

تقدير عقاري اللانزوبرازول والسفاساتين بطريقتي المساحة تحت المنحني والمزدوج الايوني

أيمن صادق جعفر السامرائي ، خلف فارس عطية السامرائي

قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة سامراء ، سامراء ، العراق

a.prence88@gmail.com

alfarisalsamarai2013@gmail.com

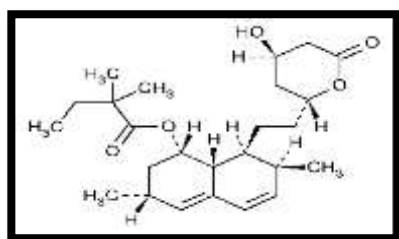
المخلص

تم تقدير عقاري اللانزوبرازول (LNZ) والسفاساتين (SMV) في محاليلهما النقية وفي مستحضراتهما الصيدلانية بتطوير طريقتين طيفيتين بسيطتين، حساستين واقتصاديّتين، تستند الطريقة الاولى على حساب المساحة تحت المنحني لطيف المرتبة الصفوية ، اما الطريقة الثانية فتستند على تكوين معقد المزدوج الايوني بين كل من LNZ و SMV (كل على حدة) وبين صبغة برومو فينول الزرقاء، وقد اطيح قانون بير-لامبرت لمدى من التراكيز ($4-70 \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($4-50 \mu\text{g.ml}^{-1}$) للطريقة الاولى، و ($1-70 \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($1-60 \mu\text{g.ml}^{-1}$) للطريقة الثانية لكل من عقاري LNZ و SMV على التوالي، وكان متوسط الاسترجاعية المئوية في الطريقة الاولى (99.43%) و (99.36%) وفي الطريقة الثانية (99.71%) و (100.18%) لـ LNZ و SMV على التوالي، بينما تراوحت قيمة RSD لـ LNZ في الطريقة الاولى بين (-0.0044 و 0.0172%) وفي الطريقة الثانية بين (0.1041-0.4129%) ولـ SMV في الطريقة الاولى (0.0097-0.0311%) وفي الطريقة الثانية (0.1358-0.5165%)، أما حد الكشف لـ LNZ في الطريقة الاولى فكان ($0.185 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) وفي الطريقة الثانية ($0.268 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) ولـ SMV في الطريقة الاولى ($0.227 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) وفي الطريقة الثانية ($0.204 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$)، والحد الكمي لكلا العقارين في الطريقة الاولى ($0.616 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($0.758 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) وفي الطريقة الثانية ($0.894 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($0.68 \times 10^{-3} \mu\text{g.ml}^{-1}$) على التوالي، وكان معامل الامتصاص المولاري في طريقة المساحة تحت المنحني ($16.0339 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) و ($9.3173 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) وفي طريقة المزدوج الايوني ($1.2927 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) و ($1.2975 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) ودلالة ساندل في طريقة المساحة تحت المنحني ($0.0023 \mu\text{g.cm}^{-2}$) و ($0.0044 \mu\text{g.cm}^{-2}$) وفي طريقة المزدوج الايوني ($0.0285 \mu\text{g.cm}^{-2}$) و ($0.0322 \mu\text{g.cm}^{-2}$) لعقاري LNZ و SMV على التوالي . طبقت الطريقتان بنجاح لتقدير كل من العقارين في اشكالهما النقية ومستحضراتهما الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: التقدير الطيفي، اللانزوبرازول (LNZ)، السفاساتين (SMV)، المساحة تحت المنحني، المزدوج الأيوني.

المقدمة

الايثانول ، كما انه ذو ذوبانية عالية في كلوريد الميثيلين. ويبين الشكل (2) التركيب الكيميائي للمركب [8]:

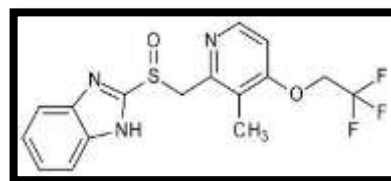


شكل (2) التركيب الكيميائي للسفاساتين

وقد استخدم السفاساتين على نطاق واسع في علاج الارتفاع لمختلف أنواع الكولسترول [9] كما أفيد مؤخرا أن السفاساتين فعال أيضا في الحد من فتك أمراض القلب التاجية [10-11] والأوعية الدموية [12]. حيث كشفت الدراسات بوضوح تأثير السفاساتين في حماية القلب وتحسين وظيفة بطانة الأوعية الدموية، والحد من الإجهاد التأكسدي وتصلب الشرايين والحد من التهاب الأوعية الدموية [13].

وقدر اللانزوبرازول بطرائق عديدة ، إذ قدر بطريقتين طيفيتين مختلفتين أحدهما طريقة طيفية والأخرى طريقة مشتقة الطيف من لرتبة الثانية [14]، كما قدر أيضا في مستحضراته الصيدلانية باستخدام تقنية RP-HPLC سواء لوحده أو مع نواتجه الايضية [15,16].

المستحضر الدوائي اللانزوبرازول (LNZ) له الاسم النظامي: methyl-4-(2,2,2-trifluoro ethoxy)-pyridyl methyl sulfanyl benzimidazole [1] ، لا يذوب في الماء [2] ولكنه يذوب في المذيبات اللامائية كالميثانول والايثانول كما انه شديد الذوبانية في الاسيتونتريل ، ويبين الشكل (1) التركيب الكيميائي للمركب [3]:



شكل (1) التركيب الكيميائي للانزوبرازول

يستعمل اللانزوبرازول بصورة واسعة كمضاد للقرحة ولمعالجة وشفاء قرحة الاثني عشري وقرحة المعدة [4]. وكذلك التهاب وتآكل المريء [5] ، وعلاج متلازمة زولينجر-إليسون وأيضا علاج الامراض الناجمة عن الجرثومة الملوية البوابية Helicobacter pylori [6].

أما المستحضر الدوائي السفاساتين (SMV) والذي له الاسم النظامي (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethyl butanoate [7] ، فإنه لا يذوب في الماء ولكنه يذوب في

الى حد العلامة ثم سجل طيف الامتصاص لكل منها لمدى من الاطوال الموجية (190-350 nm) مقابل محلونها الصوري، ثم تم بعد ذلك اعداد منحنيات المعايرة لكل عقار وذلك برسم قيمة مساحة القمة مقابل التركيز .

طريقة عمل طريقة المزدوج الايوني

تم تحضير معقد المزدوج الايوني لكل من LNZ و SMV من مزج (1ml) من كل عقار بتركيز $(100\mu\text{g.ml}^{-1})$ مع (1ml) من صبغة BPB ذات التركيز $(100\mu\text{g.ml}^{-1})$ وحجم (0.1ml) من المحلول المنظم (المكون من فوسفات ثنائي البوتاسيوم الهيدروجينية وحامض الهيدروكلوريك) في قنينة حجمية سعة (10ml) ثم اكمل الحجم الى العلامة بالايثانول ليصبح التركيز النهائي للعقار والصبغة $(10\mu\text{g.ml}^{-1})$ وبعدها تم اجراء مسح لطيف الامتصاص للمحلول لمدى من الاطوال الموجية تراوحت بين (190-800nm) حيث اعطى المحلول قمة جديدة عند (600nm) لكل من المركبين ، لذلك فقد تم قراءة الامتصاص عند هذا الطول الموجي في التجارب اللاحقة .

اختيار المذيب المناسب

تم اختيار عدد من المذيبات لاستعمالها في تحضير المعقد لكل من LNZ و SMV ومن ثم تسجيل طيف الامتصاص ، وهذه المذيبات المستعملة هي الايثانول والميثانول والاسيتوفينون وكذلك استخدم مزيج من الماء والايثانول بنسبة (50:50 v/v) .

تأثير الدالة الحامضية

تم اجراء دراسة لنتيبت الدالة الحامضية المثلى والتي يعطي عندها المعقد المتكون لكل من LNZ و SMV اعلى امتصاصية، حيث اجريت عدة تجارب عند قيم pH مختلفة تراوحت بين (2-7) وسجلت الامتصاصية للمعقد المتكون عند كل قيمة من هذه القيم.

تأثير المحلول المنظم وحجمه الامثل

تم اجراء دراسة لاختيار المحلول المنظم والذي بوجوده يعطي المعقد المتكون اعلى امتصاصية، حيث تم استعمال حجم (0.1ml) من محاليل منظمة مختلفة (وهي : فوسفات ثنائي البوتاسيوم الهيدروجينية وحامض الهيدروكلوريك ن فتالات البوتاسيوم الهيدروجينية وهيدروكسيد الصوديوم ، خلات الصوديوم وحامض الخليك، حامض الستريك وسترات الصوديوم) والتي لها (pH=5.5) والتي تم تحديدها في الفقرة السابقة (تأثير الدالة الحامضية) ووضعت في قناني حجمية سعة (10ml) والتي تحوي على (1ml) من المحلول القياسي للعقار بتركيز $(100\mu\text{g.ml}^{-1})$ فضلاً عن (1ml) من محلول الصبغة BPB التي تركيزها $(100\mu\text{g.ml}^{-1})$ ثم اكمل الحجم الى العلامة باستخدام الايثانول ثم تم قياس الامتصاصية مقابل المحلول الصوري عند الطول الموجي (600nm) لكل مركب . كما اجريت دراسة لنتيبت الحجم الامثل من المحلول المنظم والذي يعطي اعلى امتصاصية لنواتج تفاعل تكوين معقد المزدوج الايوني، إذ تمت اضافة حجوم متزايدة من المحلول المنظم من (0.05-1 ml) ثم سجلت قيم الامتصاصية للمعقد المتكون.

أما السمفاساتين فقد قَدَّر بطرائق عديدة، حيث قَدَّر في البلازما البشرية باستعمال تقنية كروماتوغرافيا السائل وطيف الكتلة [17]، وقدر ايضا باستعمال كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء [18-19]، كما قَدَّر ايضا في المستحضرات الصيدلانية باستخدام طريقة التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية [20].

الجزء العملي

المواد الكيميائية والاجهزة المستعملة

تم استخدام المواد القياسية لعقاري اللانزوبرازول والسمفاساتين والتي تم الحصول عليهما من (الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية - سامراء) في تحضير المحاليل التي اجريت عليها تجارب البحث المختلفة، اضافة الى استخدام صبغة برومو فينول الزرقاء وحامض الهيدروكلوريك وفوسفات البوتاسيوم الحامضية ، كما تم استعمال جهاز (SHIMADZU UV-Visible-1650 – Japan) ثنائي الحزمة في تحليل عقاري اللانزوبرازول والسمفاساتين ، إذ اجريت القياسات في نطاق الطول الموجي (190-800 nm) وعرض حزمة (2.0nm) وسرعة مسح متوسطة وباستخدام خلايا من الكوارتز، اضافة الى جهاز قياس الدالة الحامضية pH meter وحمام مائي فوق الصوتي Ultrasonic water bath .

المحاليل

محلول اللانزوبرازول والسمفاساتين القياسي (2000 ppm)

حُضِرَ المحلول القياسي بإذابة (0.2g) من المادة الفعالة القياسية لكل من اللانزوبرازول والسمفاساتين في كمية من الكحول الايثيلي في قنينة حجمية سعة (100 ml) ثم اكمل الحجم الى العلامة من ذات المذيب. بعد ذلك تم تحضير محلول العمل (100 ppm) من المحلول القياسي وذلك بأخذ حجم (5 ml) منه وحسب قانون التخفيف ونقله الى قنينة حجمية (100 ml) وإكمال الحجم بالكحول الايثيلي الى العلامة.

محلول صبغة برومو فينول الزرقاء القياسي (100 ppm)

حُضِرَ بإذابة (0.01g) من المادة الفعالة القياسية لصبغة برومو فينول الزرقاء في كمية من الايثانول في قنينة حجمية سعة (100 ml) ثم اكمل الحجم الى العلامة بالمذيب ذاته.

محلول حامض الهيدروكلوريك التقريبي (0.1M)

حُضِرَ بأخذ حجم (0.83ml) من محلول HCl المركز في قنينة حجمية سعة (100ml) ثم أكمل الحجم الى العلامة بالماء المقطر .

محلول فوسفات البوتاسيوم الحامضية (0.1M)

حُضِرَ بإذابة (1.74g) من فوسفات البوتاسيوم الحامضية الصلبة في حجم معين من الماء المقطر ثم أكمل الحجم الى العلامة في قنينة حجمية سعة (100ml) بالماء المقطر .

طريقة عمل المساحة تحت المنحني

تم نقل حجوم مختلفة تتراوح بين (0.4-7ml) من المحلول القياسي لعقار LNZ تركيزه $(100\mu\text{g.ml}^{-1})$ ولعقار SMV تركيزه (100 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) وبحجوم تتراوح بين (0.4-5ml) الى سلسلتين من القناني الحجمية سعة (10ml) وخففت جميع القناني بعد ذلك بالكحول الايثيلي

تأثير تركيز الصبغة

تم اجراء دراسة لإختيار تركيز الصبغة الامثل والتي يعطي من خلالها المعقد الناتج اعلى امتصاصية، إذ تمت اضافة تراكيز متزايدة من الصبغة تراوحت بين ($1-50 \mu\text{g.ml}^{-1}$) ثم سجلت قيم الامتصاصية للمعقد المتكون مقابل المحلول الصوري.

تأثير الزمن

لمعرفة الثباتية والاستقرارية للمعقد المتكون تم اجراء دراسة لتثبيت الزمن الامثل والذي يعطي عنده المعقد المتكون اعلى امتصاصية، فقد تم استعمال حجوم متساوية (1ml) من كل من المحلول القياسي للعقار والصبغة ذات التركيز ($100 \mu\text{g.ml}^{-1}$) وحجم (0.1ml) من المحلول المنظم في قنينة حجمية سعة (10ml) ومن ثم اكمال الحجم الى العلامة باستخدام الكحول الايثيلي، بعدها قيست امتصاصية المعقد عند أزمان مختلفة تراوحت ما بين بداية تحضيره إلى حد (100 min).

تأثير درجة الحرارة

تمت عملية القياس للمعقد المتكون لكلا المركبين بمدى درجات حرارة تراوحت بين ($0-60 \text{C}^0$) باستخدام حمام ثلجي لخفض درجة الحرارة ومن ثم التسخين باستخدام حمام مائي لرفع درجة الحرارة) وبزيادة قدرها (5C^0) لمعرفة تأثير درجة الحرارة على امتصاصية المركب المتكون.

منحنيات المعايرة

تم تحضير منحنى المعايرة بأخذ حجوم متزايدة من محلول كل عقار والذي تركيزه ($100 \mu\text{g.ml}^{-1}$) وقد تراوحت تلك الحجوم ما بين (0.5-7 ml) في طريقة المساحة تحت المنحني و (0.1-7 ml) في طريقة المزدوج الايوني ونقلها الى قناني حجمية سعة (10ml) ومن ثم تخفيفها حد العلامة لتعطي تراكيز تتراوح ما بين ($5-70 \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($1-70 \mu\text{g.ml}^{-1}$) لعقار LNZ، اما لعقار SMV فقد تراوحت الحجوم ما بين (0.5-6 ml) في طريقة المساحة تحت المنحني و (0.1-6 ml) في طريقة التجمع الايوني ونقلها ايضا الى قناني حجمية سعة (10ml) ومن ثم تخفيفها الى العلامة لتكون التراكيز الناتجة ما بين ($5-60 \mu\text{g.ml}^{-1}$) و ($1-60 \mu\text{g.ml}^{-1}$) للطريقتين على التوالي، مع اضافة حجم (1ml) من محلول الصبغة تركيزه ($100 \mu\text{g.ml}^{-1}$) وحجم (0.1ml) من المحلول المنظم في الطريقة الثانية.

دراسة تأثير السواغات

تمت دراسة تأثير وجود بعض السواغات الموجودة في المستحضرات الصيدلانية مثل (النشا، واللاكتوز وستريت المغنيسيوم وحامض الاسكوريك و (P.V.P : Povidone) و (M.H.B : Mythyl Baraben) على امتصاصية LNZ و SMV في الطريقتين بتراكيز تصل الى مائة ضعف وللعقارين .

الدقة والضبط

تم حساب دقة وضبط الطريقة المقترحة للعقارين عن طريق إجراء خمسة تكرارات لكل عملية قياس اجريت لتراكيزين مختلفين من كل عقار تقع ضمن مدى منحنيات المعايرة. حيث استعملت قيمة % Rec للتعبير عن دقة النتائج وقيمة % RSD للتعبير عن ضبط الطريقة وتوافق النتائج.

تطبيق الطريقة

تم تطبيق الطريقة المقترحة بإجراء خمسة تكرارات لكل عملية قياس اجريت لثلاث كميات مختلفة لكل عقار اختيرت لتقع ضمن تراكيز منحنيات المعايرة، وهذه التراكيز هي ($25,35,45 \mu\text{g.ml}^{-1}$) في طريقة المساحة تحت المنحني و ($30,35,40 \mu\text{g.ml}^{-1}$) في طريقة التجمع الايوني لكل من LNZ و SMV.

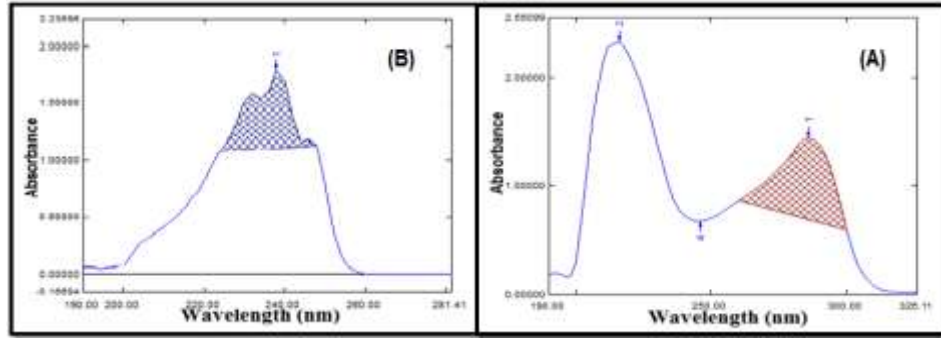
تحليل عينات دوائية لعقاري اللانزوبرازول والسفاساتين بطريقة الإضافات القياسية المتعددة

طبقت طريقة الاضافات القياسية المتعددة على مستحضرات LNZ و SMV الدوائية في الطريقتين، وهذه المستحضرات هي Lansoprazole و Simvastatin، فقد وزنت 10 كبسولات من المستحضر الصيدلاني الحاوي على (20mg) من المادة الفعالة لكل منهما ثم اخذ معدل وزن كبسولة واحدة وتمت اذابتها في قنينة حجمية سعة (100ml) باستعمال الإيثانول كمذيب وتم الحصول على (200 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) من المادة الفعالة للعقارين، ففي طريقة المساحة تحت المنحني تم نقل حجوم متساوية (1 ml) من العقار الى (7) قناني حجمية سعة (10ml) ثم أضيفت اليها حجوم متزايدة من (0-3ml) من محلول العقار القياسي ذو التركيز ($100 \mu\text{g.ml}^{-1}$) وخفف المحلول بالكحول الايثيلي الى حد العلامة ثم تم قياس الامتصاصية مقابل المحلول الصوري، اما الطريقة الثانية فتتضمن نفس الخطوات مع اضافة حجم (1 ml) من الصبغة ذات التركيز ($100 \mu\text{g.ml}^{-1}$) و (0.1ml) من المحلول المنظم وخفف المحلول بالكحول الايثيلي الى حد العلامة ثم تم قياس الامتصاصية للمعقد المتكون مقابل المحلول الصوري له.

النتائج والمناقشة

طريقة المساحة تحت المنحني

تم تقدير عقاري اللانزوبرازول والسفاساتين طيفياً بواسطة حساب المساحة تحت المنحني كل على حدة، حيث اظهرت الاطياف المسجلة لهما ان بإمكان هذه التقنية تقدير العقارين بنجاح والحصول على نتائج ذات دقة عالية، فقد تم بناء منحنى المعايرة لعقاري LNZ و SMV وذلك برسم الامتصاصية مقابل الطول الموجي، ثم تم الاعتماد على اطيافها ومدى منحنى المعايرة لها لحساب المساحة تحت القمة للمنطقة المحصورة بين (260-300 nm) للانزوبرازول (الشكل (A-3) و (224-248 nm) للسفاساتين (الشكل (B-3) ورسم هذه القيم مقابل التركيز.

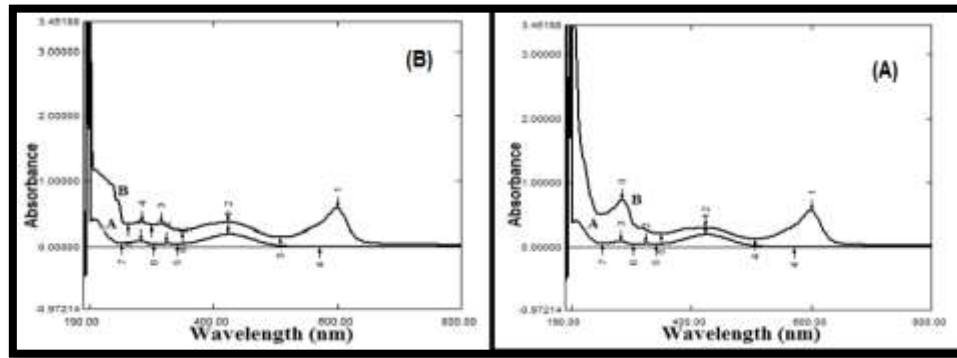


شكل (3) المساحة تحت المنحني لعقار (A) اللانزوبرازول (B) السمفاستاتين

"BPB" تكون معقد ذو لون اخضر اعطى امتصاصا اعظما عند الطول الموجي (600 nm) لكلا العقارين وكما مبين في الشكل (4)، حيث (A) معقد LNZ و (B) معقد SMV.

طريقة تكوين معقد المزدوج الايوني الملاحظات الاولى

عند اجراء التفاعل ما بين عقاري اللانزوبرازول والسمفاستاتين (كل على حدة) وصبغة برومو فينول الزرقاء (Bromo Phenol Blue)



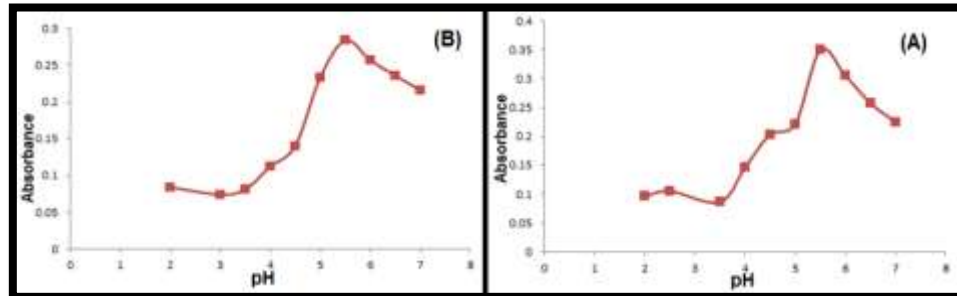
شكل (4) طيف الامتصاص لعقار (A) اللانزوبرازول (B) السمفاستاتين

تأثير الدالة الحامضية

لقد تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية على تفاعلات تكوين معقدات التجمع الايوني، حيث اجرئت عدة تجارب عند قيم pH مختلفة تراوحت بين (2-7) وسجلت الامتصاصية للمعقد المتكون عند كل قيمة من هذه القيم حيث اشارت النتائج الى ان (pH=5.5) هي القيمة الامثل والتي يعطي عندها المعقد الملون اعلى امتصاصية ولكلا العقارين، كما في الشكل (5).

اختيار المذيب المناسب

تم استعمال عدد من المذيبات في تحضير معقدي كل من LNZ و SMV وهذه المذيبات هي (الايثانول، الميثانول، الاسيتون) وكذلك مزيج من الايثانول والماء) وتسجيل طيف الامتصاص لها، تبين ان افضل هذه المذيبات هو الايثانول، إذ تم الحصول على اعلى امتصاصية عند الطول الموجي (600 nm) عند استخدامه، لذلك فقد تم اختياره لهذا الغرض.



شكل (5) تأثير الدالة الحامضية لعقار (A) اللانزوبرازول (B) السمفاستاتين

الهيدروجينية وهيدروكسيد الصوديوم، خلات الصوديوم وحامض الخليك، حامض الستريك وسترات الصوديوم) تبين ان لها تأثير واضح على امتصاصية معقدات المزدوج الايوني، فقد افادت الدراسة ان

تأثير المحلول المنظم وحجمه الأمثل

من خلال استعمال عدد من المحاليل المنظمة (وهي: فوسفات ثنائي البوتاسيوم الهيدروجينية وحامض الهيدروكلوريك، فثالات البوتاسيوم

من خلال دراسة تأثير الزمن على تكوين معقد التجمع الايوني تبين أن لا تأثير له على امتصاصية المعقد أي ان المركب قد تكون لحظة بداية الاضافة واستمر مستقرا حتى (100 min).

تأثير درجة الحرارة

تم تثبيت درجة الحرارة التي أعطت أعلى امتصاصية لنتائج تفاعل تكوين معقد التجمع الايوني لكل من اللانزوبيرازول والسفاساتين، حيث بينت الدراسة ان درجة الحرارة التي اعطت اعلى امتصاصية هي (15°C) وللعقارين.

نسبة الارتباط للمعقد

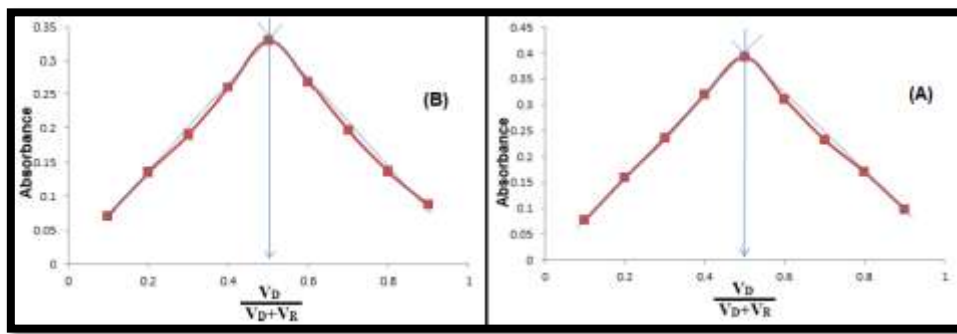
بينت نتائج طريقة جوب التي تم الحصول عليها ان المعقد المتكون تحت الظروف المثلى مكون من نسب مولية متساوية من كل من العقار والكاشف ونسبة (1:1).

المحلول المنظم المتكون من فوسفات ثنائي البوتاسيوم الهيدروجينية (K_2HPO_4) وحامض الهيدروكلوريك هو الأفضل والذي اعطى اعلى امتصاص لمعقد المزوج الايوني لكل من LNZ و SMV . كما بينت الدراسة ان الحجم الامثل من المحلول المنظم هو (0.1 ml) لكلا العقارين.

تأثير تركيز الصبغة

أظهرت نتائج دراسة تركيز الصبغة الامثل وبمدى من التراكيز تراوح بين (5-50 ppm) ان تركيز (10 ppm) من الصبغة قد اعطى اعلى امتصاصية وللعقارين.

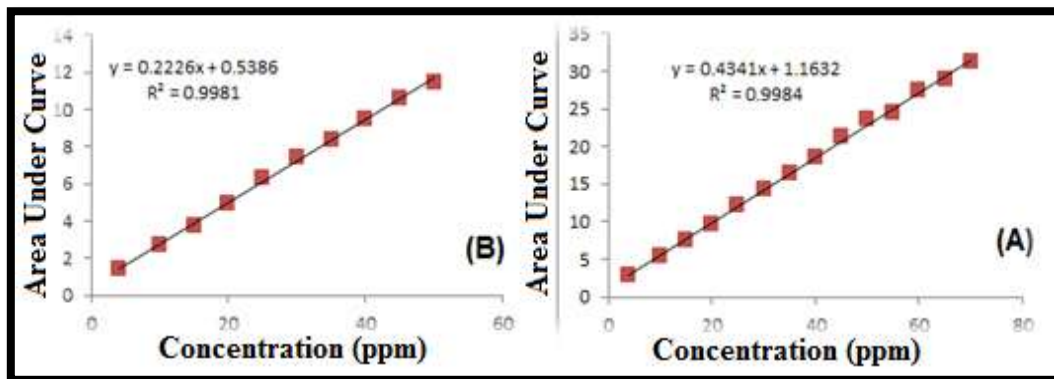
تأثير الزمن



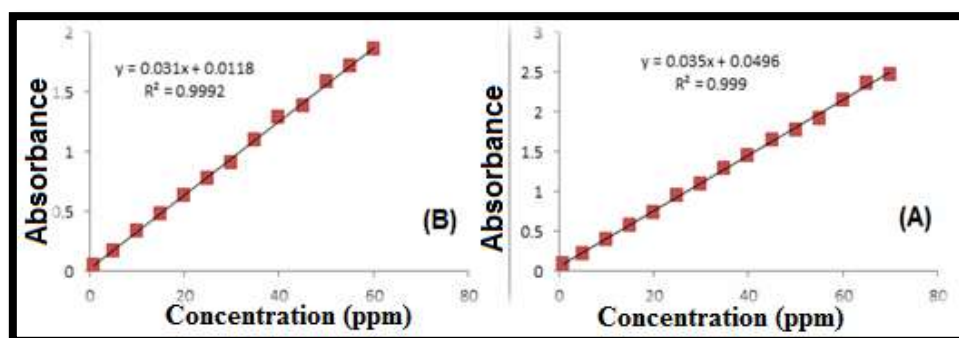
شكل (6) منحنى طريقة جوب لطريقة المزوج الايوني لعقار (A) اللانزوبيرازول (B) السفاساتين

منحنيات المعايرة لطريقتي المساحة تحت المنحني والتجمع الايوني تمت مطاوعة قانون بير-لامبرت لمدى من التراكيز تراوح بين (4-70 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) وكذلك (1-70 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) و (1-60 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) لكل من SMV و LNZ في طريقتي المساحة تحت المنحني والتجمع الايوني على التوالي ، وكما مبين في الشكلين (6) و (7) . وبمعامل انحدار (0.9984) و (0.9981) في الطريقة الاولى و (0.9990) و (0.9992) في الطريقة الثانية ، كما ان دقة الطريقة الاولى كانت ما بين (99.6-100.6%) و (98.0571-101.6%) في طريقة المساحة تحت المنحني ، و (99.5-100.2%) و (100.5-

102.14%) في طريقة المزوج الايوني ، أما قيمة RSD% فتراوحت ما بين (0.094-0.1677%) و (0.1991-2118%) في طريقة المساحة تحت المنحني و (0.2331-0.2784%) و (-0.1622-0.3521%) في طريقة المزوج الايوني لعقاري اللانزوبيرازول والسفاساتين على التوالي . وكان حد الكشف والحد الكمي لعقار اللانزوبيرازول ($0.185 \times 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) و ($0.616 \times 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) ولعقار السفاساتين ($0.227 \times 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) و ($0.758 \times 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) على التوالي.



شكل (7) منحنى معايرة المساحة تحت المنحني لعقار (A) اللانزوبيرازول (B) السفاساتين



شكل (8) منحنى معايرة المزدوج الايوني لعقار (A) اللانزوبيرازول (B) السمفاساتين

وهي ($25,35,45 \mu\text{g.ml}^{-1}$) في طريقة المساحة تحت المنحني و ($30,35,40 \mu\text{g.ml}^{-1}$) في طريقة التجمع الايوني لكل من LNZ و SMV , حيث تراوحت قيمة % Rec بين (100.6222- 98.6) في طريقة المساحة تحت المنحني , و (103.075% RSD) في طريقة المزدوج الايوني , أما قيمة % RSD فتراوحت ما بين (0.0051-0.0186%) و (0.1491-0.2406%) في الطريقتين على التوالي.

تحليل عينات دوائية لعقاري اللانزوبيرازول والسمفاساتين بطريقة الإضافات القياسية المتعددة

تم تطبيق طريقة الإضافات القياسية المتعددة على مستحضرات LNZ و SMV الدوائية , حيث اظهرت النتائج كفاءة ونجاح الطريقة المتبعة، إذ تراوحت قيم الاسترجاعية المئوية % Rec للانزوبيرازول (99.4382%) وللسمفاساتين (98.6913%) في طريقة المساحة تحت المنحني، و (99.82%) و (97.15%) لكل منهما على التوالي في طريقة المزدوج الايوني , بينما تراوحت قيمة النسبة المئوية للانحراف القياسي % RSD ما بين (0.0064-0.0913%) و (0.0097-0.0701%)، وكذلك ما بين (0.1478-0.2784%) و (0.1607-0.3172%) للانزوبيرازول والسمفاساتين في طريقتي المساحة تحت المنحني والمزدوج الايوني على التوالي , كما مبين في الشكلين (9) و (10).

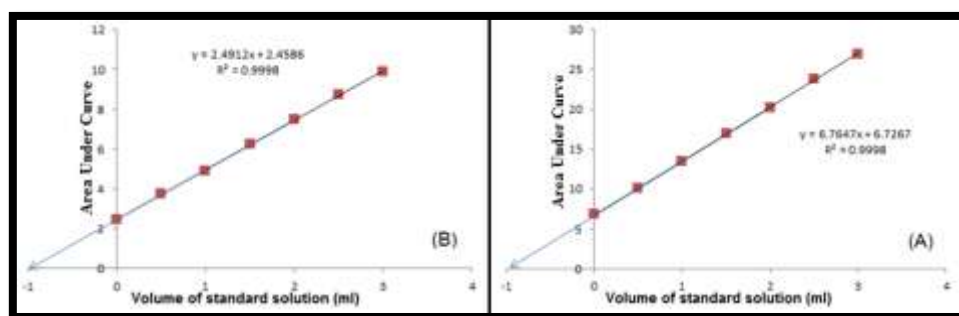
دراسة تأثير السواغات

من خلال دراسة تأثير وجود بعض السواغات الموجودة في المستحضرات الصيدلانية مثل (النشا، واللاكتوز وستريت المغنيسيوم وحامض الاسكوريك و pvp و M.H.B) تبين انه ليس لها تأثير على امتصاصية LNZ و SMV في الطريقتين حتى عند وجودها بتركيز تصل الى مائة ضعف العقارين , إذ تراوحت قيمة الاسترجاعية ما بين (98.59-101.9%) في طريقة المساحة تحت المنحني و (99.24-101.76%) في طريقة المزدوج الايوني.

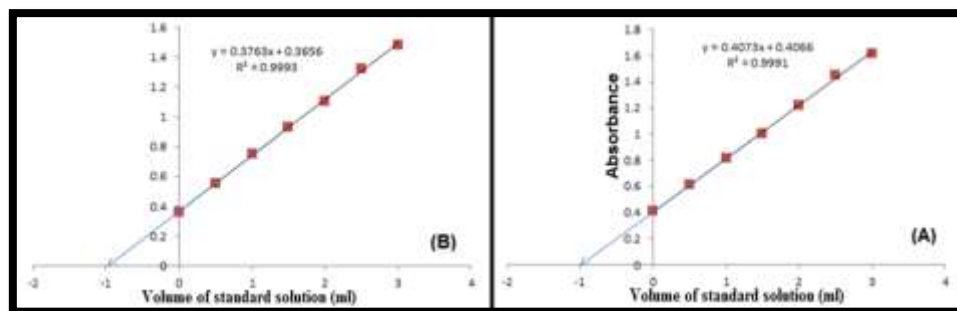
الدقة والضبط

تم حساب الدقة والضبط للطريقتين عن طريق إجراء خمسة تكرارات لكل عملية قياس اجريت للتركيزين ($15,35 \mu\text{g.ml}^{-1}$) للانزوبيرازول والسمفاساتين في طريقة المساحة تحت المنحني و ($20,50 \mu\text{g.ml}^{-1}$) لكل من العقارين في طريقة المزدوج الايوني تقع ضمن مدى منحنيات المعايرة . حيث تراوحت قيمة % Rec بين (99.6-100.6%) و (98.0571-101.6%) في طريقة المساحة تحت المنحني , و (99.5-100.2%) و (100.5-102.14%) في طريقة المزدوج الايوني , أما قيمة % RSD فتراوحت ما بين (0.094-0.1677%) و (0.1991-2118%) في طريقة المساحة تحت المنحني و (0.2331-0.2784%) و (0.1622-0.3521%) في طريقة المزدوج الايوني للانزوبيرازول والسمفاساتين على التوالي.

تطبيق الطريقة: تم تطبيق الطريقة بنجاح لكل عقار في الطريقتين , حيث اختيرت ثلاثة تراكيز تقع ضمن مدى تراكيز منحنيات المعايرة ,



شكل (9) الإضافات القياسية المتعددة لطريقة المساحة تحت المنحني (A) لعقار اللانزوبيرازول (B) لعقار السمفاساتين



شكل (10) الاضافات القياسية المتعددة لطريقة المزوج الايوني (A) لعقار اللانزوبرازول (B) لعقار السمفاساتين

جدول (1) يوضح خصائص الطريقتين

طريقة المزوج الايوني	طريقة المساحة تحت المنحني	العقار	البارامترات
1-70	4-70	LNZ	مدى الخطية (مكغم/امل)
1-60	4-50	SMV	
0.268×10^{-3}	0.185×10^{-3}	LNZ	حد الكشف (مكغم/امل)
0.204×10^{-3}	0.227×10^{-3}	SMV	
0.758×10^{-3}	0.616×10^{-3}	LNZ	الحد الكمي (مكغم/امل)
0.68×10^{-3}	0.894×10^{-3}	SMV	
1.2927×10^4	16.0339×10^4	LNZ	معامل الامتصاص المولاري (لتر/مول . سم)
1.2975×10^4	9.3173×10^4	SMV	
0.0285	0.0023	LNZ	دلالة ساندل (مكغم/اسم ²)
0.0322	0.0044	SMV	
99.71	99.43	LNZ	معدل الاسترجاعية المئوية
100.18	99.36	SMV	
0.1041-0.4129%	0.0044-0.0172%	LNZ	RSD%
0.1358-0.5165%	0.0097-0.0311%	SMV	

امتازت به الطريقتين من حيث الحساسية العالية للتركيز القليلة وذلك من خلال القيمة العالية لمعامل الامتصاص المولاري ، كما امتازت كلا الطريقتين بالدقة والتوافق العالين.

الاستنتاجات

• اظهرت النتائج إمكانية تطبيق طريقة المساحة تحت المنحني وطريقة التجمع الايوني بنجاح لتقدير عقاري LNZ و SMV ، وذلك لما

المصادر

1. Indian Pharmacopoeia. Indian Pharmacopoeia Commission. Ghaziabad, 2014, Vol: 2, p: 2067-2070.
2. Ruth Beulah, V. and Shantha Kumari, A. "Spectrophotometric Determination of Poorly Water Soluble Drug Lansoprazole Using Hydrotropic Solubilization Technique". IAJPR, 2013, Vol: 3, Issue: 8 .
3. British pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission, 2010.
4. Satoh H. Discovery of lansoprazole and its unique pharmacological properties independent from anti-secretory activity, Curr. Pharm. Design, 2013, Vol: 19, p: 67–75 .
5. Subrata kumar bala , Sudhansu Ranjan Swain, Satyabrata Bhanja and Muvvala Sudhakar. Formulation and Evaluation of Delayed Release Orally Disintegrating Tablets of Lansoprazole. IAJPR. 2013, Vol 3, Issue 8 .
6. Mayuri R. Ghadge, Vrushali S. Tambe and Pallavi G. Darade. Analysis of Proton Pump Inhibitors in Bulk and In Different Dosage Forms -A Review. IJPRR, 2014, Vol: 3(1), p: 45-57.
7. Sherif Abdel-Naby Abdel-Gawad and Zeinab Abdelaziz Elsherif: Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous determination of sitagliptin and simvastatin in binary mixture. IJPIR , 2013 , Vol: 3, Issue: 1, p: 53-60 .
8. Sanjay Sawant and Minal Ghante. A validated Stability Indicating RP-HPLC Method for Simvastatin, Identification and Characterization of Forced Degradation Products of Simvastatin Using LC-ESI-MS/MS. Advances in Analytical Chemistry, 2015, Vol: 5, Issue: 1 , p: 8-16 .
9. Shilpa Emani, Gayathri V. Gunjiganur and Dhoom Singh Mehta. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans: An in vitro study. Contemporary Clinical Dentistry, 2014 , Vol: 5, Issue: 3.
10. Sharma Sheetal, Manocha Nimita, Bhandari Priya, Harsoliya Sohail and Jain Prabhat. Development of UV-Spectrophotometry and RP-HPLC Method and its Validation for Simultaneous

Estimation of Sitagliptin Phosphate and Simvastatin in Marketed Formulation. IJPBA, 2012, Vol: 3, Issue: 3, p: 673-678 .

11. Kothari Ankur and Sheetal. Simultaneous UV-Spectrophotometric Method for Estimation of Sitagliptin Phosphate and Simvastatin in Tablet Dosage Form. JPR, 2012, Vol:5, Issue:1, p: 444-446 .

12. Mitka M. "Cholesterol drug controversy continues". JAMA, 2008, Vol: 299 Issue :19, p: 2266.

13. Sanne Tofte Rasmussen, *et al* . Simvastatin and Oxidative Stress in Humans: A Randomized, Double Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. Redox Biology, 2016, Vol: 9, P: 32–38 .

14. Okram Zenita Devi, Kanakapura Basavaiah and Kanakapura Basavaiah Vinay. Quantitative determination of lansoprazole in capsules and spiked human urine by spectrophotometry through ion-pair complex formation reaction. JSCS , 2013, Vol:17, p: 387–396 .

15. Singh Sunil et al. Validated RP-UPLC Method Development for Estimation of Lansoprazole in Tablet Dosage Form. IJPSDR , 2013, Vol: 5, Issue: 3, p: 105-107.

16. Foram Jaysukhlal Chodvadiya, Krupa Chaitanyakumar Thula and Dilip Girishbhai

Maheshwari. Simultaneous Estimation of Aspirin and Lansoprazole by RP-HPLC Method. IJRSR, 2015, Vol: 6, Issue: 4, P:3385-3390.

17. Suéllen Cristina Rennó Silva, Gustavo Rodrigues de Rezende and Vanessa Bergamin Boralli. Quick and Simple LC-MS/MS Method For The Determination of Simvastatin in Human Plasma: Application to Pharmacokinetics and Bioequivalence Studies. BJPS, 2014, Vol: 50 , Issue : 3.

18. Harshal Garse and Vilasrao Kadam. Development and Validation of Bioanalytical Method for Analysis of Simvastatin. IAJPR, 2014, Vol: 4, Issue: 4 .

19. Madhu Latha, Ammani D, Jitendra Kumar K, Nagaraju P. and Mallikharjuna Rao P. "Validation Stability Indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Simvastatin and Ezetimibe in Bulk Drug and Pharmaceutical Formulation". IJRPC, 2014, Vol: 4, Issue :2 , p: 406-414 .

20. Naga Raju K, Sudheer Babu I, Jyothi R and Prathyusha S. Spectrophotometric Methods for Estimation of Simvastatin in Bulk Drug and its Dosage Form. IJPCBS, 2012, Vol: 2, Issue:1, p:124-129.

Determination of Lansoprazole and Simvastatin via area under curve and ion pair methods

Ayman Sadiq Alsamarraie, Khalaf F. Alsamarrai

Chemistry department. College of Education. Samarra University, Samarra, Iraq

a.prence88@gmail.com

alfarisalsamarrai2013@gmail.com

Abstract

A two simple, sensitive, and economic methods were developed for the determination of lansoprazole and simvastatin in their pure and pharmaceutical dosages forms . first method based on measurement of area under curve (AUC) for zero order spectrum and the second method based on formation of ion pair complex between each of both drugs and Bromo phenol blue dye. Beer's law obeyed in concentrations ranges of (4-70 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) and (4-50 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) in the first method and (1-70 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) and (1-60 $\mu\text{g.ml}^{-1}$) in the second method for lansoprazole (LNZ) and simvastatin (SMV) respectively . Average recovery percentage were (99.43%) and (99.36%) in the first method , and (99.71%) and (100.18%) in the second method for LNZ and SMV respectively. The RSD% values were (0.0044-0.0172%) and (0.1041-0.4129%) for LNZ in first and second methods, and (0.0097-0.0311%) and (0.1358-0.5165%) for SMV in the two methods mentioned above. Limit of detection of LNZ in the first method were (0.185 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) and (0.268 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) in the second method . While limit of quantification were (0.227 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) and (0.204 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) in the first method and (0.894 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) and (0.68 $\times 10^{-3}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$) in the second method for LNZ and SMV respectively. The two methods were successfully applied for the determination of both drugs in pure and pharmaceutical dosages forms .