الملخـــص

دراسـة تحليـليـة لبعض المستحضـرات الصيدليـة المحتويـة على النيتروجيـن

رسالة مقدمة من

الماجيستير/ نـــدى سيـدعبدالوهـاب

بكالوريوس العلوم الصيدلية سنة 2003

ماجيستير العلوم الصيدلية سنة 2007

للحصـــول على درجـــة الدكتـــوراه

فى العلـــوم الصيـــدليـــة " كيـميـــاء تحليـلـيـــة"

تتناول هذه الرسالة دراسة تحليلية لبعض المستحضرات الصيدلية المحتوية على النيتروجين وهى الهيدروكلوروثيازيد، الاسبيرونولاكتون، الفيوروسيميد والكارفيديلول بطرق تحليلية تتميز بالسرعة والبساطة ودرجة حساسية مناسبة لتحليل هذه المركبات في مخاليطها مع بعضها وفى وجود نواتج تحللها أو الشوائب الموجودة بها. أيضا تتناول إمكانية تطبيق هذه الطرق على المستحضرات الصيدلية لهذه المخاليط.

وتحتوى الرسالة على اربعة أجزاء تتضمن الجزء العملي وكذلك المراجع والملخص العربي.

الجزء الاول : تحليل الهيدروكلوروثيازيد والاسبيرونولاكتون

يتكون هذا الجزء من خمس مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة والتراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبي والتركيب والخصائص الكيميائية لكل من الهيدروكلوروثيازيد والاسبيرونولاكتون والطرق المنشورة لتحليل كل منهما وتحليل المخاليط المحتوية عليهما.

المقطع الثانى: استخدام طرق طيف ضوئية مختلفة

تعتمد هذه الطريقة على تعيين التركيز الكلى للمخلوط عند نقطة الالتقاء ذات مستوى القياس المتساوي عند طول موجى (232,4 و257,6 نم) بينما يتم تعيين الهيدروكلوروثيازيد في المخلوط مباشرة بأحد طرق الطيف الضوئية (تم تعيين الامتصاص الضوئي له مباشرة عند طول موجى 317,2 نم) وبالتالي يتم حساب تركيز

الاسبيرونولاكتون بالطرح. ويمكن تعيين تركيز الاسبيرونولاكتون في المخلوط أيضا بطريقة طرح النسبة عند طول موجى 243,8 نم.

تم تعيين الهيدروكلوروثيازيد بتركيزات تتراوح بين 15- 90 ميكروجرام/مللى بدقة بلغت 99,96% ± 0,593، بينما تم تعيين الاسبيرونولاكتون بتركيزات تتراوح بين 3- 50 ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت 99.85% ± 1,078، 99,86% ± 1,211 و99.75% ± 1,072 عند كل من 4 ,232 ، 257,6 و 243,8 نم على التوالي. تم تعيين الأدوية المختارة في مخاليط تحتوى عليهما بنسب مختلفة وقد استخدمت الطرق المستحدثة في تعيين الأدوية المختارة في المستحضرات الصيدلية. وقد تم التأكد من صلاحية الطرق بمقارنة النتائج إحصائيا مع نتائج التحليل بطريقة منشورة فلم يكن هناك فرق في الدقة أو الضبط.

المقطع الثالث: استخدام الطرق الكيميومترية

تم تعيين كل من الأدوية المختارة باستخدام طريقة المربعات الصغرى الجزيئية المسبوقة بطريقة الخوارزميات الوراثية لاختيار الأطوال الموجية المناسبة. وقد استخدمت هذه الطريقة أيضا في تحليل نواتج تحللهم وشوائبهم كما استخدمت في تعيين الأدوية الفعالة في مخاليط تحتوى على كل هذه المركبات بنسب مختلفة وبدقة بلغت 99.64% ± 1,269، 100,14% ± 1,477 ، 102,58% ± 2,319، 102,58% ± 2,319، 102,14% ± 3,002 و100,33% ± 1,55 لكل من الهيدروكلوروثيازيد، الاسبيرونولاكتون، الكلوروثيازيد، السالاميد وناتج تحلل الاسبيرونولاكتون، على التوالى. تم تحليل المركبين الأساسيين في المستحضرات الصيدلية المحتوية عليهما كما تم التأكد من صلاحية الطريقة المستخدمة بمقارنة النتائج إحصائيا مع نتائج التحليل بطريقة منشورة فلم يكن هناك اى فرق في الدقة أو الضبط.

المقطع الرابع:استخدام طريقة قياس الكثافة الضوئية

في هذا المقطع تم قياس كل من الهيدروكلوروثيازيد والاسبيرونولاكتون بدون تداخل من نواتج تحللهم وشوائب الهيدروكلوروثيازيد باستخدام قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة بطريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة عند طول موجي 235 نم وذلك باستخدام ايثيل اسيتات: كلوروفورم: حامض الفورميك: ترای ايثيل امين (3:7 : 0,1: 0,1، بالحجم). تم تعيين الهيدروكلوروثيازيد و الاسبيرونولاكنون بتركيزات تتراوح بين 0,4 - 1,8 و 0,3- 1,5 ميكروجرام/بقعة بدقة بلغت 99,86% ± 0,720 و 99,88% ± 1,536على التوالي.

وقد تم استخدام هذه الطريقة في تعيين الأدوية المختارة في المستحضرات الصيدلية المحتوية عليهم وأيضا تم مقارنتها بالطريقة المنشورة فلم يكن هناك اى فرق في الدقة بين الطريقتين.

المقطع الخامس :طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالى السائلة

تم تعيين كل من الأدوية النشطة المختارة باستخدام طريقة كروماتوجرافيا الضغط العالي السائلة والتي استخدم فيها عمود من الطبقة المعكوسة وسائل متحرك يتكون من الماء : الاسيتونيتريل يبدأ بنسبة (97 : 3 ، بالحجم) ثم يتم زيادة الاسيتونيتريل تدريجيا حتى تصل إلى (65: 35 ، بالحجم) . وقد تم الكشف عن المركبات المفصولة عند طول موجي230 نم. تم تعيين الأدوية المختارة بتركيزات تتراوح بين 4 - 50 و3 - 50 ميكروجرام /مللى بدقة بلغت 99,94% ± 1,426 و100,14% ± 1,380 لكل من الهيدروكلوروثيازايد والاسبيرونولاكتون على التوالي.

كما طبقت هذه الطريقة المستحدثة على مستحضر الالداكتازايد المحتوى على العقارين الفعالين وأيضا قورنت هذه الطريقة بالطريقة المنشورة فلم يكن هناك اى فرق بينهما.

الجزء الثانى : تحليل الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون

يتضمن هذا الجزء سبعة مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة والتراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبي والتركيب والخصائص الكيميائية لكل من الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون والطرق المنشورة لتحليل كل منهم وتحليل المخاليط المحتوية عليهم.

المقطع الثانى: استخدام طرق طيف ضوئية مختلفة

في هذا المقطع تم تعيين كل من الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون بطرق طيف ضوئية مختلفة. حيث يتم تعيين التركيز الكلى للمخلوط عند نقطة الالتقاء ذات مستوى القياس المتساوي (عند طول موجى 241,8 و259 نم بينما يتم تعيين الفيوروسيميد باستخدام المشتقة التفاضلية الأولى لطيف الامتصاص الضوئي عند طول موجى 242,2 نم وبالتالي يتم تعيين الاسبيرونولاكتون بالطرح. وقد استخدمت طريقة طرح النسبة لتعيين الاسبيرونولاكتون في المخلوط مباشرة عند طول موجى 244,2 نم.

تم تعيين مادة الفيوروسيميد بتركيزات تتراوح بين 3-20ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت 99,89% ± 1,049 وأيضا عينت مادة الاسبيرونولاكتون بتركيزات تتراوح بين2 - 26 ميكروجرام/مللى (عند طول موجى 241,8 و 259 نم) وبين 2 – 24 ميكروجرام/مللى (عند طول موجى 244,2 نم) بدقة بلغت 100,21% ± 1,023 ، 99,71% ± 0,976 و 100,19% ± 1,189 على التوالي. وقد استخدمت هذه الطرق لتعيين المركبين في المستحضرات الصيدلية المختلفة وتم مقارنتها بالطرق المنشورة ولم يكن هناك فرق بينهم من حيث الدقة.

المقطع الثالث: استخدام طرق طيف ضوئية مختلفة لتعيين المركبين في وجود ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون

في هذا المقطع تم تعيين كل من المركبين المختارين في وجود ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون، حيث تم تعيين الاسبيرونولاكتون باستخدام المشتق التفاضلي النسبي الثاني وبالقسمة على تركيز 10 ميكروجرام/مللى من الفيوروسيميد بتركيزات تتراوح بين 2-26ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت100,22% ± 0,998 ، وتم قياس تركيز الفيوروسيميد باستخدام المشتقة التفاضلية الثالثة بتركيزات تتراوح بين 3 - 20 ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت 99,67% ± 1,551 .

وقد طبقت هذه الطرق على المخاليط المحضرة عمليا والمحتوية على تركيزات مختلفة من المركبات الثلاثة وقد وجد أنها صالحة لقياس كل من المركبين الأساسيين في وجود 50% من ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون. و استخدمت هذه الطرق أيضا لقياس تركيز المركبين في مستحضراتهما الصيدلية . تم مقارنة هذه الطرق المستحدثة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك فرق بينهم من حيث الدقة.

المقطع الرابع: استخدام متوسط المشتق التفاضلي النسبي لتعيين المركبين في وجود ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون

في هذا المقطع تم تعيين المركبات الثلاثة باستخدام طريقة جديدة وسريعة وبسيطة، وتعتمد هذه الطريقة على متوسط المشتق التفاضلي النسبي. وفى هذه الطريقة تم تعيين المركبات الثلاثة بحساسية عالية عند أطوال موجية مختلفة حيث تم تعيين الفيوروسيميد، الاسبيرونولاكتون وناتج تحلل الاسبيرونولاكتون عند 276، 275 و 271 نم على التوالي. تم تعيين الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون بتركيزات تتراوح بين 2 – 20و - 26 1ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت 100,08% ± 0,892 و 100,29% ± 1,050 ، على التوالي. تم تعيين كل من الاسبيرونولاكتون والفيوروسيميد في أقراص اللازيلاكتون باستخدام الطريقة المقترحة وأيضا تم تطبيق طريقة الإضافة القياسية لتأكيد جودة الطريقة المقترحة وقد قورنت هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الخامس: استخدام طرق كيموميترية مختلفة لتعيين المركبين في وجود ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون

تم استخدام طرق كيموميترية مختلفة لتعيين كل من الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون الى جانب ناتج تحلله. وهذه الطرق عبارة عن طرق للتحليل تطبق فيها الوسائل الرياضية والإحصائية على البيانات الكيميائية والطيفية.

وقد تم استخدام طريقتين هما طريقة المربعات الصغرى الجزئية وطريقة التحليل العامل الاساسى. وقد طبقت هذة الطرق على المخاليط المحتوية على كل من الفيوروسيميد، الاسبيرونولاكتون وناتج تحلل الاسبيرونولاكتون

وبدقة بلغت 100,55% ± 1,476 ، 99,69% ± 0,781و100,98% ± 1,997،على التوالى (طريقة التحليل العامل الاساسى) وبدقة بلغت 100,55% ± 1,476 ، 99,73% ± 0,784و100,96% ± 2,011 ،على التوالى (طريقة المربعات الصغرى الجزيئية). و قد تم تطبيق الطرق المقترحة في تحليل المركبين في الأقراص الصيدلية وكذلك تم استخدام طريقة الإضافة القياسية لتأكيد جودتهما. أيضا مقارنة هذه الطرق بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع السادس: استخدام طريقة قياس الكثافة الضوئية

في هذا المقطع تم تطبيق طريقة دالة على الثبات لتعيين الاسبيرونولاكتون والفيوروسيميد فى وجود ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون وتعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية للمركبين بعد فصلهما عن ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة وذلك باستخدام ايثيل اسيتات: كلوروفورم: حامض الفورميك: تراى ايثيل امين (5: 5: 0,1: 0,15، بالحجم). تم تعيين مركبى الفيوروسيميد و الاسبيرونولاكنون بتركيزات تتراوح بين 0,3 - 1,8 و 0,3- 1,6 ميكروجرام/بقعة بدقة بلغت 100,19% ± 1,645 و 100,14% ± 1,701على التوالي.

تتميز هذه الطريقة بحساسيتها العالية في تعيين المركبين وقد طبقت هذه الطريقة على تحليل المركبين في صورتهما النقية وأيضا في المستحضرات الصيدلية.كما تم مقارنة الطريقة المقترحة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك فرق بين الطريقتين من حيث الدقة.

المقطع السابع:استخدام طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالى السائلة

تم استخدام طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالي السائلة لتعيين كل من الاسبيرونولاكتون والفيوروسيميد، وفى هذه الطريقة تم فصل المركبات الثلاثة باستخدام عمود من الطبقة المعكوسة وسائل متحرك يتكون من الماء : الاسيتونيتريل بنسبة (35: 65, بالحجم) وتم قياس المركبين عند طول موجي 240 نم.

تم تعيين كل من الفيوروسيميد والاسبيرونولاكتون بتركيزات مختلفة من 4-30 و 2- 40 ميكروجرام/ مللى بدقة بلغت100,56% ± 2,169 و100,08% ± 1,471 على التوالي وتم تعيين المركبين أيضا فى الاقراص الصيدلية باستخدام الطريقة المقترحة وقد تم تطبيق طريقة الإضافة القياسية لتأكيد جودة الطريقة. تم مقارنة الطريقة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

الجزء الثالث : تحليل الهيدروكلوروثيازيد و الكارفيديلول

ويتكون هذا الجزء من خمس مقاطع:-

المقطع الأول: مقدمة والتراث العلمي

يعرض هذا الجزء الأثر الطبي والتركيب والخصائص الكيميائية لكل من الهيدروكلوروثيازيد والكارفيديلول والطرق المنشورة لتحليل كل منهم وتحليل المخاليط المحتوية عليهم.

المقطع الثاني :استخدام متوسط المشتق التفاضلي النسبي لتعيين المركبين

في هذا المقطع تم تعيين كل من الهيدروكلوروثيازيد والكارفيديلول في مخاليطهم باستخدام طريقة مستحدثة وبسيطة وتتميز بالدقة العالية. هذه الطريقة تعتمد على استخدام متوسط لمشتق التفاضلي النسبي حيث تم تعيين الهيدروكلوروثيازيد عند طول موجى 270 نم بتركيزات تتراوح بين 2-10 ميكروجرام/مللى و بدقة بلغت 99,95% ± 0,816 وتم تعيين الكارفيديلول عند طول موجى 242نم بتركيزات تتراوح بين 1- 10 ميكروجرام/مللى و بدقة بلغت 99,96% ± 1,034.

تم تطبيق هذه الطريقة على اقراص الكوديلاترول وتم تطبيق طريقة الإضافة القياسية عليها لتأكيد جودتها. كما تم أيضا مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك اى فرق بينهما.

المقطع الثالث: استخدام طريقة طيف لصفية لتعيين الكارفيديلول فى وجود الهيدروكلوروثيازيد وشوائبه

في هذا المقطع تم تعيين الكارفيديلول فى وجود كل من الهيدروكلوروثيازيد وشوائبه باستخدام طريقة طيف لصفية بدون تداخل من المركبات الاخرى عند موجة انبعاث 680نم باستخدام موجة إثارة 250نم بتركيزات تتراوح بين 0,3- 1,6 ميكروجرام/مللى وبدقة بلغت 99,79% ± 1,408.

وقد استخدمت هذه الطريقة لتحليل الكارفيديلول في البلازما وذلك نظرا لشدة حساسية الطريقة وأيضا طبقت على المخاليط المحضرة معمليا وعلى المستحضر الصيدلي المحتوى على كل من الكارفيديلول والهيدروكلوروثيازيد.

المقطع الرابع: استخدام الطرق الكيموميترية

تم تعيين كل من الأدوية المختارة باستخدام طريقة المربعات الصغرى الجزيئية المسبوقة بطريقة الخوارزميات الوراثية لاختيار الأطوال الموجية المناسبة. وقد استخدمت هذه الطريقة أيضا في تحليل شوائب الهيدروكلوروثيازيد كما استخدمت في تعيين الأدوية الفعالة في مخاليط تحتوى على كل هذه المركبات بنسب مختلفة وبدقة بلغت 100,89% ± 0,810 ، 100,43% ± 1,774، 101,080% ± 2,387 و 99,68% ± 2,495لكل من الهيدروكلوروثيازيد، الكارفيديلول، الكلوروثيازيد و السالاميد (شوائب ونواتج تحلل

الهيدروكلوروثيازيد)، على التوالى. كما تم تحليل المركبين الأساسيين في المستحضرات الصيدلية ومقارنتها بالطريقة المنشورة.

المقطع الخامس:استخدام طريقة قياس الكثافة الضوئية

تعتمد هذه الطريقة على فصل العقاريين الأساسيين عن شوائب الهيدروكلوروثيازيد وذلك بواسطة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة باستخدام محلول متحرك من الايثيل اسيتات: الميثانول: 33%محلول النشادر بنسبة 10: 1: 0,5 بالحجم. تم قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة عند طول موجى 225 نم وقد تم تحليل العقاريين في صورتهما النقية بتركيزات تتراوح من0,4- 1,5و 0,3- 1,5 ميكروجرام/للبقعة وبدقة بلغت 100,13% ± 1,428 و 99,88% ± 1,082 لكل من الهيدروكلوروثيازايد والكارفيديلول على التوالي. أيضا تم تعيين المركبين في الأقراص الصيدلية المحتوية عليهما وتم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك اى فرق بينهما من حيث الدقة.

الجزء الرابع:

يشتمل هذا الجزء على وصف للأجهزة والكيماويات وكيفية تحضير جميع المحاليل المستخدمة خلال هذا البحث وكذلك طريقة تحضير ناتج تحلل الاسبيرونولاكتون.

وقد اشتملت هذه الرسالة على 266 مرجعا وتحتوى على 72 شكلا و 83 جدول وتنتهي بملخص عربي.

ندى سيد عبد الوهاب محمود

مدرس بقسم الكيمياء التحليلية الصيدلية
كلية الصيدلة – جامعة بنى سويف

رئيس القسم

أ.م. د./ نور الدين وجيه

يعتمد

عميد الكلية

أ.د./ منى حافظ حتة