ANALYSIS OF SOME NON-SEDATING ANTIHISTAMINIC DRUGS

A Thesis

Presented to the Graduate School

Faculty of Pharmacy, Alexandria University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

PUA Library C

Of

Master of Pharmaceutical Sciences

Library
Pharmacy
156
545

In

Pharmaceutical Analytical Chemistry

By

Mona Mohamed Abdel Moneim Ibrahim Ragab

B. Pharm. Sci., Alexandria University, 2008

2013

Preface

The widespread use of non-sedating antihistaminic drugs for treatment of young and geriatric patients potentiated the research to the analysis of these drugs in their pharmaceutical products. Decongestants as pseudoephedrine hydrochloride and phenylpropanolamine hydrochloride and analgesics as paracetamol are widely used in combination with non-sedating antihistaminic drugs.

To guarantee the pharmacological activity and quality of pharmaceutical products, it is important to quantify their active components with accuracy and precision. Moreover, certain drug combinations are analysed especially for minor components in interfering matrices.

Accordingly, advanced analytical methods like spectrophotometry and HPTLC are used for performing the above-mentioned objectives. In this connection, drugs of different basic nuclei are selected for the present study. These are the antihistaminic ebastine, loratadine, desloratadine and cetirizine hydrochloride, in addition to some other co-formulated drugs such as pseudoephedrine hydrochloride, phenylpropanolamine hydrochloride and paracetamol.

الملخص العربي

تحليل بعض مضادات الحساسية الغير مسببة للنعاس

تتناول هذه الرسالة دراسة تحليل بعض عقاقير مضادات الحساسية الغير مسببة للنعاس. و الهدف من هذه الرسالة هو إستنباط طرق اقتصادية و سهلة على درجة من الدقة و السرعة و الحساسية لتحليل هذه العقاقير في مختلف مستحضراتها الصيدلية إما في صورتها المنفردة أو في صورة مخاليط.

و تحتوي هذه الرسالة على أربعة أجزاء رئيسة:

الجزء الأول:

يحتوي هذا الجزء على مقدمة مختصرة عن تأثير الهستامين في الجسم و عن مضادات الحساسية الغير مسببة للنعاس من الجيل الثاني و الثالث و الفرق بينهما و بين الجيل الأول المسبب للنعاس، كما يتناول عرض مفصل للعقاقير التي تم اختيارها مبينا التركيب و الاسم الكيميائى لتلك العقاقير وتأثيرها الفارماكولوجي و الدوائى مع شرح لخواصها الفيزيائية. و يحتوى هذا الجزء أيضاً على الطرق الدستورية المختلفة والمنشورة فى التراث العلمى والتى تدور حول تحليل المركبات المختارة في صورتها المنفردة أو في مخاليط مع مركبات أخرى إما فى المستحضرات الصيدلية أو فى السوائل البيولوجية .

الجزء الثاني:

يتناول هذا الجزء إستنباط ثلاث طرق للتقدير الكمي الدقيق لعقار الأيباستين فى صورته النقية و في الأقراص كما تم مصادقة هذه الطرق. وتتلخص الطرق المستنبطة فى هذا الجزء فى ما يلي :

- **الطريقة الأولى:**

تعتمد الطريقة الأولى على تفاعل عقار الأيباستين مع مركب ثنائى نيتروفينايل هايدرازين فى وجود حامض الهيدروكلوريك كمحفز يعقبه المعالجة بمحلول هايدروكسيد البوتاسيوم الميثانولي وقياس الامتصاص الضوئي للون الناتج عند طول موجة ٥٥٥ نم بإستخدام ثنائي ميثيل الفورماميد كمذيب.

- **الطريقة الثانية :**

تعتمد على تطبيق الأزدواج الأيونى بإستخدام صبغة حمضية وهى البروموكريزول الأخضر فى مذيب عضوى مناسب لتقدير الدواء (الكلوروفورم) وتتميز الطريقة المقترحة بتجنب استخلاص المعقد المتكون كما هو مذكور فى الطرق المنشورة الأخرى . و تم قياس الامتصاص الضوئي للمعقد الناتج عن هذا الأزدواج بطريقة طيفية عند طول موجة ٤١١ نم.

- **الطريقة الثالثة:**

تعتمد تلك الطريقة على إنتقال البروتون و الالكترونات بين عقار الأيباستين و حمض البيكريك فى مذيب عضوى (الكلوروفورم) و تكوين ملح البيكرات ومن ثم قياس اللون الناتج بطريقة طيفية عند طول موجة ٤٠٠ نم.

و لقد أثبتت جميع النتائج دقة عالية بعد دراسة الظروف الملائمة لإجراء تلك التفاعلات. كما تضمنت هذه الدراسة مخطط مقترح لكيفية حدوث كل تفاعل على حدة. وذكرت عناصر المصادقة لتلك الطرق بالتفصيل . وقد أثبت البحث دقة وحساسية وبساطة الطرق المقترحة ونجاحها فى تعيين العقار فى صورته النقية وفى الأقراص، متفوقاً على ما سبقه من أبحاث لتعيين هذا العقار فى مستحضراته .

الجزء الثالث:

يتناول هذا الجزء التعيين المتزامن لكل من عقاري اللوراتادين و الديسلوراتادين فى صورتهما النقية و في مركباتهما الصيدلية المختلفة و في وجود عقارات أخرى في نفس التركيبة مثل السودوإفدرين.

الفصل الأول:

يتضمن تقدير مركب اللوراتادين عن طريق قياس دالة المشتق التفاضلي الثاني لفرق الإمتصاص الضوئي للدواء في محلول من حمض الهيدروكلوريك مقابل محلول من نفس التركيز في هايدروكسيد الصوديوم عند طول موجة ٣٣٩ ن.م، والذي تم عندها التغلب على تداخل الديسلوراتادين و السودوإفدرين. بينما تم تقدير الديسلوراتادين عن طريق قياس دالة المشتق التفاضلي الرابع لمنحنى الامتصاص الضوئي عند طول موجة ٣٠٦ ن.م.

كما تم تطبيق الطريقة بنجاح لتحليل العقارين في مستحضراتهما الصيدلية المختلفة و تمت أيضاً مصادقة الطريقة المقترحة طبقاً لدستور الأدوية الأمريكى و المؤتمر العالمي للتناغم.

الفصل الثاني:

لقد تم إستنباط طريقة مصدقة و منتقاة من كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الضغط العالي لتعيين اللوراتادين و الديسلوراتادين في مركباتهما الصيدلية. و تعتمد الطريقة المقترحة على فصل العقارين بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الضغط العالي و قياس الكثافة الضوئية للبقعات الناتجة عند طول موجة ٢٥٤ نم. و لقد تم الفصل بإستخدام ألواح ألومنيوم مغطاة بالسيليكا جيل ٦٠ ف ٢٥٤ مخصصة لكروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الضغط العالي من شركة ميرك و كان الطور المتحرك مكونا من ميثانول : نشادر بنسبة ١٠ : ٠,٣. كما تم تطبيق الطريقة بنجاح لتحليل العقارين في الأقراص و الكبسولات و الشراب و كانت النتائج متوافقة مع نتائج الطريقة الطيفية المقارنة. كما أن الطريقة المقترحة تعتبر محددة للتعيين المتزامن لعقاري اللوراتادين و الديسلوراتادين في وجود عقارات أخرى في نفس التركيبة مثل السودوإفدرين. و لقد تم دراسة مدى نقاء البقع المفصولة (المنحنى الكروماتوجرافى) للمركبات وذلك بإستخدام منحنيات الامتصاص الطيفضوئية المستخلصة من المنحنى الكروماتوجرافى للبقع فى ثلاث نقاط وهى نقطة البداية، أعلى ميل صاعد، قمة الامتصاص، أعلى ميل هابط ونقطة نهاية الامتصاص . و تم تصديق الطريقة التي أظهرت نتائج جيدة من حيث الخطية و الحساسية و الدقة و الإنضباط و الثبات.

الجزء الرابع:

تعتمد على قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الكفاءة العالية لتعيين عقار السيتريزين هيدروكلوريد في خليطين مختلفين مع الباراسيتامول و السودوإفدرين هيدروكلوريد أو الفنيل برومانولامين هيدروكلوريد عند طول موجة ٢٥٧ نم. وقد أجريت دراسة معملية تفصيلية لإستنباط العوامل التى تؤثر فى فصل المركبات وتم اختيار أنسب طور متحرك (ميثانول : ماء مقطر بنسبة ٩,٩٥ : ٠,٠٥) لفصل تلك المركبات على طبقة ثابتة من السيليكا كما تم تفسير عدم نجاح بعض الأطوار فى فصل المركبات المذكورة .

وتم أيضاً دراسة مدى نقاء البقع المفصولة (المنحنى الكروماتوجرافى) للمركبات وذلك بإستخدام منحنيات الامتصاص الطيفضوئية المستخلصة من المنحنى الكروماتوجرافى للبقع فى ثلاث نقاط. و لقد تمت مصادقة الطريقة المقترحة طبقاً لدستور الأدوية الأمريكى و المؤتمر العالمي للتناغم وجاءت النتائج مرضية ومشجعة. وأثبت هذا البحث نجاحه فى تقدير عقار السيتريزين هيدروكلوريد و العقاقير المصاحبة له فى خليطين مختلفين فى وقت واحد.

و تحتوى الرسالة على تحليل إحصائى شامل لجميع النتائج البحثية ومقارنتها ببعض الطرق المنشورة بالتراث العلمى . وتنتهى الرسالة بتذييل يحتوى على الأجهزة المعملية والكواشف والمواد والمستحضرات الصيدلية المستخدمة فى مختلف أجزاء الرسالة. وكذلك تحتوى الرسالة على ملخص باللغة العربية وآخر بالإنجليزية وقائمة بالمراجع العلمية التى استخدمت فى البحث، وتقع الرسالة فى ١١٠ صفحة وتحتوى على ١٧ جدولاً و ٣٤ شكلاً و ٢٠٢ مرجعاً.