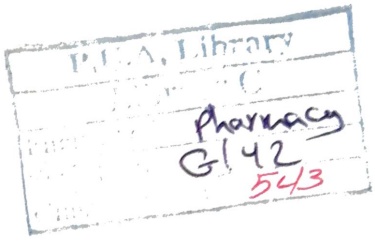
543
42

ASSAY OF CERTAIN DRUGS HAVING DIAZA-FIVE-MEMBERED SKELETON AND THEIR MIXTURES

THESIS



Presented By

Ossama Tawfik Youssef Fahmy

B. Pharm. Sci. (Distinction Honours) 1984
University of Alexandria

In Partial Fulfilment for the Degree of
MASTER OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
(Pharmaceutical Analytical Chemistry)

DEPARTMENT OF
PHARMACEUTICAL ANALYTICAL CHEMISTRY

Faculty of Pharmacy
University of Alexandria
Egypt

1989

ملخص الرسالة

تحتوى الرسالة على اربعة فصول رئيسية :-

الفصل الاول:

ويشتمل على مقدمة عامة عن المركبات التى تناولتها الرسالة من حيث التركيب الكيميائى ودرجة الذوبان فى المذيبات المختلفة ، ونوع المستحضرات الصيدلية ، والجرعة ، والتاثير الفارماكولوجى. اما المركبات التى تناولتها الرسالة فهى : الاللوبيورينول - الكاربيمازول - السيميتيدين - الكلوتريمازول - المترونيدازول - الثيابندازول.

ويتضمن هذا الفصل سرد للطرق المختلفة المستعملة فى تحليل هذه المركبات فى مستحضراتها الصيدلية المختلفة ، والمنشورة فى الدوريات العلمية الحديثة.

الفصل الثانى:

ويتضمن استعمال طرق المشتقات التفاضلية لمنحنيات الامتصاص الضوئى فى تحليل مركبات الكلوتريمازول والسيميتيدين.

وينقسم هذا الفصل الى ثلاثة اجزاء:

أ- مقدمة نظرية:

وهو تقديم لطرق المشتقات التفاضلية لمنحنيات الامتصاص الضوئى، وطرق القياس المختلفة التى يمكن استعمالها ، ومدى استخدام هذه الطرق فى تحليل المستحضرات الصيدلية.

ب- استخدام طريقة المشتقات التفاضلية الاولى والثانية لمنحنى الامتصاص الضوئى فى تحليل مركب الكلوتريمازول:

ويتضمن هذا الجزء تعيين نسبة مركب الكلوتريمازول فى محاليله مفردا وفى وجود مركبات الازيدامفينيكول والديكساميثازون بعد تحويله الى نتائج تحلله بواسطة حمض الهيدروكلوريك المركز عند درجة حرارة ١٠٠م. وقد تم التحليل فى الحالة الأولى باستخدام

المشتقة التفاضلية الاولى ، لمنحنى الامتصاص الضوئى، وفى الحالة الثانية باستخدام المشتقة التفاضلية الثانية. اما الازيدامفينيكول والديكساميثازون ، فقد تم تعيين نسبة الاول بطريقة المشتقة التفاضلية الاولى لمنحنى الامتصاص الضوئى ، ونسبة الثانى بعد تفاعله مع مركب كبريتات الفينيل هيدرازين ثم قياس المشتقة التفاضلية الاولى لمنحنى الامتصاص الضوئى بواسطة اللون الناتج.

وقد تم تطبيق هذه الطرق فى تحليل المستحضرات الصيدلية المختلفة (محلول للاستعمال الموضعى - كريم للجلد - اقراص مهبلية) بالنسبة للمركبات السابق ذكرها. وقد قورنت نتائج هذه الطرق بنتائج الطرق الدستورية وكانت متطابقة معها احصائيا.

وبالاضافة لكون الطرق المستحدثة فائقة الحساسية والدقة ، فقد تم بواسطتها تصحيح التداخل الطيفى للقاعدة فى حالتى الكريم والاقراص المهبلية. ايضا تتميز هذه الطرق بكونها بسيطة ولاتتطلب خطوات فصل او تنقية للمركبات المراد تحليلها قبل القيام بعملية التحليل.

ج- <u>استخدام طريقة المشتقة التفاضلية الثانية لمنحنى الامتصاص الضوئى فى تحليل مركب السيميتيدين فى وجود نواتج تحلله:</u>

ويتضمن هذا الجزء تعيين نسبة السيميتيدين فى وجود نواتج التحلل بواسطة حمض الهيدروكلوريك المركز عند درجة حرارة ١٠٠°م فى محاليله بواسطة طريقة المشتقة التفاضلية الثانية لمنحنى الامتصاص الضوئى ، ووجدت النتائج مشجعة. وتم تطبيق هذه الطريقة لتحليل هذا المركب فى مستحضراته الصيدلية (امبولات واقراص). وقورنت نتائجها بنتائج طريقة الامتصاص الضوئى التقليدية ووجدت متطابقة معها احصائيا.

وبالاضافة لما سبق فيضم هذا الفصل ايضا دراسة معدل تحلل السيميتيدين تحت ظروف حمضية مخففة وتعيين الثوابت التى تحكم هذا التحلل (ثابت معدل التحلل وفترة عمرالنصف)

ومن مميزات الطريقة المستحدثة كونها ذات حساسية عالية ودقة شديدة ، وانها ايضا دالة على درجة الثبات ، مما يحبذ استخدامها لتقدير درجة ثبات المستحضرات الصيدلية لمركب السيميتيدين ، وهو مالايمكن تقديره بطريقة الامتصاص الضوئى التقليدية وذلك للتداخل الطيفى بين منحنى امتصاص كل من السيميتيدين ونواتج تحلله.

الفصل الثالث :

ويتضمن استعمال طرق التحليل اللونى عن طريق التفاعلات الخاصة بانتقال الشحنات او تكوين متراكبات تازرية فى تحليل بعض المركبات المذكورة فى الفصل الاول.

وينقسم هذا الفصل ايضا الى ثلاثة اجزاء :

أ- استعمال طريقة التحليل اللونى عن طريق التفاعلات الخاصة بانتقال الشحنات فى تحليل مركبات السيميتيدين ، والكلوتريمازول ، والثيابندازول:

وفى هذا الجزء تم استعمال حمض الباراكلورانيليك ، و ٢، ٦- ثنائى كلوروفينول ايندوفينول ككواشف . واستعمل الكاشف الاول فى تعيين الثلاثة مركبات المذكورة اعلاه ، بينما استعمل الكاشف الثانى فى تعيين السيميتيدين فقط فى محاليلهم.

وقد تمت دراسة تاثير العوامل المختلفة مثل نوع المذيب المستخدم ، ومدة التفاعل ، وتركيز الكاشف على تكوين متراكبات انتقال الشحنات الناتجة. وتم ايضا تعيين النسبة الجزيئية لهذه المتراكبات باستخدام طريقة جوب للتغير المستمر ، وطريقة النسبة العيارية.

وتعتمد هذه الطريقة على قياس امتصاص الضوء بواسطة الالوان الناتجة. وقد وجدت النتائج دقيقة ومشجعة ، مما حث على تطبيق هذه الطريقة لتحليل هذه المركبات فى مستحضراتها الصيدلية ، مع مقارنة نتائجها بنتائج الطرق الدستورية. وقد وجدت النتائج متطابقة احصائيا.

وبالاضافة الى هذا ، فقد استعملت هذه الطريقة باستخدام ٢،٦- ثنائى كلوروفينول ايندوفينول فى تعيين نسبة السيميتيدين فى وجود نواتج تحلله واعطت نتائج ممتازة ، وتم ايضا دراسة معدل تحلل السيميتيدين بهذه الطريقة تحت ظروف حمضية مخففة وتم تعيين ثوابت التحلل ووجدت تقريبا مطابقة للثوابت المعينة بطريقة المشتقة التفاضلية الثانية لمنحنى الامتصاص الضوئى (المذكورة فى الفصل الاول).

ومما ميز استخدام هذه الطريقة اللونية الخاصة بانتقال الشحنات كونها طريقة سريعة ولاتتطلب اجهزة معقدة حيث يكفى وجود مطياف لونى عادى لاستعمالها. وايضا فى حالة استخدام ٢،٦- ثنائى كلوروفينول ايندوفينول فى تعيين السيميتيدين فهى طريقة دالة على درجة الثبات.

ب- <u>استعمال طريقة التحليل اللونى عن طريق تكوين متراكبات تازرية مع ايون الكوبالت الثنائى فى تحليل مركبات السيميتيدين ، والكلوتريمازول ، والمترونيدازول:</u>

وفى هذا الجزء تم استعمال كلوريد الكوبالت الثنائى فى تكوين متراكبات تازرية لتحليل المركبات السابق ذكرها عن طريق قياس الامتصاص الضوئى بواسطة الالوان الناتجة. وقد تمت دراسة تاثير العوامل المختلفة مثل نوع المذيب المستخدم ، وتركيز الكاشف على تكوين المتراكب الناتج. وقد كانت النتائج مشجعة. ثم تم تطبيق هذه الطريقة فى تحليل هذه المركبات فى مستحضراتها الصيدلية مع مقارنة نتائجها بنتائج الطرق الدستورية ووجدت متطابقة معها احصائيا.

وهذه الطريقة تتميز بانها طريقة سريعة ولاتتطلب اجهزة معقدة حيث يكفى وجود مطياف لونى عادى لاستعمالها ، بالاضافة الى توافر ورخص ثمن الكاشف المستعمل (كلوريد الكوبالت الثنائى).

ج- استعمال طريقة التحليل اللونى عن طريق التفاعل مع الميركـروكروم فى تـحـلـيـل مركبات السيميتيدين ، والشيابندازول ، والكاربيمازول ، والاللوبيورينول:

وفى هذا الجزء تم استعمال الميركـروكروم فى الوسط القلوى للتفاعل مع المـركـبـات السابق ذكرها لتكوين متراكبات ملونة. ثم عن طريق قياس الامتصاص الضوئى بواسطة الالـوان الناتجة يمكن معرفة نسبة هذه المركبات فى محاليلها. وقد تمت دراسة تاثير العوامل المختلفة مثل تركيز الميركـروكروم ، وزمن التفاعل ، والاس الهيدروجينى للوسط على تكوين المتراكبات الناتجة . وقد كانت النتائج ممتازة. وتم استعمال هذه الطريقة فى تحليل المركبات السابق ذكرها فى مستحضراتها الصيدلية.

وكانت النتائج مطابقة احصائيا للنتائج المستقاه من الطرق الدستورية وهذه الـطـريـقـة تمتاز بانها طريقة بسيطة ودقيقة وفائقة الحساسية.

الفصل الرابع:

ويتضمن استعمال طرق قياس تناقص الاشعاع اللصفى للميركروكروم فى تحليل مـركـبـات السيميتيدين ، والشيابندازول ، والكاربيمازول ، والاللوبيورينول.

وقد تم تحليل هذه المواد بطريقتين : الطريقة الاولى هى قياس فـرق شـدة الاشـعـاع اللصفى بينها قبل وبعد اضافة المركبات ، اما الطريقة الثانية فتعتمد على قياس النسبة بين شدة الاشعاع قبل وبعد اضافة هذه المركبات ، وقد تم تطبيق معادلة شتيرن - فولـمـر بالطريقة الاخيرة. وكانت النتائج مشجعة ، مما حث على استعمال هذه الطرق فى تـحـلـيـل المركبات السابق ذكرها فى مستحضراتها الصيدلية مع مقارنة نتائجـهـا بـنـتـائـج الـطـرق الدستورية، ووجدت متطابقة معها احصائيا.

وتمتاز هذه الطرق بالحساسية المتناهية فى تعيين المركبات السابق ذكرها. وهذا مما يفتح المجال لتطبيقها مستقبلا فى تحليل نفس المركبات فى السوائل البيولوجية للجسم نظرا لحساسيتها الشديدة.

الملاحق :

الملحق الاول : يحتوى على المواد والاجهزة المستخدمة .

الملحق الثاني : يحتوى على شرح مختصر وامثلة لطرق الحساب والتحليل الاحصائى.

المراجع :

يشتمل هذا الجزء على قائمة المراجع التى تم الاستعانة بها مرتبة طبقا لورودها فى سياق الرسالة .

وتحتوى الرسالة على ملخص شامل باللغة الانجليزية للطرق المستخدمة، ونتائجها ، وبها قوائم بالمحتويات والجداول والاشكال والرموز المستخدمة . وتقع الرسالة فى ١٥٧ صفحة وبها ٢٣ جدولا و٣٠ شكلا بيانيا و ١٧٥ مرجعا ، وهى مذيلة بملخص باللغة العربية .