الملخـــص

" دراسات عن التحليل و الثبات لبعض المركبات النيتروجينيه ذات الأنشطة الفارماكولوجية المختلفة"

رسالة مقدمة من

الماجيستير/ إجلال عبد الحميد عبد العليم محمد
بكالوريوس العلوم الصيدلية سنة 2003
ماجيستير العلوم الصيدلية سنة 2008
للحصـــول على درجـــة الدكتـــوراه
فى العلـــوم الصيـــدليـــة " كيـميـــاء تحليـلـيـــة"

تتناول هذه الدراسة دراسة تحليلية لبعض المركبات النيتروجينية ذات الأنشطة الفارماكولوجية المختلفة وهى الأوكسيبيوتينين، فلافوكسيد هيدروكلورايد، ، الميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم بطرق تحليلية تتميز بالسرعة و البساطة و الدقة و درجة حساسية مناسبة لتحليل هذة المركبات فى وجود نواتج تحللها او فى مخاليطها مع بعضها . ايضا تتناول امكانية تطبيق هذه الطرق على المستحضرات الصيدلية لهذه المخاليط.

و تحتوى الرسالة على خمسة اجزاء تتضمن الجزء العملى و كذلك المراجع و الملخص العربى.

الجزء الاول: تحليل الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله

يتكون هذا الجزء من خمسة مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة و التراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبى و التركيب و الخصائص الكيميائية للأوكسيبيوتينين و الطرق المنشوره لتحليله كما يحتوى ايضا على شرح لطريقة تحضير و فصل ناتج تحلل الأوكسيبيوتينين فى شكله النقى وقد تم تحليله للتعرف عليه باستخدام الأشعة تحت الحمراء و الطيف الكمى.

المقطع الثانى: استخدام المشتق التفاضلى النسبى الأول لتعيين الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله

تم تعيين الأوكسيبيوتينين عند طول موجى 216 نم بتركيزات تتراوح من 6 - 28 ميكروجرام/ مللى بمتوسط 100,15% ± 1,592 .

وقد طبقت هذه الطريقة على مخاليط محضرة معمليا تحتوى على نسب مختلفة من الأوكسيبيوتينين وناتج تحلله و ايضا على المستحضرات الصيدلية المحتوية علية. كما تم اجراء مقارنة احصائية بين النتائج التى تم الحصول عليها من الطريقة المقترحة و النتائج الخاصة بالطريقة المرجعية فلم يكن هناك اى فرق فى الدقة او الضبط.

المقطع الثالث: استخدام متوسط المشتق التفاضلى النسبى لتعيين الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله

فى هذا المقطع تم تعيين الأوكسيبيوتينين باستخدام طريقة جديدة و سريعه و بسيطه، وتعتمد هذه الطريقة على متوسط المشتق التفاضلى النسبى. وفى هذه الطريقة تم تعيين الأوكسيبيوتينين بحساسية عالية عند طول موجى 217.8 نم بتركيزات تتراوح من 4 - 28 ميكروجرام/مللى و بمتوسط 100.27 % ± 1.238.

وقد طبقت هذه الطريقة على مخاليط محضرة معمليا تحتوى على نسب مختلفة من الأوكسيبيوتينين وناتج تحلله و ايضا على المستحضرات الصيدلية المحتوية علية. كما تم اجراء مقارنة احصائية بين النتائج التى تم الحصول عليها من الطريقة المقترحة و النتائج الخاصة بالطريقة المرجعية فلم يكن هناك اى فرق فى الدقة او الضبط.

المقطع الرابع: الطرائق الكيموميترية

تم استخدام طرق كيمومترية مختلفة لتعيين الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله. و هذه الطرق عبارة عن طرق للتحليل تطبق فيها الوسائل الرياضية و الأحصائية على البيانات الكيميائية و الطيفية.

وقد تم استخدام طريقتين هما طريقة المربعات الصغرى الجزئية و طريقة التحليل العامل الاساسى. وقد طبقت هذه الطرق على المخاليط المحتوية على الأوكسيبيوتينين و ناتج تحلله بمتوسط 99.32% ± 1.632 (طريقة التحليل العامل الاساسى) و بمتوسط 99.66% ± 1.603(طريقة المربعات الصغرى الجزئية) . وقد تم تطبيق الطرق المقترحة فى الأقراص الصيدلية المحتويه على الأوكسيبيوتينين وكذلك طريقة الاضافة القياسية لتاكيد جودتهما. ايضا تم مقارنة هذه الطرق بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

لتطبيق هذه الطرق على الأشربه المحتويه على الأوكسيبيوتينين تم تحديث الطرق السابقة.

المقطع الخامس: استخدام طريقة قياس الكثافة الضوئية

فى هذا المقطع تم تطبيق طريقة دالة على الثبات لتعيين الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله وايضا فى وجود الميثيل و البروبيل بارابين لكى يتم تعيين الأوكسيبيوتينين فى الاشربه المحتويه على الأوكسيبيوتينين و تعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية للاوكسيبيوتينين بعد فصله عن ناتج تحلله و الميثيل و البروبيل بارابين باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة و ذلك باستخدام كلوروفورم: ميثانول: :محلول النشادر: تراى ايثيل امين (100: 3: 0.5: 0.2 بالحجم) وقد تم تعيين الأوكسيبيوتينين بتركيزات تتراوح بين 2 – 14 ميكروجرام/ بقعة .

تتميز هذه الطريقه بحساسيتها العاليه فى تعيين الأوكسيبيوتينين فى صورته النقيه وايضا فى المستحضرات الصيدلية. كما تم مقارنة الطريقة المقترحة بالطريقة المنشورة ولم يكن هناك فرق بين الطريقتين من حيث الدقة.

الجزءالثانى: تحليل الفلافوكسيد فى وجود نواتج تحلله

يتكون هذا الجزء من ستة مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة و التراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبى و التركيب و الخصائص الكيميائية للفلافوكسيد و الطرق المنشوره لتحليله كما يحتوى ايضا على شرح لطريقة تحضير و فصل نواتج تحلل الفلافوكسيد فى شكله النقى وقد تم تحليله للتعرف عليه باستخدام الأشعة تحت الحمراء و الطيف الكمى.

المقطع الثانى: استخدام المشتق التفاضلى الأول لتعيين الفلافوكسيد فى وجود نواتج تحلله

فى هذا المقطع تم تعيين الفلافوكسيد فى وجود نواتج تحلله عند طول موجى 275 نم و 331 نم بتركيزات تتراوح من 2 - 16 ميكروجرام / مللى بمتوسط 99.44 ± 0.861 و 99.92 ± 1.468 على التوالى.

وقد طبقت هذه الطريقة على مخاليط محضرة معمليا تحتوى على نسب مختلفة من الفلافوكسيد ونواتج تحلله و ايضا على المستحضر الصيدلى المحتوى علية. كما تم اجراء مقارنة احصائية بين النتائج التى تم الحصول عليها من الطريقة المقترحة و النتائج الخاصة بالطريقة المرجعية فلم يكن هناك اى فرق فى الدقة او الضبط.

المقطع الثالث: استخدام المشتق التفاضلى النسبى الأول لتعيين الأوكسيبيوتينين فى وجود ناتج تحلله

فى هذا المقطع تم تعيين الفلافوكسيد فى وجود نواتج تحلله عند طول موجى 268 نم و 291 نم بتركيزات تتراوح من 2- 16 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.19 ± 2.347 و 100.18 ± 1.956 على التوالى.

وقد طبقت هذه الطريقة على مخاليط محضرة معمليا تحتوى على نسب مختلفة من الفلافوكسيد ونواتج تحلله و ايضا على المستحضر الصيدلى المحتوى علية. كما تم اجراء مقارنة احصائية بين النتائج التى تم الحصول عليها من الطريقة المقترحة و النتائج الخاصة بالطريقة المرجعية فلم يكن هناك اى فرق فى الدقة او الضبط.

المقطع الرابع: الطرائق الكيموميترية

تم استخدام طريقتين هما طريقة المربعات الصغرى الجزئية و طريقة التحليل العامل الاساسى. وقد طبقت هذه الطرق على المخاليط المحتوية على الفلافوكسيد ونواتج تحلله بطريقة

التحليل العامل الاساسى وطريقة المربعات الصغرى الجزئية. وقد تم تطبيق الطرق المقترحة فى الأقراص الصيدلية المحتويه على الفلافوكسيد وكذلك طريقة الاضافة القياسية لتاكيد جودتهما. ايضا تم مقارنة هذه الطرق بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الخامس: قياس الكثافة الضوئية

فى هذا المقطع تم تطبيق طريقة دالة على الثبات لتعيين الفلافوكسيد فى وجود نواتج تحلله و تعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية للفلافوكسيد بعد فصله عن نواتج تحلله باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة و ذلك باستخدام كلوروفورم: ميثانول: حامض الخليك (90: 3:6 بالحجم) . تم قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة عند طول موجى 240 نم بتركيزات تتراوح بين 0.2 – 1.2 ميكروجرام/ بقعة بدقة بمتوسط 99.79% ± 1.772.

تم تطبيق الطريقة المقترحة على الأقراص الصيدلية المحتويه على الفلافوكسيد وكذلك طريقة الاضافة القياسية لتاكيد جودتها. ايضا تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع السادس: استخدام طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالى السائلة

تم استخدام طريقة الأداء العالى السائلة لتعيين الفلافوكسيد و فى هذة الطريقة تم فصل الفلافوكسيد عن ناتج تحلله الأول باستخدام عمود من الطبقة المعكوسة و سائل متحرك يتكون من ميثانول: الاسيتونيتريل : الماء: ترای ايثيل امين (100 : 50 : 36 : 1بالحجم) و تم قياس الفلافوكسيد عند طول موجى 254 نم بتركيزات تتراوح من 4 - 50 ميكروجرام / مللى بمتوسط 99.85 ± 1.458

تم تطبيق الطريقة المقترحة على الأقراص الصيدلية المحتويه على الفلافوكسيد وكذلك طريقة الاضافة القياسية لتاكيد جودتها. ايضا تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

الجزء الثالث: تحليل الميثوكاربامول و الابيوبروفين

يتكون هذا الجزء من خمسة مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة و التراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبى و التركيب و الخصائص الكيميائية للميثوكاربامول و الابيوبروفين والطرق المنشورة لتحليل كل منهم و تحليل المخاليط المحتوية عليهم.

المقطع الثانى: استخدام المشتق التفاضلى الأول و المشتق التفاضلى الثانى لتعيين الميثوكاربامول و الابيوبروفين

فى هذا المقطع تم تعيين الميثوكاربامول عند طول موجى 283 نم باستخدام طريقة المشتق التفاضلى الأول بتركيزات تتراوح من 4 - 20 ميكروجرام / مللى بدقة بمتوسط 100.09 ± 0.628 بينما تم تعيين الابيوبروفين عند طول موجى 231.6 نم باستخدام طريقة المشتق التفاضلى الثانى بتركيزات تتراوح من 4-22 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.00± 0.593.

تم تطبيق الطرق المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطرق بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الثالث: استخدام متوسط المشتق التفاضلى النسبى لتعيين الميثوكاربامول و الابيوبروفين

فى هذا المقطع تم تعيين الميثوكاربامول و الابيوبروفين فى مخاليطهم باستخدام طريقة مستحدثة و بسيطة. وتعتمد هذه الطريقة على استخدام متوسط المشتق التفاضلى النسبى وفى هذه الطريقة تم تعيين الميثوكاربامول عند طول موجى 218.4 نم بتركيزات تتراوح من 4 - 20 ميكروجرام / مللى بمتوسط 99.98 ± 0.897 بينما تم تعيين الابيوبروفين عند طول موجى 218.4 نم بتركيزات تتراوح من 4-22 ميكروجرام / مللى .

تم تطبيق الطريقة المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الرابع: قياس الكثافة الضوئية

تعتمد هذه الطريقة على تعيين كل من الميثوكاربامول و الابيوبروفين فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول تعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية لكل من الميثوكاربامول و الابيوبروفين باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة و ذلك باستخدام ايثيل اسيتات : اسيتون: فورميك اسيد : ترای ايثيل امين (62: 35 :0.3: 6 بالحجم) . تم قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة للميثوكاربامول عند طول موجى 278 نم بتركيزات تتراوح بين 2 – 12 ميكروجرام/ بقعة بمتوسط 100.05% ±1.556. بينما تم قياس الكثافة الضوئية للبقع المفصولة للابيوبروفين عند طول موجى 222 نم بتركيزات تتراوح بين 4 – 20 ميكروجرام/ بقعة بمتوسط 100.22% ± 1.087.

تم تطبيق الطريقة المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الخامس: استخدام طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالى السائلة

تم استخدام طريقة الأداء العالى السائلة لتعيين كل من الميثوكاربامول و الابيوبروفين فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول و فى هذة الطريقة تم فصل المركبات الثلاثة باستخدام عمود من الطبقة المعكوسة و سائل متحرك يتكون من 0.05 مولار بوتاسيوم داى هيدروجين فوسفات : الاسيتونيتريل : ميثانول (90: 25 : 15 بالحجم). تم قياس المركبين عند طول موجى 220 نم.

تم تعيين كل من الميثوكاربامول و الابيوبروفين فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول بتركيزات مختلفه من 6 – 20 و 6 – 28 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.08 ± 1.297 و 100.13 ± 1.136 على التوالى و تم تعيين المركبين فى الأقراص الصيدلية باستخدام الطريقة المقترحة ثم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

الجزء الرابع : تحليل الميثوكاربامول وديكلوفيناك البوتاسيوم

يتكون هذا الجزء من خمسة مقاطع:-

المقطع الأول: المقدمة و التراث العلمى

يعرض هذا الجزء الأثر الطبى و التركيب و الخصائص الكيميائية للميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم والطرق المنشورة لتحليل كل منهم و تحليل المخاليط المحتوية عليهم.

المقطع الثانى: استخدام المشتق التفاضلى الأول و المشتق التفاضلى الثانى لتعيين الميثوكاربامول وديكلوفيناك البوتاسيوم

فى هذا المقطع تم تعيين ديكلوفيناك البوتاسيوم عند طول موجى 297 نم باستخدام طريقة المشتق التفاضلى الأول بتركيزات تتراوح من 3 - 12 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.10 ± 0.803 بينما تم تعيين الميثوكاربامول عند طول موجى 225.4 نم باستخدام طريقة المشتق التفاضلى الثانى بتركيزات تتراوح من 4 - 18 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.09 ± 1.112

تم تطبيق الطرق المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطرق بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الثالث: استخدام متوسط المشتق التفاضلى النسبى لتعيين الميثوكاربامول و وديكلوفيناك البوتاسيوم

فى هذا المقطع تم تعيين الميثوكاربامول و وديكلوفيناك البوتاسيوم فى مخاليطهم باستخدام طريقة مستحدثة و بسيطة. وتعتمد هذه الطريقة على استخدام متوسط المشتق التفاضلى النسبى وفى هذه الطريقة تم تعيين الميثوكاربامول عند طول موجى 260.6 و 279.4 نم بتركيزات تتراوح من 4 - 20 ميكروجرام / مللى بمتوسط 99.97 ± 1.619 و 100.23 ± 1.666 على التوالى بينما تم تعيين ديكلوفيناك البوتاسيوم عند طول موجى 260.8 نم بتركيزات تتراوح من 3 - 12 ميكروجرام / مللى بمتوسط 99.95 ± 1.046.

تم تطبيق الطريقة المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع الرابع: الطرايقه الكيموميترية و استخدام تحديثها لتعيين الميثوكاربامول و الابيوبروفين فى اقراص الابيوفلكس

تم استخدام طريقة المربعات الصغرى الجزئية لتعيين كل من الميثوكاربامول و وديكلوفيناك البوتاسيوم فى مخاليطهم فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول بمتوسط 101.02 ± 1.380 للميثوكاربامول و 101.70 ± 1.752 لديكلوفيناك البوتاسيوم.

وقد تم تطبيق الطريقة المقترحة فى الأقراص الصيدلية المحتويه عليهما وكذلك طريقة الاضافة القياسية لتاكيد جودتها. ايضا تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

لتطبيق هذه الطريقة على اقراص الابيوفلكس لتعيين الميثوكاربامول و الابيوبروفين تم تحديث الطريقة السابقة.

المقطع الخامس : قياس الكثافة الضوئية

تعتمد هذه الطريقة على تعيين كل من الميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول تعتمد هذه الطريقة على قياس الكثافة الضوئية لكل من الميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة و ذلك باستخدام ايثيل اسيتات : اسيتون: فورميك اسيد : تراى ايثيل امين (62: 35 :0.3: 6 بالحجم). تم قياس الكثافة الضوئية

للبقع المفصولة لديكلوفيناك البوتاسيوم عند طول موجى 278 نم بتركيزات تتراوح بين 0.2 – 2.2ميكروجرام/ بقعة بمتوسط 99.45% ± 1.492

تم تطبيق الطريقة المقترحة على تحليل المركبين فى صورتهما النقية و ايضا فى المستحضر الصيدلى المحتوى عليهما. تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

المقطع السادس: استخدام طريقة كروماتوجرافيا الأداء العالى السائلة

تم استخدام طريقة الأداء العالى السائلة لتعيين كل من الميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول و فى هذة الطريقة تم فصل المركبات الثلاثة باستخدام عمود من الطبقة المعكوسة و سائل متحرك يتكون من 0.05 مولار بوتاسيوم داى هيدروجين فوسفات : الاسيتونيتريل (80: 30 بالحجم). تم قياس المركبين عند طول موجى 278 نم.

تم تعيين كل من الميثوكاربامول و ديكلوفيناك البوتاسيوم فى وجود ناتج تحلل الميثوكاربامول بتركيزات مختلفه من 6 – 20 و 6 – 16 ميكروجرام / مللى بمتوسط 100.31 ± 0.862 و 99.59± 0.823 على التوالى و تم تعيين المركبين فى الأقراص الصيدلية باستخدام الطريقة المقترحة تم مقارنة هذه الطريقة بالطريقة المنشورة ولم يوجد فرق بينهما من حيث الدقة.

الجزء الخامس:

يشتمل هذا الجزء على وصف للأجهزة و الكيماويات و كيفية تحضير جميع المحاليل المستخدمة خلال هذا البحث وكذلك طريقة تحضير نواتج تحلل الأدوية المذكورة .

وقد اشتملت الرسالة على 160 مرجعا وتحتوى على 81 شكلا و 93 جدول و تنتهى بملخص عربى.

إجلال عبد الحميد عبد العليم محمد

مدرس بقسم الكيمياء التحليلية
كلية الصيدلة – جامعة بنى سويف

رئيس القسم

أ. د./ نور الدين وجيه سيد

يعتمد
عميد الكلية

أ.د./ علاء عبد الحليم مرزوق