# Analytical Studies on Some Drugs Containing Heterocyclic Rings in Their Chemical Structures

A Thesis Submitted to the Department of

Pharmaceutical Analytical Chemistry,

Faculty of Pharmacy, Damnhour University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

**Master**
**In**
**Pharmaceutical Analytical Chemistry**

**By**


## Nourhan Esmat Mahmoud Elashkar

B. Pharm. Sci., Pharos University, 2013

**Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry**

**Faculty of Pharmacy**

**Damnhour University**

**Egypt**


**2020**


P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 684
Classification : 615

# الملخص العربي

# دراسات تحليليه لبعض الادويه المحتويه علي الحلقات غير المتجانسه في تركيبها الكيميائي.

تتكون الرسالة من أربعة أقسام رئيسية :

## القسم الأول

يحتوى هذا القسم على مقدمة عامة عن الإسم الكيميائى والبناء الكيميائى وكذلك الخواص الطبيعية والتأثير الفارماكولوجي و الاستخدام الدوائي للأدوية التى تمت دراستها . كما يتضمن نبذة عن الطرق الدستورية والطرق المنشورة بالتراث العلمى للأدوية موضوع الدراسة فى المستحضرات الصيدلية وكذلك فى السوائل البيولوجية .

## القسم الثانى

يوضح هذا الجزء طريقة دالة على الثبات تعتمد على كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الاداء العالى صديقة البيئة لتحليل المخلوط الدوائى السوفوسبوفير و الليدبسفير في الأقراص الصيدلية وفي السوائل البيولوجية المختلفة. تم الفصل باستخدام ألواح من الألمنيوم مغطاة بجيل السيليكا 60 F254 مخصصة لكروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة ذات الاداء العالى باستخدام الطور المتحرك المكون من إيثيل أسيتات: الميثانول: ماء: حمض الأسيتيك الجليدي (٣٠ : ١,٥ : ١ : ٠,٢ ٪ ). مع قياس الكثافة الضوئية للبقع الناتجة للسوفوسبوفير و الليدبسفير عند طول الموجة ٢٦٠ و٣٢٠ نانومتر ، على التوالي. وقد تم التحقق من خطية العلاقة لكل من السوفوسبوفير و الليدبسفير باستخدام الطريقة المقترحة، وتم تطبيق الطريقة لتعيين السوفوسبوفير و الليدبسفير في الأقراص الصيدلية والسوائل البيولوجية بدقة عالية. كما تم أيضاً تطبيق الطريقة المقترحة لتحليل السوفوسبوفير و الليدبسفير جنبا إلى جنب فى وجود نواتج التكسير بعد تعريض المخلوط إلى عوامل التكسير المختلفة. وقد تم اقتراح مسارات تكسير السوفوسبوفير و الليدبسفير تحت الظروف الحمضية والقلوية والأكسدة. تمت دراسة أداء الطريقة المقترحة وتوثيق مصداقيتها وكانت النتائج مشجعة. كما تم مقارنة الطريقة المقترحة بطريقة مرجعية منشورة و وجدت النتائج جيدة .

## القسم الثالث

يصف هذا القسم طريقة حساسة وقوية وسريعة تعتمد على كروماتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى للتقدير المتزامن لبعض أدوية مكافحة الفيروسات مثل السوفوسبوفير و الليدبسفير و الدكلتاسفير و الفلباتسفير لتعيينها في الأقراص الصيدلية و عينات البلازما مع استخدام التينوفوفير كمعيار داخلي. تم الفصل الكروماتوجرافى باستخدام عمود كاربون ١٨ والطور المتحرك الذي يتكون من ٠,١ ٪ حامض الفوسفوريك تراى إيثيل أمين ذو الأس الهيدروجيني ٢,٥٣ و الأسيتونيتريل في نسبة (٧٠٪ : ٣٠٪). و تم ضبط معدل سريان الطور المتحرك عند ٠,٨ مل / دقيقة و ضبط الكاشف عند الطول الموجى٢١٠ و٣٠٠ و ٣٣٠ نانومتر لكلٍ من السوفوسبوفير و الفلباتسفير و الدكلتاسفير و الليدبسفير، على التوالي. كما اعتمد التقدير الكمى للأدوية على قياس المساحة تحت القمة. وقد ظهرت القمم الخاصة بالأدوية عند أزمنة الاحتباس ٢,٥ و٧,١ و ١٢,١ و ١٧ و٢٧ دقيقة لكلٍ من الدكلتاسفير و التينوفوفير كمعيار داخلي و السوفوسبوفير و الفلباتسفير و الليدبسفير ، على التوالي. تم التحقق من أداء الطريقة المقترحة وتوثيق مصداقيتها. وقد ثبت خطية العلاقة بين التركيز والمساحة تحت القمة فى مجال التركيز ٠,٤ – ٢٠ ميكروجرام/مل لكلٍ من السوفوسبوفير و الليدبسفير و الدكلتاسفير و الفلباتسفير و بمُعامل إرتباط لا يقل عن ٠,٩٩٩٥. تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح فى تحليل المستحضرات الصيدلية و عينات البلازما المختلفة التى تحتوى على مخاليط مختلفة من الأدوية المعينة و أظهرت نتائج مشجعة، كما قورنت النتائج بطرق مرجعية منشورة وكانت النتائج جيدة.

## القسم الرابع

يصف هذا القسم أساليب طيفية جديدة تم تطويرها و توثيق مصداقيتها لحل التحدي المتمثل في تحليل دواء السوفوسبوفير في مزيج ثنائي مع دواء الفلباتسفير بسبب التداخل الكامل للطيف فوق البنفسجي للسوفوسبوفيرمن قبل

الفلباتسفير. تم إجراء تحليل السوفوسبوفير دون أي تدخل من الفلباتسفير من خلال استنباط ثلاث طرق طيفية دقيقة وبسيطة. تعتمد الطريقة الأولى على استخدام المشتق التفاضلى الثانى لناتج قسمة منحنى الأمتصاص الضوئى للسوفوسبوفير فى المخلوط على منحنى الأمتصاص الضوئى للفلباتسفير. الطريقة الثانية تعتمد على قياس فرق الأمتصاص و فرق المشتق التفاضلى الأول لمنحنى الأمتصاص الضوئى للمخلوط فى وسط قلوى مقابل وسط حمضى. تعتمد الطريقة الثالثة على طريقة التعويض بإستخدام المشتق التفاضلى لتحديد نقطة الإتزان بدقة لمركب السوفوسبوفير و ذلك عن طريق حساب نسب المشتق التفاضلى الأول لمركب اللفلباتسفير عند أطوال موجات ٢٧٣ و٢٩٩ و٣٥٥ نانومتر.

كما يشتمل هذا القسم على طريقتين طيف ضوئية و لصفية لتقدير دواء الفلباتسفير في وجود السوفوسبوفير. تعتمد الطريقة الأولى على تفاعل المجموعة الأمينية في الفلباتسفير مع ٤– كلورو–٧ نيتروبنزوفيورزان في وسط قلوى لتكوين ناتج ملون لصفى. أما الطريقة الثانية فتعتمد على تفاعل الفلباتسفير مع ٣– ميثيل–٢–بنزوثيزولينون هيدرازون هيدروكلوريد في وجود عامل مؤكسد لتكوين ناتج أزرق. وقد تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة فى هذه التفاعلات و كذلك تم إجراء عمليات الإحصاء المختلفة مع النتائج التى تم الحصول عليها. تم تطبيق الطرق المقترحة بنجاح فى تحليل الدواء في الأقراص الصيدلية. ، وقورنت النتائج بالطرق المرجعية المنشورة وأظهرت الطرق المقترحة حساسية أفضل بالإضافة إلى أنها غير مكلفة وصديقة للبيئة.

تشتمل الرسالة على ملحق يحتوى على وصف لجميع المواد الكيميائية و المستحضرات الصيدلية و الأجهزة التى تم استخدامها . و تحتوى الرسالة على ملخص باللغة الإنجليزية و آخر باللغة العربية ، و تقع الرسالة فى ٩٦ صفحة و تشتمل على ٢٠جدولاً و٤١ شكلاً بالإضافة إلى ٩٤ مرجعاً من التراث العلمى تم الرجوع إليها .