

تقييم جودة المستحضرات الصيدلانية الفموية الحاوية على غلكوزامين المحلّية والعالمية باستخدام طريقة كمونية مطوّرة

طالبة الدراسات العليا: سوريه عيسى خزامي كلية الصيدلة-جامعة حمص

إشراف: أ.د. عماد الحداد

ملخص

يُعتبر الغلكوزامين من المتممات الغذائية المستخدمة لدى شريحة واسعة من مرضى التهاب المفاصل التنكسي. يتوافر في السوق المحليّة بشكل أملاح مختلفة ضمن مضغوطات ملبسة بالفلم أو كبسولات بمفرده أو بالمشاركة مع مركبات أخرى مُصنعة من قبل شركات دوائية محلّية وعالمية مختلفة.

تم في هذا البحث تطوير طريقة تحليلية كمنوية جديدة لمقايسة أملاح الغلوكوزامين ضمن الكبسولات والمضغوطات الملبسة بالفلم، وتم التحقق من مصدوقيتها وفقاً لإرشادات المؤتمر الدولي للمواءمة ومن ثمّ تمّ تقييم معالم الجودة لمستحضرات الغلكوزامين الفموية المحليّة بإجراء اختبار تباين الوزن ومقايسة المادة الفعالة باستخدام الطريقة الكمنوية المطوّرة وذلك على عدة طبخات لشركتين دوائيتين محلّيتين ومقارنة النتائج مع كبسولات شركة دوائية عالمية.

بنتيجة البحث تبين أنّ الطريقة التحليلية الكمنوية المطوّرة امتازت بالخطية على مجال التراكيز المدروسة، المضبوطية، الدقة، السرعة، البساطة وقلة التكلفة. كما تبين أنّ جميع المستحضرات المدروسة (المحلّية والعالمية) محققة للمواصفات الدستورية من حيث تباين الوزن وتحوي جميعها كمية من المادة الفعالة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً عدا المستحضر العالمي احتوى على كمية أعلى.

الكلمات المفتاحية: جودة، مستحضرات فموية، غلكوزامين، طريقة كمنوية، مقايسة.

Evaluation the quality of the local and international oral pharmaceutical products containing Glucosamine by developed potentiometric method

Abstract:

Glucosamine is a nutritional supplement used by a wide range of patients with osteoarthritis. It is available in the local market in the form of various salts in film-coated tablets or capsules, alone or in combination with other compounds manufactured by various local and international pharmaceutical companies.

In this research, a new potentiometric analytical method was developed to determination glucosamine salts in capsules and film-coated tablets, and its validity was verified according to the guidelines of the International Conference on Harmonization. The quality parameters of local glucosamine preparations were also evaluated by conducting a weight variation test, and assay the active substance using the developed potentiometric method using several batches for two local companies and comparing the results with capsules from an international pharmaceutical company.

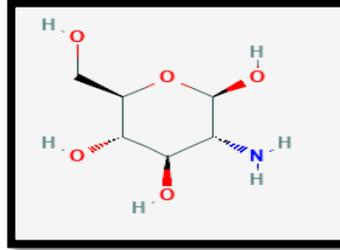
As a result of the research, it was found that the developed analytical method was characterized by linearity over the range of concentrations studied, precision, accuracy, speed, simplicity, and

low cost. All of the studied local and international preparations met the constitutional specifications and all contained an amount of the active ingredient within the constitutionally permissible limits, except for the international preparation that contained a higher quantity.

Key words: Quality, Oral products, Glucosamine, Potentiometric method, Assay.

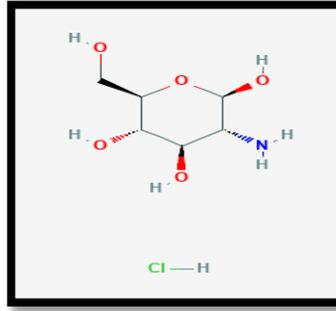
1. مقدمة Introduction:

يتواجد الغلوكوزامين بشكل أساس (صافٍ) ووفق أملاح عدة منها غلوكوزامين هيدروكلوريد وغلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم، حيث الغلوكوزامين الأساس (الصافي) اسمه العلمي 2-amino-2-deoxy D-Glucose ويمتلك الصيغة المجملة: $C_6H_{13}NO_5$ ، والصيغة الكيميائية المنشورة في الشكل 1.



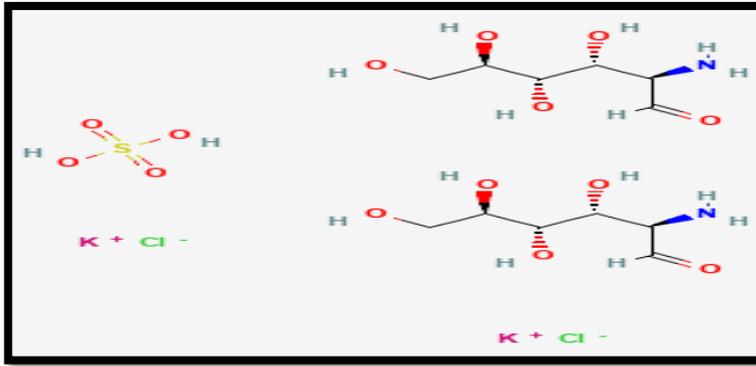
الشكل 1 الصيغة الكيميائية المنشورة للغلوكوزامين الأساس (الصافي)

وزنه الجزيئي: 179.17 g/mol، يتواجد بشكل مسحوق أو بلورات بيضاء تتصهر بالدرجة 88 درجة مئوية، وينحل في الماء بنسبة 330mg/ ml [1],[2]. أما ملح غلوكوزامين هيدروكلوريد فاسمه العلمي 2-amino-2-deoxy-D-Glucose, hydrochloride ويمتلك الصيغة المجملة: $C_6H_{13}NO_5.HCl$ ، والصيغة الكيميائية المنشورة في الشكل 2، ووزنه الجزيئي: 215.63 g/ mol [3], [4].



الشكل 2 الصيغة الكيميائية المنشورة للغلوكوزامين هيدروكلوريد

بينما ملح غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم فاسمه العلمي Bis(D-glucose, 2-amino-2-deoxy-), sulfate potassium chloride complex. الصيغة المجملّة: $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4 \cdot 2KCl$ ، والصيغة الكيميائية المنشورة في الشكل 3، ووزنه الجزيئي: 605.52 g/mol [4], [5].



الشكل 3 الصيغة الكيميائية المنشورة لمّح غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم

-الغلوكوزامين سكر أحادي أميني وهو مّتم غذائي ينتمي إلى مجموعة تُدعى الأدوية المُعدّلة لمرض التهاب المفاصل التنكسي [6]، تأثيراته ناتجة عن تحفيز اصطناع البروتوغليكانات في الخلايا الغضروفية وتنشيط الأنزيمات المحلّلة التي تؤدي إلى التدهور المبكر للغضروف في مرض التهاب المفاصل التنكسي [7]، أشكاله الصيدلانية الفموية هي كبسولات وأقراص ملبسة بالفلم.

-المقايسة:

*يُقايَسُ الغلوكوزامين في المضغوطات دون مشاركة مواد فعالة أخرى حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 46 باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة، حيث يتم الفصل باستخدام عمود (4.6mm X 15cm, 5µm L8)، وباستخدام طور متحرك مؤلف من الأستونتريل ووقاء فوسفات البوتاسيوم ثنائي الأساس بنسبة 25/75 وبمعدل تدفق 1.5 mL/min، ويتم الكشف باستخدام كاشف UV عند طول الموجة 195nm حيث يظهر الغلوكوزامين بعد حوالي 10 min. في حين يُقايَسُ الغلوكوزامين في المضغوطات الحاوية على مشاركة مع الكوندريتين وفق الطريقة الدستورية USP 46 باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة، حيث يُحضَّرُ كاشف اشتقاق من أورتو فتال ألدهيد وحمض 3-ميركابتوبروبيونيك الذي يُضاف إلى العينة بوجود وقاء البورات لمدة دقيقة. يتم الفصل باستخدام عمود 3.0 mm× 5 cm, L1، وباستخدام طور متحرك مؤلف من الميتانول ووقاء ثلاثي بنسبة 9/1 وبمعدل تدفق 1 mL/min، ويتم الكشف باستخدام كاشف UV عند طول الموجة 340nm، حيث يكون زمن احتباس الغلوكوزامين ليس أقل من 4 min. [4]

حيث يُلاحظ في الحالة الأولى أن زمن الاحتباس طويل نسبياً وتُستخدم محاليل عالية الكلفة كما أن طول موجة الكشف لا تكون مناسبة دائماً، أما في الحالة الثانية يكون زمن الاحتباس قصير ولكن عملية تحضير العينة طويلة تتطلب تحضير العديد من المحاليل عالية الكلفة ومنها كاشف الاشتقاق.

*من ناحية أخرى تحتوي أملاح الغلوكوزامين المستخدمة في المستحضرات الفموية على أيون الكلوريد. لذلك تم في هذا البحث تطوير طرق كمونية بسيطة، سهلة، سريعة ومنخفضة الكلفة لتحديد تركيز الكلوريد في المحاليل المائية [8]، وتحديد بعض المواد الدوائية في الحالة النقية وفي المستحضرات الصيدلانية مثل لوبيراميد هيدروكلوريد [9]، وأوندانسيرون هيدروكلوريد [10] لذلك تم العمل على تطوير طريقة كمونية.

2. هدف البحث : Research aim

تقييم جودة المستحضرات الصيدلانية الفموية الحاوية على غلوكوزامين المحلية والعالمية باستخدام طريقة كمونية مطورة

يهدف البحث إلى تطوير طريقة كمونية جديدة بسيطة وسريعة واقتصادية لمقايضة أملاح الغلوكوزامين في المستحضرات الفموية المدروسة، ومن ثمّ تقييم جودة مستحضرات الغلوكوزامين الفموية لشركتين دوائيتين محليّتين ومقارنتها مع المستحضر العالمي لما له من أهمية في التوجه نحو الصناعة الوطنية.

3. المواد والطرائق **Materials and Methods** :

1.3 المواد والأدوات والأجهزة:

المواد: مستحضرات غلوكوزامين فموية لشركتين محليّتين نرّمز لها (A, B) وطبّخات مختلفة من كل شركة نرّمز لها (1, 2) وطبّخة واحدة من المستحضر العالمي Glucosamine+Curcuma+ Vitamin C لشركة Doppelherz الألمانية نرّمز له C. يوضح الجدول 1 ترميز الشركات المدروسة وعدد الطبّخات والشكل الصيدلاني والمواد الفعالة.

الجدول 1 ترميز الشركات المدروسة وعدد الطبّخات والشكل الصيدلاني والمواد الفعالة

الشركة	المحلية الأولى A	المحلية الثانية B	العالمية C
الطبّخات	A1,A2	B1	C1
الشكل الصيدلاني	مضغوطات ملبسة بالفلم	مضغوطات ملبسة بالفلم	كبسولات جيلاتينية قاسية
المواد الفعالة	غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم 750mg	غلوكوزامين هيدركلوريد 500mg	غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم mg 500، حمض الهيالورونيك، كوندريتين كبريتات الصوديوم، خلاصة الكركم، فيتامينات E, C, D، معادن Zn Mg، .Mn,Cu, Se

- غلوكوزامين هيدروكلوريد العياري 98.7% China، (معمل أفايا للصناعات الدوائية).
- كلوريد الصوديوم 99.99% شركة Merck، (معمل أفايا للصناعات الدوائية).
- نترات الفضة 99.0% شركة Sigma-Aldrich، (معمل أفايا للصناعات الدوائية).
- ماء مقطر حديث التقطير.

الأجهزة والأدوات Equipment:

- جهاز المعايرة الكمونية: (Potentiometry (Titrand 888, Metrohm, Swiss)
- ميزان حساس ذو حساسية ± 0.1 mg Analytical Balance (Percisa, Swiss)
- جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية: (Jeken-China) Ultra sonic.
- زجاجات مختلفة (ببائشر، بوالين معايرة)، ماصات.

2.3 الطرائق Method:

1.2.3 تحضير المحلول الأم Stock solution:

تم وزن 1000 mg من غلوكوزامين هيدروكلوريد العياري ونقله إلى بالون معايرة سعة 100 mL وأكمل الحجم بالماء المقطر حتى الخط العياري ثم وضع بالون المعايرة في حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 min فيكون تركيز المحلول الناتج 10 mg/mL غلوكوزامين هيدروكلوريد.

2.2.3 تحضير المحلول العياري Stander solution:

يؤخذ 10 mL من المحلول الأم ويمدّد بالماء المقطر حتى 50 mL فيكون تركيز المحلول الناتج 2 mg/mL (100%).

3.2.3 خطوات تطوير الطريقة التحليلية الكمونية الجديدة:

مبدأ الطريقة المطوّرة: حجمية كمونية بالاعتماد على مقياس الفضة باستخدام جهاز المعايرة الآلي Titrand 888.

1.3.2.3 تحضير محلول نترات الفضة بتركيز 0.1N وتعيينه باستخدام محلول كلوريد

الصوديوم حسب USP 46 وإجراء تجربة شاهد للتصحيح عند الضرورة.

2.3.2.3 مقايسة ملح الغلوكوزامين:

يُحضّر المحلول بدءاً من المحلول الأم ثم يُعاير باستخدام كاشف نترات الفضة تركيزه 0.1 N وتُحدّد نقطة نهاية المعايرة بالطريقة الكموونية باستخدام جهاز **Titrand 888** (الشكل 4) واستخدام إلكترود الفضة **Ag Titrode**.



الشكل 4 جهاز المعايرة الكموونية **Titrand 888**

يتم الحصول على كمية الغلوكوزامين بشكل نسبة مئوية بعد إدخال المعادلة 1 التالية في

نظام **Tiamo** المستخدم في جهاز **Titrand 888**.

$$\text{Formula} = \frac{\text{VOL} \times \text{CONC} \times 215.63}{\text{MV}} \times 100$$

حيث: VOL: حجم نترات الفضة الذي يتم الحصول عليه من الجهاز خلال المعايرة (mL).

CONC: تركيز كاشف نترات الفضة بالنظامية المستخدم في المعايرة (0.1N).

215.63: الوزن الجزيئي لملاح غلوكوزامين هيدروكلوريد الذي يتم مقايسته، مع الانتباه إلى

تغيير الرقم إلى 302.76 وهو الوزن الجزيئي لملاح غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم

مقسوماً على 2 (mg).

يجب الأخذ بالحسبان عند إجراء الحسابات كون الملاح غلوكوزامين هيدروكلوريد حيث تكون

جزيئة واحدة من الغلوكوزامين مرتبطة مع جزيئة واحدة من الهيدروكلوريد HCl ، أي شاردة

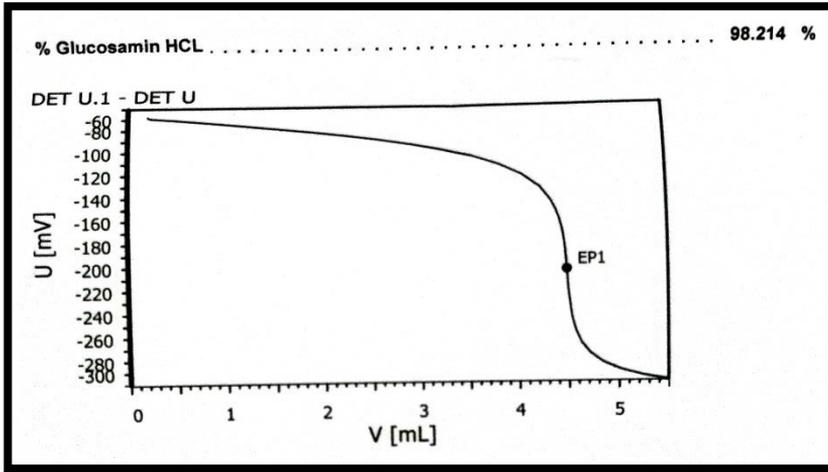
كلور واحدة تمثل جزيئة غلوكوزامين واحدة، أما في حال كان الملاح هو غلوكوزامين كبريتات

كلوريد البوتاسيوم فتكون جزيئتين من الغلوكوزامين مرتبطتين مع جزيئة حمض الكبريت

H₂SO₄ وجزيئين من كلوريد البوتاسيوم أي شاردتي كلور تمثل جزيئتي غلوكوزامين ولذلك يجب التقسيم على 2 في هذه الحال.

MV/Sample Size: الوزن النظري لملاح الغلوكوزامين الذي تتم مقايسته (mg).
100: للحصول على النتيجة بشكل نسبة مئوية.

يعطي الجهاز أثناء المعايرة منحنى معايرة يربط بين حجم نترات الفضة المستهلك لإتمام المعايرة (mL) وكمون الخلية (mV) كما يظهر في الشكل 5.



الشكل 5 منحنى المعايرة الناتج عن المعايرة الكمونية

4.2.3 اختبار المصدوقية Validation المطبق على المادة العيارية: [11-14]

1.4.2.3 اختبار الدقة Precision:

التكرارية:

تم اجراء الاختبار خلال يوم واحد، حيث تم تحديد الدقة بتحضير ستة محاليل بتركيز 100% ابتداءً من المحلول الأم، ثم تُعاير هذه المحاليل ويُسجل حجم نترات الفضة المستهلك الناتج عن المعايرة الآلية، ومن ثم حساب وسطي حجم نترات الفضة المستهلك والانحراف المعياري النسبي %RSD حيث يجب ألا يتجاوز 2%.

2.4.2.3 اختبار الخطية Linearity:

تُحضّر التراكيز 20%، 40%، 60%، 80%، 100%، 120%، 140%، 160% من المحلول الأم. ثم تُعاير ويُسجل حجم نترات الفضة المستهلك الناتج عن المعايرة الآلية،

ويُرسَم الخط البياني المعبّر عن العلاقة بين تركيز المحلول (mg/mL) وحجم نترات الفضة المستهلكة للمعايرة (mL)، ثم يتم إيجاد معادلة المستقيم الناتج والميل ومعامل الارتباط R^2 (correlation coefficient)، حيث يجب أن يكون معامل الارتباط $R^2 \geq 0.999$.

3.4.2.3 المجال Range:

حدّد بالاعتماد على دراسات الدقة والمضبوطية والخطية.

4.4.2.3 حد الكشف (LOD) Limit of Detection وحد الكم (LOQ) Limit of Quantification:

حُسبت بالاعتماد على نتائج الخطية ومعادلة المستقيم الناتج من خلال العلاقات التالية:

$$LOD = 3.3 * \sigma / S \quad (1)$$

$$LOQ = 10 * \sigma / S \quad (2)$$

حيث σ الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات و S ميل منحنى المعايرة.

5.4.2.3 المضبوطية Accuracy:

تحضير ثلاث محاليل عيارية لثلاثة تراكيز 80%, 100%, 120% ابتداءً من المحلول الأم ومعايرتها والحصول على الاسترداد النسبي المئوي % recovery لكل عينة بشكل مباشر من جهاز المعايرة الآلي Titrando 888، حيث تُحسب المضبوطية على شكل الاسترداد النسبي المئوي % recovery لكل عينة، ومن ثمّ حساب متوسط الاسترداد للقياسات، شرط نجاح الاختبار أن تكون نتائج % accuracy مساوية للقيمة $100 \pm 2\%$ بانحراف نسبي مئوي % RSD أقل من 2%.

5.2.3 اختبار تباين الوزن Variation of weight Test:

تم إجراء الاختبار على 20 عينة من كل تحضيرة مدروسة وذلك بوزن المضغوطات بشكل فرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي ل 20 مضغوة، ثم يُحسب انحراف وزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي من خلال العلاقة الآتية:

الانحراف عن الوزن الوسطي% = [(الوزن الافرادي للعينة - الوزن الوسطي)/الوزن الوسطي] * 100

تعدّ المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا لم تتجاوز مضغوطتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً وبدون أن تتجاوز أي مضغوظة ضعف هذا الانحراف. يوضح الجدول (2) الآتي مجال انحراف وزن مضغوطات المتممات الغذائية عن الوزن الوسطي حسب (USP 46). [4]

الجدول 2 مجال انحراف وزن مضغوطات المتممات الغذائية عن الوزن الوسطي

الانحراف المسموح به%	الوزن الوسطي للمضغوظة (ملغ)
10±	130 ملغ أو أقل
7.5±	أكثر من 130 ملغ وحتى 324 ملغ
5±	أكثر من 324 ملغ

بالنسبة للكبسولات يتم اجراء الاختبار بأخذ 20 كبسولة، توزن كل كبسولة بشكل إفرادي على ميزان حساس، ثم يتم فتح الكبسولة ويوزن الكبسول الفارغ، الفرق بين الوزنين يمثل وزن المحتوى. تكرر العملية على 19 كبسولة ويُحسب الوزن الوسطي للمحتوى ل 20 كبسولة، ثم يُحسب انحراف وزن كل كبسولة عن الوزن الوسطي للمحتوى. تعدّ الكبسولات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا لم تتجاوز كبسولتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً $\pm 10\%$ وبدون أن تتجاوز أي كبسولة الانحراف $\pm 25\%$.

6.2.3 اختبار المقايسة Assay Test بالطريقة التحليلية المطورة:

يؤخذ 20 مضغوظة أو كبسولة ويحسب الوزن الوسطي ثم تُطحن المضغوطات (بفَرغ محتوى الكبسولات) ويمزج المسحوق، يؤخذ وزن من المسحوق يحوي على ما يكافئ 100 mg من الغلوكوزامين هيدروكلوريد أو غلوكوزامين كبريتات كلوريد البوتاسيوم، ثم يُحل في 50 mL ماء مقطر ويجانس باستخدام حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق ثم يوضع على جهاز المعايرة الكمونية 888 Titrandو حيث يُعاير باستخدام نترات الفضة تركيزه 0.1N ويُدخل الوزن الجزيئي حسب الملح الموجود في المستحضر ويتم إدخال 100 mg كوزن نظري في معادلة التعويض المذكورة سابقاً فيتم الحصول على النتائج بشكل

نسبة مئوية للمحتوى. عند الحاجة نقوم بإجراء تجربة شاهد بأخذ 50 ml من الماء المقطر ويوضع البيشر على جهاز المعايرة الكمونية Titrando 888 ونكرر نفس الخطوات المذكورة في الأعلى.

تكرر العملية ثلاث مرات و يحسب متوسط الحجم الذي يتم إدخاله كعامل تصحيح في المعادلة 1.

حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 46: [4]

الحدود المقبولة لمحتوى المضغوطات من الغلوكوزامين دون مشاركة %90-110.
الحدود المقبولة لمحتوى المضغوطات من الغلوكوزامين عند مشاركته مع كبريتات الكوندريتين و/ أو ميتيل سلفونيل ميتان هي %90-120.

نظراً لعدم وجود أفرودة خاصة بكبسولات الغلوكوزامين في دستور الأدوية الأمريكي USP 46 تمّ اعتماد الحدود الدستورية لمضغوطات الغلوكوزامين الحاوية على مشاركة مع الكوندريتين و /أو مع MSM ميتيل سلفونيل ميتان وهي %90-120.

4. النتائج والمناقشة Results and Discussion:

1.4 نتائج مصدوقية الطريقة التحليلية المطوّرة Method validation:

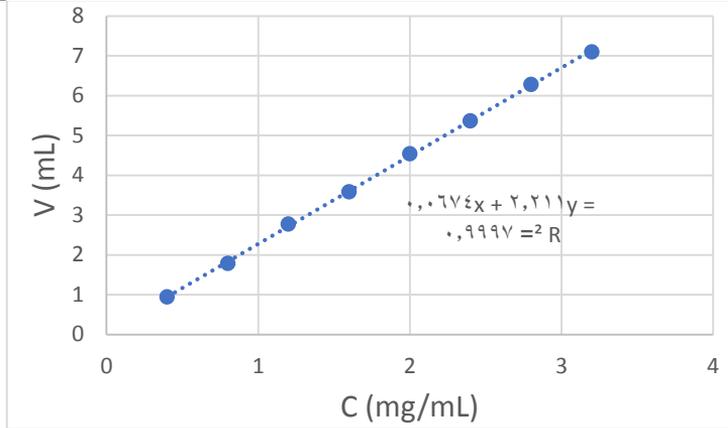
1.1.4 نتائج دراسة الدقة Precision:

التكرارية repeatability:

تمّ حساب الانحراف المعياري النسبي المئوي %RSD لحجم نترات الفضة المستهلك للمعايرة فكانت $RSD\% = 0.96$ أقل من 2% مما يؤكد دقة المطوّرة ذات دقة ممتازة.

2.1.4 نتائج دراسة الخطية Linearity:

تم إيجاد معادلة الخط البياني وحساب معامل الارتباط R^2 حيث وُجد أنه مساوياً 0.9997 وهي أقرب إلى 1 مما يدل على خطية ممتازة للطريقة المطوّرة على المجال المدروس. يظهر الشكل 6 الخط البياني الناتج عن السلسلة العيارية للغلوكوزامين هيدروكلوريد.



الشكل 6 الخط البياني الناتج عن معايرة السلسلة العيارية للغلوكوزامين هيدروكلوريد

3.4.1 المجال Range :

المجال الذي تم إثبات الخطية والمضبوطية والدقة ضمنه هو [0.4_3.2 mg/ mL].

4.4.1 حد الكشف وحد الكم Limit of detection and limit of

: quantification

تم تعيين حساسية الطريقة المطوّرة من خلال حساب حد الكشف وحد الكم

$$LOD=3.3 \times \sigma/S=0.04 \text{ mg/mL}$$

$$LOQ=10 * \sigma/S=0.14 \text{ mg/mL}$$

من خلال قيم كل من LOD و LOQ فإنه يتبين أنّ الطريقة ذات حساسية جديدة.

5.4.1 نتائج دراسة المضبوطية Accuracy:

تم تسجيل النسبة المئوية للاستعادة % recovery الناتجة عن جهاز المعايرة الآلي Titrando 888 لكل عينة ومن ثمّ حساب متوسط قيم الاستعادة وكانت النتيجة 100.06% وهي مقبولة لأنها ضمن المجال المطلوب 98%-102% وكانت قيمة الخطأ النسبي المئوي [-0.23_1.68] أي أقل من 2% وبالتالي فإن الطريقة ذات مضبوطية جيدة. يبيّن الجدول 3 نتائج دراسة مضبوطية الطريقة المطوّرة للغلوكوزامين هيدروكلوريد.

الجدول 3 نتائج المضبوتية للغلوكوزامين هيدروكلوريد

رقم العينة	التركيز النظري	التركيز mg/mL	الاستعادة %	الخطأ النسبي
A1	120%	2.4	100.31%	0.31
A2	120%	2.4	101.19%	1.19
A3	120%	2.4	99.50%	-0.50
B1	100%	2	100.57%	0.57
B2	100%	2	99.77%	-0.23
B3	100%	2	101.68%	1.68
C1	80%	1.6	98.72%	-1.28
C2	80%	1.6	98.51%	-1.49
C3	80%	1.6	100.35%	0.35
وسطي الاستعادة %			100.06%	[-0.23, 1.68]

2.4 نتائج اختبار تباين الوزن Variation of weight Test:

كان متوسط وزن المضغوطات لجميع العينات يتراوح بين 1108.2 و 1178.6 وفقاً لدستور الأدوية الأميركي USP 46 فإن مدى اختلاف الوزن $\pm 5\%$. يُلاحظ من الجدول 5 أن انحراف أوزان جميع عينات المضغوطات من الشركتين المحلّيتين A و B عن المتوسط كان أقل من $\pm 5\%$ أي محققة لفحص تباين الوزن. كان متوسط وزن محتوى كبسولات المستحضر العالمي ل 20 كبسولة 987.6 ووفقاً لدستور الأدوية الأميركي USP 46 يسمح للكبسولات بانحراف ضمن المجال 90-110% أي $\pm 10\%$ و كبسولتان كحد أقصى بانحراف أقل من $\pm 25\%$. يُلاحظ من الجدول 4 أنّ

انحراف أوزان محتوى جميع الكبسولات عن المتوسط كان أقل من $\pm 10\%$ وبالتالي فإن الكبسولات محققة لفحص تباين الوزن. يبين الجدول 4 نتائج اختبار تباين الوزن لمضغوطات الشركات المحلية وكبسولات المستحضر العالمي.

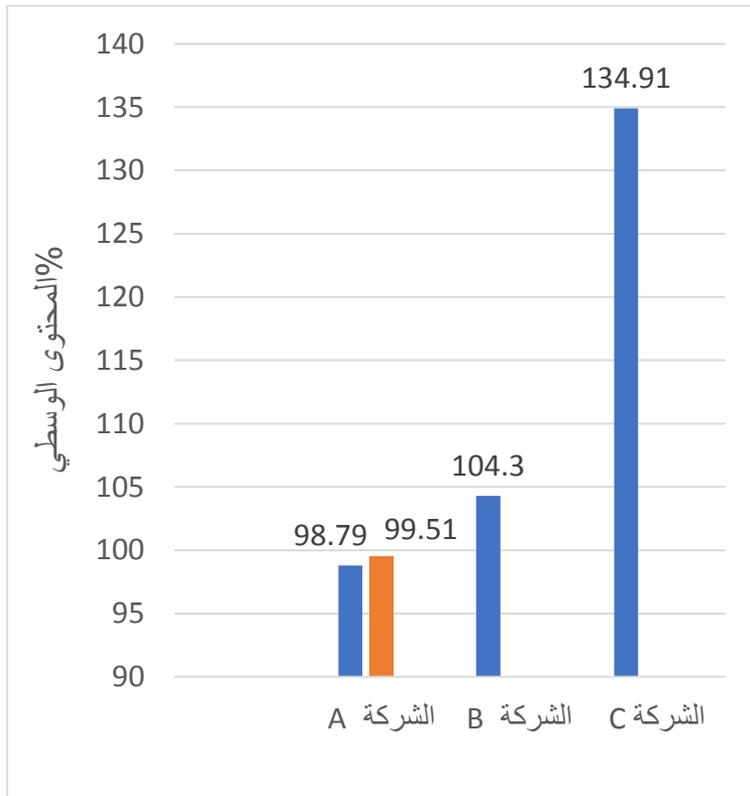
الجدول 4 نتائج اختبار تباين الوزن

أصغر قيمة للنسبة المئوية عن الانحراف الوسطي	أكبر قيمة للنسبة المئوية عن الانحراف الوسطي	الوزن الوسطي mg N=20	التحضير
-0.02	-1.19	1175.2	مضغوطات ملبسة بالفلم A1
-0.12	-4.58	1178.6	مضغوطات ملبسة بالفلم A2
0.22	-3.53	1108.2	مضغوطات ملبسة بالفلم B1
0.00	-3.39	987.6	كبسولات C1

3.4 نتائج اختبار المقايسة Assay test:

تمت مقايسة محتوى المادة الفعالة ضمن مضغوطات الشركتين المحليتين A و B وكبسولات المستحضر العالمي C باستخدام الطريقة الكمنونية المطورة حيث تم الحصول على النتائج كما هو موضّح في الشكل 7 حيث يُلاحظ أن جميع طبخات مضغوطات المستحضرات المحلية المدروسة تحتوي على الكمية المسموح بها دستورياً فحسب دستور الأدوية الأمريكي USP 46 يجب أن تحتوي مضغوطات الغلوكوزامين دون مشاركة على نسبة تتراوح بين 90-110% من الغلوكوزامين المعنون على المستحضر. بينما احتوت كبسولات المستحضر العالمي على كمية من المادة الفعالة أعلى من الحدود المسموح بها دستورياً حيث تحتوي على نسبة 134.91% أي تجاوزت الحدود الدستورية المسموح بها في المضغوطات الحاوية على مشاركة، يمكن أن يُعزى ذلك إلى وجود فيتامين C في

المستحضر العالمي C، أثناء معايرة الكلور الذي تُحسب بالنسبة إليه كمية الغلوكوزامين يُستخدم كاشف نترات الفضة، وبالتالي فإن وجود فيتامين C ذو الخواص الإرجاعية يؤدي إلى إرجاع كاشف نترات الفضة إلى فضة معدنية [16]، [15] وبالتالي استهلاك كمية أكبر من الكاشف مما يؤدي إلى الحصول على نسب مئوية أعلى من الحد المقبول.



الشكل 7 مخطط بياني يوضح النسبة المئوية لمحتوى المادة الفعالة في العينات المدروسة

5. الاستنتاجات: Conclusions:

كانت الطريقة الكمونية المطورة طريقة اقتصادية وسريعة ذات مضبوطية وخطية و تكرارية جيدة ويمكن تطبيقها على المستحضرات المحلية التي لا تحتوي مشاركة، وعدم إمكانية تطبيقها على المستحضر العالمي في حال وجود فيتامين C.

كما كانت جميع طبخات الشركتين المحليتين A و B مطابقة للشروط الدستورية من حيث تجانس الوزن ومحتوى المادة الفعالة ، أيضاً المستحضر العالمي كان محقق للشروط

الدستورية من حيث تباين الوزن لكنه احتوى كمية من المادة الفعالة أعلى من الحدود
الدستورية.

6. التوصيات والمقترحات **Suggestions and Recommendations**:

- ✓ تطبيق الطريقة الكمونية المطورة في مقايسة الغلوكزامين في المستحضرات
الصيدلانية التي لا تحتوي مشاركة أو مواد تؤثر على كاشف نترات الفضة كونها
أسرع وأقل كلفة من الطرق الدستورية.
- ✓ تأكيد أهمية الطرق الحجمية كبديل عن الطرق الكروماتوغرافيا كونها أكثر
ملائمة للبيئة وأسهل ولأقل لفة.

7. المراجع **References** :

- [1] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Glucosamine>.,
Access 2024.
- [2] <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/g/d-glucosamine.html>., Access 2024.
- [3] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glucosamine-Hydrochloride>., Access 2024.
- [4] United States Pharmacopoeia 46,2023.
- [5] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glucosamine-sulfate-potassium-chloride>., Accsee 2024.
- [6] SHERMAN, A, L., OJEDA-CORREAL, G., MENA, J., (2012)-
Use of Glucosamine and Chondroitin in Persons with Osteoarthritis,
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation,
Vol. 4, pp. 110–116.
- [7] HUSKISSON, E, C., (2008)– Glucosamine and chondroitin for
osteoarthritis, **The Journal of International Medical Research**,
Vol. 36, pp. 1-6.
- [8] NASSER, H, N., ALAA ALDEN, F., ALAHAMAD, Z., (2023)-
Determination Chloride Anion by Potentiometric Method Based on
Carbon Paste Electrode Modified with Silver Chloride, **Tishreen
University Journal for Research and Scientific Studies - Basic
Sciences Series**, Vol. (45) No. (1), pp. 119-135

- [9] KHALIL, F, Al S., ELIAS, B., ALRAHAL , F., (2023)- Determination of Loperamide Hydrochloride by a Potentiometric Method Using Modified Carbon Paste Electrode, **Homs University Journal of Scientific Research - Series of Basic Sciences**, Vol. (45) No. (5), pp. 11_34
- [10] DYAB, A., ELIAS, B., MOUSTAPHA , A., (2023)- Determination of Ondansetron Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations Using the Prepared Electrode Form Carbon Paste Modified with Ion Pair Complex, **Homs University Journal of Scientific Research - Series of Basic Sciences**, Vol. (45). No. (11), pp. 49-70.
- [11] ICH, (1994)- Text On Validation Of Analytical Procedures, Q2A
- [12] ICH, (1996), Validation Of Analytical Procedures: Methodology, Q2B.
- [13] International Conference on Harmonization (ICH). Validation Of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). 2005;17.
- [14] TAVERNIERS I. et al, (2004)- Trends In Quality In The Analytical Laboratory.II. Analytical Method Validation And Quality Assurance, Trac Trends In Analytical Chemistry ,23(8):535-552.
- [15] SONDI, D,V., GOIA, E., MATIJEVIC, (2003)- Preparation of Highly Concentrated Stable Dispersions of Monodispersed Silver Nanoparticles, **Journal of Colloid and Interface Science**, 260 (2003), pp. 75–81.
- [16] VELIKOV, K, P., ZEGERSG, E., BLAADEREN, A, V., (2003)- Synthesis and Characterization of Large Colloidal Silver Particles, **Langmuir**, VOL. 19, pp. 1384–1389.