Estimation of Some Active Pharmaceutical Ingredients Used for Their Anti-inflammatory or Muscle Relaxant Activity

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

Karin Magdi Guirguis Morkos

B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2007
M. Pharm. Sci., Alexandria University, 2013

Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry

Faculty of Pharmacy

Alexandria University

Egypt

2018

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : PH.D.M
Serial No. : 0244
Classification : 615.19

الملخص العربي

تقدير بعض المكونات الصيدلية الفعالة والمستخدمة كمضادات للالتهابات او باسطات للعضلات

تتكون الرسالة من أربعة أقسام رئيسية :

القسم الأول

يحتوى هذا القسم على مقدمة عامة عن الإسم الكيميائى والبناء الكيميائى وكذلك الخواص الطبيعية والتأثير الفارماكولوجي و الاستخدام الدوائي للأدوية التى تمت دراستها . كما يتضمن نبذة عن الطرق الدستورية والطرق المنشورة بالتراث العلمى للأدوية موضوع الدراسة فى المستحضرات الصيدلية وكذلك فى السوائل البيولوجية .

القسم الثانى

الجينوم البشري عرضة للتغيرات إما بسبب عوامل داخلية بسبب أخطاء أثناء التكرار أو بسبب عوامل خارجية نتيجة للتفاعلات مع بعض المؤثرات المختلفة مثل الأدوية ، و الملوثات ، و الإشعاع أوالمواد الكيميائية ، الخ. كل هذه التغييرات لديها القدرة على إحداث موت مبرمج للخلايا ، و التسرطن وإحداث بعض الطفرات . في هذا القسم ، تمت دراسة تأثير بعض الأدوية المضادة للالتهابات وباسطات العضلات علي الحمض النووي في وجود الأشعة فوق البنفسجية - أ. تم اختيار ستة عقاقير مضادة للالتهابات (ديكلوفيناك الصوديوم ، و كيتوبروفين ، و لوفلونوميد ، و نابروكسين ، و بيروكسيكام وتولميتين الصوديوم) و باسط العضلات (تيزانيدين هيدروكلوريد). تم تطوير العديد من التقنيات للكشف عن حدوث تلف في الحمض النووي ، ولكن العديد من هذه الأساليب لديها إجراءات معقدة وتستغرق وقتا طويلا ومكلفة. في هذا العمل ، تم تقديم طرق بسيطة وحساسة (مطيافية الامتصاص ، و قياس الطيف الكتلي و اللصف الطيفي باستخدام محلول التيربيوم) للكشف عن الكسور في الحمض النووي. إلى جانب ذلك ، تم فحص تأثير الأدوية المدروسة في وجود الأشعة فوق البنفسجية - أ على عينات من الحمض النووي المستخرج من الغدة الصعترية للعجل. أكدت جميع الطرق الثلاث أن جميع الأدوية التي تمت دراستها تحرض علي احداث تلف في الحمض النووي في وجود الأشعة فوق البنفسجية- أ باستثناء النابروكسين. ولذلك ، فإن مثل هذه الأدوية المضادة للالتهابات و باسطات العضلات قد تكون لها تأثيرات مسرطنة ضمنية وتتطلب بعض الاحتياطات على استخدامها الموضعي أو العضوي.

القسم الثالث

يتناول هذا القسم ثلاثة طرق تحليل دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى المقرونة بكاشف المصفوف الثنائي الضوئي و يحتوى هذا القسم على ثلاثة فصول :

الفصل الأول :

يصف هذا الفصل طريقة دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى للتقدير المتزامن لدوائى الباراسيتامول و كلورزوكسازون فى وجود خمسة من الشوائب و المواد ذات الصلة و هى ٤-أمينوفينول و بارا- نيتروفينول و أسيتانيليد و ٤-كلورو أسيتانيليد و ٢-أمينو٤-كلورو فينول. تم الحصول على الفصل الكروماتوجرافى باستخدام عمود طور عكسى ووترز سيمترى ك ٨ وطور متحرك يتكون من ٠,٠٥ مولارى محلول الفوسفات المنظم ذو الأس الهيدروجيني ٧,٥ و الميثانول. وكان سريان الطور المتحرك متغيراً حيث بدأ بنسبة ٥ ٪ ميثانول ثم زادت النسبة زيادة خطية حتى ٥٠ ٪ الميثانول خلال ١٠ دقائق ثم تم تثبيتها بعد ذلك . و تم ضبط معدل سريان الطور المتحرك عند ١ مل / دقيقة . تم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٤٤ و٢٨٥ نانومتر لكلٍ من الباراسيتامول و كلورزوكسازون على التوالى كما اعتمد التقدير الكمى للدوائين على قياس المساحة تحت القمة. وتم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٧٠ نانومتر لمتابعة فصل الدوائين فى وجود الشوائب و المواد ذات الصلة. وقد ظهرت القمم الخاصة بالدوائين عند أزمنة الاحتباس ٥,٧ و ١٣,٥ دقيقة لكلٍ من الباراسيتامول و كلورزوكسازون على التوالى . وقد تمت دراسة أداء الطريقة المقترحة و توثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز و مدى التركيز و الدقة و الضبط و الإنتقائية و الصلابة و الحدود الدنيا للكشف النوعي و التقدير الكمى . وقد ثبت خطية العلاقة بين التركيز والمساحة تحت القمة فى مدى التركيز ١٠ – ٧٥ و١٠ – ١٠٠ ميكروجرام/مل لكلٍ من الباراسيتامول وكلورزوكسازون على التوالى وكانت قيم مُعامل الإرتباط لا تقل عن ٠,٩٩٩٨. تمت دراسة الخصائص الدالة على الثبات للطريقة المقترحة حيث أثبتت الطريقة فاعليتها فى فصل المواد الفعالة من الشوائب و المواد ذات الصلة . تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل المستحضر الصيدلى المحتوى على الخليط الثنائى المذكور وكانت قيم الإسترداد جيدة ، وقورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة وكانت النتائج جيدة .

الفصل الثانى:

يصف هذا الفصل طريقة دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى للتقدير المتزامن لدوائى الباراسيتامول و لورنوكسيكام فى وجود خمسة من الشوائب و المواد ذات الصلة و هى ٤-أمينوفينول و بارا- نيتروفينول و أسيتانيليد و ٤-كلورو أسيتانيليد و ٢-أمينوبيردين. تم الحصول على الفصل الكروماتوجرافى باستخدام عمود طور عكسى اكستيرا ك ١٨ وطور متحرك يتكون من ٠,٠٢٥ مولارى محلول الفوسفات المنظم ذو الأس الهيدروجيني ٦ و الأسيتونيتريل. وكان سريان الطور المتحرك متغيراً حيث بدأ بنسبة ٥ ٪ أسيتونيتريل ثم زادت النسبة زيادة خطية حتى ٤٠ ٪ أسيتونيتريل خلال ١٠ دقائق ثم تم تثبيتها بعد ذلك . وتم ضبط معدل سريان الطور المتحرك عند ١ مل / دقيقة . تم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٦٠ نانومتر لكلٍ من الباراسيتامول ولورنوكسيكام كما اعتمد التقدير الكمى للدوائين على قياس المساحة تحت القمة . و تم ضبط الكاشف عند الطول

الموجى ٢٧٠ نانومتر لمتابعة فصل الدوائين فى وجود الشوائب و المواد ذات الصلة. وقد ظهرت القمم الخاصة بالدوائين عند الأزمنة ٧,٤ و ١٣,٥ دقيقة لكلٍ من الباراسيتامول ولورنوكسيكام على التوالى . وقد تمت دراسة أداء الطريقة المقترحة و توثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز ومدى التركيز والدقة والضبط والإنتقائية والصلابة والحدود الدنيا للكشف النوعي والتقدير الكمى . وقد ثبت خطية العلاقة بين التركيز والمساحة تحت القمة فى مدى التركيز ١٠ – ١٠٠ و١٠ – ٦٠ ميكروجرام/مل لكلٍ من الباراسيتامول ولورنوكسيكام على التوالى وكانت قيم مُعامل الإرتباط لا تقل عن ٠,٩٩٩٧. تمت دراسة الخصائص الدالة على الثبات للطريقة المقترحة حيث أثبتت الطريقة فاعليتها فى فصل المواد الفعالة من الشوائب والمواد ذات الصلة . تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل المستحضر الصيدلى المحتوى على الخليط الثنائى المذكور وكانت قيم الإسترداد جيدة ، وقورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة وكانت النتائج جيدة .

الفصل الثالث :

يصف هذا الفصل طريقة دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى للتقدير المتزامن للأدوية الثلاثة الباراسيتامول وأسيكلوفيناك وتيزانيدين فى وجود ستة من الشوائب والمواد ذات الصلة وهى ٤–أمينوفينول وبارا- نيتروفينول وأسيتانيليد و٤–كلوروأسيتانيليد و٢،٦– ثنائي كلوروأنيلين وديكلوفيناك الصوديوم . تم الحصول على الفصل الكروماتوجرافى باستخدام عمود طور عكسى ووترز سيمترى ك ١٨ وطور متحرك يتكون من ٠,٠٢٥ مولارى محلول الفوسفات المنظم ذو الأس الهيدروجيني ٥ والأسيتونيتريل. و كان سريان الطور المتحرك متغيراً حيث بدأ بنسبة ٥ ٪ أسيتونيتريل ثم زادت النسبة زيادة خطية حتى ٥٠ ٪ أسيتونيتريل خلال ١٠ دقائق ثم تم تثبيتها بعد ذلك. وتم ضبط معدل سريان الطور المتحرك عند ١ مل / دقيقة . تم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٤٤ و ٢٧٦ و ٣٢٠ نانومتر لكلٍ من الباراسيتامول وأسيكلوفيناك وتيزانيدين علي التوالي كما اعتمد التقدير الكمى للأدوية الثلاثة على قياس المساحة تحت القمة . وتم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٣٠ نانومتر لمتابعة فصل للأدوية الثلاثة فى وجود الشوائب و المواد ذات الصلة. وقد ظهرت القمم الخاصة للأدوية الثلاثة عند الأزمنة ٣,٩٩ و ٤,٤٦ و ١٠ ,٣٩ دقيقة لكلٍ من الباراسيتامول وتيزانيدين وأسيكلوفيناك على التوالى . وقد تمت دراسة أداء الطريقة المقترحة وتوثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز و مدى التركيز و الدقة والضبط و الإنتقائية و الصلابة و الحدود الدنيا للكشف النوعي و التقدير الكمى . و قد ثبت خطية العلاقة بين التركيز والمساحة تحت القمة فى مدى التركيز ١٠ – ١٠٠ ميكروجرام/مل لكلٍ من الباراسيتامول و تيزانيدين وأسيكلوفيناك وكانت قيم مُعامل الإرتباط لا تقل عن ٠,٩٩٩٨. تمت دراسة الخصائص الدالة على الثبات للطريقة المقترحة حيث أثبتت الطريقة فاعليتها فى فصل المواد الفعالة من الشوائب والمواد ذات الصلة . تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل المستحضر الصيدلى المحتوى على الخليط الثلاثي المذكور وكانت قيم الإسترداد جيدة ، وقورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة وكانت النتائج جيدة .

القسم الرابع

يتضمن هذا القسم ثلاثة طرق طيفية لتقدير دواء الباكلوفين و ذلك عن طريق تفاعل الدواء مع كلٍ من الفانيلين في وجود محلول البورات المنظم ذو الأس الهيدروجيني ١١,٥ (الطريقة الاولي) و الايوزين واي في وجود محلول حمض الستريك و الفوسفات المنظم ذو الأس الهيدروجيني ٢,٢ (الطريقة الثانية) وتفاعل هانش مع الفورمالديهايد و أسيتيل أسيتون (الطريقة الثالثة) ، حيث تم قياس نواتج التفاعلات عند الأطوال الموجية ٤٠١ و ٥٤٨ و٣٣٩ نانومتر على التوالى . وقد تم اقتراح مسارات التفاعلات الثلاثة والتركيب الكيميائى لنواتجها . كذلك تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة بغرض الوصول إلى الظروف المُثلى لإجراء التفاعلات الثلاثة . كما تمت دراسة أداء الطرق المقترحة وتوثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز ومدى التركيز والدقة والضبط والحدود الدنيا للكشف النوعي والتقدير الكمى . كانت العلاقة بين قيمة الامتصاص الضوئى لناتج التفاعل مع كلٍ من الفانيلين و الايوزين واي و تفاعل هانش و تركيز الباكلوفين خطية فى مدى التركيز ١٠ـ ٣٥ و ٥ـ٢٠ و ٥ـ٢٥ ميكروجرام/مل على التوالى وكانت قيم مُعامل الإرتباط أكثر من ٠,٩٩٩ . وقد تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح فى تحليل الدواء في الأقراص الصيدلية ، وقورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة وكانت النتائج مُرضية .

تشتمل الرسالة على ملحق يحتوى على وصف لجميع المواد الكيميائية و المستحضرات الصيدلية و الأجهزة التى تم استخدامها . و تحتوى الرسالة على ملخص باللغة الإنجليزية و آخر باللغة العربية ، و تقع الرسالة فى ١٩٢ صفحة و تشتمل على ٢٥جدولاً و ٥٦ شكلاً بالإضافة إلى ٤٩٣مرجعاً من التراث العلمى تم الرجوع إليها .