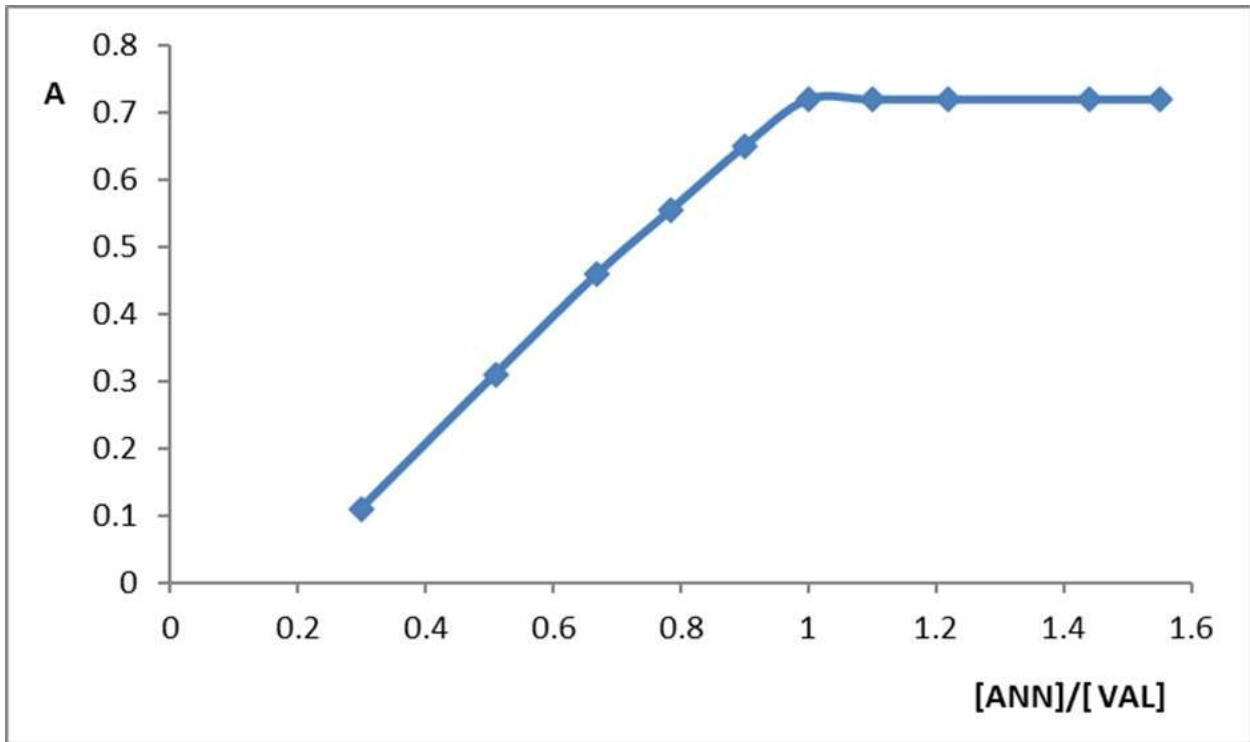
$$[VAL] \backslash [VAL] + [AAN] = 0,5$$

أي أن نسبة الارتباط هي (1:1) وأن صيغة المعقد من الشكل VAL (AAN)

2-2-3-6- طريقة النسبة الجزيئية:

رُسمت بيانياً علاقة بين الامتصاصية و النسب الجزيئية [AAN]\[VAL]

وتم الحصول على المنحنى الموضح في الشكل (13).

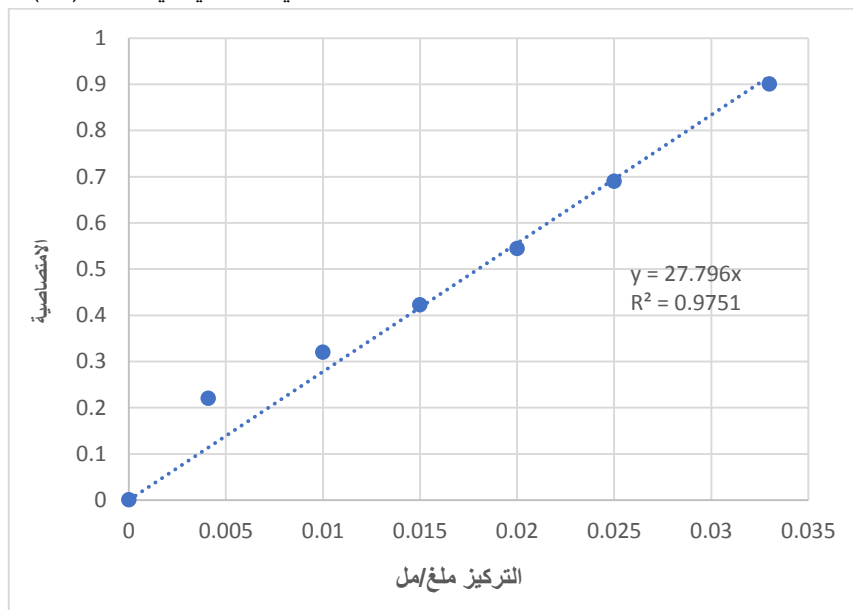


شكل(13): نسبة الارتباط المعقد المتشكل من ارتباط الصباغ AAN ودواء الفاليسارتان

تبين من المنحني في الشكل السابق أن نسبة الارتباط بين الصباغ AAN والدواء الفاليسارتان هي (1:1) وهذا يؤكد ماتم التوصل إليه بتطبيق طريقة التغير المستمر.

3-3 التحديد الكمي للمركب الدوائي فاليسارتان مع الصباغ AAN:

كما حضرت سلسلة عيارية من دواء الفاليسارتان انطلاقاً من المحلول الأم تركيزه 0.2mg/ml و حضرت سلسلة ضمن مجال (0.004- 0.01-0.015-0.02-0.025-0.033)mg/ml ، كما في المنحني في الشكل(14).



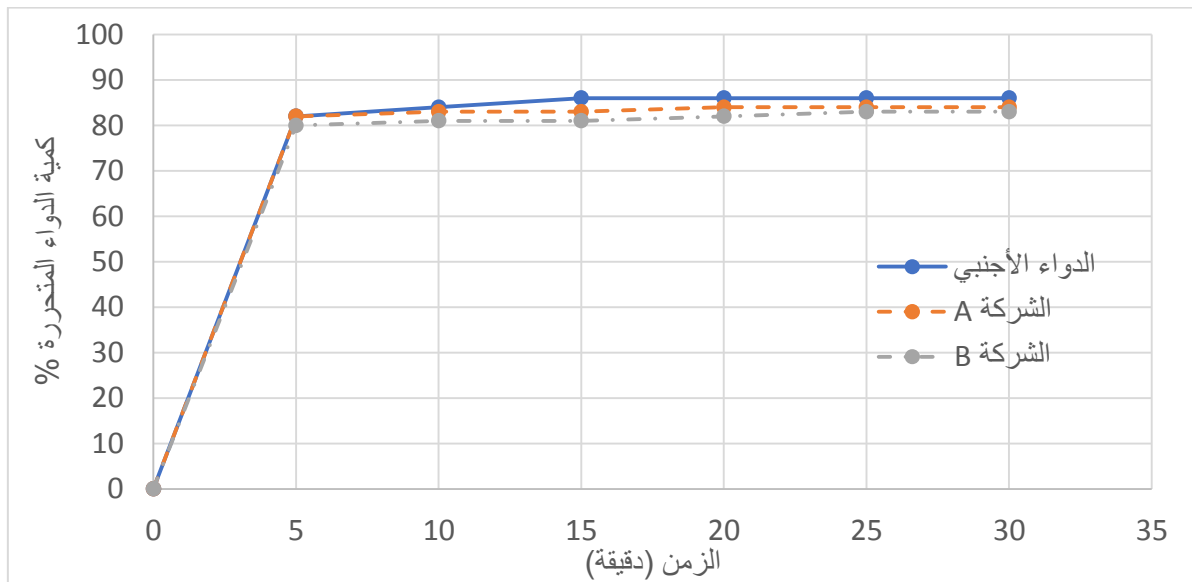
شكل(14)سلسلة عيارية للفاليسارتان بالمجال الطيفي

تبين من المنحني في الشكل(14) بأن السلسلة تخضع لقانون بيير_لامبيرت و تقع ضمن مجال

(0.004-0.033)mg/ml وتمتاز بارتباط قوي وقيمته ($R^2 = 0.9909$) ويخضع لمعادلة مستقيم من الدرجة الأولى ($y = 23.891x + 0.0895$) ، ومنه تم الاعتماد عليه في جميع القياسات اللاحقة.

4- اختبار انحلالية دواء الفالسارتان:

تم إجراء اختبار الانحلالية وفقاً لدستور الأدوية البريطاني (British Pharmacopoeia) على مضغوطات الفالسارتان. تم استخدام 6 مضغوطات من الفالسارتان وكمية من الكاشف اللازم للتعقيد ووضعت كل مضغوة في حجرة تحتوي على 900 مل من محلول وقاء فوسفاتي ذي قيمة حموضة (pH=6.8) ومزود بمجداً يدور بسرعة (50rpm) وعند درجة حرارة (37°C) ، نسحب من الحجرة 10ml وترشح هذه الكمية في انبوب ثم تقاس مع مراعاة معامل التمديد. تم المقارنة بين دوائين محليين (A,B) مع شركة أجنبية ودرس انحلاليتها وقياس كمية الدواء المتحرر بتابعية الزمن مقدراً بالدقيقة ضمن زمن 5min حتى زمن 30 min كما في المنحني في الشكل(15)



شكل(15): منحني بياني لكمية المادة المتحررة لدواء الفالسارتان مع الكاشف وزمن التحرر لدواء أجنبي ودوائين محليين

يوضح الشكل (15) منحني يبين كمية المادة المتحررة لدواء الفالسارتان مع الكاشف وزمن التحرر لدواء أجنبي ودوائين محليين. تبين النتائج كما هو موضح في المنحني أن الكمية المتحررة من جميع المضغوطات المدروسة بعد 30 دقيقة من بداية الاختبار لا تقل عن 80% من كمية الفالسارتان المعنونة على المضغوطات، وبالتالي فهي مقبولة دستورياً ، وذلك سواء للدواء الفالسارتان مع الكاشف أو للدواء الأجنبي والدوائين المحليين مع الكاشف.

التركيز المأخوذ (µg/ml)	التركيز المحدد* (µg/ml)	الانحراف المعياري SD	RSD%	خطأ القياس التحليلي SD\ (n) ^{1/2}	حد الثقة $\bar{X} \pm [t \times SD / (n)^{1/2}]$	المردود النسبي R% (الاسترجاعية)
2.0408	2.061208	0.024995	1.212619	0.011178	2.0612+0.031	101
4.0816	4.110171	0.042319	1.029615	0.018926	4.1102+0.0525	100.7
12.2448	12.26521	0.032268	0.263085	0.014431	12.265+0.0401	100.1667
18.41888	16.3264	0.032268	0.197642	0.014431	16.326+0.0401	100
20.408	20.73453	0.551394	2.659302	0.246591	20.735+0.6845	101.6
24.4896	24.4896	0.032268	0.131762	0.014431	24.49+0.0401	100
28.5712	28.55079	0.047861	0.167635	0.021404	28.551+0.0594	99.92857
32.6528	32.64872	0.036507	0.111817	0.016326	32.649+0.0453	99.9875
36.7344	36.71807	0.06356	0.173104	0.028425	36.718+0.0789	99.95556

الاستنتاجات والتوصيات:

تطوير طريقة طيفية جديدة لتحليل الفالسارتان عن طريق تشكيل معقد ملون لأن دواء الفالسارتان لم يحدد في المجال المرئي عالمياً حسب دستور الأدوية البريطاني.

حضر الكاشف العضوي (AAN)، وهو حمض سلفونيك 2،3،7 ثلاث هيدروكسي 4- (بيس) أزو النفثالين، في المختبر بثلاث خطوات رئيسية. تم تعقيد المركب العضوي (AAN) مع الفالسارتان، وتم إجراء عملية المسح الطيفي لنتائج تفاعل التعقيد. أظهرت النتائج أن الطول الموجي الأعظم لتفاعل الدواء مع الصباغ العضوي (AAN) هو 450 نانومتر،

كما يمكن إجراء تفاعل تعقيد للكاشف العضوي (AAN)، مع دواء الفالسارتان وتستخدم كطريقة تحليلية لتحديد الفالسارتان لأول مرة بالطريقة الطيفية. كما حدد المجال الطيفي للتركيز وفق قانون بيبيرر-لامبيرت وأصغر تركيز يمكن تحديده من المركب الدوائي. واستخدم المعقد لقياس تركيز الدواء على جهاز الانحلالية لأن HPLC هي الطريقة الدستورية وهي مكلفة وغير متوفرة في المخابر لذلك تم تطوير طريقة تحليلية اسهل وأقصر وأسرع للأدوية التي ليس لها امتصاص في UV-Vis .

تبين النتائج كما هو موضح في المنحنى أن الكمية المتحررة من جميع المضغوطات المدروسة مع الكاشف بعد 30 دقيقة من بداية الاختبار لا تقل عن 80% من كمية الفالسارتان المعنونة على المضغوطات، وبالتالي فهي مقبولة حسب دستور الأدوية البريطاني.

التوصيات: نوصي بالاستفادة من الطريقة المطورة في هذا البحث لخدمة الصناعة الدوائية وفي مجال المراقبة الدوائية للفالسارتان.

References:

- 1- Alabid, K. I., Haroun, M., & Nasser, H. (2022) Development of an analytical method to determine the drug hydroxurea (Hydria) based on the dissociation of the nickel-chromium azrol-S complex using the visible spectroscopy method. *Tishreen University Journal-Basic Sciences Series*, 2022, 44.1: 33-51. <https://journal.tishreen.edu.sy/index.php/bassnc/article/view/12082>
- 2- Isbera, Mostafa, Karam Aboud, and Mohammad Haroun. "Quality control of Warfarin Sodium tablets marketed in Syria." *Research Journal of Pharmacy and Technology* 10.7 (2017): 2119-2121. <https://journal.tishreen.edu.sy/index.php/bassnc/article/view/12082>
- 3- Siddiqui, N., Husain, A., Chaudhry, L., Alam, M. S., Mitra, M., & Bhasin, P. S. (2011). Pharmacological and pharmaceutical profile of valsartan: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (Issue), 12-19.
- 4- Black, H. R., Bailey, J., Zappe, D., & Samuel, R. (2009). Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs*, 69, 2393-2414.
- 5- Meloun, M., Pilařová, L., Pfeiferová, A., & Pekárek, T. (2019). Method of UV-metric and pH-metric determination of dissociation constants of ionizable drugs: Valsartan. *Journal of Solution Chemistry*, 48, 1266-1286
- 6- Jyothi, U., & Umadevi, P. (2018). Stability indicating RP-HPLC method for the simultaneous estimation of Sacubitril and Valsartan in drug product. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(9), 2201-2204.
- 7- Saydam, M., & Takka, S. (2007). Bioavailability file: valsartan. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(4), 185.
- 8- Thürmann, P. A. (2000). Valsartan: a novel angiotensin type 1 receptor antagonist. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1(2), 337-350.
- 9- Ramadhan, S. H. A. (2021). Development and validation of bioanalytical method for the determination of valsartan in human plasma. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(4),
- 10- Habib, I. H. I., Weshahy, S. A., Toubar, S. S., & El-Alamin, M. M. A. (2008). Stripping voltammetric determination of valsartan in bulk and pharmaceutical products. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(5), 337-341.
- 11- Rao, K. S., Jena, N., & Rao, M. E. B. (2010). Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for valsartan. *Journal of Young Pharmacists*, 2(2), 183-189.
- 12- Kumar, L., Reddy, M. S., Managuli, R. S., & Pai, G. (2015). Full factorial design for optimization, development and validation of HPLC method to determine valsartan in nanoparticles. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(5), 549-555.
- 13- Tian, D. F., Tian, X. L., Tian, T., Wang, Z. Y., & Mo, F. K. (2008). Simultaneous determination of valsartan and hydrochlorothiazide in tablets by RP-HPLC. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(3), 372.
- 14- Cartwright, A. C. (2016). *The British pharmacopoeia, 1864 to 2014: medicines, international standards and the state*. Routledge.

