Analysis of Some Selected Pharmaceutical Compounds Used in the Management of Inflammation and Musculoskeletal Disorders

A Thesis Presented to

Faculty of Pharmacy – Alexandria University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Master of Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutical Analytical Chemistry)

By

Karin Magdi Guirguis Morkos

B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2007

Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry

Faculty of Pharmacy

Alexandria University

Egypt

June 2013

الملخص العربي

تحليل بعض المركبات الصيدلية المختارة لعلاج الإلتهابات و إضطرابات العضلات الهيكلية

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

يتضمن هذا القسم ثلاثة طرق طيفية لتقدير دواء النابيوميتون و ذلك عن طريق تفاعل الدواء مع كلٍ من ٣،١-ثنائى نيترو البنزين و ١-كلورو-٢،٤-ثنائى نيترو البنزين و ١-فلورو-٢،٤-ثنائى نيترو البنزين فى وسط قاعدى يتكون من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولى ، حيث تم قياس نواتج التفاعلات عند الأطوال الموجية ٥٨٠ و ٥٧٣ و ٥٧٤ نانومتر على التوالى . و قد تم اقتراح مسارات التفاعلات الثلاثة و التركيب الكيميائى لنواتجها . كذلك تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة بغرض الوصول إلى الظروف المُثلى لإجراء التفاعلات الثلاثة . كما تمت دراسة أداء الطرق المقترحة و توثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز و مدى التركيز و الدقة و الضبط و الحدود الدنيا للكشف النوعي و التقدير الكمى . كانت العلاقة بين قيمة الامتصاص الضوئى لناتج التفاعل مع كلٍ من ٣،١-ثنائى نيترو البنزين و ١-كلورو-٢،٤-ثنائى نيترو البنزين و ١-فلورو-٢،٤-ثنائى نيترو البنزين و تركيز النابيوميتون خطية فى مدى التركيز ٢-١٠ و ٤٠-٢٤٠ و ١٠-٥٠ ميكروجرام/مل على التوالى و كانت قيم مُعامل الإرتباط أكثر من ٠,٩٩٩٤٥ . و قد تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح فى تحليل الدواء في الأقراص الصيدلية ، و قورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة و كانت النتائج مُرضية .

القسم الثالث

يتناول هذا القسم تحليل دواء اللورنوكسيكام باستخدام طرق طيفية مختلفة و يحتوى هذا القسم على فصلين :

الفصل الأول :

يشمل هذا الفصل طريقتين طيفيتين لتحليل دواء اللورنوكسيكام . تعتمد الطريقة الأولى على تفاعل الدواء مع كلوريد الحديد (III) حيث يتكون لون أحمر يمكن قياسه عند الطول الموجى ٥٢٩ نانومتر ، بينما تعتمد الطريقة الثانية على تفاعل الدواء مع كاشف " فولين سوكالتو فينول " فى وجود كربونات الصوديوم حيث يتكون لون أزرق يمكن قياسه عند الطول الموجى ٧٨٢ نانومتر . و قد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة بغرض الوصول إلى الظروف المُثلى لإجراء التفاعلين . كما تمت دراسة أداء الطرق المقترحة و توثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز و مدى التركيز و الدقة و الضبط و الحدود الدنيا للكشف النوعي و التقدير الكمى . و قد أمكن تقدير دواء اللورنوكسيكام فى مدى التركيز ٥٠-٥٠٠ و ٥-٢٥ ميكروجرام/مل باستخدام الطريقتين الأولى و الثانية على التوالى ، و كانت قيم مُعامل الإرتباط بين الامتصاص الضوئى للنواتج اللونية عند الأطوال الموجية المذكورة و تركيز الدواء أكثر من ٠,٩٩٩٦ . و قد تم تطبيق الطريقتين المقترحتين بنجاح فى تحليل الدواء في مستحضراته الصيدلية ، و قورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة تعتمد على تقدير الدواء باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى و كانت النتائج مُرضية .

الفصل الثانى :

يتناول هذا الفصل طرق طيفية بسيطة و دالة على الثبات للتقدير المتزامن لدواء اللورنوكسيكام و ناتج أكسدته باستخدام فوق أكسيد الهيدروجين . يتم تحضير ناتج الأكسدة عن طريق تفاعل الدواء مع ٥٠ ٪ فوق أكسيد الهيدروجين عند درجة حرارة ٨٠° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة حيث يزول تماماً اللون الأصفر المميز للدواء . و قد أمكن تقدير الدواء باستخدام قراءات الامتصاص الطيفى عند الطول الموجى ٣٧٣ نانومتر وكذلك باستخدام قيم المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الإمتصاص الضوئى عند الطول الموجى ٤٠٦ نانومتر بدون أى تداخل من ناتج الأكسدة ، بينما أمكن قياس ناتج الأكسدة باستخدام قيم المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الإمتصاص الضوئى عند الطول الموجى ٣٠٥ نانومتر حيث ثبت عدم تداخل الدواء . و قد تمت دراسة أداء الطرق المقترحة و توثيق مصداقيتها من حيث العلاقة الخطية بالتركيز و مدى التركيز و الدقة و الضبط و الحدود الدنيا للكشف النوعي و التقدير الكمى ، حيث أمكن تقدير كلٍ من اللورنوكسيكام وناتج أكسدته فى مدى التركيز ٤-٢٤ ميكروجرام/مل و كانت قيم مُعامل الإرتباط أكثر من ٠,٩٩٩٦ . تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح فى تحليل مخاليط محضرة معملياً ذات نسب مختلفة من اللورنوكسيكام وناتج أكسدته ، و كذلك فى تحليل الدواء في مستحضراته الصيدلية ، و قورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة تعتمد على تقدير الدواء باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى و كانت النتائج مُرضية . و قد تم تطبيق الطرق المقترحة لتقدير اللورنوكسيكام فى دراسة حركية أكسدة الدواء عند درجات حرارة مختلفة حيث تم حساب ثوابت معدل التفاعل و أعمار النصف للدواء و مقدار طاقة التنشيط . و ثبت من خلال هذه الدراسة أن عمر النصف للورنوكسيكام فى وجود ٥٠ ٪ فوق أكسيد الهيدروجين عند درجة حرارة الغرفة هو حوالى ١٠,٥٠ساعة.

القسم الرابع

يصف هذا القسم طريقة دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى للتقدير المتزامن لدوائى ديكلوفيناك الصوديوم و هيدروكلوريد الليدوكايين فى وجود أربعة من الشوائب و المواد ذات الصلة و هى ٦,٢-ثنائى ميثيل الأنيلين و ٦,٢-ثنائى كلورو الأنيلين و فينيل-٦,٢-ثنائى كلورو الأنيلين و كلوروأسيتيل فينيل-٦,٢-ثنائى كلورو الأنيلين . تم الحصول على الفصل الكروماتوجرافى باستخدام عمود طور عكسى ووترز سيمترى ك ١٨ وطور متحرك يتكون من ٠,٠٥ مولارى حمض الفوسفوريك و الأسيتونيتريل . و كان سريان الطور المتحرك متغيراً حيث بدأ بنسبة ٥ ٪ أسيتونيتريل ثم زادت النسبة زيادة خطية حتى ٦٥ ٪ أسيتونيتريل خلال ٥ دقائق ثم تم تثبيتها بعد ذلك . و تم ضبط معدل سريان الطور المتحرك عند ١,٥ مل / دقيقة . تم ضبط الكاشف عند الطول الموجى ٢٢٠ نانومتر كما اعتمد التقدير الكمى للدوائين على قياس المساحة تحت القمة . و قد ظهرت القمم الخاصة بالدوائين عند الأزمنة الاحتباس ٥,٥ و ٩,٥ دقيقة لكلٍ من هيدروكلوريد الليدوكايين و ديكلوفيناك الصوديوم على التوالى . و قد 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 و المساحة تحت القمة فى مدى التركيز ١٠ – ٢٠٠ ميكروجرام/مل لكلا الدوائين و كانت 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 و كانت قيم الإسترداد جيدة ، و قورنت النتائج بطريقة مرجعية منشورة و كانت النتائج جيدة .

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 ١٣٤ صفحة و تشتمل على ٢٢ جدولاً و ٥١ شكلاً بالإضافة إلى ٢٠٢ مرجعاً من التراث العلمى تم الرجوع إليها .