ANALYSIS OF CERTAIN ESTERS AND AMIDES OF PHARMACEUTICAL INETEREST

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

Sameh Elsayed Younis Aamer

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

2013

Pharmacy
G1 153
545

Preface

Esters and amides represent a great sector of medicinal drugs used in medical practice. They are widely spread among a great number of pharmacological groups of drugs.

The drugs studied in this thesis belong to several pharmacological groups; antiviral drugs (Oseltamivir); antiparkinson agents (Entacapone) and hypnotic agents (Eszopiclone).

The pharmaceutical counterfeiting phenomenon is a major public health risk which is being intensively debated these days. The number of cases of pharmaceutical counterfeiting is constantly growing since the first cases were detected in the early 90s. All countries, regardless of efforts in drug regulation, are affected by this increase, especially in light of the ease of purchase of questionable drugs on the internet.

Criminal elements have already produced counterfeit oseltamivir preparations. These preparations, which contained vitamin C (Ascorbic acid) and lacked the active ingredient, had been purchased through the Internet and easily have gone unnoticed in developing countries, where insufficient resources hamper the ability to monitor and preserve drug quality. Therefore, it was necessary to develop a selective method for the assay of Oseltamivir.

So, the aim of this work was to develop new selective and inexpensive methods for the determination of Oseltamivir in presence of vitamin C. It also was directed to develop simple, sensitive and whenever possible selective analytical methods for the determination of the other assayed drugs in bulk, in their pharmaceutical preparations and in biological fluids. This is necessary to assess the influence quality, safety and efficacy using validated stability-indicating testing methods. In this regard the degradation products of the expired formulations are analyzed. Equally important is the analysis of these drugs in biological fluids aiming at dose monitoring especially in patients with kidney and liver problems. Different statistical tests were adopted to evaluate validity and applicability of the proposed methods.

الملخص العربي

تحتوى هذه الرسالة على اربعة 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.

الجزء الثانى:
يستعرض هذا الجزء تقييم المستحضرات الصيدلية لعقار الأوسيلتاميفير والمغشوشة من خلال إضافة فيتامين ج بدلا من المادة الفعالة ، ويتضمن فصلين:

الفصل الأول:
يبدأ هذا الفصل بنبذة مختصرة عن العقاقير المغشوشة و انتشارها على نطاق واسع فى جميع أنحاء العالم و خاصة الدول النامية بسبب عدم كفاية وسائل التحليل ثم يدلل ببعض الأمثلة على المخاطر الجدية لهذه المستحضرات مثل مقاومة تأثير العقاقير والتسبب فى العديد من الأمراض التى تصل إلى حد الوفاة في كثير من الحالات. ثم يبين هذا الجزء كيف أن انتشار مرض أنفلونزا الطيور أدى إلى زيادة الطلب على المستحضرات الصيدلية لعقار الأوسيلتاميفير وبالتالى زادت فرصة غشها عن طريق إضافة مكونات غير فعالة بدلا من المادة الفعالة مثل فيتامين ج (حمض الأسكوربيك).
و من ثم يعرض الفصل استنباط طرق دقيقة و مميزه وقليلة التكلفه لتحليل الأوسيلتاميفير فى هذه المستحضرات الصيدليه. الطريقه الأولى تعتمد على استخدام المشتق التفاضلى الأول لمنحنى الامتصاص الضوئى لتقدير الأوسيلتاميفير عند نقطة الالتقاء الصفرية (٢١٩ نم) مع المشتق التفاضلى الأول لمنحنى الامتصاص الضوئى لحمض الأسكوربيك. أما الطريقة الثانيه فتتضمن استخدام المشتقة التفاضلية الأولى لمنحنى الامتصاص النسبى عند طول موجى ٢١٨ نم. أما الطريقة الثالثة فتعتمد على فرق الامتصاص الضوئى بين ٢٣٦ و٢٥٢ نم. أما الطريقه الرابعه فتتضمن تفاعل الازدواج الأيونى بين الأوسيلتاميفير و صبغة البرومو كريزول الأخضر وقياس الامتصاص الضوئى لناتج التفاعل عند طول موجى ٤١٢ نم. وفى نفس الوقت حمض الأسكوربيك لايعطى ناتج ملون مع صبغة البرومو كريزول الأخضر. وقد تم تطبيق هذه الطرق المقترحة لتقدير المادة فى المخاليط المحضرة معمليا و كذلك فى المستحضرات الصيدليه. مع الأخذ فى الإعتبار أن الطريقة الأخيرة أفضل من سواها فيما يختص بحساسية التحليل و تنوع المستحضرات الصيدلية التى يصلح تحليلها.

الفصل الثانى:
يقدم هذا الفصل حلا اقتصاديا و أكثر تقدما للتحليل الكمى لعقار الأوسيلتاميفير بدون أى تداخل من فيتامين ج و ذلك من خلال قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية . و قد تم رش كاشف النينهيدرين لتحسين التعرف على هذه البقع حيث أنه يتفاعل مع عقار الأوسيلتاميفير القلوى مكونا بقعا ذات لون بنفسجى.

الجزء الثالث:
يتعرض هذا الجزء إلى تحليل عقار يستخدم لعلاج الشلل الرعاش وهو الإنتاكابون ويتضمن هذا الجزء فصلين:

الفصل الأول:
يوضح هذا الفصل أهمية درجة التحلل للحامض (pKa) و تطبيقاتها فى المجالات التحليلية و العضوية وكذلك مجالات التأثير الأقربازينى وتفضل لتعيينها المعايرة الطيفية عن المعايرة بمقياس الجهد لأنها تمتلك حساسية تحليل أعلى.
و قد تم وصف اثنتين من الطرق الطيف ضوئية البيانية لتحديد قيم درجة التحلل للحامض الخاصة بعقار الإنتاكابون :
الطريقة الأولى تسجل منحنيات الامتصاص الضوئى لمحاليل عقار الإنتاكابون في درجة حموضة من ١ حتي ١٣ باستخدام المحلول المنظم بريتون روبنسون ثم يتم تسجيل قيم الامتصاص الخاصة بكل المحاليل عند الأطوال الموجية المقابلة لكل من الهيئة السليمة و المفككة لعقار الإنتاكابون و عند تمثيل الإمتصاص الضوئى بيانيا بوصفه وظيفة من درجة الحموضة

فى منحنى فإن درجات حموضة المحاليل عند نقاط الانعطاف تؤخذ باعتبارها قيم لدرجة التحلل للحامض الخاصة بعقار الإنتاكابون.

وفى الطريقة الثانية تسجل منحنيات معايرة طيف ضوئية من خلال التمثيل البيانى لكل من الإمتصاص الضوئى و مشتقه التفاضلى الأول و الثانى عند أطوال موجية محددة أمام درجة حموضة المحاليل و تؤخذ درجات الحموضة المقابلة لنصف التأين (أي تركيزات متساوية من الهيئة السليمة و المفككة لعقار الإنتاكابون) باعتبارها قيم لدرجة التحلل للحامض الخاصة بعقار الإنتاكابون.

و قد تم رصد قيمتين لدرجة التحلل للحامض الخاصة بعقار الإنتاكابون بكلتا الطريقتين.

الفصل الثانى:

يقدم هذا الفصل ثلاث طرق طيف ضوئية للتحليل الكمى لعقار الإنتاكابون سواء كان في صورته النقية أو في صورة مستحضر صيدلى و الطريقة الأولي تعتمد علي قياس المشتق التفاضلى الأول لمنحنى الامتصاص الضوئى عند طول موجي ٣٦٨-٤٠٥ نم أما الطريقة الثانية فتعتمد علي فرق الامتصاص الضوئى لمحلولين أحدهما حمضى و الآخر قلوى لعقار الإنتاكابون عند طول موجي ٢٩٩-٣٦٥ نم و مشتقه التفاضلى الأول عند طول موجي ٢٦٦-٣٤٠ نم أما الطريقة الثالثة فتعتمد على الاقتران مع ٣- ميثيل بنزوثيازولينون هيدرازون بعد أكسدته بواسطة سلفات السيريوم النوشادرية.

ويلاحظ أن الطريقة الأولى بسيطة و حساسة للتحليل بدرجة كافية ليتم تطبيقها فى تعيين عقار الإنتاكابون فى بلازما الإنسان أما الطريق الثانية فتلغي التأثير الناتج من امتصاص الضوء الدخيل ' فى حين أن الطريقة الأخيرة أكثر انتقائية وحساسية للتحليل من كل الطرق اللونية المنشورة فى التراث العلمى.

الجزء الرابع:

يعرض هذا الجزء طرق طيف ضوئية مختلفة لتعيين عقار إيزوبيكلون ' ويتضمن فصلين:

الفصل الأول:

يبدأ هذا الفصل بنبذة مختصرة عن تعريف طرق التحليل الدالة على الثبات و ما تتطلبه من إجراء دراسات التكسير القصرى 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 يستكمل الفصل بإنشاء طرق طيف ضوئية جديدة دالة على الثبات لتعيين عقار إيزوبيكلون سواء كان على هيئته المنفردة أو على هيئة أقراص بدون أى تداخل من نواتج تحلله مائيا و المحفز بالغليان فى حمض أو ماء مقترنا بالتكثيف .

الطريقة الأولي تستخدم المشتق التفاضلى الأول و الثانى لمنحنى الامتصاص الضوئى أما الطريقة الثانيه فتعتمد علي قياس المشتق التفاضلى الأول لمنحنى الامتصاص النسبى وهى الفضلى من حيث الحساسية للتحليل ' أما الطريقة الأخيرة فإنها تعتمد على فرق الامتصاص الضوئى لمحلولين أحدهما حمضى و الأخر قلوى لكل من عقار إيزوبيكلون والناتج الرئيسى لتحلله مائيا.

الفصل الثانى:

يقدم هذا الفصل طريقتين لونيتين لتعيين عقار إسزوبيكلون سواء كان فى صورته النقية أو فى صورة أقراص. الطريقة الأولى تقيس الامتصاص الضوئى عند طول موجي ٨٣٩ نم و مشتقه التفاضلى الأول عند طول موجي ٨٣٣-٨٤٨ نم لناتج تفاعل عقار إيزوبيكلون مع ٧،٧،٨،٨-تيتراسيانوكينودايميثان ' أما الطريقة الثانية فهى تقيس الامتصاص الضوئى عند طول موجي ٥٤٢ نم و مشتقه التفاضلى الأول عند طول موجي ٥٣٠-٥٥٧ نم لناتج تفاعل عقار إيزوبيكلون مع الإيوسين فى وجود المحلول المنظم ماكيلفان مع العلم أن الطريقة الثانية أفضل من الأولى من حيث الحساسية للتحليل و السرعة و القياس المباشر فى الوسط المائى.

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

و تقع الرسالة فى ١١٢صفحة و تحتوى على ٢٢ جدولا و ٤٣ شكلا بيانيا و ١٠٦ مرجعا.