A STUDY OF DIRECT AND INDIRECT METHODS FOR THE ANALYSIS OF SELECTED DRUGS OF PHARMACEUTICAL INTEREST CONTAINING BASIC CENTER

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

Mona Mohamed Abdel Moneim Ibrahim Ragab

B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2008
M. Pharm. Sci., Alexandria University, 2013

Faculty of Pharmacy
Alexandria University
Department of
Pharmaceutical Analytical Chemistry
May 2017

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph.D.
Serial No. 210
Classification : 543

ملخص الرسالة

دراسة طرق مباشرة و غير مباشرة لتحليل أدوية مختارة ذات أهمية صيدلية تحوى مركز قاعدي

تتكون الرسالة من ستة أجزاء رئيسية :

الجزء الأول:

يحتوى هذا الجزء على مقدمة عامة عن الإسم والتركيب الكيميائى وكذلك الخواص الطبيعية الفيزيائية والتأثير والاستخدام الدوائى و الفارماكولوجي للأدوية التى تمت دراستها. كما يتضمن الطرق الدستورية المختلفة و المنشورة بالتراث العلمى للأدوية موضوع الدراسة فى المستحضرات الصيدلية وكذلك فى السوائل البيولوجية.

الجزء الثاني:

يصف هذا الجزء ثلاثة طرق بسيطة ومحددة و غير مكلفة و موثقة لتعيين كلاً من البينسيلامين والميثيل دوبا في صورتهما الأولية الخام و في المستحضرات الصيدلية. في هذا الجزء، تم استخدام فوسفات النحاس قليل الذوبان في تعيين العقارين من خلال تفاعلهما مع معلق فوسفات النحاس في محلول البورات المنظم عند درجة تأين قلوية. عند حدوث حالة التوازن بين الحالة الصلبة والمتأينة بسبب تكون معقد ذائب بين النحاس والعقار، يتم قياس تركيز معقد النحاس الذي تكون باستخدام ثلاثة طرق مختلفة. تعتمد الطريقة الأولى على تفاعل المعقد المتكون بين العقار والنحاس مع ثنائي الاثيل ثنائي الكبريت كاربمات الصوديوم و قياس الامتصاص الضوئي للمعقد الناتج ذو اللون البني الذهبي عند ٤٣٥ نم لكلا العقارين باستخدام طريقة طيفية. بينما تعتمد الطريقة الثانية على قياس تركيز ذرة النحاس في المعقد المتكون بين العقار والنحاس باستخدام طريقة الامتصاص الذري الطيفي عند ٣٢٤,٧ نم. وتعتمد الطريقة الثالثة على طريقة النبض التفاضلي البولاروجرافي حيث تم استخدام الذروة البولاروجرافية الناتجة من اختزال النحاس في المعقدات المكونة عند ٦٦٠,٥٠- و ٢٥٥,٨٩- ميليفولت لتعيين كلاً من البينسيلامين والميثيل دوبا على التوالي. و تم دراسة جميع العوامل المؤثرة في كل الطرق لإعطاء أعلى حساسية للقياس. وقد تم تطبيق كل الطرق بنجاح في تعيين العقاريين في المستحضرات الصيدلية.

الجزء الثالث:

يتناول هذا الجزء تطوير وتوثيق طرق طيفية و لصفية وطيفية حركية بسيطة ومحددة ودقيقة و غير مكلفة لتعيين هيدروكلوريد الفلوكسيتين وماليات الفلوفكسامين. يتكون هذا الجزء من فصلين.

الفصل الأول:

تم في هذا الفصل تطوير طريقتين مختلفتين لتعيين هيدروكلوريد الفلوكسيتين وماليات الفلوفكسامين ببساطة ودقة. يتكون راسب لونه زهري بنفسجي عند تفاعل كلاً من هيدروكلوريد الفلوكسيتين وماليات الفلوفكسامين مع الأمونيوم راينيكات. الرواسب الناتجة عبارة عن معقدات أيونية مزدوجة بنسبة ١:١. و لقد تم تطوير طريقتين مختلفتين لتعيين العقارين بعد

ذوبان تلك الرواسب الناتجة في الاسيتون. الطريقة الأولي طريقة طيفية تعتمد على تفاعل المعقدات الأيونية المزدوجة لكلا العقارين مع الراينيكات مع محلول كلوريد الحديد(III) وقياس الامتصاص الضوئي لمعقد ثايوسيانيت الحديد الناتج عند الاطوال الموجية ٤٧٤ و٤٩٠ نم لكلاً من هيدروكلوريد الفلوكسيتين وماليات الفلوفكسامين على التوالي. وتعتمد الطريقة الثانية على تأثير أيون الكروم(III) في المعقدات الأيونية المزدوجة لكلا العقارين مع الراينيكات في تقليل الانبعاث اللصفي لصبغة الفلوريسين. تم قياس مدى تقليل شدة الانبعاث اللصفي عند الطول الموجي ٥١٥ نم بعد عملية الامتصاص الضوئي عند الطول الموجي ٤٧٠ نم. وقد تم تطبيق الطريقتين بنجاح في تعيين العقاريين في المستحضرات الصيدلية.

الفصل الثاني:

يتضمن هذا الفصل تطوير طريقة طيفية حركية بسيطة لتعيين هيدروكلوريد الفلوكسيتين وماليات الفلوفكسامين في صورتهما الأولية الخام و في مستحضراتهما الصيدلية. تعتمد الطريقة المقترحة على وجود أيون الكروم(III) في جزء الراينكات المتواجد في المعقدات الأيونية المزدوجة بين كلا العقارين والراينيكات. و لأيون الكروم(III) دور تحفيزي في التفاعل بين الأورثو- ثنائي الأنيسيدين و ماء الأوكسجين. و لذلك تم تتبع هذا التفاعل باستخدام طريقة الامتصاص الضوئي بقياس ناتج أكسدة الأورثو- ثنائي الأنيسيدين عند الطول الموجي ٤٢٠ نم لكلا العقارين. ولقد تم استخدام طريقة الوقت الثابت لحساب تركيز العقارين موضوع الدراسة. و كذلك تمت دراسة العوامل المختلفة التي تؤثر على تكوين الناتج الملون وعلى ثباته بدقة وتم اختيار الظروف المثلى للتفاعل. كما تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح في تعيين العقاريين في المستحضرات الصيدلية.

الجزء الرابع:

يتناول هذا الجزء تطوير وتوثيق وتطبيق طرق طيفية و لصفية وكروماتوجرافية بسيطة ودقيقة للتحليل المتزامن لمخلوطين ثنائين يحتويان على هيدروكلوريد التامسولوسين مع ترترات التولتيرودين أو سكسينات السوليفيناسين. ويحتوي هذا الجزء على اربعة فصول.

الفصل الأول:

يتناول هذا الفصل وصف طرق طيفية بسيطة وسريعة لتقدير مخلوطين ثنائيين يحتويان على هيدروكلوريد التامسولوسين كمكون ضئيل مع ترترات التولتيرودين أو سكسينات السوليفيناسين في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية المشتركة. تشمل الطرق المقترحة معالجة منحنى الامتصاص الضوئي النسبي أو منحنى الامتصاص الضوئي الأصلي باستخدام المشتقة التفاضلية أو دالة فورير. و لكن بسبب التداخل القوي بين المنحنيات الضوئية لعقاري التامسولوسين و التولتيرودين، لم تستطع طرق معالجة منحنى الامتصاص الضوئي الأصلي حل مخلوطهما ، بينما استطاعت طرق المشتقة التفاضلية ودالة فورير لمنحنى الامتصاص الضوئي النسبي حل هذا التداخل. و على الجانب الآخر، تم فصل مخلوط التامسولوسين مع السولفيناسين بنجاح بمعالجة منحنى الامتصاص الضوئي الأصلي ومنحنى الامتصاص الضوئي النسبي. و قد وجد أن تركيزات المركبات المدروسة تناسب طرديا مع القيم المحسوبة لمعاملات

المشتقة التفاضلية ودالة فورير لمنحنى الامتصاص الضوئي الأصلي أو النسبي. و لقد تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً و المستحضرات الصيدلية المشتركة.

الفصل الثاني:

تم في هذا الفصل تطوير طرق لصفية سريعة وبسيطة ودقيقة و تشمل منحنى الانبعاث اللصفي والمشتقة التفاضلية لمنحنى الانبعاث اللصفي والمشتقة التفاضلية لمنحنى الانبعاث اللصفي النسبي لتقدير مخلوطين ثنائيين من هيدروكلوريد التامسولوسين كمكون ضئيل مع ترتزات التولتيرودين أو سكسينات السوليفيناسين في المستحضرات الصيدلية المشتركة. وتعتمد الطرق على قياس الانبعاث اللصفي الفطري للعقاقير الثلاثة في ميثانول وماء(٤ : ١). و لقد تم تعيين السولفيناسين بنجاح في وجود التامسيلوسين مباشرة من منحنى الانبعاث اللصفي الخاص به عند الطول الموجي ٢٩٠ نم. كما تم تحليل مخلوط التامسوليسين والسوليفيناسين بنجاح عن طريق معالجة منحنى الانبعاث اللصفي الأصلي والنسبي لهما بالمشتقة التفاضلية. و بالنظر الى المخلوط الثنائي الآخر المكون من التامسولوسين و التولتيرودين، فقد استطاعت طريقة المشتقة التفاضلية لمنحنى الانبعاث اللصفي تعيين عقار التولتيرودين في وجود التامسولوسين و ليس العكس و ذلك بسبب التداخل القوي بين منحنيات الانبعاث اللصفي الخاصة بهما بالإضافة إلى كون التامسولوسين عنصر ذو تركيز ضئيل بالمقارنة بالتولتيرودين. بينما نجحت طريقة معالجة منحنى الانبعاث اللصفي النسبي لهما باستخدام المشتقة التفاضلية في تحليل كلا العقارين. وتمت دراسة جميع العوامل التي تؤثر على شدة الانبعاث الضوئي للعقاقير الثلاثة وتم اختيار الظروف المثلى للقياس. و لقد تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المخاليط المحضرة معملياً و المستحضرات الصيدلية المشتركة.

الفصل الثالث:

تم في هذا الفصل تطوير طريقة موثقة باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتقدير مخلوطين ثنائيين من هيدروكلوريد التامسولوسين مع ترتزات التولتيرودين أو سكسينات السوليفيناسين في صورتهم الأولية الخام والمستحضرات الصيدلية المشتركة. واعتمدت طريقة الفصل على استخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند الطول الموجي ٢٢٤ نم. وتمت عملية الفصل على شرائح رقيقة من السيليكا كطور ثابت و باستخدام طور متحرك يتكون من اسيتات الإيثيل – ميثانول – نشادر (٦: ٤: ٠,١). و لقد تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المستحضرات الصيدلية المشتركة.

الفصل الرابع:

يتناول هذا الفصل طريقة موثقة دالة على الثبات وعالية الانتقاء باستخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي لتقدير هيدروكلوريد التامسولوسين مع ترتزات التولتيرودين أو مع سكسينات السوليفيناسين في المستحضرات الصيدلية المشتركة و في وجود نواتج التحليل الخاصة بهم. تمت عملية الفصل الكروماتوجرافي بنجاح باستخدام عمود ك ١٨ كطور ثابت وباستخدام ٢٠ ميليمولاري محلول الفوسفات المنظم عند درجة التأين ٤ و الاسيتونيتريل (٦٥ :٣٥) كطور متحرك.

وكان معدل تدفق الطور المتحرك ١ مل/ دقيقة. وقد تم ضبط كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة عند الطول الموجي ٢٢٤ نم. وتم فصل العقاقير السابق ذكرها بعد ٣ و ٥,٩ و ٦,٩٧ دقيقة لكلاً من التامسولوسين و التولتيرودين والسوليفيناسين على التوالي. و تم الحصول على نواتج تحلل الثلاثة عقاقير في ظروف حمضية وقلوية و محايدة ومؤكسدة و ايضاً تم تعريض الثلاثة عقاقير للتكسير الحراري و الضوئي. وأثبتت الطريقة المقترحة أنها دالة على الثبات بفصل العقاقير موضوع الدراسة عن نواتج تكسيرها تحت جميع الظروف الضاغطة. و لقد تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح لتحليل العقاقير الثلاثة في المستحضرات الصيدلية المشتركة.

الجزء الخامس:

يتناول هذا الجزء طريقتين بسيطتين وموثقتين وعاليتي الإنتقاء لتقدير مخلوطين رباعيين يتكونا من الباراسيتامول والكودايين والجوايفينيسين والسودوافيدرين أو الفينيل افرين. في الطريقة الأولى تم استخدام كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي لفصل الأربعة عقاقير في كل مخلوط وقد تمت عملية الفصل الكروماتوجرافي بنجاح باستخدام عمود ك ١٨ كطور ثابت و باستخدام نظام متدرج لتغيير الوسط المتحرك المكون من محلول الفوسفات المنظم ٢٠ ميليمولاري عند درجة التأين ٣ (أ) وميثانول (ب) والاسيتونيتريل (ج) وبدأت عملية الفصل بنسبة ٨٩: ٧ :٤ (أ: ب: ج) ثم تم زيادتها تدريجياً إلى ٦٠: ٢٤ :١٦ (أ: ب: ج) في خلال ستة دقائق واستمرت على هذه النسبة حتى نهاية الفصل (١٢ دقيقة). وكان معدل تدفق الطور المتحرك ١ مل / دقيقة وقد تم ضبط كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة عند الطول الموجي ٢١٥ نم. أما الطريقة الثانية فهي طريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية يتبعها قياس الكثافة الضوئية للبقع عند الطول الموجي ٢٥٧ نم. وتمت عملية الفصل على شرائح رقيقة من السيليكا كطور ثابت باستخدام طور متحرك يتكون من ميثلين كلوريد – ميثانول – نشادر – حمض الخليك الجليدي (٢٦,٧ : ٢,٥٢ : ٠,١٨ : ٠,٦ : ٧/٧). وتم تطبيق الطريقة بنجاح في تحليل العقاقير في المخلوطين الرباعيين في الأقراص المحضرة معمليًا.

و لقد تم توثيق المصدقية بالكامل لكل الطرق المقترحة في كافة اجزاء الرسالة طبقاً لمعاملات توثيق الصحة لدستور الأدوية الأمريكى و ارشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

الجزء السادس:

يصف هذا الجزء طريقة تحليل لمخلوط ثنائي يتكون من السيبروفلوكساسين و التينيدازول في بلازما الانسان وتطبيقها للحصول على بيانات الحركة الدوائية للعقارين. تم استنباط طريقة تعتمد على كروماتوجرفيا السائل ذات الأداء العالي مع كاشف امتصاص الضوء عند اطوال موجية متعددة مع الأورنيدازول كمعيار داخلي لتعيين العقارين. ولقد تم توثيق الطريقة بالتوافق مع منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لتوثيق طرق التحليل في السوائل البيولوجية. وتمت عملية الفصل باستخدام عمود ك ١٨ كطور ثابت وطور متحرك يتكون من محلول ٢% حمض الخليك والأسيتونيتريل (٨٥: ١٥). وقد تم فصل العقاقير موضوع الدراسة بعد ٦,٥٥ و ٧,٩١ و ١١,٠٧ دقيقة لكلاً من السيبروفلوكساسين والتينيدازول و الأورنيدازول على التوالي. و قد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة على حساسية وانتقائية الطريقة المقترحة لفصل العقارين عن المكونات

الذاتية للبلازما و كذلك نواتج أيض العقارين في وجود المعيار الداخلي. ولقد تم تعيين العقارين عند الطول الموجي ٣١٨ نم. كما تمت عملية التحليل في بلازما الانسان بترسيب البروتينات فقط دون الحاجة إلى أي وسيلة استخلاص. وتؤكد بساطة الطريقة قدرتها على تحليل العقاقير موضوع الدراسة في الوسط الحيوي. و لقد تم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير العقارين في البلازما المأخوذة من ستة أشخاص بالغين اصحاء بعد إعطائهم جرعة واحدة عن طريق الفم من ٥٠٠ مجم سيبروفلوكساسين و ٦٠٠ مجم تينيدازول. و تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح للحصول على بيانات الحركة الدوائية للعقارين عقب تناولهما لمدة تصل إلى ١٢ ساعة لعقار السيبروفلوكساسين و ٧٢ ساعة لعقار التينيدازول.

تحتوى الرسالة على تحليل إحصائى شامل لجميع النتائج البحثية ومقارنتها ببعض الطرق المنشورة بالتراث العلمى . وتنتهى الرسالة بتذييل يحتوى على الأجهزة المعملية والكواشف والمواد والمستحضرات الصيدلية المستخدمة فى مختلف أجزاء الرسالة. وكذلك تحتوى الرسالة على ملخص باللغة العربية وآخر بالإنجليزية وقائمة بالمراجع العلمية التى استخدمت فى البحث. و تقع الرسالة فى ٢٦٩ صفحة و تشتمل على٥٦ جدولاً و ٧٦ شكلاً بالإضافة إلى ٢٦٠ مرجعاً أصلياً من التراث العلمى تم الرجوع إليها.