

## طريقة كروماتوغرافية جديدة لفصل الأومبيرازول عن نواتج تخربه وتحديده كميّاً في مستحضراته الدوائية

الدكتور مروان توما \*

الدكتور منان سليمان \*\*

أنس رجب \*\*\*

(تاريخ الإيداع 11 / 10 / 2009. قُبِلَ للنشر في 10 / 5 / 2010)

### □ ملخّص □

تم تطوير طريقة كروماتوغرافية جديدة من أجل التحديد الكمي للأومبيرازول في مستحضراته الدوائية وإظهار كل من الأومبيرازول ونواتج تخربه منفصلة في كروماتوغرام واحد، وذلك باستخدام تقانة الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء .HPLC

تم التحقق من صحة هذه الطريقة Validation بإجراء اختبارات الصحة والدقة والمجال والخطية والانتقائية/النوعية، ثم حسب كل من حد الكشف LOD والحد الكمي LOQ .

الكلمات المفتاحية: HPLC، أومبيرازول، المستحضرات الدوائية.

\* أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة حلب - حلب - سورية.

\*\* أستاذ - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة بيبير وماري كوري - باريس - فرنسا.

\*\*\* طالب دراسات عليا (دكتوراه) - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة حلب - حلب - سورية.

## **New Chromatographic Method for Separating Omeprazole from its Degradation Components and the Quantitatively Determining it in its Pharmaceutical Products**

**Dr. Marwan Touma\***  
**Dr. Mannan Seuleiman\*\***  
**Anas Rajab\*\*\***

**(Received 11 / 10 / 2009. Accepted 10 / 5 / 2010)**

### **□ ABSTRACT □**

New chromatographic method for Quantitative Determination of Omeprazole in its Pharmaceutical Products was produced. Omeprazole and its degradation components were well separated in same chromatogram by using by using high perfume liquid chromatography (HPLC).

The new analytical method has been validated by these characteristic tests (accuracy, precision, range, linearity, specificity/selectivity, limit of detection (LOD) and limit of quantitative (LOQ) ).

**Key words:** HPLC, Omeprazole, Pharmaceutical Products.

---

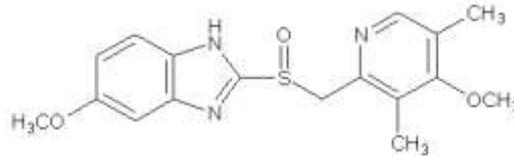
\*Prof, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Aleppo, Aleppo, Syria.

\*\* Prof, Department of Chemistry, Faculty of Science, University Pierre & Marie Curie, Paris, France.

\*\*\* Postgraduate Student, Dept. of Chemistry, Faculty of Science, University of Aleppo, Aleppo, Syria.

**مقدمة:**

الأومبيرازول مادة كيميائية تصنف ضمن الأدوية الهضمية المعدية، صيغتها الجزيئية  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  ووزنها الجزيئي 345.42g/mol، لونها أبيض، تتمتع بخواص قلووية ضعيفة، تتصهر عند الدرجة  $156^{\circ}C$ . يتعلق ثباتها في الأوساط المائية بدرجة حموضة الوسط، حيث يزداد التفكك بتناقص pH المحلول [5,4,3,2].



الأومبيرازول

يعمل الأومبيرازول على خفض إفراز الحمض المعدي، وذلك بتثبيط خمائر سلسلة أنزيمات الأدينوزين الثلاثي الفوسفاتاز هيدروجين/بوتاسيوم  $H^+, K^+, ATPase$  (مضخة البروتون) المسؤولة عن المرحلة الأخيرة في تشكيل الحمض المعدي في الخلايا الجدارية للمعدة، لذلك يوصف الأومبيرازول لمعالجة القرحة المعدية والقرحة العفجية [13,12,11,7,6].

يعد الأومبيرازول من المركبات الدوائية الحساسة والحركية، إذ إنه يتأثر بشكل كبير بالعوامل المناخية المحيطة به (حرارة، رطوبة، ...)، لذلك غالباً ما يتم تصنيعه محفوظاً ضمن حبيبات (Pellets) محمية بطبقة تلبس معوية شحمية واقية [12,11].

يدخل في تركيب حبيبات الأومبيرازول بالإضافة إلى المادة الفعالة كل من السواغات: مانيتول Mannitol، لاکتوز Lactose، سكر Sucrose، بوفيدون Povidone، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (HPMC) [12]. تم إجراء الكثير من الأبحاث التحليلية المعتمدة من أجل التحديد الكمي للأومبيرازول كمادة أولية، أو في مستحضراته الدوائية [10,9,8,1]، منها:

- دراسة تحليلية تم فيها متابعة تغيرات تركيز الأومبيرازول في البلازما البشرية مع الزمن، وذلك باستخدام تقانة جديدة (HILIC- Hydrophilic Interaction Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)) هذه التقانة الكروماتوغرافية الجديدة ذات حساسية عالية وقادرة على التحديد الكمي للأومبيرازول عند تراكيز منخفضة جداً (2.5µg/ml) [14].

- دراسات حركية حول تأثير درجة حموضة المحلول pH على ثبات المستحضرات الدوائية للأومبيرازول، فتبين أن ثباته في الأوساط المائية يتعلق بدرجة حموضة الوسط، حيث يزداد التفكك بتناقص pH المحلول [15].  
- دراسة طيفية اشتقاقية Derivative، وهي تقانة قادرة على تحديد الأومبيرازول كميًا ضمن المجال [16] (10-30) µg/ml.

**أهمية البحث وأهدافه:**

تأتي أهمية هذا البحث في إيجاد طريقة تحليلية دقيقة وصحيحة وسهلة واقتصادية وذلك من أجل:

1- إظهار كل من الأومبيرازول ونواتج تحربه منفصلة في كروماتوغرام واحد.

2- التحديد الكمي للأومبيرازول في مستحضراته الدوائية.

## طرائق البحث ومواده:

### الأجهزة المستخدمة:

جهاز الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC من إنتاج شركة Agilent نموذج 1100 Series من صنع الولايات المتحدة الأمريكية، ميزان الكتروني حساس بدقة 0.05mg من إنتاج شركة Sartorius نموذج ED224S من صنع ألمانيا، سخانة كهربائية ذات محرك مغناطيسي من إنتاج شركة Bibby Sterilin LTD، نموذج HC502 من صنع إنكلترا، مقياس pH من إنتاج شركة Metrohm السويسرية نموذج 744pH Meter، جهاز الإلتراسونيك من إنتاج شركة Soniclean Pty. Ltd. الأسترالية.

### المواد المستخدمة:

أسيونتريل 99.9% من إنتاج شركة Lab-Scan الأيرلندية، حمض الفوسفور 85% من إنتاج شركة Merck الألمانية، فوسفات أحادية البوتاسيوم 99.5% وفوسفات ثنائية البوتاسيوم 99% من إنتاج شركة Panreac الإسبانية، أوميبرازول عياري 99.9% من إنتاج شركة SL Drugs & Pharmaceuticals الهندية، هيدروكسيد البوتاسيوم 85% من إنتاج شركة Merck الألمانية، مانيتول 99.8% من إنتاج شركة Sinochem Jiangsu الصينية، لاكتوز من إنتاج شركة Meggle الألمانية، سكر (crystals pure) من إنتاج شركة EEC البريطانية، بوفيدون من إنتاج شركة Zhejiang الصينية، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (23.2% methoxyl) من إنتاج شركة Colrcon البريطانية.

## القسم العملي:

### التحديد الكمي للأوميبرازول في مركباته الدوائية باستخدام الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء:

تعتمد هذه الطريقة على استخدام جهاز الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC عند الشروط التجريبية التالية:

العمود: (C<sub>8</sub> ↔ L<sub>7</sub>). التدفق: 1.5 مل/دقيقة. حجم الحقنة: 20 ميكروليتر. طول الموجة: 300 نانومتر. الطور المتحرك: محلول وافي فوسفاتي وأسيونتريل بنسبة (45:50) على الترتيب مع ضبط درجة الحموضة عند pH=7.00.

-تم تحضير الطور المتحرك Mobile phase على مرحلتين:

المرحلة الأولى: تم فيها تحضير المحلول الوافي Buffer وذلك بوزن 1.50g من فوسفات أحادية البوتاسيوم KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> و 0.25g من فوسفات ثنائية البوتاسيوم K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> وأذيبت بالماء المقطر منزوع الشوارد وذلك ضمن دورق حجمي سعة 500ml، ثم أكمل الحجم بالماء المقطر منزوع الشوارد حتى الإشارة.

المرحلة الثانية: تم فيها تحضير الطور المتحرك بمزج 500ml من المحلول الوافي المحضر في المرحلة السابقة، مع 500ml من الأسيونتريل، وذلك باستخدام خلاط مغناطيسي حتى تمام التجانس، ثم ضبطت حموضة المحلول عند pH=7 وذلك باستخدام محلول عياري من هيدروكسيد البوتاسيوم (1N).

-تم تحضير ثلاث عينات من المستحضر الدوائي للأوميبرازول، مع ثلاث عينات من الأوميبرازول العياري بتركيز 0.025mg/ml، حيث استخدم الطور المتحرك كمحلول للتمديد، ثم حققت هذه العينات ضمن عمود

الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC، وذلك باستخدام الشروط التجريبية الجديدة، وحسبت النسبة المئوية للمادة الفعالة بدلالة مساحات قمم الكروماتوغرامات الناتجة للعينة وللعياري.

- تم تحضير ثلاث عينات متخربة من المستحضر الدوائي للأوميبرازول (التخرب تم نتيجة تعريض المنتج تحت شروط حفظ مسرعة لمدة ثمانية أشهر عند حرارة 40°C ورطوبة 75%)، مع ثلاث عينات من الأوميبرازول العياري بتركيز 0.025mg/ml، حيث استخدم الطور المتحرك كمحلول للتمديد، ثم حققت هذه العينات ضمن عمود الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC، وذلك باستخدام الشروط التجريبية للطريقة الجديدة.

**إثبات صحة الطريقة التحليلية الجديدة من أجل التحديد الكمي للأوميبرازول في مستحضراته الدوائية:**

تم إثبات صحة الطريقة التحليلية الجديدة Validation بإجراء اختبارات الصحة، والدقة، والانتقائية/النوعية، والمجال، والخطية، وحد الكشف LOD، والحد الكمي LOQ .

### 1- اختبارات الصحة Accuracy:

تم إجراء اختبارات الصحة على الطريقة التحليلية الجديدة كما يأتي:

أ- تم تحليل المستحضر الدوائي الحاوي على الأوميبرازول ثلاث مرات عند الشروط نفسها، وذلك بتحضير ثلاث عينات وبتراكيز مختلفة كما يأتي:

- العينة الأولى : تحوي على 2.00 mg/100ml من الأوميبرازول.

- العينة الثانية : تحوي على 2.50 mg/100ml من الأوميبرازول.

- العينة الثالثة : تحوي على 3.00 mg/100ml من الأوميبرازول.

كررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة (n=3×3).

ب- تم تحضير ثلاث عينات من الأوميبرازول العياري Standard بالتراكيز السابقة نفسها، وكررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة.

ج- حُضرت العينات السابقة انطلاقاً من المحلول الرئيس للأوميبرازول وذلك بأخذ الحجم التالية 4 و 5 و 6 مل والتمديد إلى 100مل بوساطة الطور المتحرك فحصلنا على محاليل ذات التراكيز 2.00 و 2.50 و 3.00 ملغ/100مل على التسلسل.

د- تم حساب النسبة المئوية للمادة الفعالة Assay من أجل كل عينة، والمتوسط الحسابي لها Average، والانحراف المعياري Standard Deviation (SD)، والانحراف المعياري النسبي Relative Standard Deviation (RSD)، ورتبت النتائج في جدول واحد.

### 2- اختبارات الدقة Precision:

تم إجراء اختبارات الدقة على الطريقة التحليلية الجديدة كما يأتي:

أ- تم تحليل المستحضر الدوائي الحاوي على الأوميبرازول ست مرات عند الشروط نفسها، وفي كل مرة تم تكرار التجربة ثلاث مرات (n=6×3)، حيث حُضرت العينات وفق التركيز الآتي:

$$\frac{50mg \text{ (Omeprazole)}}{100ml \text{ (m. Ph)}} \times \frac{5 ml}{100 ml \text{ (m. Ph)}} \Leftrightarrow 2.50 mg/100ml$$

ب- تم تحضير ثلاث عينات من الأوميبرازول العياري Standard بنفس التركيز السابق (2.50 mg/100ml)، وكررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة.

ج- تم حساب نسبة المادة الفعالة لكل عينة، والمتوسط الحسابي لها، والانحراف المعياري (SD)، ورتبت النتائج في جدول واحد.

### 3- المجال Range:

هو صلاحية الطريقة من أجل تحليل المادة الدوائية ضمن مجال أعظمي وأصغري، وقد تم مقارنة نتائج الاختبارين السابقين (الصحة والدقة) من أجل تحديد المجال الصحيح الذي تم عنده اعتماد الطريقة الجديدة المدروسة، بحيث يكون التحليل ضمن هذا المجال صحيحاً ودقيقاً.

### 4- اختبارات الانتقائية/النوعية Specificity/Selectivity:

تم إجراء اختبارات الانتقائية والنوعية على الطريقة التحليلية الجديدة كما يأتي:

أ- تم تثبيت وزن المادة الفعالة العيارية (الأوميبرازول) عند 50mg ثم أضيفت السواغات Excipients لها وفق النسب الآتية:

- العينة رقم 1 : مادة فعالة، سواغات (1:1)  
 العينة رقم 2 : مادة فعالة، سواغات (2:1)  
 العينة رقم 3 : مادة فعالة، سواغات (3:1)

يبين الجدول رقم (1) النسب التفصيلية للسواغات المضافة:

الجدول رقم (1): نسب السواغات المضافة إلى 50mg أوميبرازول عياري

كمية السواغ المضافة (mg)			السواغ Excipient
عينة رقم 3	عينة رقم 2	عينة رقم 1	
45	30	15	لاكتوز Lactose
15	10	5	المانيتول Mannitol
45	30	15	سكر Sucrose
15	10	5	بوفيدون Povidone
30	20	10	هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز HPMC
150	100	50	المجموع

- تم تمديد العينات السابقة وفق المعادلة التالية:

$$\frac{50mg (Omeprazole)}{100ml (m. Ph)} \times \frac{5 ml}{100 ml (m. Ph)} \leftrightarrow 2.50 mg/100ml$$

ب- كررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة (n=3×3).

ج- تم تحضير ثلاث عينات من الأوميبرازول العياري Standard بنفس التركيز السابق (2.50 mg/100ml)، وكررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة.

د- تم حساب نسبة المادة الفعالة لكل عينة، والمتوسط الحسابي لها، والانحراف المعياري (SD) والانحراف المعياري النسبي (RSD)، ورتبت النتائج في جدول واحد.

تم التحقق من أن القمة ناتجة عن الأوميبرازول فقط وخالية من السواغات أو الشوائب المرافقة أو نواتج التحرب وذلك بمسح الكروماتوغرام الناتج بـ DAD ضمن المجال فوق البنفسجي (200 - 400 nm).

تم إعادة التجربة السابقة على عينة متفككة من مستحضر الأومبيرازول (التفكك تم عند شروط الثبات المسرع بعد مرور زمن 8 أشهر) من أجل التأكد من عدم تداخل قمم المواد المتفككة مع قمة الأومبيرازول الرئيسية.

#### 5- اختبارات الخطية Linearity:

تم إجراء اختبارات الخطية على الطريقة التحليلية الجديدة كما يأتي:

أ- تم تحليل المستحضر الدوائي الحاوي على الأومبيرازول خمس مرات عند الشروط نفسها، وذلك بتحضير خمس عينات وبتراكيز مختلفة ضمن المجال  $2.00 - 3.00$  mg/100ml كما يأتي :

- العينة الأولى : تحوي على  $2.00$  mg/100ml من الأومبيرازول

- العينة الثانية : تحوي على  $2.25$  mg/100ml من الأومبيرازول

- العينة الثالثة : تحوي على  $2.50$  mg/100ml من الأومبيرازول

- العينة الرابعة : تحوي على  $2.75$  mg/100ml من الأومبيرازول

- العينة الخامسة : تحوي على  $3.00$  mg/100ml من الأومبيرازول

كررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة ( $n=5 \times 3$ ).

ب- تم تحضير خمس عينات من الأومبيرازول العياري Standard بنفس التراكيز السابقة، وكررت كل تجربة ثلاث مرات من أجل كل عينة ( $n=5 \times 3$ ).

ج- تم تسجيل مساحات القمم الناتجة لكل عينة ثم حسب المتوسط لها Average، والنسبة المئوية للمادة الفعالة، وتم حساب المساحات الحسابية ومقارنتها مع المساحات التجريبية انطلاقاً من معادلة المستقيم الناتجة:

$$Y = bX + a$$

#### 6- حد الكشف (LOD) Limit of Detection:

من تجربة الخطية السابقة تم حساب قيمة حد الكشف للأومبيرازول عند استخدام هذه الطريقة التحليلية الجديدة، وذلك بتطبيق العلاقة الرياضية الآتية:

$$LOD = \frac{3.3 \times S_y}{b}$$

حيث: b : الميل Slope .

$S_y$  : معامل إحصائي يحسب من العلاقة الرياضية التالية:

$$S_y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - Y_i^*)^2}{n - 2}}$$

حيث: Y : مساحة القمة الحسابية (تحسب من معادلة المستقيم الناتجة:  $Y = bX + a$ ).

$Y^*$  : مساحة القمة التجريبية.

n : عدد مرات تكرار التجربة.

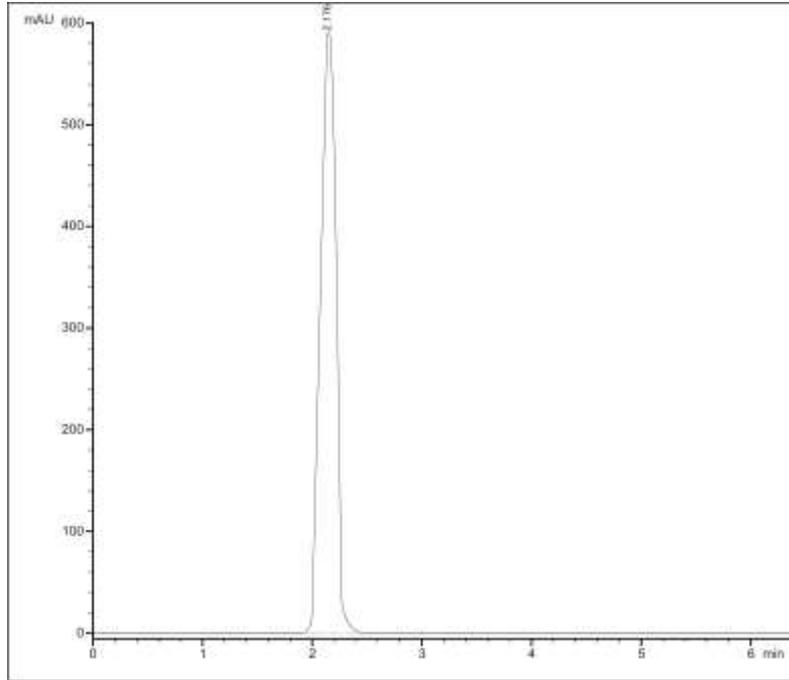
#### 7- الحد الكمي (LOQ) Limit of Quantitative:

من تجربة الخطية السابقة تم حساب قيمة الحد الكمي للأومبيرازول عند استخدام هذه الطريقة التحليلية الجديدة، وذلك بتطبيق العلاقة الرياضية الآتية:

$$LOD = \frac{10 \times S_y}{b}$$

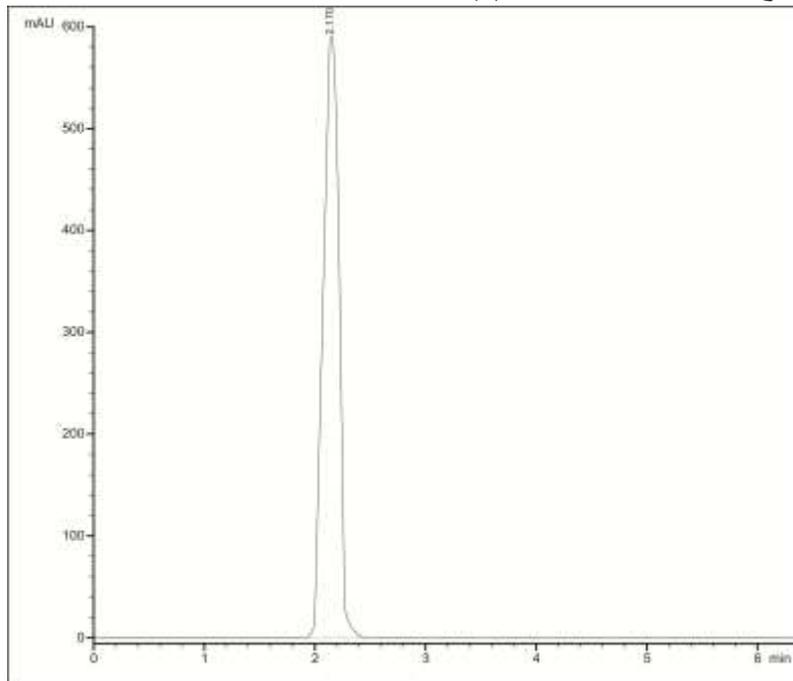
## النتائج والمناقشة:

عند تحليل مستحضر الأومبيرازول باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة ظهرت قمة وحيدة ومتناظرة للأومبيرازول عند الزمن 2.1 دقيقة، الشكل (1).



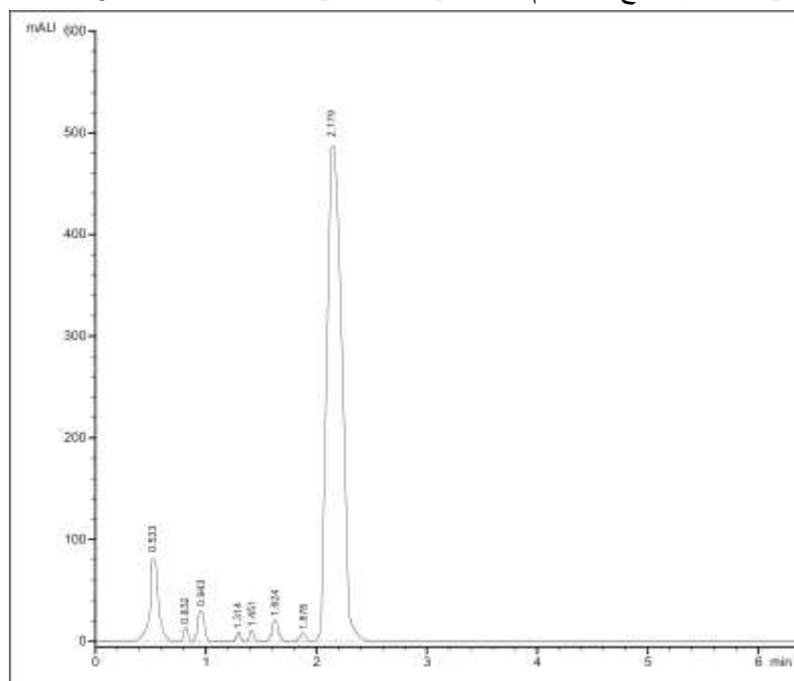
الشكل (1): الكروماتوغرام الناتج لمستحضر الأومبيرازول باستخدام الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC

وعند حقن محلول للأومبيرازول العياري عند التركيز نفسه ظهرت قمة للأومبيرازول العياري بنفس التناظر وعند الزمن نفسه بالمقارنة مع العينة المدروسة. الشكل (2).



الشكل (2): الكروماتوغرام الناتج للأومبيرازول العياري باستخدام الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC

عند تحليل العينة المتخرية من مستحضر الأومبيرازول باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة ظهرت قمة متناظرة للأومبيرازول عند الزمن 2.1 دقيقة مع عدة قمم مستقلة ومنفصلة عن بعضها بعضاً عند أزمنة مختلفة، الشكل (3).



الشكل (3): الكروماتوغرام الناتج لمستحضر الأومبيرازول بعد مرور ثمانية أشهر تحت شروط الثبات المسرع (40°C,75%RH) باستخدام الطريق التحليلية الجديدة.

تم التحقق من صحة الطريقة الجديدة من أجل التحديد الكمي للأومبيرازول في مستحضراته الدوائية من خلال النتائج الآتية:

### 1. اختبارات الصحة **Accuracy**:

يبين الجدول رقم (2) نتائج اختبارات الصحة وذلك باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة.

الجدول رقم (2): نتائج اختبارات الصحة باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة.

رقم العينة	التركيز mg/100ml	مساحات القمم (المستحضر)	متوسط مساحات القمم (المستحضر)	متوسط مساحات القمم (العياري)	القيمة المستردة %
1	2.00	2088.22	2086.49	2130.15	097.95
		2069.87			
		2101.39			
2	2.50	2671.15	2678.34	2660.25	100.68
		2697.18			
		2666.71			
3	3.00	3169.88	3164.71	3200.55	098.88
		3147.53			
		3176.91			
المتوسط (A)					99.17
الانحراف المعياري (SD)					1.387912
الانحراف المعياري النسبي (RSD)					1.39953%

نلاحظ أن القيم المستردة للمادة الفعالة كانت متناسبة مع كل التراكيز وأيضاً كان الانحراف المعياري النسبي RSD ضمن المجال المسموح فيه (  $2\% <$  ).

## 2. اختبارات الدقة Precision:

يبين الجدول رقم (3) نتائج اختبارات الدقة وذلك باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة.

الجدول رقم (3): نتائج اختبارات الدقة باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة

رقم العينة	مساحات القمم (المستحضر الدوائي)	متوسط مساحات القمم (المستحضر الدوائي)	متوسط مساحات القمم (القياسي)	القيمة المستردة %
1	2659.37	2669.56	2660.24	100.35
	2668.09			
	2681.24			
2	2601.78	2616.81	2600.94	100.61
	2631.61			
	2617.02			
3	2661.21	2632.45	2660.11	098.96
	2625.02			
	2611.14			
4	2681.11	2684.63	2659.89	100.93
	2695.83			
	2676.95			
5	2658.80	2662.30	2660.43	100.07
	2656.79			
	2671.31			
6	2701.86	2689.64	2660.11	101.11
	2688.85			
	2678.21			
100.33	المتوسط (A)			
0.773471	الانحراف المعياري (SD)			
0.770927%	الانحراف المعياري النسبي (RSD)			

نلاحظ من الجدول السابق أن نتائج التكرارية لمتوسط القيم المستردة للمادة الفعالة Assay مقبولة وتساوي من 98.96% إلى 101.11% وأيضاً كان الانحراف المعياري النسبي RSD ضمن المجال المسموح فيه (  $2\% <$  ) ومن هذه النتائج نستنتج بأن الطريقة التحليلية المدروسة دقيقة (Precision).

## 3. المجال Range:

عند التدقيق والمقارنة بين نتائج الصحة والدقة وجدنا أن الطريقة صحيحة ودقيقة ضمن المجال mg/100ml (2.00-3.00).

## 4. الانتقائية/النوعية Specificity/Selectivity:

يبين الجدول رقم (4) نتائج اختبارات الانتقائية/النوعية، وذلك باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة.

الجدول رقم (4): نتائج اختبارات الانتقائية/النوعية على الطريقة التحليلية الجديدة.

رقم العينة	نسبة السواغ إلى الأومبيرازول	القيمة المستردة %	متوسط القيم المستردة %
1	(1 : 1)	101.22	100.84
		100.84	
		100.47	
2	(2 : 1)	100.07	100.31
		100.74	
		100.14	
3	(3 : 1)	100.63	100.49
		100.94	
		099.91	
100.54	المتوسط (A)		
0.269506	الانحراف المعياري (SD)		
0.268058%	الانحراف المعياري النسبي (RSD)		

نلاحظ من الجدول السابق أن السواغات لم تؤثر على نتائج التحليل الكمي للمادة العيارية (الأومبيرازول) وفق الطريقة التحليلية الجديدة، حيث كانت القيم المستردة مقبولة وتساوي من 100.84% إلى 100.31%، وأيضاً كان الانحراف المعياري النسبي RSD ضمن المجال المسموح فيه ( $2\% <$ ). وعند مسح الكروماتوغرام الناتج بـ DAD ضمن المجال فوق البنفسجي (200 - 400 nm) تبين أن قمة الأومبيرازول هي الوحيدة ولا يتداخل معها سواغات أو نواتج تحرب أو شوائب أخرى.

تم التحقق من هذه النتيجة بإجراء تجربة شاهدة Placebo Preparation وذلك بتحضير محلول حاوي فقط على السواغات بنفس نسب العينات الثلاث السابقة، وبالنتيجة وعند مسح الكروماتوغرام الناتج بـ DAD ضمن المجال فوق البنفسجي (200 - 400 nm) لم تظهر أية قمة.

عند تحليل العينة المتخربة من مستحضر الأومبيرازول باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة ظهرت قمة متناظرة للأومبيرازول عند الزمن 2.1 دقيقة مع عدة قمم مستقلة ومنفصلة عن بعضها بعضاً عند أزمنة مختلفة، الشكل 3.

### 5. الخطية Linearity :

يبين الجدول رقم (5) نتائج اختبارات الخطية وذلك باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة.

الجدول رقم (5): نتائج اختبارات الخطية على الطريقة التحليلية الجديدة.

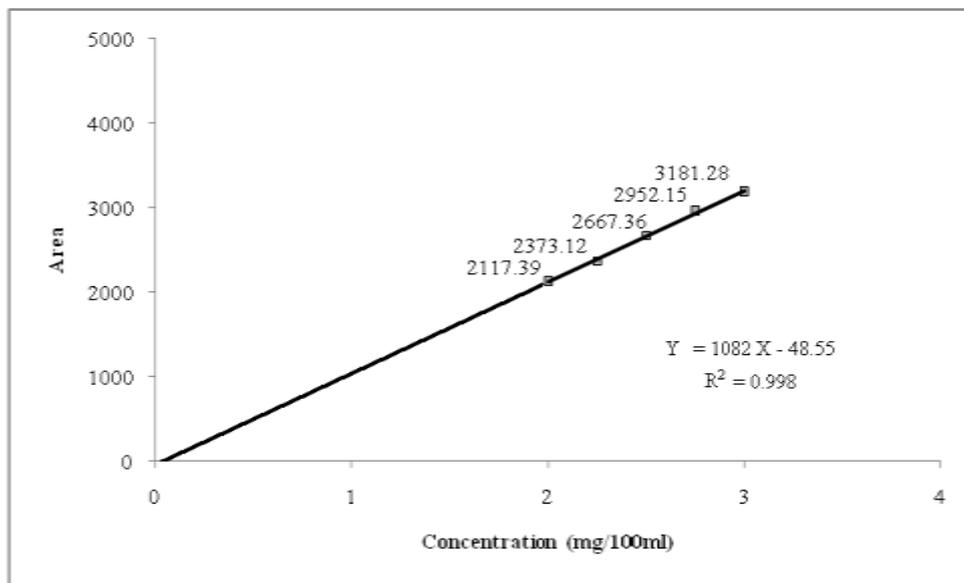
التركيز mg/100ml	مساحات القمم (المستحضر الدوائي)	متوسط مساحات القمم (المستحضر الدوائي)	متوسط مساحات القمم (العيارية)	القيمة المستردة %
2.00	2109.33	2117.39	2127.81	99.51
	2123.01			
	2119.84			
2.25	2380.96	2373.12	2391.77	99.22
	2391.63			
	2346.77			
2.50	2668.17	2667.36	2658.32	100.34
	2651.07			

			2682.85	
100.94	2924.65	2952.15	2923.74	2.75
			2963.55	
			2969.17	
99.88	3185.10	3181.28	3210.04	3.00
			3159.02	
			3174.79	

تم رسم العلاقة بين التركيز ومتوسط مساحات القمم الناتجة فحصنا على خط بياني مستقيم معادلته:

$$Y = 1082 X + 48.55$$

كما في الشكل (3):



الشكل (3): العلاقة بين التراكيز مع متوسط مساحات القمم

من الشكل البياني السابق نجد وبالحساب أن:

1- معامل التصحيح correlation coefficient يساوي  $R^2 = 0.998$  وهذا يدل على أن العلاقة بين

التراكيز ومساحات القمم علاقة طردية خطية والطريقة الجديدة المدروسة طريقة صحيحة.

2- معادلة المنحني الناتج  $Y = 1082 X + 48.55$  هي معادلة خط مستقيم ميله  $b=1082$  ونقطة تلاقيه مع

محور Y تساوي  $a=-48.55$ ، و X يعبر عن التركيز (mg/100ml) و Y يعبر عن مساحات القمم النظرية التابعة للتركيز.

تم حساب مساحات القمم النظرية Y انطلاقاً من معادلة المستقيم السابقة ورتبت النتائج في الجدول 6 .

الجدول (6): مقارنة بين مساحات القمم التجريبية والحسابية باختلاف التراكيز

مساحة القمة الحسابية Y	مساحة القمة التجريبية Y*	التركيز mg/100ml
2115.45	2117.39	2.00

2385.95	2373.12	2.25
2656.45	2667.36	2.50
2926.95	2952.15	2.75
3197.45	3181.28	3.00

#### 6. حد الكشف (LOD) :Limit of Detection

من تجربة الخطية السابقة تم حساب قيمة حد الكشف LOD للأومبيرازول باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة وذلك بتطبيق العلاقات الرياضية المذكورة في الفقرة (6.2.4) ومن الشكل 4، فكان يساوي:

$$LOD = 0.0606 \text{ mg/100ml}$$

#### 7. الحد الكمي (LOQ) : Limit of Quantitative

من تجربة الخطية السابقة تم حساب قيمة الحد الكمي للأومبيرازول باستخدام الطريقة التحليلية الجديدة وذلك بتطبيق العلاقات الرياضية المذكورة في الفقرة (7.2.4) ومن الشكل 4، فكان يساوي:

$$LOQ = 0.1836 \text{ mg/100ml}$$

#### الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- تطبيق الطريقة التحليلية الجديدة المتبعة في هذا البحث ضمن مجال الصناعات الدوائية من أجل تحديد نسبة الأومبيرازول في مستحضراته الدوائية، خاصة أن هذه الطريقة دقيقة وسهلة واقتصادية.
- 2- استخدام هذه الطريقة من أجل التحديد الكمي والنوعي لنواتج تخرب الأومبيرازول من خلال إظهارها منفصلة في كروماتوغرام واحد.
- 3- إجراء أبحاث مشابهة على مركبات دوائية أخرى من أجل دراسة نواتج تخربها تحت شروط حفظ مختلفة.
- 4- تمويل أبحاث مشتركة بين كليات العلوم قسم الكيمياء والصيدلة والطب لمعرفة مدى تأثير نواتج التفكك على الصحة العامة.

#### المراجع:

- 1- BLANCHET, B.; BILLEMONT, B.; CRAMARD, J.; BENICHOU, A. S.; CHHUN, S.; HARCOUET, L.; ROPERT, S.; DAUPHIN, A.; GOLDWASSER, F.; TOD, M.,

- Validation of an HPLC-UV method for Sorafenib Determination in Human Plasma and Application to Cancer Patients in Routine Clinical Practice.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol 49, 2009, 1109-1114.
- 2- HOOVER, J. e.; PACKER, B. B. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy.* 21<sup>th</sup>. ed., Vol. 2, University of the Science in Philadelphia, 2005, 2077.
  - 3- *MERCK INDEX.* 13<sup>th</sup>. ed., USA, 2002, 1313.
  - 4- MOFFAT, A.; OSSELTON, M.; WIDDOP, B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.* 3<sup>th</sup>. ed., Published by Pharmaceutical Press, London, 2003, 2136.
  - 5- *UNITED STATES PHRMACOPEIA.* 30<sup>th</sup>. ed., USA, 2007.
  - 6- فضلون زهير؛ خرطبيل خالد؛ الحموي ناريمان؛ خولاني منال؛ حراق مريم؛ شنار هالة. المرجع الدوائي السوري SDR 6. المجلس العلمي الاستشاري CSC والمجلس العلمي للصناعات الدوائية، دمشق، 2007، 780.
  - 7- DEKEL, R. *The Role of Proton Pump Inhibitors in Gastro-oesophageal Reflux Disease.* Drugs Vol.166, 2004, 277-295.
  - 8- HUIJUAN, J.; WEI, L.; KANG, Z., *Determination of Omeprazole in Rat Plasma by HPLC Without Solvent Extraction.* Journal of Chromatography B, Vol 837, 2006, 112-115.
  - 9- JUNIOR, I.; SARTOR, J.; ROSA, P; VEREDAS, V.; JÚNIOR, A.; SANANA, C., *High-Performance Liquid Chromatographic Separation of Rolipram, Bupivacaine and Omeprazole Using a Tataridamide-Based Stationary Phase Influence of Flow Rate and Temperature on the Enantioseparation.* Journal of Chromatography A, Vol 1162, 2007, 97-102.
  - 10- KITRI, S. T.; RAJESH, M. J.; PURUSHOTAM, K. S.; MRENALINI, C. D., *A Validated Normal Phase HPLC Method for Simultaneous Determination of Drotaverine Hydrochloride and Omeprazole in Pharmaceutical formulation.* Asian journal of Pharmaceutical and clinical research, Vol 3, 2010, 20-25.
  - 11- *Martindale: The Complete Drug Reference.* 35<sup>th</sup>. ed., Vol. 2, Royal pharmaceutical Society of Great Britain, 2007, 2189.
  - 12- *PHYSICAL DISK REFERENCE (PDR).* USA, 2008, 3536.
  - 13- ROBINSON, M.; HORN, J. *Clinical pharmacology of Proton Pump Inhibitors: What The Practicing Physician Needs to Know.* Drugs, Vol. 63, 2003, 2739-2754.
  - 14- SONG, Q.; NAIDONG, W. *Analysis of Omeprazole and 5-OH Omeprazole in Human Plasma Using Hydrophilic Interaction Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HILIC-MS/MS)—Eliminating Evaporation and Reconstitution Steps in 96-well Liquid/Liquid Extraction.* Journal of Chromatography B, Vol. 830, 2006, 135-142.
  - 15- GALLARDO, L. V.; RUIZ, M. A.; LOPEZVIOTA, J.; SALCEDO, J.; DELGADO, V. *Electro Kinetic Study of Lansoprazole and Omeprazole Drugs in Aqueous Suspensions.* Physicochem Vol. 218, 2003, 21-26.
  - 16- WAHBI, A. M.; ABDELRAZAK, O.; GAZY, A.; MAHGOUB, H.; MONEEB, M., *Spectrophotometric Determination of Omeprazole, Lansoprazole and Pantoprazole in Pharmaceutical Formulations.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 30, 2002, 1133-1142.