ANALYSIS OF SOME DRUGS USED IN THE TREATMENT OF OBESITY AND ASSOCIATED DISORDERS

A Thesis

Presented to the Graduate School

Faculty of Pharmacy, Alexandria University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

Of

Master of Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutical Analytical Chemistry)

By

Miranda Fawzy Kamal Younis

B. Pharm. Sci., University of Alexandria, 2005

2011

الملخص العربى

تحليل بعض الأدوية المستخدمة في علاج السمنة والاضطرابات المصاحبة لها

تتناول هذه الرسالة دراسة تحليلية لبعض العقاقير المعالجة لمرض السمنة والاضطرابات المترتبة والمصاحبة لهذا المرض . والهدف من هذه الرسالة هو استنباط طرق اقتصادية وسهلة على درجة من الدقة والسرعة والحساسية لتحليل هذه العقاقير فى مختلف مستحضراتها الصيدلية بعضها فى صورتها المنفردة والبعض الآخر فى صورة مخاليط .

وتحتوى هذه الرسالة على أربعة أجزاء :

الجزء الأول :

وهو يتضمن مقدمة مختصرة عن مرض السمنة والاضطرابات المصاحبة لها، كما يتناول عرض مفصل للعقاقير المعالجة لهذا المرض وتداعياته وتصنيفها من حيث التركيب الكيميائى لهذه المركبات وتأثيرها الدوائى مع شرح لخواصها الفيزيائية. يحتوى هذا الجزء على الطرق المختلفة والمنشورة فى التراث العلمى والتى تدور حول تحليل المركبات المختارة إما فى المستحضرات الصيدلية أو فى السوائل البيولوجية .

الجزء الثانى :

يتناول هذا الجزء استنباط طريقتين حركيتين لتعيين المحلى الصناعى (السكرالوز) فى الأقراص. تعتمد الطريقة الأولى على أكسدة السكرالوز باستخدام برمنجانات البوتاسيوم فى وسط قلوى ثم قياس الطيف الضوئى للبرمنجانات الناتجة عند طول موجى 610 نم. أما الطريقة الثانية فهى طريقة طيفية لتعيين السكرالوز من خلال تفاعل الأكسدة بينه وبين سلفات السيريوم النوشادرية فى وجود محلول عيارى من حمض البروكلوريك. ثم قياس النقص فى الطيف الضوئى لسلفات السيريوم النوشادرية عند طول موجى 320 نم. وقد تم استخدام طرق حركية مختلفة لتقدير المركب. ثم اختيرت طريقة القياس عند زمن ثابت للتقدير الكمى للمركب وقد تم دراسة العوامل المؤثرة على الطريقتين لاختيار أنسبها. تم تطبيق هذه الطرق بنجاح وذلك لتعيين هذا العقار فى صورته النقية وفى مستحضره الصيدلى. كما تمت المقارنة بين الطريقتين المقترحتين بعد التقييم إحصائياً ولم يكن هناك فرق إحصائى وقد جاءت النتائج مرضية ومشجعة .

الجزء الثالث :

ويتناول هذا الجزء استنباط طريقتين لتقدير عقار السيبوترامين هيدروكلورايد مونوهيدرات فى صورته النقية وفى مستحضراته الصيدلية كما تم مصادقة هذه الطرق . وتتلخص الطرق المستنبطة فى هذا الجزء فى الآتى :

- **الطريقة الأولى :** تعتمد على قيام عقار السيبوترامين بدور الحافز فى تفاعل التكاثف بين حامض المالونيك وحامض الخليك اللامائى، حيث يمكن قياس ناتج التفاعل بطريقة طيفية وأخرى لصفية .

لقد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة فى التفاعل السابق كل منها على حدة حيث تم القياس بعد تسخين لدرجة حرارة $95 \pm 5^{\circ}$ درجة مئوية ولمدة تصل إلى 45 دقيقة. كما تضمنت هذه الدراسة مخطط مقترح لكيفية حدوث التفاعل. وذكرت عناصر المصادقة لهذه الطريقة بالتفصيل .

- **الطريقة الثانية :** تعتمد على تطبيق الأزدواج الأيونى باستخدام صبغة حمضية وهى بروموكريزول الأخضر فى مذيب عضوى مناسب لتقدير الدواء (الكلوروفورم) وتتميز الطريقة المقترحة بتجنب استخلاص المعقد المتكون كما هو مذكور فى الطرق المنشورة .

تم قياس المعقد الناتج عن هذا الأزدواج بطريقة طيفية وقد أثبتت النتائج دقة وبساطة بعد دراسة الظروف الملائمة لإجراء التفاعل. تتضمن الدراسة التفاعل الكيميائى بين الدواء والصبغة. وقد أثبت البحث دقة وحساسية وبساطة الطرق المقترحة ونجاحها فى تعيين العقار فى صورته النقية وفى صورة كبسولات، متفوقاً على ما سبقه من أبحاث لتعيين هذا الدواء فى مستحضراته .

الجزء الرابع :

ويتناول هذا الجزء تقدير كلا من عقار الروزيجليتازون ماليات وعقار المتفورمين هيدروكلورايد فى خليطهما الثنائى وفى وجود تداخل من السواغات وقد تمثلت صعوبة تحليل هذا الخليط فى الجرعة المتناهية الصغر للروزيجليتازون ماليات نسبة إلى المتفورمين هيدروكلورايد (1 : 250) على التوالى. يعرض هذا الجزء طريقتين مختلفتين لتعيين هذا الخليط فى أقراصه وهما ؛

- **الطريقة الأولى :** تتضمن تقدير المركب الأصغر (الروزيجليتازون ماليات) عن طريق قياس دالة المشتق التفاضلى الأول عند طول موجة 331 نم، وبذلك تم التغلب على تداخل سواغات الأقراص فى هذه المنطقة من الطول الموجى، أما عن المركب الأكبر (الميتفورمين هيدروكلورايد) فيتم قياسه مباشرة بعد التخفيف (500 ضعف) بالمياه عند طول موجة 236 نم .

- **الطريقة الثانية :** تعتمد على قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية، وقد أجريت دراسة معملية تفصيلية لاستنباط العوامل التى تؤثر فى فصل المركبات فى مخلوطها وتم اختيار أنسب وسط متحرك لفصل تلك المركبات على طبقة ثابتة من السيليكا كما تم تفسير عدم نجاح بعض الأوساط فى فصل المركبات المذكورة .

بالاضافة الى دراسة مدى نقاء البقع المفصولة (المنحنى الكروماتوجرافى) للمركبات المفصولة وذلك باستخدام منحنيات الامتصاص الطيفضوئية المستخلصة من المنحنى الكروماتوجرافى للبقع فى ثلاث نقاط وهى نقطة البداية، أعلى ميل صاعد، قمة الامتصاص، أعلى ميل هابط ونقطة نهاية الامتصا ص .

تمت مصادقة الطريقتين المقترحتين طبقاً لدستور الأدوية الأمريكى وجاءت النتائج مرضية ومشجعة. وأثبت هذا البحث نجاحه فى تقدير العقارين فى خليطهما فى وقت واحد على الرغم من التداخل المكتشف من سواغات الأقراص والمشكلة الكبرى المتمثلة فى نسبة العقارين لبعضهما فى الأقراص.

وتنتهى الرسالة بتذييل يحتوى على الأجهزة المعملية والكواشف والمواد المستخدمة فى مختلف أجزاء الرسالة والمستحضرات الصيدلية. وكذلك تحتوى الرسالة على ملخص باللغة العربية وآخر بالإنجليزية وقائمة بالمراجع العلمية التى استخدمت فى البحث، وتقع الرسالة فى 94 صفحة وتحتوى على 15 جدولاً و 32 شكلاً و 101 مرجعاً.