DEVELOPMENT OF NEW ANALYTICAL TECHNIQUES FOR ESTIMATION OF SOME HETEROCYCLIC COMPOUNDS OF PHARMACEUTICAL INTEREST

A Thesis

Presented to Faculty of Pharmacy, Alexandria University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

of

Doctor of Philosophy

in

Pharmaceutical Analytical Chemistry

by

Sameh Elsayed Younis Aamer

B. Pharm. Sci., University of Alexandria, 2008

M. Pharm. Sci., University of Alexandria, 2013

Faculty of Pharmacy

Alexandria University

Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry

December 2017

P.U.A. Library

Library C

Faculty of : Ph. D. M

Serial No : 215

Classification : 615

الملخص العربي

تحتوى هذه الرسالة خمسة أجزاء:

الجزء الأول:

يعرض هذا الجزء مقدمة عامة حول العقاقير التى تناولتها الرسالة موضحا تركيبها و أسماءها العلمية و أوزانها و صيغها الجزيئية ، و كذلك يتطرق إلى خواصها الفيزيائية و تأثيرها الأقربازينى واستخداماتها. وينتهى هذا الجزء بعرض الطرق المختلفة المنشورة فى التراث العلمى لتحليل العقاقير المختارة إما في صورتها المنفردة أو في مستحضراتها الصيدلية و كذلك فى السوائل البيولوجية للإنسان.

الجزء الثانى:

يستعرض هذا الجزء تعيين عقار فيبوكسوستات فى مستحضراته الصيدلية و كذلك فى بلازما الإنسان ، ويتضمن ثلاثة فصول:

الفصل الأول:

يبدأ هذا الفصل بنبذة مختصرة عن تعريف طرق التحليل الدالة على الثبات و ما تتطلبه من إجراء دراسات التكسير تحت ظروف قصوى مختلفة و ما توفره هذه الدراسات من معلومات. ثم يوضح المزايا و العيوب لمختلف الطرق المستخدمة لاستحداث طرق تحليل دالة على الثبات.

و من ثم يستنبط الفصل طريقتين دالتين على الثبات لتقدير عقار فيبوكسوستات فى وجود نواتج تحلله بعد غليانه فى وسط قلوى قوى ، و كذلك بعد تعرضه للضوء فترة كافية من الوقت. الطريقة الأولى تعتمد على قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتعيين عقار فيبوكسوستات بدون أى تداخل من نواتج تحلله. أما الطريقة الثانية فتتضمن قياس الوميض اللصفى للفيبوكسوستات و نواتج تحلله و من ثم استخدام المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الانبعاث الضوئى النسبى الخاص بعقار فيبوكسوستات عند نقطة الالتقاء الصفرية مع المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الانبعاث النسبى الخاص بأحد نواتج تحلله. و قد تم تطبيق طريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية بنجاح لتقدير عقار فيبوكسوستات فى المخاليط المحضرة معمليا و كذلك فى الاقراص.

و لقد تم توثيق المصداقية بالكامل للطريقتين المقترحتين طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

الفصل الثانى:

يتناول تطبيق طريقة النبض التفاضلى الفولتامترى الكاثودى لتعيين عقار فيبوكسوستات فى أقراصه التجارية، و تعتبر هذه الطريقة أول محاولة فولتامترية تقترح لهذا الغرض. و قد أبرزت الطريقة المقترحة من الدقة و الحساسية والسرعة ما يؤهلها للتطبيق فى التحليل الروتيني لمراقبة الجودة الخاصة بتصنيع عقار فيبوكسوستات على هيئة أقراص.

و لقد تم توثيق المصداقية بالكامل للطريقة المقترحة طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

الفصل الثالث:

يتضمن هذا الفصل إنشاء طريقة جديدة لتحليل عقار فيبوكسوستات فى بلازما الإنسان . حيث تعتمد الطريقة المقترحة على قياس الكثافة الضوئية لبقع فيبوكسوستات المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية،و فى هذه الطريقة تم فصل فيبوكسوستات من البلازما بأحد أنواع الاستخلاص و هو استخلاص سائل-سائل من خلال استخدام ثنائي إثيل الأثير كعامل استخلاص. ولقد تم توثيق الطريقة بالتوافق مع منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لتوثيق طرق التحليل في السوائل البيولوجية. و قد نجحت الطريقة المقترحة فى تعيين عقار فيبوكسوستات فى بلازما بعض المتطوعين الأصحاء عقب تناولهم الاقراص التجارية لهذا العقار بدون ثبوت اى تداخل من المكونات الذاتية فى البلازما أو من نواتج أيضه فى جسم الإنسان.

الجزء الثالث:

يستعرض هذا الجزء التحليل المتزامن لعقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى الصورة النقية و فى أقراصهما المشتركة و كذلك فى بلازما الإنسان ، ويتضمن ثلاثة فصول:

الفصل الأول:
يقدم هذا الفصل اثنتين من الطرق الطيف ضوئية كوسيلة بسيطة دقيقة وقليلة التكلفة للتحليل المتزامن لعقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى الصورة النقية و فى أقراصهما المشتركة. الطريقة الاولى تعتمد على استخدام المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الامتصاص الضوئى النسبى لكل من فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم. أما عن الطريقة الثانية فانها تعتمد على استخدام فرق الامتصاص الضوئى النسبى لأحد العقارين عند طولين موجين مناسبين لإلغاء أى تداخل من العقار الاخر. و قد تم تطبيق الطريقتين المقترحتين بنجاح لتعيين كلا العقارين فى المخاليط المحضرة معمليا و كذلك فى الاقراص التجارية المحتوية على كليهما.
و لقد تم توثيق المصداقية بالكامل للطرق المقترحة طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

الفصل الثاني:
يتناول طريقة إضافية للتحليل المتزامن لعقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى الصورة النقية و فى أقراصهما المشتركة. تتضمن الطريقة المقترحة قياس الكثافة الضوئية لبقع فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية. و قد أثبتت هذه الطريقة حساسية أعلى بكثير من الطريقتين الطيف ضوئيتين المذكورتين فى الفصل السابق. و قد تم تطبيق الطريقة المقترحة أيضا بنجاح لتعيين كلا العقارين فى المخاليط المحضرة معمليا و كذلك فى الاقراص التجارية المحتوية عليهما.
و لقد تم توثيق المصداقية بالكامل للطريقة المقترحة طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

الفصل الثالث:
يتضمن هذا الفصل إنشاء طريقة مبتكرة و بسيطة للتحليل المتزامن لعقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى بلازما الإنسان. تعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية لبقع فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية. و قد فصلت هذه الطريقة العقارين من البلازما بأحد أنواع الاستخلاص و هو استخلاص سائل-سائل مستخدمة ثنائي إثيل الأثير كعامل استخلاص. و قد أثبتت الطريقة المقترحة قدر كبير من الدقة و الحساسية و الانتقائية ، و تم توثيقها بالتوافق مع منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لتوثيق طرق التحليل في السوائل البيولوجية.
و قد نجحت الطريقة المقترحة فى التقدير المتزامن لعقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى بلازما بعض المتطوعين الأصحاء عقب التناول المتزامن للأقراص التجارية لكلا العقارين بدون ثبوت اى تداخل من المكونات الذاتية فى البلازما أو من نواتج أيض أى من العقارين فى جسم الإنسان.

الجزء الرابع:
يصف هذا الجزء طريقة مبتكرة للتحليل المتزامن للخليط الثنائي المكون من عقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم في بلازما الإنسان. تعتمد الطريقة المقترحة على كروماتوجرفيا السائل ذات الكفاءة العالية مع كاشف امتصاص الضوء متعدد الأطوال الموجية و ذلك مع أضافة كمية محددة من السيليكوكسيب كمعيار داخلي لتعيين العقارين محل الدراسة. وقد تم بنجاح فصل عقارى فيبوكسوستات و ديكلوفيناك البوتاسيوم من البلازما بأحد أنواع الاستخلاص و هو استخلاص سائل-سائل من خلال استخدام ثنائي إثيل الأثير كعامل استخلاص. و قد أثبتت الطريقة المقترحة قدر كبير من الدقة و الثيات و الحساسية و الانتقائية ما يؤهلها للتقدير المتزامن لكلا العقارين فى بلازما الإنسان عقب تناول أقراص تجمعهما أو أقراص أخرى تحتوى كل على حدة .و تم توثيق الطريقة المقترحة بالتوافق مع منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لتوثيق طرق التحليل في السوائل البيولوجية.
و يستأنف الفصل بتطبيق الطريقة المقترحة للحصول على بيانات الحركة الدوائية لكل عقار منهما فى وجود الأخر. و من هذا المنطلق تم اختيار ثمانية رجال أصحاء حيث تم إعطاء كل منهم جرعة واحدة يوميا من فيبوكسوستات (٤٠ مجم) لمدة خمسة أيام ثم قياس تركيزه فى البلازما المستخلصة على مدار ٢٤ ساعة . و بعدها بفترة كافية لخروج العقار كليا من أجسامهم تم إعطاء كل منهم جرعة واحدة يوميا من ديكلوفيناك البوتاسيوم (١٠٠ مجم) لمدة خمسة أيام ثم قياس تركيزه فى البلازما المستخلصة على مدار ١٢ ساعة. و بعدها بفترة كافية لخروج العقار كليا من أجسامهم تم إعطاء كل منهم جرعة مشتركة واحدة يوميا من كلا العقارين بنفس التركيزات المذكورة سابقا لمدة خمسة أيام ثم قياس تركيزهما فى البلازما المستخلصة

على مدار ٢٤ ساعة. و من ثم تم مقارنة بيانات الحركة الدوائية لكل عقار منهما فى حالة تناوله منفردا و فى حالة تناوله مقترنا بالعقار الآخر ،و قد ظهر تأثر واضح فى تلك البيانات بالتناول المتزامن للعقارين محل الدراسة مع الأخذ فى الاعتبار أن عقار فيبوكسوستات كان الأكثر تأثرا.

الجزء الخامس:

يقدم هذا الفصل أول محاولة للتحليل المتزامن للخليط الرباعى المكون من ميثوكاربامول و جوايفينيزين و أسبرين وحمض الساليسيليك . تعتمد الطريقة المقترحة على كروماتوجرفيا السائل ذات الكفاءة العالية مع كاشف امتصاص الضوء متعدد الأطوال الموجية ،و تعتبر الطريقة المقترحة طريقة دالة على الثبات حيث أنه طبقا لدستور الأدوية الخاص بالولايات المتحدة الأمريكية يمثل غايفينيسين و حمض الساليسيليك المواد ذات الصلة بعقارى ميثوكاربامول و أسبرين على التوالى. و قد تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل المخاليط الرباعية المحضرة معمليا و كذلك فى الاقراص التجارية المشتركة لعقارى الميثوكاربامول و الأسبرين.

و لقد تم توثيق المصداقية بالكامل للطريقة المقترحة طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم و التي أوضحت حسن الأداء من حيث الاستقامة و الدقة و التكرارية و الثبات.

وتنتهى الرسالة بتذييل يحتوى على الأجهزة المعملية و الكواشف و المواد و المستحضرات الصيدلية المستخدمة فى مختلف أجزاء الرسالة .

و تقع الرسالة فى ١٣٨صفحة و تحتوى على ٣٦ جدولا و ٣٢ شكلا بيانيا و ١٦٩ مرجعا.