543
34

ASSAY OF CERTAIN ANTIBIOTICS IN THE PRESENCE OF THEIR DEGRADATION PRODUCTS IN DIFFERENT DOSAGE FORMS

Thesis Presented

By

SHEREEN MOHAMED GALAL EL-DIN IBRAHIM FAHMY

B. Pharm. Sci., University of Alexandria, 1981
M. Pharm. Sci. (Pharm. Anal. Chem.), University of Alexandria, 1984

P.U.A. Library
Pharmacy
G/34
543

For the Degree of

DOCTOR OF PHILOSOPHY

IN

PHARMACEUTICAL SCIENCES
(PHARMACEUTICAL ANALYTICAL CHEMISTRY)

DEPARTMENT OF PHARM. ANAL. CHEMISTRY
FACULTY OF PHARMACY
UNIVERSITY OF ALEXANDRIA

A. R. EGYPT

1988

الملخص العربى

بسم الله الرحمن الرحيم

تتضمن الرسالة ستة فصول رئيسية :-

الفصل الأول :
ويحتوى على نبذة مختصره عن المضادات الحيوية المختلفة من حيث تأثيرها الميكروبيولوجى وخواصها الطبيعية والكيميائية وكذلك تقسيمها الى مجموعات طبقا لتأثيرها ضد الميكروبات المختلفة أو طبقا لتركيبها الكيميائى . كما يحتوى هذا الفصل على سرد للتراث العلمى لطرق التحليل المختلفة الميكروبيولوجية أو الفيزيوكيميائية لتقدير بعض مركبات المضادات الحيوية التى تم دراستها فى الرساله وهى احدى عشرة مركبا شائعة الاستعمال من مجموعة البنسلين - السيفالوسبورين والأمينوجلوكوزيدات وتلك المركبات هى الأموكسيسيلين ، السيفادروكسيل، السيفوبيرازون ، السيفوتاكسيم ، السيفوكسيتين ، السيفالكسين ، السيفالوثين ، السيفادولين ، السيفرادين والستربتومايسين ، بالاضافة الى الكلورامفنيكول .

الفصل الثانى :
ويتضمن وصف طريقة الأختزال اللصفى لتقييم ثلاثة مركبات من السيفالوسبورين باستخدام دالة فورير . ولقد وجد أن لبعض مركبات السيفالوسبورين مثل السيفادروكسيل ، السيفالكسين والسيفرادين بعد تحللها فى وسط قاعدى خاصية الأختزال اللصفى لمحلول الميركيروكروم . وقد لوحظ أن قيمة هذا الاختزال تتناسب تناسبا طرديا مع درجة تركيز نواتج تحلل هذه المركبات . هذا وقد درست أيضا الظروف المناسبه لتطبيق دالة فورير ، وبحساب معامل دالة فورير عند ٦ نقاط موزعه بالتساوى بين ٥٢٠ - ٥٤٥ نم لطول مرحلى ٥ نم وجد أنه يتناسب تناسبا طرديا مع درجة تركيز نواتج تحلل مركبات السيفالوسبورين الثلاثة المذكورة . كما قورنت هذه الطريقه بطريقة

تطبيق دالة الأرثوجونال وطريقة فرق المعامل اللصفى عند تقدير نواتج تحلل مركبات السيفالوسبورين مخلوطه بالمركبات نفسها ووجد أنه بتطبيق طريقتى دالة فورير ودالة الأرثوجونال تكون النتائج أكثر دقه وتكراريه بالمقارنه بطريقه فرق المعامل اللصفى . ولقد طبقت تلك الطرق أيضا لتعيين مركبات السيفالوسبورين الثلاثة فى مستحضراتهم الصيدلية المختلفة وبمقارنتها بالطرق الدستورية وجدت أنها متساوية معها فى الدقة والتكرارية . هذا وباستخدام معادلة شترن فولمر وجد أن الاختزال اللصفى لمحلول الميركيروكروم باضافه نواتج تحلل مركبات السيفالوسبورين يفوق الاختزال الناتج من اضافه السيفالوسبورين نفسها مئات المرات .

الفصل الثالث :

ويشتمل على استخدام طريقة الطنين النووى المغناطيسى للتقدير الكمى لمخلوط من الكلورامفينيكول والستربتومايسين بنسبة (١ : ١ وكذلك لتعيين كل منهم منفردا أو مخلوطا بناتج تحلله (فى وسط حامضى) بنسب مختلفة . ولقد استخدمت طريقة أقل التربيعات لهذا التقييم السالف الذكر ووجد أن تطبيقها لا يستوجب ضرورة التحليل الكيفى لكل علامة مميزة كما هو واجب لتطبيق الطريقة التقليدية . وتتلخص طريقة أقل التربيعات فى رسم علاقة بين وحدة نسبة قياس التردد النووى المغناطيسى للمركب وللمرجع الداخلى وبين درجات التركيز المختلفة للمركب ووجد أنها تتناسب تناسبا طرديا . وبمقارنة طريقة أقل التربيعات وباستعمال أكثر من مرجع داخلى بطريقة القياس التقليدية للطنين النووى المغناطيسى وجدت أنها مطابقة لها فى النتائج وكذلك بالمقارنة بالطريقة الدستورية وجدت أن طريقة أقل التربيعات المستخدمه متساوية معها فى الدقة والتكرارية مما يشجع استعمالها فى مجال الرقابة الصيدلية . هذا وقد استخدمت أيضا طريقة أقل التربيعات فى تعيين الوزن الجزئ لناتج تحلل الستربتومايسين فى وسط حامضى .

الفصل الرابع :
ويتضمن استخدام طريقتى المشتق الأول والثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى فى المنطقة فوق البنفسجية لتعيين بعض السيفالوسبورين فى وجود نواتج تحللهم فى وسط قاعدى فى مخاليط ثنائية التركيب . ومركبات السيفالوسبورين موضوع الدراسة هى السيفادروكسيل ، السيفوبيرازون ، السيفوكسيتين ، السيفالكسين ، السيفالوثين ، السيفاذولين والسيفرادين حيث جهزت مخاليط لكل مركب مع ناتج تحلله فى وسط قاعدى . ولقد أعطت الطرق المقترحه نتائج عالية الدقة والتكرارية حيث تم قياس معامل المشتق الأول والثانى للمركبات عند أطوال موجات مختاره حيث لا تتداخل المعاملات المكافئة لنواتج التحلل . وكذلك تم قياس معظم نواتج التحلل فى وسط قاعدى عند أطوال موجات أخرى حيث لا تتداخل معها مركبات السيفالوسبورين نفسها . هذا وقد درست الظروف المعملية لتحلل تلك المركبات فى وسط قاعدى وعين معدل درجة التحلل وحساب ثوابته ومنها تبين أن الطرق المقترحة كانت عالية التخصص حيث يمكن تطبيقها لتعيين مركبات السيفالوسبورين فى وجود نواتج تحللهم دون سابق فصل تلك النواتج .

هذا ولقد طبقت طريقتى المشتق الأول والثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى لتحليل تلك المركبات المذكورة من السيفالوسبورين فى مستحضراتهم الصيدليه المختلفة وقورنت النتائج احصائيا بنتائج الطريقة الدستوريه حيث وجدت انها مطابقة من حيث درجه الدقة ودرجة التكرارية .

الفصل الخامس :
ويشتمل على استخدام طريقه المشتق الثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى فى المنطقة فوق البنفسجيه لتعيين بعض مركبات السيفالوسبورين فى وجود نواتج تحللهم فى مخاليط ثنائية بوسط حامضى .

والمركبات موضوع الدراسة هى السيفادروكسيل ، السيفوبيرازون ، السيفوتاكسيم ، السيفوكسيتين ، السيفالكسين ، السيفالوثين والسيفادوليس . ولقد أعطت الطريقة المقترحه نتائج عالية الدقة حيث تم قياس معامل المشتق الثانى للمركبات عند أطوال موجات مختاره عندها حيث لا تتداخل معاملات المشتق الثانى لنواتج التحلل . وكذلك تم قياس بعض نواتج التحلل فى وسط حامضى عند أطوال موجات أخرى حيث لا تتداخل معها مركبات السيفالوسبورين نفسها . وقد تم دراسة أنسب الظروف المعملية لتحلل هذه المركبات فى وسط حامضى وعين معدل درجه التحلل وحساب ثوابته ومنها تبين أن الطريقة المقترحه كانت عاليه الدقة . ولقد طبقت طريقة المشتق الثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى لتحليل هذه المركبات فى مستحضراتهم الصيدلية المختلفة وقورنت النتائج احصائيا بالطريقة الدستوريه ووجدت أنها مطابقة من حيث درجه التكرارية والدقة .

الفصل السادس : ويناقش استخدام طرق مشتقات منحنيات الامتصاص الضوئى فى تعيين الاموكسيسيلين فى البول حيث أمكن تطبيق طريقة المشتق الثانى وطريقتى فرق معامل المشتق الأول والثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى فى تعيين الاموكسيسيلين فى البول وذلك بعد اضافته الى عينة البول أو بعد تناول جرعة من الاموكسيسيلين ومتابعة معدل اخراجه فى البول . ولقد وجد أن ٦٢٪ من الجرعة الدوائية (على هيئة الكبسولات) تخرج عن طريق البول بعد ثمانية ساعات ونصف وأن معدل الاخراج هو ٦٢ مجم/ساعة وأن الوقت لوصول درجة قمة التركيز هو حوالى ساعة ومعدل ثابت الاخراج هو حوالى ٣٣ر من الساعة ومعدل الامتصاص هو حوالى ٨٨ر من الساعة ومنتصف عمر الجرعة داخل الجسم هو حوالى ساعتين .

هذا ولقد طبقت طرق التحليل الاحصائى عند مقارنة نتائج الطرق السالفة الذكر على مستوى الرساله . كما نوقشت جميع النتائج فى ملخص شامل يقع فى ٢٠ صفحة . وتحتوى الرساله على مذيلات لأسماء المركبات الصيدلية والكواشف المختلفة والأجهزه المستعملة فى البحث وكذلك طرق الحساب المختلفة والوارده بالرساله .

والرساله بها قائمة بالمحتويات والجداول والأشكال البيانية وتقع الرساله فى ٢٤٠ صفحه وبها ٤٤ جدولا و ٥٨ شكلا بيانيا و ٢١٥ مرجعا وهى مذيلة بملخص باللغه العربية .