ANALYTICAL STUDY OF SOME HETEROCYCLIC NITROGENOUS COMPOUNDS OF PHARMACEUTICAL INTEREST

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

Mohamed Mahmoud Ahmed Mahmoud Hamdy
B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2007

Department of
Pharmaceutical Analytical Chemistry
Faculty of Pharmacy
Alexandria University
Egypt

January 2013

P.U.A. Library
Library C
Faculty of Pharmacy
Serial No : G/ 154
Classification : 545

PREFACE

Heterocyclic nitrogenous compounds represent a great sector of medicinal drugs used in medical practice. They are widely spread among almost all pharmacological groups of drugs.

The drugs studied in this thesis belong to several pharmacological groups; analgesic drugs such as Dipyrone; antibiotics such as Ciprofloxacin Hydrochloride; antidepressants such as Paroxetine Hydrochloride; antispasmodics such as Drotaverine Hydrochloride; central nervous system stimulants such as Caffeine; histamine-H2-receptor antagonists such as Nizatidine and vasodilators such as Trimetazidine Dihydrochloride.

This work was directed to develop simple, sensitive and whenever possible selective spectrophotometric and chromatographic methods for the determination of drugs either in single form or combined with other drugs.

The proposed methods were applied for the determination of the assayed drugs both in bulk and in pharmaceutical preparations. Different statistical tests were adopted to evaluate the validity and applicability of the proposed methods.

الملخص العربي

دراسة تحليلية لبعض المركبات الحلقية النيتروجينية غير المتجانسة ذات أهمية صيدلية

تتكون الرسالة من ثلاثة أقسام رئيسية :

القسم الأول : يحتوى هذا القسم على مقدمة عامة عن الاسم الكيميائى والبناء الكيميائى وكذلك الخواص الطبيعية والتأثير الفارماكولوجي والاستخدام الدوائي للمركبات 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 : يتناول هذا القسم تحليل بعض الأدوية المختارة باستخدام طرق التحليل الطيفى ويحتوى هذا القسم على ثلاثة فصول :

الفصل الأول : يتناول هذا الفصل التحليل الطيفى لعقار نيزاتيدين باستخدام نيتروبروسيد الصوديوم فى وسط قاعدى عند درجة حرارة الغرفة لإعطاء مركب ذو لون أحمر – برتقالى ثم قياس قيمة الامتصاص الضوئى لناتج التفاعل عند طول الموجة 483 نم. ولقد تمت دراسة الظروف المحيطة بالتفاعل إلى أن تم التوصل إلى الظروف المثلى لإجراء التفاعل . كانت العلاقة بين قيمة الامتصاص الضوئى عند طول الموجة 483 نم و التركيز خطية فى مدى التركيز 60–300 ميكروجرام/مل. وقد تم تطبيق الطريقة بنجاح لتقدير العقار فى الكبسولات و كانت قيم الاسترداد لا تقل عن 98.24%.

الفصل الثانى : ويصف هذا الفصل التحليل الطيفى لعقار هيدروكلوريد السيبروفلوكساسين باستخدام 2,1-نافثوكينون-4-سلفونات الصوديوم فى وسط قاعدى باستخدام محلول البورات المنظم عند تركيز الأس الهيدروجينى (8) عند درجة حرارة الغرفة لإعطاء مركب ذو لون أحمر – برتقالى ثم قياس قيمة الامتصاص الضوئى لناتج التفاعل عند طول الموجة 471 نم. وقد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة على تكون اللون إلى أن تم التوصل إلى الظروف المثلى لإجراء التفاعل. كانت العلاقة بين قيمة الامتصاص الضوئى عند طول الموجة 471 نم و التركيز خطية فى مدى التركيز 25-75

ميكروجرام/مل. وقد تم تطبيق الطريقة بنجاح لتقدير العقار فى قطرات العين و الأقراص و كانت قيم الاسترداد لا تقل عن 99.56%.

الفصل الثالث : يتناول هذا الفصل طريقة بسيطة وسريعة للتحليل الطيفى لثلاثة عقاقير وهى هيدروكلوريد السيبروفلوكساسين و هيدروكلوريد الباروكسيتين و ثنائي هيدروكلوريد التريميتازيدين باستخدام 1-كلورو-4,2-داينيتروبينزين فى محلول البورات المنظم عند تركيز الأس الهيدروجينى (8.5-9) عند درجة الحرارة 50 و70 و60°م على التوالي لإعطاء مركب ذو لون أصفر ثم قياس قيمة الامتصاص الضوئى الناتج عن التفاعل عند طول الموجة 387 نم لعقار هيدروكلوريد السيبروفلوكساسين و 375 نم لعقار هيدروكلوريد الباروكسيتين و 374 نم لعقار ثنائي هيدروكلوريد التريميتازيدين. وقد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة على تكون اللون إلى أن تم التوصل إلى الظروف المثلى لإجراء التفاعل. كانت العلاقة بين قيمة الامتصاص الضوئى و التركيز خطية فى مدى التركيز 25-120 ميكروجرام/مل لهيدروكلوريد السيبروفلوكساسين و 20-90 ميكروجرام/مل لهيدروكلوريد الباروكسيتين و 10-80 ميكروجرام/مل لثنائي هيدروكلوريد التريميتازيدين. وقد تم تطبيق الطريقة بنجاح لتقدير العقار فى قطرات العين و الأقراص و كانت قيم الاسترداد لا تقل عن 99.03%.

القسم الثالث : يتناول هذا القسم تحليل مخلوط ثلاثي متكون من هيدروكلوريد الدروتافيرين و الكافيين و الدايبيرون (ميتاميزول الصوديوم) وذلك باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى. اعتمد الفصل الكروماتوجرافى للمركبات على استخدام عمود الطور العكسى ك18 و قد تكون الطور المتحرك من الأسيتونيتريل و 0.05 مولارى حمض الفوسفوريك و تم القياس عند الطول الموجى 210 نم. وقد تمت دراسة المعايير التحليلية المختلفة التى تتمثل فى العلاقة الخطية بالتركيز و مدى العلاقة الخطية و الدقة و الضبط و الصلابة و الحدود الدنيا للقياس والتقدير الكمى. و قد امكن بهذه الطريقة تعيين عقاري هيدروكلوريد الدروتافيرين والكافيين فى مدى التركيز 5-100 ميكروجرام/ مل وعقار الدايبيرون فى مدى التركيز 10-200 ميكروجرام/ مل. أخيراً تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل الخليط في الأقراص المحضرة معملياً .

و تحتوى الرسالة على تحليل إحصائى شامل للنتائج البحثية ومقارنتها ببعض الطـرق المنشـورة بالتراث العلمى .

كما تشتمل الرسالة على ملحق يحتوى على وصف لجميع المحاليل والكواشـف والمستحضـرات الصيدلية والأجهزة التى استخدمت فى التحليل .

والرسالة تحتوى على ملخص باللغة الإنجليزية وآخر باللغة العربية ، وتقـع الرسـالة فـى 105 صفحة و تشتمل على 23 شكلاً و 19 جدولاً بالإضافة إلى 239 مرجعاً أصلياً من التـراث العلمـى تـم الرجوع إليها.