ANALYTICAL STUDY OF CERTAIN PHARMACEUTICAL COMPOUNDS CONTAINING NITROGEN ATOM, OXYGEN ATOM OR BOTH OF THEM

A Thesis presented by:

Mariam Omar Abd el-Aziz Abd el-Shafy

B.Pharm.Sci. 2014, Faculty of Pharmacy, Pharos University

For Partial Fulfillment for The Degree of Master in Analytical Chemistry

Advisors committee

Approved

Prof. Dr. Gamal Abdel-Hay Omran
Dean of Faculty of Pharmacy
Professor of Biochemistry
Damanhour University

.....

Dr. Ossama Ali Abdullateef
Assistant Professor of Analytical Chemistry
Pharos University

.....

Dr. Wael Talaat Abd el-Kader
Assistant Professor of Analytical Chemistry
Damanhour University

.....

Dr. Samir Morshedy Mohamed
Lecturer of Analytical Chemistry
Damanhour University

.....

P.U.A. Library
Central Medical Library (S)
Accession No: 770
615

دراسة تحليلية لبعض المركبات الصيدلانية التى تحتوى على ذرة النيتروجين أو الاكسجين أو كلاهما

تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة واحدة من أهم المركبات المستخدمة في مجال الطب والتصنيع الدوائى، وذلك بسبب فعاليتها الدوائية في علاج الأمراض المختلفة. وقد اقام الباحثون العديد من الابحاث لاكتشاف تركيزاتها الفعالة فى علاج الامراض بالاضافة لمعرفة تركيزاتها التى قد تسبب ضرراً لمستخدميها وبالتالي يجب استخدام هذه الأدوية بجرعات مدروسة بدقة لتكون فعالة وآمنة. لذلك ، أصبح تطوير واكتشاف طرق تحليلية موثقة ودقيقة وبسيطة للتحليل النوعى والكمى لتلك الأدوية أمر لا بد منه.

تناقش هذه الرسالة عدة من الطرق التحليلية المقترحة للتحليل النوعى والكمى لبعض العقاقير المطروحة للاستخدام فى علاج العديد من الامراض. فقد تم اقتراح طرق تحليلية سهلة ودقيقة وسريعة بالاضافة الى كونها غير مكلفة لتصلح للتحليل الروتينى فى وحدات التحكم فى الجودة فى المصانع والهيئات الرقابية المختلفة.

تحتوى هذه الرسالة على أربعة أجزاء وهى:-

الجزء الأول: المقدمة:-

يحتوى هذا الجزء على نبذة مختصرة للتعريف ببعض المجموعات الدوائية التى اهتمت هذه الدراسة باستنباط طرق متنوعة لتحليل بعضاً من الادوية المشتقة منها، وهذه المجموعات الدوائية هى: الادوية المضادة للفيروسات، الادوية المهدئة والمنومة وأيضاً الادوية التى تعمل على مستقبلات بيتا-٣ الادرينالية. ويتطرق هذا الجزء ايضاً ليعطى نبذة عن العقاقير التى اشتملت عليها هذه الدراسة من حيث خواصها الفيزيائية والكيميائية وطريقة عملها لعلاج الامراض مع عرض مختصر لمختلف الطرق التحليلية المقترحه سابقاً لدراستها.

الجزء الثانى: دراسة عقار سوفوسبوفير باستخدام تقنيات تحليلية مختلفة:-

الفصل الأول: التعيين الطيفى للسوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة المشتقة النسبية:-

يتضمن هذا الجزء طريقة مقترحة للتحليل الكمى لمادة السوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيرها القلوى، بعد دراسة العوامل المؤثرة على الطريقة تم التعيين الدقيق للسوفوسبوفير بدون اى تداخلات من ناتج تكسيره عن طريق قياس المشتقة النسبية للقياس الطيفى عند الطول الموجى ٣٤٢ ن.م. وبعد القيام بالاختبارات اللازمة للتحقق من صلاحية الطريقة المقترحة تم اثبات طردية العلاقة على مدى تركيز يتراوح من ١٥ إلى ٥٠ ميكروجرام/مللى وبلغت نسبة الاسترداد المئوى ١٠٠,٠٤% مع انحراف معيارى مكرر يعادل ١,١٨% عند تطبيق الطريقة المقترحة فى تعيين السوفوسبوفير فى مستحضراته الصيدلية. وبعد عمل الدراسات الاحصائية لمقارنتها بالطرق الموثقة تم اثبات دقة وانتقائية هذه الطريقة.

الفصل الثانى: التعيين الطيفى للسوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة فرق الامتصاص للنسبة:-

تعتمد هذه الطريقة على تعيين السوفوسبوفير فى حالة وجوده فى خليط مع ناتج تكسيره القلوى من خلال قياس فرق الامتصاص للنسبة بين الطولين الموجيين ٣٨٢ و ٣٧٧ ن.م للقياس الطيفى. تم دراسة وضبط العوامل المؤثرة على هذه الطريقة ثم تم اجراء بعض الاختبارات للتحقق من صلاحيتها حيث وجدت العلاقة طردية عند تطبيق الطريقة على مدى تركيز يتراوح من ٢٠ إلى ٤٠ ميكروجرام/مللى من السوفوسبوفير. وعند تطبيق الطريقة المقترحة لتحليل السوفوسبوفير فى مستحضراته الصيدليه بلغت نسبة الإسترداد المئوى ١٠١,٥% مع الحصول على انحراف معيارى مكرر يعادل ١,٢٤% وقد أُثبت فعالية هذه الطريقة المقترحة ودقة نتائجها مقارنةً بالطرق الأخرى المثبت صحتها مسبقاً.

الفصل الثالث: التعيين الطيفى للسوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة التحليل ثنائى المتغير:-

تطبق هذه الطريقة باستخدام نظام مبسط من القياسات الكيميائية المعتمدة على القياس الطيفى يعرف بمصفوفة كايزر، حيث تم اختيار طولين موجيين وهما ٢٦٠ و ٢٨٥ ن.م لاجراء التحليل الكمى لمادة السوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيره بدون اى تداخلات باستخدام قيم الامتصاص الطيفى عند هذين الطولين الموجيين. وبعد اجراء اختبارات الصلاحية تم اثبات طردية العلاقة عند تطبيقها على مدى تركيز يتراوح من ٢٠ إلى ٤٥ ميكروجرام/مللى من السوفوسبوفير. وتم أيضاً استخدام الطريقة المقترحة فى تحليل المستحضرات الصيدلية لمادة السوفوسبوفير وكانت نسبة الإسترداد المئوى ١٠١,١٧% وكان معامل الانحراف المعيارى المكرر ١,١٤% وعند مقارنة نتائج هذه الطريقة إحصائياً مع الطريقة المنشورة سابقاً تم اثبات دقة وصلاحية هذه الطريقة المقترحة.

الفصل الرابع: التعيين الطيفى للسوفوسبوفير فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة الطول الموجى المزدوج:-

فى هذه الطريقة ايضاً تم تعيين السوفوسبوفير باستخدام قيم الامتصاص الطيفى عند طوليين موجيين آخرين وهما ٢٦٠ و ٣٠١ ن.م. وقد تم اختيار هذين الطولين الموجيين بعد التأكد من وجود قيمة متغيرة للامتصاص الطيفى للسوفوسبوفير عند كلاً منهما مع وجود قيمة ثابتة للامتصاص الطيفى لناتج تكسيره ومن ثم التأكد من انتقائية هذه الطريقة فى تحليل السوفوسبوفير. وقد تم التأكد من دقة وصلاحية هذه الطريقة ووجدت العلاقة طردية على مدى التركيز من ١٠ إلى ٥٠ ميكرجرام/مللى من السوفوسبوفير. وقد أثبتت فعالية الطريقة عند تطبيقها لتحليل المستحضرات الصيدلية للسوفوسبوفير حيث بلغت نسبة الإسترداد المئوى ١٠٠,٠٤% مع انحراف معيارى مكرر يعادل ١,٥٨% وتم أيضاً اثبات صلاحية الطريقة مقارنة بنظيرتها المنشورة سابقاً بعد اجراء بعض الاختبارات الإحصائية.

الفصل الخامس: التعيين الطيفى للسوفوسبوفير فى صورته النقية وفى حالة وجوده فى المستحضرات الصيدلية باستخدام كاشف ن-بروموساكسينيميد:-

اعتمدت هذه الطريقة على التقدير الطيفى الغير مباشر للسوفوسبوفير من خلال تفاعله مع كمية محددة من الكاشف ن-بروموساكسينيميد ثم القياس اللاحق لكمية الكاشف التى لم تشارك فى هذا التفاعل وذلك من خلال تأثيرها على اللون الأزرق لصبغة المثيللين الزرقاء والذى يقاس عند الطول الموجى ٦٦٦ ن.م. وقد تم دراسة العوامل المؤثرة على دقة وحساسية هذا التفاعل للوصول لأفضل وأدق نتائج جراء استخدام هذه الطريقة فى التحليل الكمى للسوفوسبوفير وعند تطبيق الطريقة المقترحة على مدى تركيز من السوفوسبوفير يتراوح من ٥ إلى ٢٥ ميكروجرام/مللى كانت العلاقة طردية، كما تم تطبيق هذه الطريقة فى تحليل الدواء فى مستحضر سوفوسيفير وقد اثبتت الطريقة المقترحة فعاليتها وانتقائيتها فى تحديد السوفوسبوفير فقد بلغت نسبة الإسترداد المئوى ١٠٠,٢٦% مع انحراف معيارى مكرر يقدر ب ٠,٥١% وتمت المقارنة الإحصائية للنتائج التى تم الحصول عليها عند تطبيق الطريقة المقترحة مع نتائج الطريقة المنشورة من قبل وأثبت صلاحية هذه الطريقة المقترحة.

الفصل السادس: التعيين الكهروكيميائى للسوفوسبوفير باستخدام طريقة قياس الجهد الدورى باستخدام قطب عجينة الكربون:-

تقترح هذه الطريقة تعيين السوفوسبوفير باستخدام قطب عجينة الكربون الذى يسمح باختزال مركب السوفوسبوفير عند تعرضه لجهد كهربى يعادل ٤١٧ م.ف ثم قياس الشحنات الناتجة عن هذا التفاعل. وقد تم اجراء دراسة دقيقة لجميع العوامل المؤثرة على هذا التفاعل وضبطها لضمان دقة وانتقائية النتائج حيث يلزم تطبيق الطريقة فى وسط حمضى مع وجود مادة لتقليل التوتر السطحى وهى صوديوم لاوريل سلفات. وعند إجراء اختبارات التحقق من الصلاحية وجدت العلاقة طردية فى المدى من ٥٠ إلى ٩٠ ميكرجرام/مللى من السوفوسبوفير. و امتدت هذه الدراسة لتشمل التحليل الكمى والنوعى للدواء فى مستحضر السوفوسيفير حيث بلغت نسبة الاسترداد المئوى ٩٩,٢٧% وكان الانحراف المعيارى المكرر ١,٧٥%. وتم اثبات دقة وفعالية هذه الطريقة فى جميع التطبيقات المقترحة لها مقارنة بالطرق المنشورة سابقاً بعد عمل الاختبارات الاحصائية اللازمة.

الجزء الثالث: دراسة عقار ايزوبيكلون باستخدام تقنيات تحليلية مختلفة:-

الفصل الأول: التعيين الطيفى للايزوبيكلون فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة المشتقة النسبية:-

يناقش هذا الفصل طريقة مقترحة لتعيين دواء الايزوبيكلون فى وجود ناتج تكسيره القلوى، حيث يمكن التعيين الدقيق للايزوبيكلون بدون اى تداخلات من ناتج تكسيره عن طريق قياس المشتقة النسبية للقياس الطيفى عند الطول الموجى ٣٢٨ ن.م. وبعد القيام بالاختبارات اللازمة للتحقق من صلاحية الطريقة المقترحة تم اثبات طردية العلاقة عند تطبيقها على مدى تركيز نت الإيزوبيكلون يتراوح من ٥ إلى ٢٥ ميكروجرام/مللى. وعند تطبيق الطريقة لتحليل عقار نايت كالم كانت نسبة الإسترداد المئوى ١٠٠,٧٦% مع انحراف معيارى مكرر يعادل ٠,٩٣% وبعد عمل الدراسات الاحصائية لمقارنتها بالطرق الموثقة، تم اثبات دقة وانتقائية هذه الطريقة.

الفصل الثانى: التعيين الطيفى للايزوبيكلون فى وجود ناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة فرق الامتصاص للنسبة:-

تعتمد هذه الطريقة على تعيين الايزوبيكلون فى حالة وجوده فى خليط مع ناتج تكسيره القلوى من خلال قياس فرق الامتصاص للنسبة بين الطولين الموجيين ٢٦٩ و ٢٦٤ ن.م للقياس الطيفى. وبعد عمل اختبارات التحقق من الصلاحية اثبتت طردية العلاقة على المدى من ٥ إلى ٢٥ ميكروجرام/مللى وبلغت نسبة الإسترداد المئوى ٩٩,٧٦% ومعامل انحراف معيارى مكرر يعادل ١,٤٤% وقد أثبت إحصائياً فعالية هذه الطريقة المقترحة ودقة نتائجها مقارنةً بالطرق الأخرى المثبت صحتها مسبقاً.

الفصل الثالث: التعيين الطيفى للايزوبيكلون فى صورته النقيه وفى حالة وجوده فى المستحضرات الصيدلية باستخدام الكاشف ٢،٤ -داينيتروفينيل هيدرازين:-

تم اقتراح هذه الطريقة بناءً على التفاعل المتوقع حدوثه بين الكاشف ٢،٤-داينيتروفينيل هيدرازين ومادة الايزوبيكلون وذلك لاحتوائها على مجموعة الكربونيل الفعالة. ونتيجة لهذا التفاعل ينتج مركب الهيدرازون الذى يتميز بلونه الاحمر الذى يمكن قياس قيمة امتصاصه الطيفى القصوى عند الطول الموجى ٤٩٣ ن.م والذى يعبر بدقة عن كمية الايزبيكلون المشاركة فى التفاعل. وبعد ضبط العوامل المؤثرة على التفاعل تم عمل اختبارات التحقق من الصلاحية والتى اثبتت طردية العلاقة عند تطبيق الطريقة على مدى تركيز من الإيزوبيكلون يتراوح من ١٠ إلى ٥٠ ميكروجرام/مللى. وتم تطبيق هذه الدراسة لتشمل التحليل الكمى للايزوبيكلون فى مستحضره الصيدلى نايت كالم فبلغت نسبة الإسترداد المئوى ٩٩,٥١% مع انحارف معيارى مكرر يعادل ١,٢٦% وعند عمل جميع الاختبارات الاحصائية اثبت دقة وكفاءة هذه الطريقة المقترحة.

الفصل الرابع: التعيين الطيفى المزدوج لمادتى الايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى باستخدام طرق متعددة المتغير:-

يتناول هذا الفصل استحداث طريقتان طيفيتان متعددات المتغير للتعيين المزدوج للايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى. تعرف الطريقة الأولي بتقنية المربعات الكلاسيكية الصغري أما الطريقة الثانية فتعرف بتقنية انحدار العناصر الرئيسية. وقد تم استخدام هذه الطريقة لتعيين المادتين فى حالة وجودهما فى خليط. وقد تم إجراء دراسة إحصائية لنتائج الطريقة المقترحة مع نتائج الطريقة المرجعية فوجد أنه لافرق من حيث الدقة والضبط.

الفصل الخامس: التعيين الطيفى المزدوج لمادتى الايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة حديثة متعددة المتغير اعتمادًا على الخوارزمية الجينية:-

يتناول هذا الفصل استحداث طريقتان طيفيتان متعددات المتغير للتعيين المزدوج للايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى. في الطريقة الأولي والمسماه بتقنية المربعات الجزئية الصغري والطريقة الثانية هي نفس التقنية بعد إضافة تعديلات حسابية لإنتقاء الأطوال الموجية تسمي الخوارزمية الجينية وقد تم استخدام هذه الطريقة لتعيين المادتين. وقد تم إجراء دراسة إحصائية لنتائج الطريقة المقترحة مع نتائج الطريقة المرجعية فوجد أنه لافرق من حيث الدقة والضبط.

الفصل السادس: التعيين الطيفى المزدوج لمادتى الايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى باستخدام طريقة حديثة متعددة المتغير إعتمادًا على الشبكة العصبية الصناعية:-

يتناول هذا الفصل استحداث طريقتان طيفيتان متعددات المتغير للتعيين المزدوج للايزوبيكلون وناتج تكسيره القلوى. في الطريقة الأولي والمسماه بتقنية الشبكة العصبية الصناعية والطريقة الثانية هي نفس التقنية بعد إضافة تعديلات حسابية لإنتقاء الأطوال الموجية تسمي الخوارزمية الجينية وقد تم استخدام هذه الطريقة لتعيين المادتين. وقد تم إجراء دراسة إحصائية لنتائج الطريقة المقترحة مع نتائج الطريقة المرجعية فوجد أنه لافرق من حيث الدقة والضبط.

الجزء الرابع: دراسة عقار ميرابيجرون باستخدام تقنيات تحليلية مختلفة:-

الفصل الأول: التعيين الطيفى الاستشعاعى للميرابيجرون باستخدام الكاشف اسيتوكسى ميركيريك فلوريسين:-

يحتوى هذا الفصل على اقتراح لطريقة للتعيين الكمى للعقار الغير مشع ،ميرابيجرون، من خلال تفاعله مع الكاشف المشع وهو اسيتوكسى ميركيريك فلوريسين. وكنتيجة لهذا التفاعل يحدث تقلص لكمية الاشعاع الطيفى الناتجة من الكاشف والتى تتناسب طردياً مع كمية الميرابيجرون المتفاعلة. لذلك فإن القيم المستخدمة هى عبارة عن الفرق بين قيمة الاشعاع الطيفى للكاشف وقيمة الاشعاع الطيفى له بعد اضافة الميرابيجرون والتى تقاس عند الطول الموجى ٥٢٠ ن.م بعد اثارته باستخدام الضوء عند الطول الموجى ٤٩٨ ن.م. وتم ضبط جميع العوامل المؤثرة على هذا التفاعل كما تم التأكد من دقة النتائج بعمل اختبارات التحقق من الصلاحية التى اثبتت طردية العلاقة عند تطبيق هذه الطريقة على مدى تركيز يتراوح من ١ إلى ٥ ميكروجرام/مللى من الميرابيجرون. وقد تم التأكد من امكانية تطبيق الطريقة المقترحة فى تحليل عقار بلادوجرا حيث بلغت نسبة الإسترداد المئوى ١٠٠,٤١% مع انحراف معيارى مكرر يعدل ١,٧٢% وتم اثبات صلاحية الطريقة المقترحة مقارنة بالطرق المرجعية باستخدام الاختبارات الاحصائية المطلوبة.

الفصل الثانى: التعيين الطيفى الاستشعاعى للميرابيجرون باستخدام الكاشف سيريك امونيوم سلفات:-

تعتمد هذه الطريقة على تعيين الميرابجرون الغير مشع ولكن باستخدام طريقة التعيين الطيفى الاستشعاعى ايضاً. تقترح هذه الطريقة تعيين الميرابيجرون من خلال تفاعله مع عنصر السيريك الغير مشع عن طريق نوع من التفاعلات تسمى تفاعلات الاكسدة والاختزال والذى ينتج عنه اختزال السيريك ليكون السيرس المشع ثم القياس اللاحق لكمية الاشعاع الطيفى الناتجة عن السيرس عند الطول الموجى ٣٦٣ ن.م بعد اثارته باستخدام الضوء عند الطول الموجى ٢٥٦ ن.م. وتم ضبط جميع العوامل المؤثرة على هذا التفاعل للحصول على أدق النتائج وبعد القيام باختبارات التحقق من الصلاحية وجدت العلاقة طردية عند تطبيق الطريقة على مدى تركيز يتراوح من ٠,٥ إلى ٢,٥ ميكروجرام/مللى من الميرابيجرون ما يؤكد على حساسية وانتقائية هذه الطريقة. وتم تطبيق هذه الطريقة أيضاً لتحليل عقار بلادوجرا حيث بلغت نسبة الإسترداد المئوى ١٠٠,٧٣% وكان معامل الانحراف المعيارى المكرر ٠,٧% وبعد القيام ببعض المقارنات الاحصائية اثبتت هذه الطريقة دقتها وصلاحيتها فى التحليل الكمى للميرابيجرون مقارنة بالطرق المرجعية المنشورة سابقاً.

في نهاية الرسالة يوجد جزء خاص بالإستنتاج العام ومقارنة بين جميع الطرق التحليلية المستحدثة داخل كل جزء لتعيين الأدوية المختارة باستخدام تحليل التباين (انوفا).

تقع الرسالة فى ١٧٤ صفحة كما تحتوي علي ١٦٠ مرجع تم الإستعانة بهم وتشمل ايضا ٧٢ جدول و ٦٠ شكل و ٥ مخططات وتم اختتامها بملخص باللغة العربية.