

## تطوير طريقة استشراب سائل ذات مصدوقية لمقايسة إيتوريكوكسيب في المستحضرات الصيدلانية

لمى غزال<sup>1</sup> أ. د. محمد عامر مارديني<sup>2</sup> د. إياد اللوص<sup>3</sup>

<sup>1</sup> طالبة ماجستير في المراقبة الدوائية، قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة جامعة دمشق.

<sup>2</sup> دكتوراه في المراقبة الدوائية، أستاذ في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

<sup>3</sup> دكتوراه في الكيمياء العضوية، مدرس ورئيس قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق.

### الملخص:

ينتمي إيتوريكوكسيب إلى مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وهو مستخدم بشكل واسع كمسكن للألم ومضاد للالتهاب نظراً لكونه من زمرة NSAIDs ذات التشبيط الانتقائي لإنزيم السيكلوأكسجيناز2 والأقل آثاراً جانبية على الجهاز الهضمي من باقي NSAIDs. ولكثرة تداول هذه الزمرة في السوق المحلية وتنوع الشركات الدوائية المصنعة لها محلياً وعالمياً فقد هدفت الدراسة في هذا البحث إلى تطوير طريقة تحليلية دقيقة وانتقائية وسريعة، بالإضافة لكونها اقتصادية وأقل ضرراً للبيئة وذات مصدوقية وقادرة على مقايسة إيتوريكوكسيب في المادة الأولية وفي الأشكال الصيدلانية بطريقة الاستشراب السائل عالي الأداء، وقد تم العمل على إنجاز الطريقة بأقل زمن تحليل ممكن بحيث لا تتجاوز مدة التحليل 3 دقائق، وذلك باستخدام عمود C18 وطور متحرك مؤلف من ميثانول وأسيات الأمونيوم بنسبة (40:60) على التوالي و pH=3.5 وباستخدام متحري PDA عند طول موجة 234 نانومتر، فكان زمن احتباس الإيتوريكوكسيب 2.7 دقيقة، كما بلغ معامل الارتباط  $R^2=0.9999$  مما يدل على خطية الطريقة، وكانت قيمة الاستعادة عند إجراء المضبوطية (100.7) %، في حين أن قيمة الانحراف المعياري النسبي للدقة كانت 0.56 % وهي أقل من 2 % أما حد الكشف وحد الكم فبلغا (0.2-0.7) مكغ/مل على التوالي، كما أشارت نتائج الانتقائية إلى عدم تداخل السواغات مع المادة الدوائية في عملية الفصل، وقد طبقت هذه الطريقة على عدة عينات من مستحضرات صيدلانية لعدة شركات دوائية مختلفة وكانت النسبة

تاريخ الايداع: 2022/7/24

تاريخ القبول: 2022/9/4



حقوق النشر: جامعة دمشق -

سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق

النشر بموجب CC BY-NC-SA

المئوية للمادة الفعالة (102.3-100.5)% ضمن الحدود المقبولة للشركة A وللشركة B على الترتيب، مما يجعل هذه الطريقة قابلة للتطبيق ضمن الإجراءات الروتينية في مخابر الرقابة الدوائية ومعامل الصناعات الدوائية.

الكلمات المفتاحية: إيتوريكوكسيب، استشراب سائل عالي الأداء، مقايسة، مصدوقية، مراقبة دوائية.

## Development and validation of HPLC method for the assay of Etoricoxib in pharmaceutical dosage form

Lama ghazal<sup>1</sup>, Pro. Mohammad amer almardini<sup>2</sup>, Dr. Iyad allous<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MSc student in pharmaceutical quality control, department of pharmaceutical chemistry and quality control, faculty of pharmacy, university of Damascus.

<sup>2</sup> PhD in quality control, professor in the department of pharmaceutical chemistry and quality control, faculty of pharmacy, university of Damascus.

<sup>3</sup> PhD in organic chemistry, teacher and head of the department of pharmaceutical chemistry and quality control, faculty of pharmacy, university of Damascus.

### Abstract:

Etoricoxib is a novel NSAID. It is widely used as an analgesic and anti-inflammatory drug due to its selectivity in inhibiting COX<sub>2</sub> so avoiding gastrointestinal tract complication resulting from using traditional NSAIDs. Due to the importance of this group in the local market and international pharmaceutical companies, this study aims to develop a novel, selective, precise, rapid and economic RP-HPLC method for the determination of Etoricoxib in bulk and tablet dosage form. The method has a run time of no longer than 3min. it was performed on column C18 with a mobile phase consisting of Methanol and Ammonium acetate with a ratio of 60:40 and pH=3.5 respectively. Using PDA detector with a wavelength of 234nm shows that the retention time of Etoricoxib is 2.7. R<sup>2</sup>=0.999 which proves that the method is linear. The recovery values percentage of the accuracy is 100.7%. The (RSD) value of precision and repeatability are less than 2% while the LOD and LOQ are (0.2, 0.7)µg/ml respectively. The selectivity results indicate no interference of excipients from the pharmaceutical formulation. The method was applied on several samples of marketed formulations from different pharmaceutical companies and the percentage of API were 100.5% – 102.3% within the acceptable limits of company A and company B respectively. This proves that the proposed method is applicable within the routine procedures of quality control laboratories and pharmaceutical companies.

**Keywords:** Etoricoxib, RP-HPLC, Assay, Validation, Quality Control.

Received: 24/7/2022

Accepted: 4/9/2022



**Copyright:** Damascus University- Syria, The authors retain the copyright under a CC BY- NC-SA

**المقدمة Introduction:**

وعلى اعتبار أن مادة إيتوريكوكسيب غير مدرجة بعد في أي من دساتير الأدوية الأمريكي USP 43 والبريطاني USP 43- NF 38 (British Pharmacopoeia, 2022) حتى تاريخ إجراء هذا البحث وإن الدراسات التي أجريت عليه باستخدام تقانات HPTLC, TLC, HPLC, محدودة إضافة لبعض الطرائق الطيفية في مجال UV (Chandra, Sanghi, Kumar & UV (Shahi et al., 2009,104) هذه الطرائق كانت تستغرق زمناً طويلاً نسبياً في التحليل (Prajapati, (Sharma, Chaudhary and Singh ,2022,40) (Yamgar, Desale and Fegade, 2021,70) مما يؤدي لهدر في المذيبات كما أنها تعتمد على أسيتونتريل مرتفع الثمن وذو السمية العالية (Prajapati, Yamgar, (hashemi, 2022) Desale and Fegade, 2021,69)(Thimmaraju, Rao, K and (Singh et al., 2022,1), P, 2011,224).

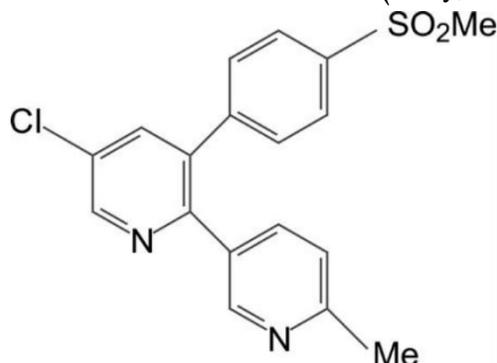
لذا هدف البحث إلى تطوير طريقة جديدة أقل ضرراً للبيئة وتتميز بكون المذيبات المستخدمة أقل سمية وأرخص ثمناً مع محاولة إنجاز التحليل بزمن قصير مما يجنب هدر المذيبات ويوفر الوقت والجهد، لذا تم التوجه في هذا البحث لتطوير طريقة تحليلية تعتمد على ميتانول ووقاء أسيتات الأمونيوم كطور متحرك باعتبار أن ميتانول متوفر وأقل تكلفة مادية وأقل سمية من الأسيتونتريل. كما أن انحلال الوقاءات في ميتانول أفضل من أسيتونتريل (Dolan, (2022,5).

لذلك هدفت الدراسة إلى إيجاد طريقة تحليلية دقيقة وسريعة ومنافسة من حيث التكلفة الاقتصادية وأقل ضرراً للبيئة ويتم إنجازها بزمن قصير لمقايسة إيتوريكوكسيب في المادة الأولية وفي الأشكال الصيدلانية، قابلة للتطبيق في مخابر الرقابة الدوائية والصناعات الصيدلانية.

إيتوريكوكسيب وهو مضاد التهاب غير ستيروئيدي يختلف عن الأدوية الأخرى التقليدية من هذه الزمرة بأنه يعمل على تثبيط إنزيم سيكلوأوكسيجيناز COX<sub>2</sub> Cyclooxygenase بشكل انتقائي دون التأثير على COX<sub>1</sub> وبالتالي يثبط إنتاج البروستاغلاندين الالتهابية دون التأثير على إنتاج البروستاغلاندين التي لها أدوار حيوية هامة في الجسم كحماية مخاطية المعدة والحفاظ على الوظيفة الكلوية والعديد من المهام الحيوية (Cannon et al., 2006,1).

لقد تم اكتشاف هذه الزمرة أول مرة عام 1999 لتجنب الآثار الجانبية وخاصة الهضمية الناتجة عن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التقليدية (Burayk, Oh-hashish & (Kandeel, 2022,3).

له الصيغة العامة (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) والوزن الجزيئي 358.84، أما الصيغة الكيميائية هي 5-كلورو-6-ميثيل-3-(4-ميثيل سلفونيل) فينيل] -2، 3-بيبيردين كما هو موضح في الشكل 1 (Berry, 2007,31).



الشكل (1): الصيغة الكيميائية لإيتوريكوكسيب

## المواد والأجهزة Materials and devices:

### العينات:

تم الحصول على معياري إيتوريكوكسيب من شركة بحري للصناعات الدوائية والمصدر شركة Kekule-pharma، نقاوته 99.6%.

### المذيبات والكواشف:

ميتانول معد للـ HPLC وأسيئات الأمونيوم نقاوته 98% وحمض الخل من شركة Panreac.

### الأجهزة والمعدات:

جهاز HPLC نوع Shimadzu مزود بكاشف المصفوفة الديويدية PDA من شركة Shimadzu وميزان حساس نوع Sartorius حساسيته من رتبة (4-10g) وجهاز Ultrasonic من شركة Transsonic، وجهاز تقطير يعطي ماء خاص HPLC نوع Siemens Water Technologies LaboStar من شركة Marienfeld Company، ومراشح 0.45µm من شركة Sartorius StediumBiotech.

### الطرائق Methods:

#### تحضير المحاليل:

الطور المتحرك مكون من ميتانول 60% و 40% وقاء أسيئات الامونيوم له pH=3.5 ويرشح المحلول الناتج على مراشح خاصة بالـ HPLC.

#### تحضير محاليل الوقاء في الأطوار المتحركة:

لتحضير وقاء أسيئات الأمونيوم 25ميلي مول، يوزن 1 غ من أسيئات الأمونيوم وتنتقل إلى دورق معايرة سعة 500مل ويحل بالماء المقطر ويكمل بالحجم إلى خط العيار ويعدل بحمض الخل حتى الحصول على pH المطلوب ثم يرشح الناتج على مراشح خاصة بالـ HPLC.

#### تحضير المحلول المعياري الأم للإيتوريكوكسيب (0.9ملغ/مل):

يوزن 90 ملغ إيتوريكوكسيب بدقة في بالون 100مل ويحل في المذيب الذي هو الطور المتحرك ويكمل لخط العيار.

#### تحضير المحلول المعياري (90مكغ/مل):

يؤخذ 10مل من المحلول الأم ويمدد بالطور المتحرك حتى 100مل فيكون التركيز 90مكغ/مل.

#### تحضير محلول العينة:

يُحسب متوسط وزن 20 مضغوطة ويؤخذ وزن يحوي 90ملغ من الإيتوريكوكسيب بعد سحقها وتُحل بعدها في 100مل من محلول الطور المتحرك ثم يؤخذ 10مل من المحلول السابق ويمدد حتى 100مل ليكون التركيز (90مكغ/مل).

#### تحضير محاليل الخطية:

لتحضير محلول 72-81-90-99-108مكغ/مل يتم استخدام 8-9-10-11-12مل من المحلول الأم على التوالي ويمدد بالطور المتحرك إلى 100مل.

#### تحضير محاليل المضبوطة:

جرى تحضير ثلاثة تراكيز من المحلول المعياري للإيتوريكوكسيب 120-100-80% مع ثلاث مكررات لكل تركيز، وأضيفت لكل عينة من العينات التسع المحضرة السواغات المناسبة والداخلة في تصنيع المضغوطات.

#### تحضير محاليل التكرارية:

تم تحضير 9عينات من المضغوطات بحيث تحتوي ثلاث منها على 72مكغ/مل وثلاث تحتوي 90مكغ/مل وثلاث تحوي على 108مكغ/مل.

#### تحضير محاليل الدقة الوسطى:

تم تحضير العينات كما في التكرارية لكن من قبل محللين مختلفين A,B,C.

تم تحضير 4 عينات بحيث تحتوي العينة الأولى على سواغات المضغوطة والعينات الثلاث الباقية تحتوي على المادة الفعالة بتركيز 100% من تركيز المعيار.

**تحضير محاليل المتانة:**

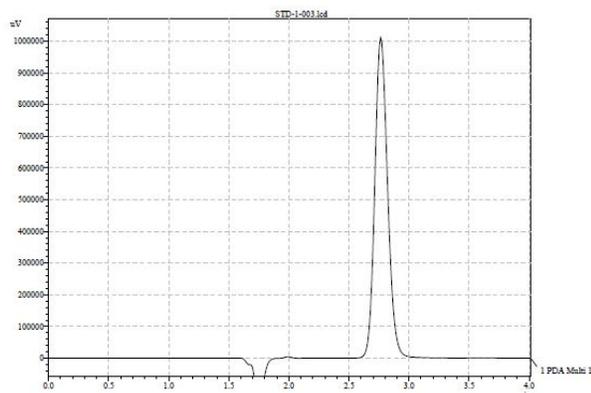
تم تحضير عينة من المضغوطات بتركيز 100% من تركيز المعيار (90مكغ/مل)، وقد تم اختبار متانة الطريقة من خلال تغيير معدل التدفق.

الأمونيوم على الترتيب و  $pH=4.7$  فكانت النتيجة بأنه قل زمن الاحتباس ليصبح 6د ولكن خط القاعدة لم يكن جيداً كما في القمم السابقة فتم دراسة النسبة (40:60) لكل من ميثانول وأسيئات الأمونيوم و  $pH=3.5$

فظهرت قمة حادة ومتناظرة وقابلة للمقايسة الكمية بزمن احتباس 2.7د ومعايير دستورية مقبولة من حيث معامل التذليل 1.20 وعدد الصفائح النظرية 2745 وبين الشكل (2) المخطط الاستشرابي لمحلول معياري من إيتوريكوكسيب.

لذا فإن الشروط المثلى للكروماتوغرافيا التي تم الحصول عليها هي:

الطور الثابت عمود C18 (150×4.6) mm 5µm  
الطور المتحرك ميثانول 60% و 40% وقاء أسيئات الأمونيوم له  $pH=3.5$   
معدل التدفق 1 مل/د  
درجة الحرارة 35°C



الشكل (2) المخطط الاستشرابي لمحلول معياري من إيتوريكوكسيب.

## النتائج والمناقشة Results and discussion :

### نتائج تطوير الطريقة:

بدايةً تم اختيار طول الموجة الأنسب للقياس بعد إجراء مسح طيفي لمحلول إيتوريكوكسيب بين أطوال أمواج (200-400) نانومتر فكان أفضل امتصاص عند طول موجة 234 نانومتر.

جرى استبعاد أسيوتونتريل ضمن الطور المتحرك وتم الاعتماد على ميثانول ضمن الطور المتحرك المكون من ميثانول وأسيئات الأمونيوم وهو طور متحرك غير مدروس سابقاً ضمن الدراسات المرجعية وقد حقق زمن احتباس أفضل، لذا تمت دراسته بنسب مختلفة وبدرجات  $pH$  مختلفة للحصول على أفضل قمة قابلة للمقايسة الكمية وأقل زمن احتباس ممكن.

تم البدء بطور متحرك مكون من ميثانول 50% وأسيئات الأمونيوم 50% له  $pH=6$  ظهرت فيه قمة حادة ومتناظرة بزمن احتباس طويل 13.9د، وبعدها درست النسب (50:50) و  $pH=3.7$  ظهرت فيه قمة حادة ومتناظرة بزمن احتباس أقل وهو 10د، ومن ثم تم تغيير

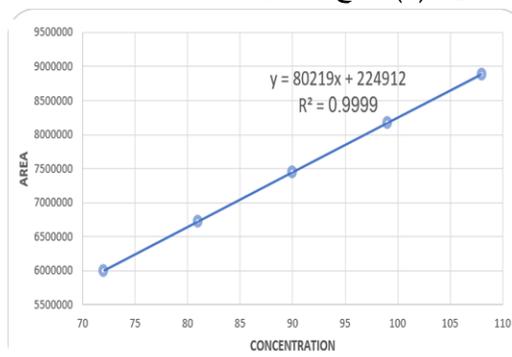
$pH$  ليصبح 4.7 باستخدام نفس النسب (50:50) فلم يبد أي تحسن سواءً بزمن الاحتباس أو شكل القمة عما سبق فتم التوجه لتغيير نسب الطور المتحرك ليصبح (40:60) لكل من ميثانول وأسيئات

**نتائج التحقق من مصدوقية الطريقة المدروسة:**

تم التحقق من مصدوقية الطريقة المدروسة حسب ما نصت عليه تعليمات USP وتضمنت طرائق التحقق من المصدوقية: الخطية، المضبوطة، الدقة (التكرارية والدقة الوسطى)، الانتقائية، حد الكشف وحد الكم.

ملائمة النظام: من خلال حقن 5 عينات متتالية من المعياري وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي فكانت (0.072)% أقل من 2% ويوضح الجدول (1) بعض المتأثرات المتعلقة بملاءمة النظام.

1. الخطية (Linearity): تم تسجيل الاستجابة لكل تركيز من التراكيز التالية (80-90-100-110-120)% من تركيز المحلول المعياري، ثم رسم الخط البياني لهذه الاستجابات وحساب معامل الارتباط ووجد أن  $R^2=0.9999$  وتم تحديد معادلة الارتداد الخطي  $(y=80219X + 224912)$  كما هو مبين في الشكل (3)، ويوضح الجدول (2) نتائج اختبار الخطية.



الشكل (3) معادلة الارتداد الخطي (Liner Regression Equation)

2. المضبوطة (Accuracy): تم تسجيل الاستجابة لكل من محاليل العينات 80-100-120% ثلاث مرات متتالية لكل منها وحساب وسطي النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 100.79%، ويوضح الجدول (3) نتائج اختبار المضبوطة.

3. الدقة (Precision): والتي تشمل التكرارية والدقة الوسطى.

4. التكرارية (Repeatability): تم تسجيل استجابة محاليل العينات التسعة التي تم تحضيرها وحساب وسطي النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة (99.72)% والانحراف المعياري النسبي (0.560)%، ويوضح الجدول (4) نتائج التكرارية.

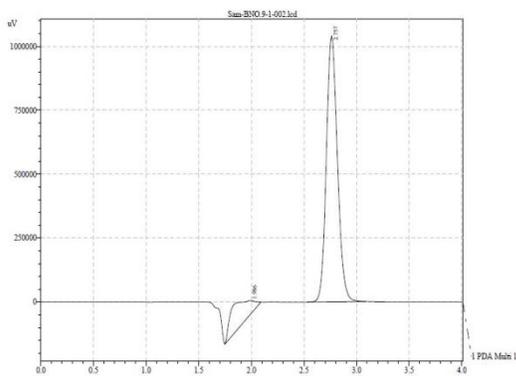
5. الدقة الوسطى (Intermediate precision): تم تسجيل الاستجابة لكل من محاليل العينات التسعة التي تم تحضيرها وحساب وسطي النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 100.19% والانحراف المعياري النسبي 0.566%، ويبين الجدول (5) تفاصيل نتائج الدقة الوسطى.

6. الانتقائية (Selectivity): تم تسجيل الاستجابة لكل من محاليل العينات التي تم تحضيرها لإجراء الانتقائية وتم حساب وسطي النسبة المئوية لاستعادة العينات الثلاث المحضرة بتركيز 100% فكانت النتيجة 99.83%، ويوضح الجدول (6) نتائج الانتقائية. ولم تعط عينة السواغات أي استجابة مكان ظهور قمة المادة الفعالة.

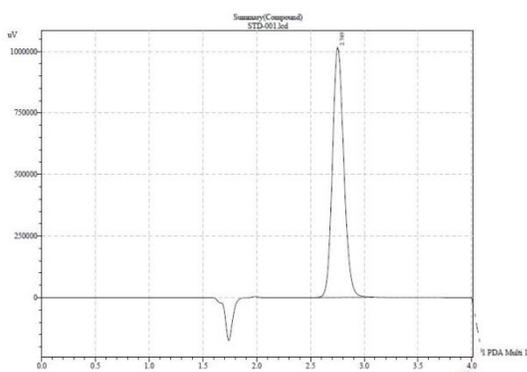
7. المتانة (Robustness): لقد تم تغيير التدفق المستخدم بمقدار 0.2 مل/د زيادة ونقصان وتسجيل الاستجابات الناتجة كما هي واردة في الجدول رقم 7.

8. حد الكشف (LOD): تم حسابه من تطبيق القانون  $LOD=3.3 \sigma/S$  حيث  $\sigma$  الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات و  $S$  ميل الخط المستقيم التركيز هو  $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

9. حد الكم (LOQ): تم حسابه من تطبيق القانون  $LOQ=10 \sigma/S$  حيث  $\sigma$  الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات و  $s$  ميل الخط المستقيم وهذا التركيز هو  $0.7 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ . يوضح الجدول (9) نتائج التحقق من مصدوقية الطريقة المدروسة.



الشكل (4): المخطط الإستشرابي للمستحضر A



الشكل(5): المخطط الإستشرابي للمستحضر B

نتائج تطبيق الطريقة في مقايصة مستحضرات صيدلانية للإيتوريكوكسيب لعدة شركات دوائية: تم تطبيق الطريقة المدروسة على مستحضرين لشركتين A, B فكانت النتائج على الشكل التالي:

كان تركيز المادة الفعالة لمستحضر الشركة A متوافقاً مع المقدار المعنون وبلغت النسبة المئوية للمادة الفعالة لمستحضر الشركة A (100.5%) والذي يعتبر ضمن الحد المقبول ويبين الشكل (4)المخطط الاستشرابي للمستحضر A.

كان تركيز المادة الفعالة لمستحضر الشركة B متوافقاً مع المقدار المعنون وبلغت النسبة المئوية للمادة الفعالة لمستحضر الشركة B (102.3%) والذي يعتبر ضمن الحد المقبول ويبين الشكل(5) المخطط الاستشرابي للمستحضر B، ويوضح الجدول(8) نتائج المقايصة.

الجدول (1) : نتائج اختبار ملائمة النظام.

رقم الحقنة	عدد الصفائح النظرية	زمن الاحتباس (دقيقة)	المساحة	معامل التذييل		
1	2754	2.751	7455699	1.20		
2	2740	2.750	7462824	1.20		
3	2747	2.752	7461677	1.20	Average	7457834
4	2745	2.750	7459556	1.20	SD	5433.430
5	2759	2.753	7449414	1.19	RSD	0.07285

الجدول (2): نتائج اختبار الخطية.

رقم المعياري	التركيز		المساحة	الخطية Linearity
	%	$\mu\text{g ml}^{-1}$		
1	80	72	6001906	$R^2 = 0.9999$ $Y=80219x+224912$
2	90	81	6718124	
3	100	90	7444711	
4	110	99	8175277	
5	120	108	8883195	

الجدول (3): نتائج اختبار المضبوطية.

رقم العينة	التركيز		المساحة	التركيز العملي %	الاستعادة %		
	%	$\mu\text{g ml}^{-1}$					
1	80	72	6060458	81.59	101.99		
2	80	72	6069345	81.71	102.14		
3	80	72	6074230	81.77	102.14		
4	100	90	7495275	100.90	100.90		
5	100	90	7477804	100.67	100.67		
6	100	90	7491058	100.85	100.85		
7	120	108	8861643	119.30	99.42		
8	120	108	8875651	119.49	99.57		
9	120	108	8865577	119.35	99.46	Average	100.79

الجدول (4): نتائج اختبار التكرارية.

رقم العينة	التركيز		المساحة	التركيز العملي %	الاستعادة %		
	%	$\mu\text{g ml}^{-1}$					
1	80	72	6060458	80.31	100.39		
2	80	72	6069345	80.19	100.23		
3	80	72	6074230	80.32	100.41		
4	100	90	7495275	99.62	99.62		
5	100	90	7477804	99.75	99.75		
6	100	90	7491058	99.89	99.89		
7	120	108	8861643	118.87	99.06	Average	99.72
8	120	108	8875651	118.96	99.13	SD	0.559
9	120	108	8865577	118.82	99.02	RSD	0.560

الجدول (5): نتائج اختبار الدقة الوسطى.

رقم العينة	التركيز		المساحة	التركيز العملي	الاستعادة	المحلل		
	%	$\mu\text{g ml}^{-1}$		%				
1	80	72	5992380	80.64	100.81	A		
2	80	72	6002709	80.78	100.98	A		
3	80	72	5998998	80.73	100.92	A		
4	100	90	7431040	100.01	100.01	B		
5	100	90	7437789	100.10	100.10	B		
6	100	90	7430879	100.10	100.10	B		
7	120	108	8883195	119.55	99.62	C	Average	100.19
8	120	108	8884231	119.56	99.63	C	SD	0.568
9	120	108	8879370	119.50	99.58	C	RSD	0.566

الجدول (6): نتائج اختبار الانتقائية.

رقم العينة	التركيز		المساحة	الاستعادة		
	%	$\mu\text{g ml}^{-1}$				
السواغات	0	0	0	0		
1	100	90	7448983	99.50		
2	100	90	7490573	100.05		
3	100	90	7483156	99.95	Average	99.83

الجدول (7): نتائج اختبار المتانة.

Flow rate	0.8ml/min	1ml/min	1.2 ml/min
رقم العينة	Area	Area	Area
1	9262959	7462824	6221623
2	9253351	7461677	6212203
3	9249430	7459556	6195903
4	9271553	7449414	6195913
5	9265417	7437670	6233021
المتوسط الحسابي	9260542	7454228.2	6211732.6
الانحراف المعياري	9028.24	10666.63	16217.83
الانحراف المعياري النسبي	0.09	0.14	0.26
العينة	9335086	7477804	6232958
الاستعادة %	100.80	100.31	100.34
زمن الاحتباس للمعياري	3.42	2.74	2.29
زمن الاحتباس للعينة	3.42	2.74	2.28
زمن الاحتباس النسبي	100.23	99.92	99.58

الجدول (8): نتائج مقايصة إيتوريكوسيب في عينات المستحضرات الصيدلانية A, B.

مستحضرات إيتوريكوسيب للشركة B			مستحضرات إيتوريكوسيب للشركة A		
النسبة المئوية للمادة الفعالة	مساحة قمة العينة	مساحة قمة المعياري	النسبة المئوية للمادة الفعالة	مساحة قمة العينة	مساحة قمة المعياري
101.62	7599904	7478522	101.24	7571348	7478522
101.81	7613960		101.17	7566402	
103.74	7758242		100.11	7487222	
103.78	7761354		100.12	7487634	
101.01	7554585		100.01	7479763	
102.39	7657609	Average	100.5	7518474	Average

الجدول (9) : ملخص نتائج مصدوقية الطريقة المطورة لمقايصة إيتوريكوسيب.

2.7min				زمن الاحتباس
0.9999				الخطية
100.79				المضبوطة
99.72 RSD=0.560		التكرارية		الدقة
100.19 RSD=0.566		الدقة الوسطى		
99.8				الانتقائية
100.3	99.5	2.2	1.2 ml/min	المتانة
100.3	99.9	2.7	1 ml/min	
100.8	100.2	3.4	0.8 ml/min	
0.2 µg/ml				حد الكشف
0.7 µg/ml				حد الكم

وعلى اعتبار أن الطريقة سريعة فهي تجنب هدر المذيبات المستخدمة، وقد طبقت هذه الطريقة على عدة عينات من مستحضرات صيدلانية لعدة شركات دوائية فكانت نسبة المادة الفعالة ضمن الحدود المقبولة والانحراف المعياري النسبي أقل من 2%، مما يجعل إمكانية تطبيق هذه الطريقة في مخابر الرقابة الدوائية ومعامل الصناعات الدوائية.

### الاستنتاجات Conclusions:

جرى في هذا البحث تطوير طريقة دقيقة، سريعة واقتصادية وأقل ضرراً للبيئة وذات مصدوقية لمقايصة إيتوريكوسيب في المادة الأولية وفي الأشكال الصيدلانية.

استطاعت هذه الطريقة أن تفصل المادة الفعالة عن السواغات الداخلة في تركيب الشكل الصيدلاني كما أنها أبدت خطية ممتازة بمعامل ارتباط  $R^2=0.9999$  وزمن احتباس لم يتجاوز 3 دقائق،

## References:

1. Berry, L., 2007. **Martindale: The Complete Drug Reference - 35th edition**. Nursing Standard, 21(20), pp.31-31.
2. British Pharmacopoeia. (2022).<https://www.pharmacopoeia.com/BP2022>
3. Burayk, S., Oh-hash, K., & Kandeel, M. (2022). **Drug Discovery of New Anti-Inflammatory Compounds by Targeting Cyclooxygenases**. Pharmaceuticals, 15(3), 282. <https://doi.org/10.3390/ph15030282>.
4. Cannon, C., Curtis, S., FitzGerald, G., Krum, H., Kaur, A., Bolognese, J., Reicin, A., Bombardier, C., Weinblatt, M., van der Heijde, D., Erdmann, E. and Laine, L., 2006. **Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison**. The Lancet, 368(9549), pp.1771-1781.
5. Chandra, R., Sanghi, A., Kumar, D. and Hindawi, K., 2014. **Develop a Simple RP-HPLC and UV-Visible Method for Estimation of Etoricoxib from Pharmaceutical Dosage**. BRITISH BIOMEDICAL BULLETIN, 2(4), pp.706-713.
6. Dolan, J., 2022. **A Guide to HPLC and LC-MS Buffer Selection**. [online] pp.1-16. Available at: <<http://www.ace-hplc.com>>.
7. hashemi, z. (2022). **Tips for practical HPLC analysis —Separation Know-how— Shimadzu LC World Talk Special Issue Volume 2**. [https://www.academia.edu/10014887/Tips\\_for\\_practical\\_HPLC\\_analysis\\_Separation\\_Know\\_how\\_Shimadzu\\_LC\\_World\\_Talk\\_Special\\_Issue\\_Volume\\_2](https://www.academia.edu/10014887/Tips_for_practical_HPLC_analysis_Separation_Know_how_Shimadzu_LC_World_Talk_Special_Issue_Volume_2)
8. Prajapati, M., Yamgar, D., Desale, M., & Fegade, B. (2022). **A Review on Various Analytical Methodologies for Etoricoxib**. *Advanced Journal Of Graduate Research*, 11(1), 61-70. doi: 10.21467/ajgr.11.1.61-70
9. Rani, K., Parameshwar, P., & Singh, B. (2021). **METHOD DEVELOPMENT FOR SIMULTANEOUS ESTIMATION OF ETORICOXIB AND THIOCOLCHICOSIDE IN TABLET FORMULATION BY RP-HPLC**. *International Journal Of Multidisciplinary Education Research*, 10(12), 54-61. doi: ijmer.in.doi./2021/10.12.89
10. Shahi, S., Agrawal, G., Rathi, P., Shinde, N., Somani, V., Mahamuni, S. and Padalkar, A., 2008. **DEVELOPMENT AND VALIDATION OF UV SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ETORICOXIB IN BULK AND TABLET FORMULATION**. *Rasayan J. Chem*, 1(2), pp.390-394.
11. Singh, B., Santhakumar, R., Bala, I., Prasad, S. and Verma, S., 2014. **Development and Validation of RP-HPLC Method for the Dissolution and Assay of Etoricoxib in Pharmaceutical Dosage Forms**. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 6(1), pp.1-7.
12. Thimmaraju, M., Rao, V., K, H. and P, S., 2011. **RP HPLC method for the determination of Etoricoxib in bulk and pharmaceutical formulations**. *Der Pharmacia Lettre*, 3(5), pp.224-231.
13. USP 43-NF 38 – Last Print Edition | USP-NF. (2022).<https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>