الملخص العربي

لرسالة الدكتوراه المقدمه من الماجستير/ نسرين صلاح الدين عبد الحميد محمد

"دراسة تحليلية لبعض المركبات الدوائية المؤثرةعلى الجهازالتنفسي"

تتناول هذه الرسالة دراسة تحليلية لبعض المركبات الدوائية المؤثرة على الجهازالتنفسي وهى؛ سيترات الأوكسيلادين, هيدروكلوريد الدايفينهيدرامين, وخليطه مع الباراسيتامول.

والهدف من هذا العمل هوتطويرأساليب جديدة بسيطة وسريعة وحساسة وانتقائية لتحديد الأدوية التي ورد ذكره افي المخاليط وفى وجود نواتج تحللها المختلفة وبعض الإضافات الشائعة فى المستحضرات والتى تسبب تداخلا أثناء التحليل في صورة المادة الخام أو في المستحضرات الصيدلانية. وتتكون الرسالة من أربعة أجزاء هي:

الجزء الأول: مقدمة عامة

ويشتمل هذا الجزء على مقدمة بسيطة عن فارماكولوجي الأدوية المؤثرة على الجهاز التنفسي و تصنيفها، تليها مقدمة عامة عن الخواص الكيميائية للمركبات موضوع الدراسة، وخواصها الفيزيائية، و ميكانيكية عملها داخل الجسم. و كذلك يشمل مسحا مرجعيا للطرق المنشورة المستخدمة فى تحليل كل مركب.

الجزء الثاني: طرق محددة للثبات لتتعيين هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الNأوكسيدى.

هذاالجزءيتضمن طرق تحلل هيدروكلوريد الديفينهيدرامين ودراسة ثباته،يرافقه طريقة تحضير ناتج التحلل النقى و التعرف عليه، تليها خمس تقنيات مقترحة لتعيين هيدروكلوريد ديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الN أوكسيدى.

هذا الجزء يتكون من ستة مقاطع:

المقطع الأول: طرق تحلل هيدروكلوريد الديفينهيدرامين ودراسة ثباته

ويناقش هذا المقطع دراسة ثبات هيدروكلوريد الديفينهيدرامين تحت ظروف التحلل الحمضى والتحلل القلوي والأكسدة والتحلل الضوئي باستخدام مصباح أبيض بارد ومصباح الأشعة فوق البنفسجية. ويوضح هذا القسم مسار تأكسد هيدروكلوريد الديفينهيدرامين وطريقة تحضير ناتج التحلل النقى و التعرف عليه باستخدام الأشعة تحت الحمراء والطيف الكتلى.

المقطع الثانى: طريقة المشتقةالثالثة لطيف الامتصاص لتعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الNأوكسيدى.

في هذا المقطع يتم تعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين عن طريق قياس المشتقة التفاضلية الثالثة لطيف امتصاصه عند الطول الموجى281 نانومتر، وهى نقطة عبورصفرى (ZCP) لناتج التحلل.وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الثالث: طريقة المشتقة التفاضلية النسبية الثانية لتعيين تركيز هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الNأوكسيدى.

في هذا المقطع يتم تعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين عن طريق قياس المشتقة التفاضلية النسبية الثانية لطيف امتصاصه عند الطول الموجى274.5نانومتر بعد القسمة على طيف امتصاص محلول تركيزه 20 ميكروجرام لكل مل من ناتج التحلل،وهى نقطةعبورصفرى(ZCP) لناتج التحلل. وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لايوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الرابع: طريقة نقطة تماثل الامتصاص لتعيين تركيز هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الN أوكسيدى.

في هذا المقطع يتم تعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين عن طريق قياس طيف امتصاصه عند الطول الموجى 226 نانومتر،وهى نقطة يتساوى عندها امتصاص التركيزات المتساوية من هيدروكلوريد الديفينهيدرامين و ناتج تحلله. وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزهيدروكلوريد

الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الخامس: طريقة طرح الطيف النسبى لتعيين تركيز هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الN أوكسيدى

في هذا المقطع يتم تعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين عن طريق قسمة طيف امتصاصه على طيف امتصاص محلول تركيزه 20 ميكروجرام لكل مل من ناتج التحلل ثم طرح الارتفاع الثابت الناتج و اعادة ضربه فى طيف امتصاص نفس المحلول. وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع السادس: طريقة المحورة التوسيطية لتعيين تركيز هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في وجود ناتج تحلله الNأوكسيدى.

في هذا المقطع يتم تعيين تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين عن طريق قسمة طيف امتصاصه على طيف امتصاص محلول تركيزه 20 ميكروجرام لكل مل من ناتج التحلل ويليها خطوة المحورة المركزية ثم القياس عند الطول الموجى 280 نانومتر.وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

وتمت مقارنة النتائج المتحصل عليها من الطرق الخمسة المقترحة مع بعضها البعض ومع الطريقة الدستورية باستخدام اختبارتحليل التباينANOVAحيث لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية.

<u>الجزء الثالث: التحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين فى وجود ناتج تحلل كل منهما</u>

هذا الجزء يتضمن ثلاثة تقنيات مقترحة للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما. ويتكون هذاالجزء من ثلاثة مقاطع:

المقطع الأول :طريقة المقسوم الطيفي المزدوج للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما.

في هذا المقطع تم استخدام مقسوم مزدوج مكون من خليط لناتجى التحلل ثم يتم قياس المشتقة التفاضلية الثانية عند الطول الموجى 256.4نانومترللديفينهيدرامين وعند الطول الموجى304نانومترللباراسيتامول.وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزالباراسيتامول و هيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الثانى:استخدام الطرق الكيمومترية للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما.

في هذا المقطع تم استخدام اثنين من التقنيات المعتمدة على المصفوفات الكيميائية؛ (PLS)و(PCR) و قد طبقت بنجاح للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما في شكل المادة الخام أوفي مستحضرات صيدلية. شيد النموذجان باستخدام 13خليط تحتوى على تركيزات مختلفة من العناصرالأربعة. وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزالباراسيتامول وهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الثالث:استخدام طريقة قياس الكثافة الضوئية للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما.

في هذا القسم قد تم استخدام طريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة للتحليل المتزامن للباراسيتامول وهيدروكلوريد الدايفينهيدرامين في وجود نواتج تحللهما. حيث تم فصل المكونات الأربعة على شرائح جل السيليكا باستخدام خليط مذيبات يتكون من (خلات الإيثيل - الأسيتون- 20% سلفات لوريل الصوديوم الميثانولى – حمض الخليك 5:5:1:0.25)،حيث تم الكشف عنها عند الطول الموجى 254 نانومتر

وقد تم فصل العناصرالأربعة بقيم استبقاء مختلفة؛ الباراسيتامول (0.87)، ديفينهيدرامينهيدروكلوريد (0.11)،البارا أمينوفينول(0.65) وناتج التحلل الأوكسيدى(0.33).وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح

لتحليل تركيزالباراسيتامول وهيدروكلوريد الديفينهيدرامين في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط. وتمت مقارنة النتائج المتحصل عليها من الطرق الثلاثة المقترحة مع بعضها البعض ومع الطريقة الدستورية باستخدام اختبار تحليل التباين ANOVA حيث لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية.

الجزء الرابع: تقدير سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى، وناتج تحلله الNأوكسيدى.والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين و بروبيل البارابين

هذا الجزء يتضمن طرق تحلل سترات الأوكسيلادين ودراسة ثباته ،يرافقه طريقة تحضير ناتجى تحلله النقيان والتعرف عليهما، تليها ثلاث تقنيات مقترحة لتعيين سترات الأوكسيلادين في وجود ناتجى تحلله والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين. وهذا الجزء يتكون من أربعة مقاطع:

المقطع الأول : طرق تحلل سترات الأوكسيلادين ودراسة ثباته

ويناقش هذا المقطع دراسة ثبات سترات الأوكسيلادين تحت ظروف التحلل الحمضى والتحلل القلوي والأكسدة والتحلل الضوئي باستخدام مصباح أبيض بارد ومصباح الأشعة فوق البنفسجية. ويوضح هذا القسم مسارى التحلل القلوي والتأكسد لسترات الأوكسيلادين وطريقة تحضيرنواتج التحلل النقية والتعرف عليها باستخدام الأشعة تحت الحمراء والطيف الكتلى.

المقطع الثانى: استخدام الطرق الكيمومترية لتحليل سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى، وناتج تحلله الNأوكسيدى والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين

في هذا المقطع تم استخدام اثنين من التقنيات المعتمدة على المصفوفات الكيميائية؛ (PLS) و(PCR) لتحليل سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى، وناتج تحلله الNأوكسيدى والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين إما في شكل المادة الخام أوفي مستحضرات صيدلية. شيد النموذجان باستخدام 12خليط تحتوى على تركيزات مختلفة من العناصر الخمسة. وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيز سترات الأوكسيلادين في مخاليط معدة معمليا وكذلك في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الثالث : استخدام طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لتحليل سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى،وناتج تحلله الNأوكسيدى و المادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين.

في هذا القسم قد تم استخدام طريقة RP-HPLC لفصل وتعيين تركيز سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى،وناتج تحلله الNأوكسيدى والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين. تم فصل المكونات الخمسة على عمود C_{18} باستخدام (الميثانول / الماء بنسبة 1:1، مع الحفاظ على درجة الحموضة = 3 بواسطة حمض ثلاثى فلورو الخليك بمعدل تدفق 2 مل لكل دقيقة والكشف عند الطول الموجى 220 نانومتر. حيث ظهرسترات الأوكسيلادين بعد 2.6 دقيقة، وناتج تحلله القلوى بعد 13.7 دقيقة، وناتج تحلله الNأوكسيدى بعد6.2 دقيقة، أماالمادتان الحافظتان ميثيل البارابين وبروبيل البارابين فقد ظهرتا معا عند9.3 دقيقة. وقد تم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيزسترات الأوكسيلادين في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

المقطع الرابع :استخدا مطريق ةقياس الكثافة الضوئية لتحليل سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى،وناتج تحلله الNأوكسيدى المادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين.

في هذا القسم قد تم استخدام طريقة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة الضوئية لفصل وتحليل سترات الأوكسيلادين في وجود ناتج تحلله القلوى، وناتج تحلله الNأوكسيدى والمادتين الحافظتين ميثيل البارابين وبروبيل البارابين..حيث تم فصل المكونات الخمسة على شرائح جل السيليكا باستخدام خليط مذيبات يتكون من (الأسيتون- خلات الإيثيل – 7% سلفات لوريل الصوديوم الميثانولى – حمض الخليك – (6:5:3:0.5)حيث تم الكشف عنها عند الطول الموجى 220نانومتر.

وقد تم فصل العناصر الخمسة بقيم استبقاء مختلفة؛ لسترات الأوكسيلادين (0.42)،وناتج التحلل الأوكسيدى(0.71)، ناتج تحلله القلوى (0.19) والمادتان الحافظتان ميثيل البارابين وبروبيل البارابين(0.87). وتم تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتحليل تركيز سترات الأوكسيلادين في المستحضرات الصيدلانية وتمت مقارنة نتائج الطريقة إحصائيا مع الطريقة الدستورية حيث ثبت أنه لا يوجد فرق فيما يتعلق بالدقة والضبط.

وتمت مقارنة النتائج المتحصل عليها من الطرق الثلاثة المقترحة مع بعضها البعض ومع الطريقة الدستورية باستخدام اختبار تحليل التباين ANOVAحيث لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية.

هذه الرسالة تحتوي على 164 مرجع، 67 صورة، و70جدول وينتهي بملخص باللغة العربية.

ش الشهيد/ شحاتة أحمد حجازي – بني سويف ت ف : 2317958 ت: 2319397/ 2317953 / 2317950
Web site: www.pharm.bsu.edu.eg Mail: pharm@bsu.edu.eg