# ANALYSIS OF SOME DRUGS CONTAINING NITROGENOUS HETEROCYCLIC RINGS

**A Thesis**

**Submitted to**
**Faculty of Pharmacy - Alexandria University**
**In Partial Fulfillment of the**
**Requirements for the Degree**

**of**

**Doctor of Philosophy**
**in**
**Pharmaceutical Analytical Chemistry**

**by**

**Mohamed Mahmoud Ahmed Mahmoud Hamdy**
**B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2007**
**M. Pharm. Sci., Alexandria University, 2013**

**Faculty of Pharmacy**
**Alexandria University**
**Department of**
**Pharmaceutical Analytical Chemistry**

**February 2017**

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph.D.H
Serial No : 197
Classification : 543

# PREFACE

Heterocyclic nitrogenous compounds represent a great sector of medicinal drugs used in medical practice. They are widely spread among almost all pharmacological groups of drugs.

The drugs studied in this thesis were in binary, ternary and quaternary mixtures and belong to several pharmacological groups; analgesic drugs such as Ketorolac Tromethamine and Paracetamol; decongestant such as Phenylephrine Hydrochloride; antihistamininic such as Chlorpheniramine Maleate; cough suppressant such as Dextromethorphan Hydrobromide; central nervous system stimulants such as Caffeine; anti-gout such as Febuxostat and oral pain reliever such as Menthol.

This work was directed to develop simple, sensitive and whenever possible selective spectrophotometric and chromatographic methods for the determination of drugs in their pharmaceutical combinations. The spectrophotometric methods used were zero-order spectra method, first derivative spectra method, treatment of the absorbance ratio spectra using derivative or difference functions, delta absorbance method and treatment of derivative spectra using discrete Fourier functions. These methods were simple, sensitive, cheap, and not time consuming methods. Whereas, the chromatographic methods used were High-Performance Thin-Layer Liquid Chromatography (HPTLC) and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) and were of high selectivity and reproducibility. HPLC with diode array detection (HPLC-DAD) was used to perform stability-testing studies as it is the most common instrument in quality control labs and showed the advantage of peak purity confirmation.

The proposed methods were applied for the determination of the assayed drugs both in bulk and in pharmaceutical preparations. The proposed methods were not only applied on pharmaceutical preparations (eye drops, eye vials, tablets and lozenges) but also in-vivo analysis was performed. In-vivo analysis of two drug combinations in rabbits' aqueous humor was also applied in our studies and the method was completely validated according to FDA regulations for analysis in biological fluids. Different statistical tests were adopted to evaluate the validity and applicability of the proposed methods.

# الملخص العربي

# تحليل بعض الأدوية التي تحوي حلقات نيتروجينية غير متجانسة

تتكون الرسالة من أربعة أجزاء رئيسية :

**الجزء الأول** : يحتوى هذا الجزء على مقدمة عامة عن الأسم الكيميائى والتركيب الكيميائى وكذلك الخواص الطبيعية والتأثير الدوائى والاستخدام للأدوية التى تمت دراستها . كما يتضمن الطرق المنشورة بالتراث العلمى للأدوية موضوع الدراسة فى المستحضرات الصيدلية وكذلك فى السوائل البيولوجية .

**الجزء الثانى** : يتناول هذا الجزء تطوير وتطبيق عدة طرق طيفية وكروماتوجرافية موثقة بسيطة ومباشرة لتحليل مخاليط ثنائية وثلاثية تحتوي على كيتورولاك تروميثامين.

ويحتوى هذا الجزء على خمسة فصول :

***الفصل الأول***: يصف هذا الفصل طرق طيفية مختلفة سريعة وبسيطة لتقدير مخلوط ثنائي يتكون من كيتورولاك تروميثامين وفينيل أفرين هيدروكلورايد ومخلوط ثلاثي لهما مع كلورفينرامين ماليات. وتشمل الطرق المقترحة: أ- منحنى الامتصاص الضوئي، ب- المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الامتصاص الضوئي، ج- المشتقة التفاضلية أو فرق الامتصاص الضوئي لمنحنى الامتصاص النسبي، د- فرق الامتصاص لمنحني الامتصاص الضوئي، هـ- معالجة المشتقة التفاضلية لمنحنى الامتصاص الضوئي باستخدام دالة فورير. تم في المخلوط الثنائي التحليل الكمي للكيتورولاك تروميثامين باستخدام منحنى الامتصاص الضوئي والمشتقة الأولى وفرق الامتصاص لمنحنى الامتصاص الضوئي بدون أي تدخل من الفينيل أفرين هيدروكلورايد، في حين احتاج تقدير الفينيل أفرين هيدروكلورايد لبعض المعالجات الطيفضوئية نظراً لتداخل المنحنى الطيفي للكيتورولاك تروميثامين مع ذروة الامتصاص للمنحنى الضوئي للفينيل أفرين هيدروكلوريد عند 273 نم. وتشمل هذه المعالجات المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الامتصاص الضوئي وفرق الامتصاص والمشتقة الثانية لمنحنى الامتصاص النسبي ودالة فورير للمشتقة التفاضلية الثانية لمنحنى الامتصاص الضوئي وطريقة فرق الامتصاص. وفي المخلوط الثلاثي تم تحليل الكيتورولاك تروميثامين باستخدام منحنى الامتصاص الضوئي والمشتقته الأولى بدون أي تدخل من كل من الفينيل افرين هيدروكلورايد والكلورفينرامين ماليات.

في حين إستُخدم فرق الامتصاص والمشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الامتصاص النسبي ودالة فوريير للمشتقة التفاضلية الثانية لمنحنى الامتصاص الضوئي لتحليل كل من الفينيل أفرين هيدروكلورايد والكلورفينرامين ماليات للتغلب على التداخل القوي بين المنحنيات الضوئية. وكانت العلاقة خطيةعلى مدى تركيزات 1 -18 و 6 – 48 ميكروجرام/مل لكل من كيتورولاك تروميثامين وفينيل أفرين هيدروكلوريد (المخلوط الثنائي) على التوالي و 1 – 18 و 2 – 9 و 2 – 9 ميكروجرام/مل لكل من كيتورولاك تروميثامين وفينيل أفرين هيدروكلوريد و وكلورفينرامين ماليات (المخلوط الثلاثي) على التوالي وكانت قيمة معادل الارتباط أعلى من 0.999. كما تم تطبيق الطرق بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

***الفصل الثانى*** : تم في هذا الفصل تطوير طريقة موثقة وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتقدير الكيتورولاك تروميثامين مع الفينيل أفرين هيدروكلوريد (مخلوط 1) ومع فيبوكستات (مخلوط 2) في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. واعتمدت طريقة الفصل على استخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند 273 و 320 نم للمخلوط الأول والثاني على التوالي. وتمت عملية الفصل على ألواح Merck HPTLC aluminum sheets of silica gel 60 F254 كطور ثابت باستخدام طور متحرك يتكون من كلوروفورم – ميثانول – أمونيا (7 : 3 : 0.1 v/v) و (7.5 : 2.5 : 0.1 v/v) للمخلوطين الأول والثاني على التوالي. وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 0.20 – 0.60 و 0.60 – 1.95 ميكروجرام/بقعة لكل من الكيتورولاك تروميثامين و الفينيل أفرين هيدروكلوريد على التوالي (مخلوط 1) و 0.10 – 1.00 و 0.25 – 2.50 ميكروجرام/بقعة لكل من الكيتورولاك تروميثامين و فيبوكستات على التوالي (مخلوط 2) وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وتم تطبيق الطرق بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

*الفصل الثالث* : تم في هذا الفصل تطوير طريقة موثقة وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتقدير الكيتورولاك ترومیثامين والفينيل أفرين هيدروكلوريد والكلورفينرامين ماليات في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. واعتمدت طريقة الفصل على استخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند 261 نم. وتمت عملية الفصل على ألواح Merck HPTLC aluminum sheets of silica gel 60 F254 كطور ثابت باستخدام طور متحرك يتكون من كلوروفورم – ميثانول – أمونيا (7.75 : 2.25 : 0.1 v/v). وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 0.12 – 0.50 و 0.075 – 0.27 و 0.09 – 0.27 ميكروجرام/بقعة لكل من الكيتورولاك ترومیثامين و الفينيل أفرين هيدروكلوريد والكلورفينرامين ماليات على التوالي وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وتم تطبيق الطريقة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

*الفصل الرابع* : يتناول هذا الفصل طريقة موثقة دالة على الثبات وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي لتقدير مخلوط ثنائي يتكون من كيتورولاك ترومیثامين وفينيل أفرين هيدروكلورايد (مخلوط 1) ومخلوطهم الثلاثي مع كلورفينرامين ماليات (مخلوط 2) في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. تمت عملية الفصل الكروماتوجرافي بنجاح باستخدام الطور الثابت Agilent 5 HC-C18(2) 150 x 4.6mm والطور المتحرك الذي يتكون من محلول الفوسفات المنظم عند درجة التأين 4.6 واسيتونيتريل. وكانت عملية الفصل بالنظام المتدرج باستخدام محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري يحتوي على 0.2 % تراي إيثيل أمين (أ) والاسيتونيتريل(ب) وبدأت عملية الفصل بنسبة 95:5 (ب : أ) لمدة دقيقة ثم تم تغييرها إلى 75:25 (ب : أ) حتى 1.1 دقيقة واستمرت على هذه النسبة حتى نهاية الفصل. وكان معدل تدفق الطور المتحرك 1 مل/دقيقة وقد تم ضبط كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة عند 261 نم للمخلوطين. واعتمد التحليل الكمي للمخاليط على قياس مساحة القمم وتم فصل العقاقير السابق ذكرها بعد 2.41 و 7.92 دقيقة لفينيل افرين هيدروكلورايد و كيتورولاك ترومیثامين على التوالي (مخلوط 1) و 2.41 و 7.92 و 9.64 دقيقة لفينيل افرين هيدروكلورايد و كيتورولاك ترومیثامين و كلورفينرامين ماليات على التوالي (مخلوط 2). وقد تم توثيق الكفاءة التحليلية للطريقة المقترحة بتوثيق ملائمة النظام والاستقامة والمدى

والدقة والتكرارية والانتقائية والصلابة وحد الكشف وحد التقدير الكمي. وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 10 – 70 و7.5 – 200 و9 – 30 ميكروجرام/مل لكل من الكيتورولاك ترومیثامين و الفينيل افرين هيدروكلوريد والكلورفينرامين ماليات على التوالي وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وقد تم وضع العقاقير تحت ظروف ضاغطة متمثلة في التحليل المائي في وسط حمضي وقلوي وظروف مسببة للأكسدة والأكسدة الضوئية والتكسير الحراري. وأثبتت الطريقة المقترحة أنها دالة على الثبات بفصل العقاقير موضوع الدراسة عن نواتج تكسيرها تحت الظروف الضاغطة. وتم تطبيق الطرق بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

***الفصل الخامس***: يتضمن هذا الفصل تطبيق للدراسة التي أجريت بالفصل الرابع في الوسط الحيوي على سائل العين في عيون الأرانب. تم تحليل مخلوط ثنائي يتكون من كيتورولاك ترومیثامين وفينيل أفرين هيدروكلورايد (مخلوط 1) ومخلوطهم الثلاثي مع كلورفينرامين ماليات (مخلوط 2) بطريقة موثقة باستخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي مع كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة. وللتحليل سائل العين إستُخدم الجوايافينيسين كمعيار داخلي وتم توثيق الطريقة تبعاً لقوانين منظمة الغذاء والدواء (FDA) للتحليل في السوائل البيولوجية. وتمت عملية الفصل باستخدام Agilent 5 HC-C18(2) 150 x 4.6mm كطور ثابت وطور متحرك متدرج يتكون من محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري عند درجة تأين 4.6 يحتوي على 0.2 % تراي إيثيل أمين والأسيتونيتريل. وقد تم فصل العقاقير موضوع الدراسة بعد 2.41 و5.26 و7.92 و9.64 دقيقة لكل من فينيل أفرين هيدروكلورايد و كيتورولاك ترومیثامين و جوايافينيسين و كلورفينرامين ماليات على التوالي. وكانت الطريقة المستخدمة حساسة وانتقائية للتحليل المتزامن للثلاث عقاقير في وجود المادة المستخدمة كمعيار داخلي والتداخلات الناجمة عن سائل العين عند طول موجة واحدة (261 نم). وقد تمت عملية التحليل في سائل العين دون الحاجة إلى أي وسيلة استخلاص. وتؤكد بساطة الطريقة قدرتها على تحليل العقاقير موضوع الدراسة في الوسط الحيوي.

**الجزء الثالث** : يتناول هذا الجزء تطوير وتطبيق عدة طرق كروماتوجرافية موثقة بسيطة ومباشرة لتحليل مخلوط رباعي يحتوي على فينيل افرين هيدروكلورايد وكلورفينرامين ماليات و باراسيتامول وكافيين.

ويحتوى هذا الجزء على فصلين :

***الفصل الأول*** : تم في هذا الفصل تطوير طريقتين موثقتين وعاليتي الانتقاء باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتقدير الفينيل أفرين هيدروكلورايد و الكلورفينرامين ماليات و الباراسيتامول والكافيين في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. واعتمدت طريقتي الفصل على استخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند 261 نم . وتمت عملية الفصل على ألواح Merck HPTLC aluminum sheets of silica gel 60 F254 كطور ثابت باستخدام طورين متحركين مختلفين يتكونان من كلوروفورم – ميثانول – أمونيا (9 : 1 : 0.1 v/v) (طريقة 1) و إيثيل أسيتات – أسيتون – أمونيا (6.5 : 3.5 : 0.1 v/v)(طريقة 2) . وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 0.075 – 0.30 و 0.01 – 0.10 و 2.50 – 7.50 و 0.10 – 0.45 ميكروجرام/بقعة لكل من الفينيل أفرين هيدروكلوريد والكلورفينرامين ماليات و الباراسيتامول والكافيين على التوالي وكان معامل الارتباط أعلى من0.998. وتم تطبيق الطريقتين بنجاح لتحليل العقاقير الأربعة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد مرضية وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

***الفصل الثانى*** : يتناول هذا الفصل طريقة دالة على الثبات موثقة وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي لتقدير مخلوط رباعي يتكون من فينيل أفرين هيدروكلورايد و كلورفينرامين ماليات و باراسيتامول وكافيين في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. تمت عملية الفصل الكروماتوجرافي بنجاح باستخدام الطور الثابت Agilent 5 HC-C18(2) 150 x 4.6mm والطور المتحرك الذي يتكون من محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري عند درجة التأين 3 وأسيتونيتريل وميثانول. وكانت عملية الفصل بالنظام المتدرج باستخدام محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري (أ) والأسيتونيتريل(ب) والميثانول (ج) وبدأت عملية الفصل بنسبة 80:8:12 (ج :ب :أ) حتى خمس دقائق ثم تم تغييرها إلى 60:16:24 (ج : ب :أ ) حتى 5.1 دقيقة واستمرت على هذه

النسبة حتى تسع دقائق ثم عادت إلى النسبة الأولى حتى عشر دقائق وكان معدل تدفق الطور المتحرك 1 مل/دقيقة وقد تم ضبط كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة عند 261 نم. واعتمد التحليل الكمي للمخاليط على قياس مساحة القمم وتم فصل العقاقير السابق ذكرها بعد 2.01 و 3.01 و 4.71 و 9.61 دقيقة لفينيل أفرين هيدروكلورايد و باراسيتامول وكافيين و كلورفينرامين ماليات على التوالي. وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 10 – 30 و 1 – 10 و 250- 750و 10 – 50 ميكروجرام/مل لكل من الفينيل أفرين هيدروكلورايد و الكلورفينرامين ماليات و الباراسيتامول والكافيين على التوالي وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وقد تم وضع العقاقير تحت ظروف ضاغطة متمثلة في التحليل المائي في وسط حمضي وقلوي وظروف مسببة للأكسدة والأكسدة الضوئية والتكسير الحراري. وأثبتت الطريقة المقترحة أنها دالة على الثبات بفصل العقاقير موضوع الدراسة عن نواتج تكسيرها تحت الظروف الضاغطة. وتم تطبيق الطرق بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

**الجزء الرابع** : يتناول هذا الجزء تطوير وتطبيق عدة طرق كروماتوجرافية موثقة بسيطة ومباشرة لتحليل مخلوط ثنائي يحتوي على ديكستروميثورفان هيدروبروميد ومينتول

ويحتوى هذا الجزء على فصلين :

***الفصل الأول*** : تم في هذا الفصل شرح طريقة موثقة وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتقدير الديكستروميثورفان هيدروبروميد والمينتول في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. واعتمدت طريقة الفصل على استخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند 210 نم. وتمت عملية الفصل على ألواح Merck HPTLC aluminum sheets of silica gel F254 60 كطور ثابت باستخدام طور متحرك يتكون من ميثانول – أمونيا ( 10: 0.1 v/v). وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 0.1 – 1 ميكروجرام/بقعة لكلا العقارين وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وتم تطبيق الطريقة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 – 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق

المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

***الفصل الثانى*** : يتناول هذا الفصل طريقة دالة على الثبات موثقة وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي لتقدير الديكستروميثورفان هيدروبروميد والمينتول في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية. وتمت عملية الفصل الكروماتوجرافي بنجاح باستخدام الطور الثابت Agilent 5 HC-C18(2) 150 x 4.6mm والطور المتحرك الذي يتكون من محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري عند درجة التأين 3 واسيتونيتريل. وكانت عملية الفصل بالنظام المتماثل باستخدام محلول الفوسفات المنظم 20 ميليمولاري والأسيتونيتريل بنسبة 35:65 وكان معدل تدفق الطور المتحرك 1 مل/دقيقة وقد تم ضبط كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة عند 215 نم. واعتمد التحليل الكمي للمخاليط على قياس مساحة القمم وتم فصل العقاقير السابق ذكرها بعد 2.31 و 3.74 دقيقة لمينتول وديكستروميثورفان هيدروبروميد على التوالي. وقد تم توثيق الكفاءة التحليلية للطريقة المقترحة بتوثيق ملائمة النظام والاستقامة والمدى والدقة والتكرارية والانتقائية والصلابة وحد الكشف وحد التقدير الكمي. وكانت العلاقة خطية على مدى تركيز 10 - 100 ميكروجرام/مل لكلا العقاريين وكان معامل الارتباط أعلى من 0.999. وقد تم وضع العقاقير تحت ظروف ضاغطة متمثلة في التحليل المائي في وسط حمضي وقلوي وظروف مسببة للأكسدة والأكسدة الضوئية والتكسير الحراري. وأثبتت الطريقة المقترحة أنها دالة على الثبات بفصل العقاقير موضوع الدراسة عن نواتج تكسيرها تحت الظروف الضاغطة. وتم تطبيق الطرق بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً والمستحضرات الصيدلية. وكانت قيم متوسط الاسترداد بين 98 - 102 % وقيم الانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %. وتم توثيق المصدقية بالكامل للطرق المقترحة بالتوافق مع ارشادات مؤتمر التوافق الدولي و معاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكي والتي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة والحساسية والدقة والتكرارية والثبات.

تقع الرسالة فى 226 صفحة و تشتمل على 56 شكلاً و 59 جدولاً بالإضافة إلى 146 مرجعاً أصلياً من التراث العلمى تم الرجوع إليها.