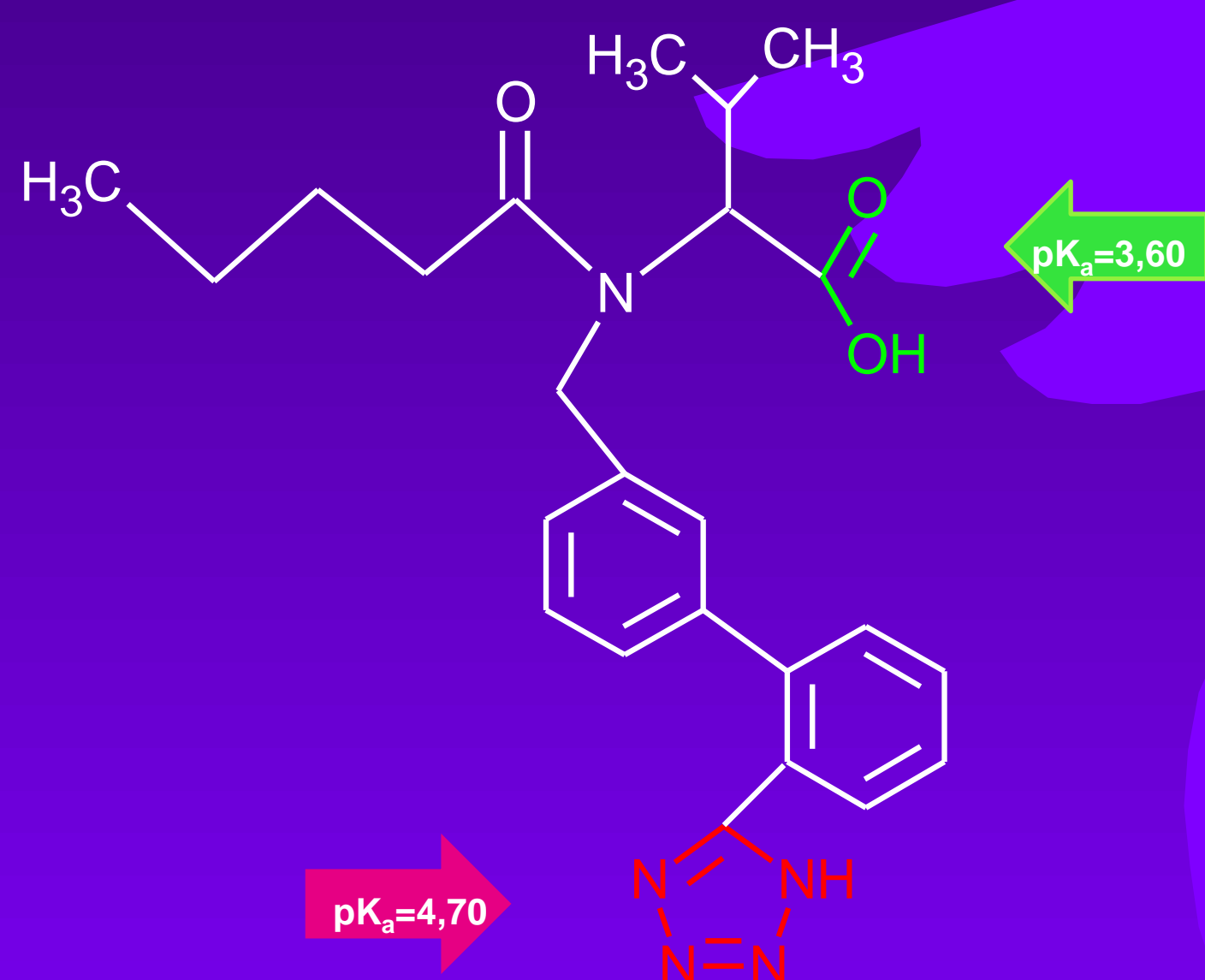


# Štúdium rozpustnosti valsartanu s cieľom využitia výsledkov pri vývoji nového generického prípravku

STOPKOVÁ LENKA, BEZÁKOVÁ ŽELMÍRA

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava  
email: lenka.stopkova@gmail.com, bezakovaz@fpharm.uniba.sk



Obr. 1: Chemická štruktúra valsartanu a jeho hodnoty  $pK_a$

## ÚVOD

Hypertenzia alebo zvýšený krvný tlak nad 140/90 mmHg je vo svete jednou z najčastejšie sa vyskytujúcich ochorení kardiovaskulárneho systému postihujúce čoraz viac ľudskej populácie. Liečivo valsartan sa predpisuje na vysoký krvný tlak (hypertenziu), pôsobí ako antagonistu angiotenzínu II typu  $AT_1$  receptorov v RAAS [1]. Valsartan ako liečivo lipofilného charakteru sa rýchlo vstrebáva po per. os podaní, vo svojej molekule obsahuje dve kyslé centrá s vyššou hodnotou  $pK_a=4,70$  tetrazolového kruhu a s hodnotou  $pK_a=3,60$  prislúchajúcej karboxylovej skupine (obr.1) [2,3]. Vývoj nových liekových foriem s valsartanom predstavuje problém pri jeho nedostatočnej rozpustnosti vo vodnom prostredí pri  $pH < 3$ , nepriaznivo ovplyvňuje biologickú dostupnosť a má vplyv na rýchlosť a rozsah jeho metabolizmu.



## EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

Cieľom predkladanej práce bolo štúdium rozpustnosti substancie valsartanu v rozsahu hodnôt  $pH$  2,2 – 8,0 za rôznych experimentálnych podmienok.

**Študovaná látka a použité prístroje:** Valsartan API, HUAHAI; CTAB (ČR); 1800 Spectrophotometer SHIMADZU (Japonsko); Trepačka LT1 Sklo Union Votice (Česká republika); Precision digital pH meter OP-208/1 (Maďarská republika); Analytické váhy WA 32, typ PRL T A13 (Poľsko).



**Pracovný postup:** 1. Pripravili sme si tlmivé roztoky podľa McIlvainea s hodnotami  $pH$  2,2 – 8,0.

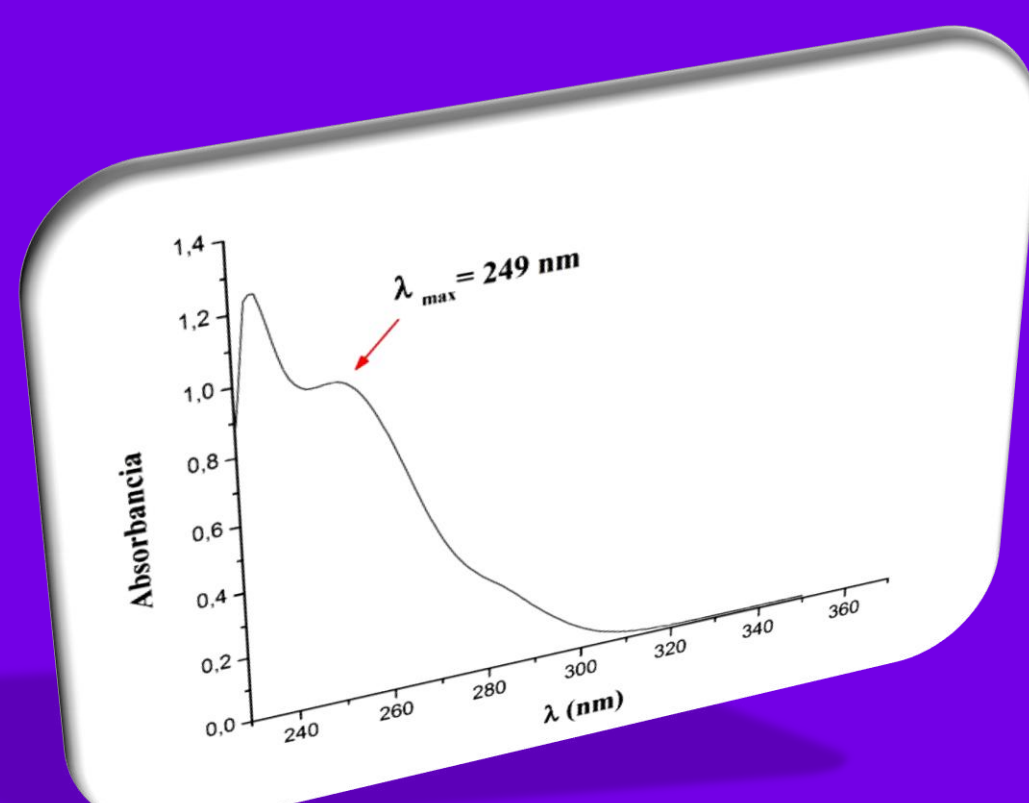
2. Tlmivé roztoky podľa McIlvainea ( $pH$  2,2 – 7,0) sme upravili na konštantnú iónovú silu ( $I = 0,5$ ) s prídavkom KCl.

3. K pripraveným tlmivým roztokom podľa McIlvainea ( $pH$  2,2 – 8,0) sme pridali katiónový tenzid CTAB.

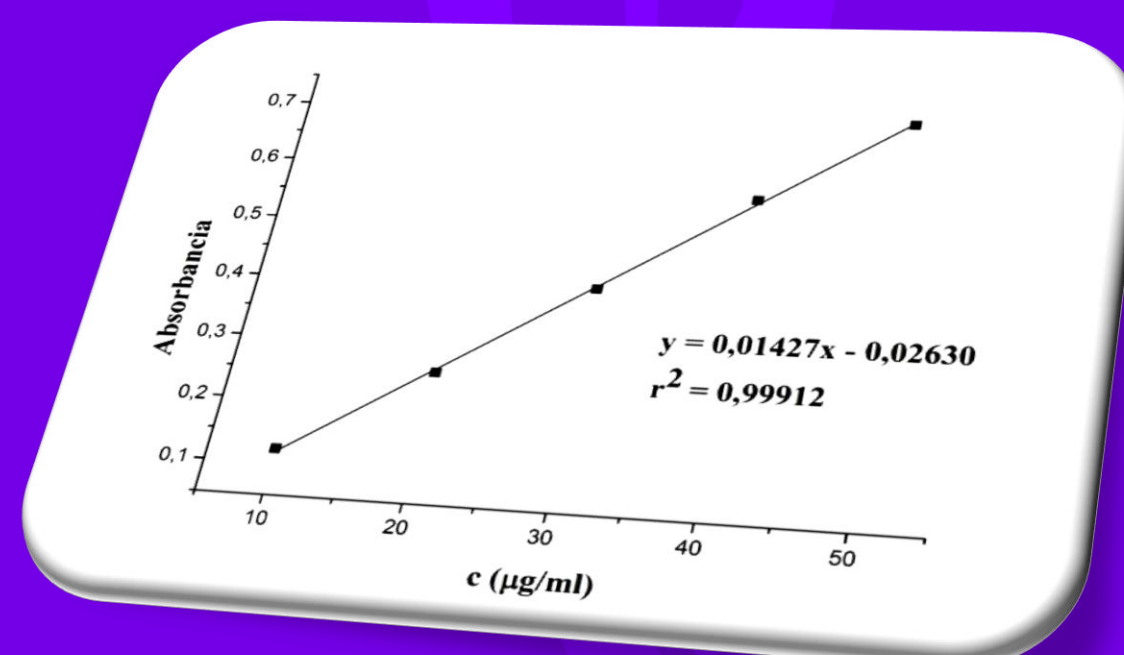
4. Sledovali sme vplyv času na rozpustnosť valsartanu, navažky liečiva sme nechali miešať na trepačke pri izbovej teplote  $25\text{ }^\circ\text{C}$  a v pravidelných časových intervaloch 0 min, 30 min, 1 h – 8 h sme odoberali vzorky a merali absorbanciu pri  $\lambda_{max} = 249\text{ nm}$  (obr. 2).

## VÝSLEDKY, DISKUSIA

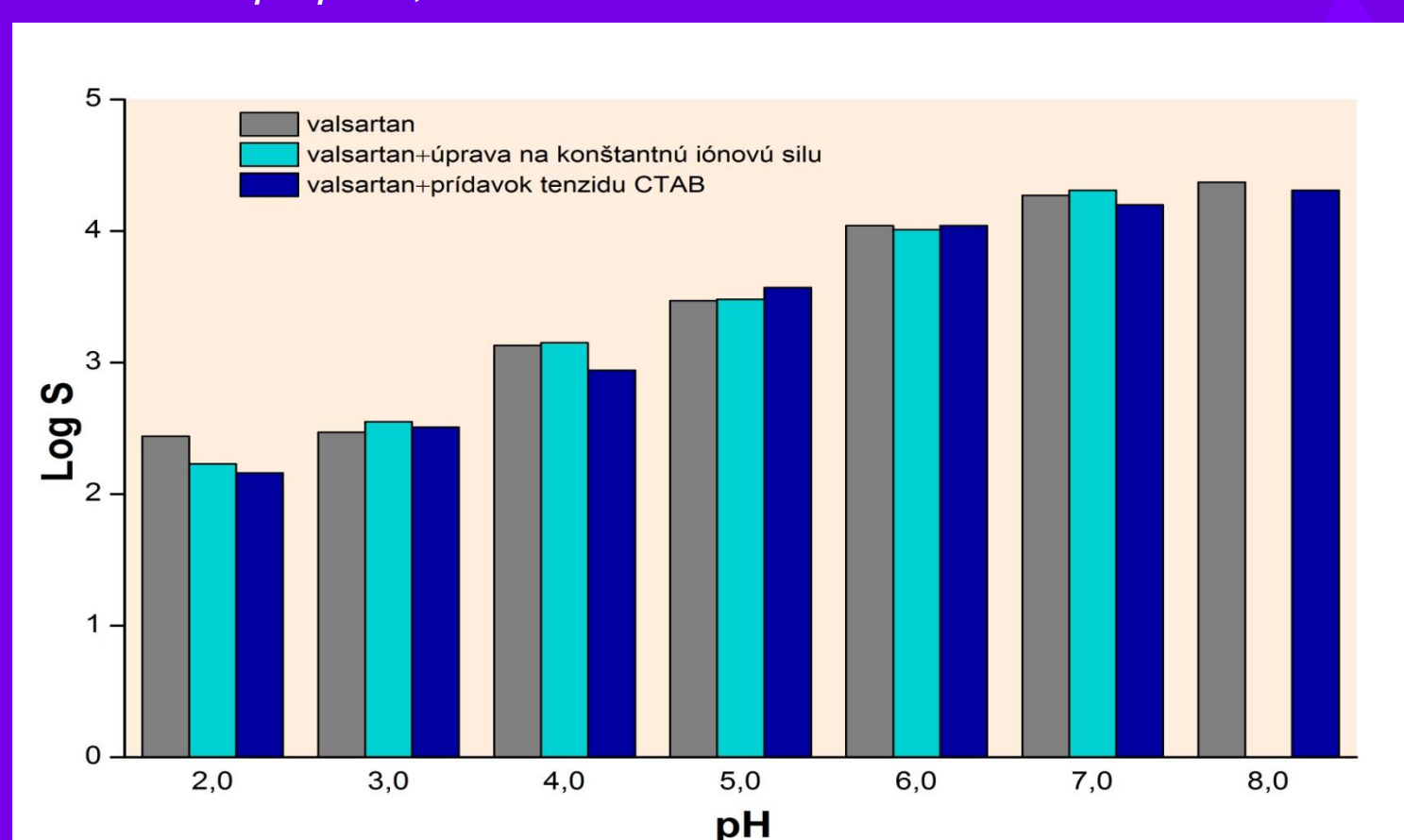
Pre výpočet rozpustnosti valsartanu  $S$ ,  $\log S$  sme zostrojili kalibračné krivky (obr. 3) zo zásobného roztoku liečiva pri  $\lambda_{max}=249\text{ nm}$  oproti slepému roztoku pre každú hodnotu  $pH$ . Z rovnice lineárnej závislosti  $f(A)=c(\mu\text{g/ml})$  a získaných hodnôt absorbancie z dvoch paralelných meraní sme vypočítali rozpustnosť valsartanu jeho neionizovanej ( $C_u, A_u$ ) a ionizovanej formy ( $C_i, A_i$ ) v tlmivých roztokoch bez úpravy iónovej sily, v tlmivých roztokoch po úprave na konštantnú iónovú silu a v tlmivých roztokoch po pridaní konštantného množstva tenzidu. Výpočet rozpustnosti valsartanu pri hodnote  $pH=2,2$ :  $C_u = A_u + 0,02630/0,01427 \times 2$  (riedenie). Priemerné hodnoty  $\log S$  liečiva narastali so stúpajúcou hodnotou  $pH$  tlmivých roztokov. Z výsledkov rozpustnosti  $\log S$  valsartanu v rozsahu hodnôt  $pH$  2,2 – 8,0 saturačnou shake – flask metódou sme zistili, že prídavok tenzidu a úprava roztokov na konštantnú iónovú silu nemá vplyv na rozpustnosť liečiva (obr. 4).



Obr. 2: Priebeh absorpčného spektra roztoku valsartanu v McIlvaineovom tlmivom roztoku pri  $pH$  2,2



Obr. 3: Kalibračná krivka valsartanu pre  $pH$  2,2



Obr. 4: Priebeh stúpajúcej rozpustnosti valsartanu pri hodnotách  $pH$  2,0 – 8,0 za rôznych experimentálnych podmienok

## LITERÁRNE ZDROJE

- [1] SAYDAM M., et al. 2007. Bioavailability file: Valsartan. In *FABAD Journal of Pharmaceutical Science*. Vol.32, p.185-196.
- [2] SIDDIQUI, N., et al. 2011. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. In *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol.1, p.12-19.
- [3] TOSCO, C., et al. 2008. Physicochemical Profiling of Sartans: A Detailed Study of Ionization Constants and Distribution Coefficients. In *Helvetica Chimica Acta*. Vol.91, p.468-482.