



جامعة المنيا

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء التحليلية

تَعْيِينُ بَعْضِ الْعَقَاقِيرِ الْمُخَفِّضَةِ لِضَغَطِ الدَّمِ بِطَرُقِ لَصْفِيَّهِ وَكُرُومَاتُوجِرَافِيهِ

رسالة مقدمة من

أبوبكر عبدالوهاب محمد أحمد

بكالوريوس العلوم الصيدلانية ٢٠٠٥

(كلية الصيدلة - جامعة أسيوط)

لإستيفاء متطلبات الحصول علي درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية (كيمياء تحليلية)

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور

عبد المعبود إسماعيل محمد

أستاذ الكيمياء التحليلية الصيدلانية

كلية الصيدلة - جامعة أسيوط

الدكتور

محمد عبد الخالق إسماعيل

مدرس الكيمياء التحليلية -

كلية الصيدلة - جامعة المنيا

الأستاذ الدكتور

محمود أحمد عمر حسن

أستاذ الكيمياء التحليلية ووكيل الكلية

لشئون خدمة المجتمع وتنمية البيئة -

كلية الصيدلة - جامعة المنيا

٢٠١٥

ملخص الرسالة

تتناول هذه الرسالة إستحداث طرق جديدة لتحليل ستة من أهم أدوية ضغط الدم المرتفع وهي أملوديبين، فيلوديبين، لاسيديبين، نيموديبين، ميتوبرولول و رامبيريل والتي تشكل أكثر أدوية ضغط الدم استخداماً في مصر وسائر أنحاء العالم.

تنقسم الرسالة إلي ثلاثة أجزاء رئيسية كالتالي:

الجزء الأول:

ويشتمل هذا الجزء علي مقدمة عامة عن ضغط الدم والطرق المختلفه لعلاجة ، ثم التركيز علي مجموعة أدوية تخفيض ضغط الدم المرتفع التي تنتمي إليها العقاقير موضوع الرسالة من حيث الخصائص الطبيعية والكيميائية والدوائية وكذلك سرد لما ورد في التراث العلمي من طرق التحليل المستخدمة في تحليل تلك العقاقير وتم تقييم هذه الطرق حسب تقنيات التحليل المستخدمة ، وأخيراً علي رؤية الرسالة وتحديد الهدف من إجراء هذه الدراسة.

الجزء الثاني:

يتناول هذا الجزء فصل وتعيين إثنين من المخاليط الثنائية وذلك في نفس الوقت. إحتوت تلك المخاليط علي فيلوديبين مخلوطاً مع ميتوبرولول (خليط ١) او مع رامبيريل (خليط ٢). إتمدت طريقة الفصل علي إستخدام الواح كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ، وذلك بقياس الانعكاس الامتصاصي. وتم الفصل بإستخدام الطولين : خلات الايثيل: الميثانول : الأمونيا بنسبة (٢٠ : ٨ : ٦ : ٠,٦) للخليط الأول و (٢٠ : ١٠ : ١٠ : ٠,٨) للخليط الثاني كطور متحرك يسمح بالفصل الكامل للفيلوديبين عن الميتوبرولول وكذلك الفيلوديبين عن الرامبيريل بدرجة تسمح لتعيينهم معاً في نفس الوقت وذلك يكسب الطريقة المقترحة إنتقائية عالية لقدرتها علي تمييز كل عقار من العقاقير المدروسة بقيمة معدل نزوع مختلفة عن الآخر علي الواح الكروماتوجرافيا وهي (٠,٣٥±٠,٠٣) و (٠,٦٥±٠,٠٣) لكلٍ من الميتوبرولول والفيلوديبين علي الترتيب في الخليط الأول ، و (٠,٣٥±٠,٠٣) و (٠,٧٥±٠,٠٣) لكلٍ من الرامبيريل والفيلوديبين علي الترتيب في الخليط الثاني. وقد وجد أنه في ظل الظروف المثلي للطريقه ، هناك علاقة خطية مستقيمة بمعامل إرتباط يتراوح بين (٠,٩٩٦٨-٠,٩٩٩٣) بين قراءات

مساحة المنحنيات والمركبات المدروسة عند تركيزات تتراوح بين (٢٠٠٠ - ٧٠٠٠) و(٢٠٠) - (٧٠٠) نانوجرام لكل بقعة لكل من الميتوبرولول والفيلوديبين علي الترتيب في الخليط الأول و (١٥٠٠-٤٠٠٠) نانوجرام لكل بقعة لكل من الرامبيريل والفيلوديبين في الخليط الثاني وذلك بقياس شدة الامتصاص عند طول موجي ٢٣٢ و ٢٢٩ نانومتر للخليط الأول والثاني علي الترتيب، بحد كشفي (٣٤,٨ و ٥٢٢,٨) نانوجرام لكل بقعة لكل من الفيلوديبين والميتوبرولول علي التوالي في الخليط الأول، و(٤٢٤,١-٣٨٧,٣) نانوجرام لكل بقعة لكل من الفيلوديبين والرامبيريل علي التوالي للخليط الثاني، و بحد كمي (١٠٥,٥ و ١٥٨٤,١) نانوجرام لكل بقعة لكل من الفيلوديبين والميتوبرولول علي التوالي في الخليط الأول ، و (١٢٨٥,٢ - ١١٧٣,٦) نانوجرام لكل بقعة لكل من الفيلوديبين والرامبيريل علي التوالي للخليط الثاني ، وكانت تكرارية الطريقة مقنعة حيث لم يتعد معامل الحيوذ العياري النسبي ٢,٤٠ % ، وقد تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح لتحليل الأدوية موضوع الدراسة في مستحضراتها الصيدلانية (الأقراص) بدقة عالية بدون تداخل مكوناتهم وقد وجد أن نسبة الاسترجاع تتراوح بين (٩٦,٣٧ - ١٠٥,٣ ± ٠,٠٤ - ٠,٢٤) % ، وقد تم تحليل الطريقة المقترحة احصائياً ومقارنتها بالنتائج التي تم الحصول عليها بالطرق المنشورة وجاءت جميع النتائج متوافقة احصائياً.

الجزء الثالث:

يتناول هذا الجزء طريقتين من الطرق للصفية الحساسة ذات السرعة والبساطة لتعيين الفيلوديبين ، اللاسيديبين ، الأملوديبين والنيموديبين في صورهم النقية وأشكالهم الصيدلانية.

الطريقة الأولى : إتمدت على قياس شدة اللصف الذاتي لكل من الفيلوديبين و اللاسيديبين والأملوديبين و كذلك النيموديبين بعد اختزاله ؛ باستخدام خطوات بسيطة جدا دون الحاجة لإضافة محاليل تنظم الأس الهيدروجيني وقد وجد أنه تحت ظروف التفاعل المناسبة هناك علاقات خطية مستقيمة مع معاملات إرتباط جيدة تتراوح بين ٠,٩٩٥٣ - ٠,٩٩٦٩ بين قراءات اللصف للمركبات المدروسة عند تركيزات تتراوح بين ٠,٢ - ٥ ميكروجرام لكل مليليتر عند طول موجي ٤٢٦ نانومتر لكل من الفيلوديبين ، اللاسيديبين والنيموديبين و طول موجي ٤٢٩ نانومتر للأملوديبين (الاثارة عند ٣٨٥ نانومتر) كما أن الحد الكشفي يتراوح بين (٠,٠٤ - ١٠٠) ميكروجرام لكل مليليتر والحد الكمي يتراوح بين (٠,١٢ - ٠,٣) ميكروجرام لكل مليليتر.

الطريقة الثانية : تمت فيها دراسة شدة اللصق في أنواع مختلفة من المُدَيَّلات وقد تبين انه في وجود ٠,٣ ٪ توين-٨٠ وبدون أي منظم للأس الهيدروجيني يمكن تحقيق نحو ١,٦ أضعاف زيادة في اللصق لكلٍ من الفيلوديبين ، اللاسيديبين والأملوديبين ونحو ٢,١ أضعاف زيادة في اللصق للنيموديبين المختزل ، وبناءً علي النتائج التي تم الحصول عليها تم تطوير طريقة لصفية محسنة وايضا أكثر حساسية من طريقة اللصق الذاتي المائي وذات حد أدني في الكشف. في ظل الظروف المثلي هناك علاقة خطية مستقيمة مع معاملات ارتباط جيدة (٠,٩٩٨٩ , ٠ - ٠,٩٩٩٤) بين شدة اللصق وتركيزات المركبات المدروسة عند تركيزات تتراوح بين (٠,٠٥ - ٤,٠٠) ميكروجرام لكل مليلتر عند طول موجي ٤٢٣ نانومتر لكلٍ من الفيلوديبين، اللاسيديبين والنيموديبين و طول موجي ٤٢٧ نانومتر للأملوديبين (الإثارة عند ٣٨٥ نانومتر) كما أن الحد الكشفي يتراوح بين (٠,٠٠٨ - ٠,٠٧) ميكروجرام لكل مليلتر والحد الكمي يتراوح بين (٠,٠٥ - ٠,٢٠) ميكروجرام لكل مليلتر وكانت تكرارية الطريقتين مقنعة حيث لم يتعد معامل الحيود العياري النسبي في كلا الطريقتين القيمة ٢,٨٩ ٪ وقد تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح لتحليل الأدوية المدروسة في الأقراص بدقة عالية بدون تداخل مكوناتهم وقد وجد أن نسبة الإسترجاع تتراوح بين (٠,٢٣ ± ٩٦,٠٩ - ١٠٤ ± ٦ , ٠) ٪. وقد تم تحليل الطرق المقترحة إحصائياً ومقارنتها بالنتائج التي تم الحصول عليها بالطرق المنشورة وجاءت جميع النتائج متوافقة إحصائياً.

ونظراً لحساسية الطريقة الثانية ، فقد إمتدت لتعيين العقاقير موضوع الدراسة في البلازما بنسب إسترجاع محققة درجة عالية من الدقة (٩١,٤ - 106,٦ ± 0,66 - 3,٣٠) ٪ . وقد تم تحليل الطريقة المقترحة إحصائياً ومقارنتها بالنتائج التي تم الحصول عليها بالطرق المنشورة وجاءت جميع النتائج متوافقة إحصائياً.

كما تضمنت أيضا هذه الطريقة دراسةً لتحليل الأملوديبين نتيجة التعرض لحمض الهيدروكلوريك و هيدروكسيد الصوديوم بتركيز إثنين مولاري لكل منهما وفوق اكسيد الهيدروجين بنسبة ٣٠ ٪ و التعرض لأشعة الشمس وقد تم وضع تصور لطريقة التكسير ونواتجه تحت كل الظروف المستخدمة وكانت نتائج الطريقة المقترحة متوافقة مع نتائج الطرق المنشورة سابقاً. وقد تم تحليل الطريقة المقترحة إحصائياً ومقارنتها بالنتائج التي تم الحصول عليها بالطرق المنشورة وجاءت جميع النتائج متوافقة إحصائياً.

هذا وتحتوي الرسالة علي ٢٣ جدولاً و ٢٩ شكلاً توضيحياً وواحد مخطط وقائمة من ٢٤٦ مرجعاً ، رُتِبَتْ حسب ورودها بالرسالة.