الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

المدرسة العليا للأساتذة القبة القديمة (الجزائر)

مذكرة ماجستير

قسم الكيمياء

اختصاص كيمياء عضوية تطبيقية

تقديم :

الزهرة شقرار

العنوان:

معايرة و فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال عمود كيرالي و عمود لاكيرالي

أعضاء لجنة المناقشة :

عبد الحميد زغداوي	أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة	رئيسا
السعيد زرقوط	أستاذ محاضر صنف – أ- بالمدرسة العليا للأساتذة	مشرفا
أمحمد لحمق	أستاذ محاضر صنف – أ- بالمدرسة العليا للأساتذة	ممتحنا
هند مقران	أستاذة محاضرة صنف – أ- بالمدرسة العليا للأساتذة	ممتحنة

الفهرس:

الجانب النظري:

المقدمة.....01

الفصل الأول: الكروماتوغرافيا

I -1-تعريف الكروماتوغرافيا.....03
I -2- لمحة تاريخية 03
I -3- أنواع الكروماتوغرافيا 06
I-3-1-الكروماتوغرافيا الورقية.....06
I-3-2-كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة.....06
I-3-2-1- تعريف كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة.....06
I-3-2-2- أنواع كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة 07
I-3-2-2-1-كروماتوغرافيا أحادية البعد.....07
I-3-2-2-2- كروماتوغرافيا ثنائية الأبعاد.....07
I-3-3- الكروماتوغرافيا الغازية 08
I-3-3-1- تعريف الكروماتوغرافيا الغازية.....08
I-3-3-2- تطبيقات الكروماتوغرافيا الغازية.....08
I-3-3-3- مبدأ الكروماتوغرافيا الغازية 09
I-3-3-4- تصنيف الكروماتوغرافيا الغازية 09
I-3-3-4-1- كروماتوغرافيا غاز / سائل 10
I-3-3-4-2- الكروماتوغرافيا غاز/صلب.....10
I-3-4-الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء 11
I-3-4-1- تمهيد 11
I-3-4-2- مبدأ عمل الكروماتوغرافيا السائلة 16
I-3-4-3- معدات الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة.....17
I-3-4-4- أهم إعدادات الكروماتوغرام 22

الفصل الثاني:الكروماتوغرافيا الكيرالية

II-1- الكيرالية و التخايل.....24
II-1-1- الكيرالية.....24
II-1-2- التخايل.....24
II-1-3- الخصائص الكيميائية للمتخايلات.....25
II-1-4- الخصائص الفيزيائية للمتخايلات.....26
II-1-5-الكيرالية و الأدوية.....26
II-2- تقنيات الفصل الكيرالي.....28
II-2-1- تقنيات الفصل غير الكروماتوغرافية.....28
II-2-1-1- التحضير غير المتناظر.....28
II-2-1-2- التحول البيولوجي.....28

II-2-1-3- اعادة البلورة.....29
II-2-1-4- الأغشية.....30
II-2-2- التقنيات الكروماتوغرافية.....30
II -2-2- 1- التقنيات غير المباشرة 30
II-2-2-2- التقنيات المباشرة.....37
II-2-2-2-1- تقنية إضافة العامل الكيرالي في الطور المتحرك.....38
II-2-2-2-2- تقنية الأطوار الثابتة الكيرالية 42

الفصل الثالث: الايبوبروفين

III -1- لمحة تاريخية حول الايبوبروفين.....45
III -2- تعريف دواء الايبوبروفين..... .46
III -3- متخايلات الايبوبروفين.....47
III - 4- الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للايبوبروفين.. 48
III 5- الحركية الدوائية للايبوبروفين.....51
III -1-3 –آلية عمل الايبوبروفين.....51
III -1-3 -الامتصاص.....53
III -1-3 -الأيض.....53
III -1-3 – نصف العمر.....53
III -1-3- الطرح 53
III -1-3 -التوزيع.....54

الجانب العملي:

الهدف من التجربة.....55
الجزء الأول : فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة.....56
الجزء الثاني : معايرة و فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة...65
معايرة الايبوبروفين باستعمال كروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة 65
فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة.....71
فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال عمود لاكيرالي 73
فصل متخايلات الايبوبروفين باستعمال عمود كيرالي.....83
الخاتمة 94
المراجع

فهرس الأشكال :

الشكل –1 – جهاز الكروماتوغرافيا الغازية 9
الشكل –2 – التجهيز البسيط للكروماتوغرافيا السائلة الكلاسيكية 11
الشكل –3– الهيكل العام للكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة..... 12
الشكل –4– التجهيز الداخلي..... 12
الشكل –5– تطور مبيعات أجهزة HPLC 13
الشكل– 6– تطورالأبحاث باستعمال HPLC 13
الشكل –7– تطور الفصل بالكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة من 1960 إلى 2010 13
الشكل–8– تغير حجم حبيبات الدعامة عبر الزمن 15
الشكل – 9– تغير زمن المكوث عبر الزمن 15
الشكل – 10 – مبدأ عمل الكروماتوغرافيا.....16
الشكل – 11 – خزانات HPLC 17
الشكل – 12 – مضخة HPLC.....18
الشكل – 13 – نظام الحقن HPLC.....19
الشكل – 14– أعمدة HPLC.....20
الشكل – 15– كاشف HPLC 21
الشكل – 16– المسجل HPLC 21
الشكل – 18 – الجزيئات الكيرالية 24
الشكل – 19– متخايلات الألانين.....24
الشكل – 20– متخايلات حمض اللاكتيك.....25
الشكل – 21 – مبدأ الفصل الكيرالي باستعمال البلورة التجزيئية.....29
الشكل – 22 – تحليل الأحماض الأمينية الموجودة في عينة Bacitracin 33
الشكل –23– تفاعل اشتقاق الكيرالي من أجل تحليل الأمينات الأولية والأحماض الأمينية..... 34
الشكل – 24– تفاعل اشتقاق حيث العامل الكيرالي غير نقي 35
الشكل – 25 – اختلاف سرعات اشتقاق المتخايلات 36
الشكل – 26– التوازنات الحادثة أثناء عملية الفصل..... 38
الشكل – 27 – نموذج النقطة الثلاثية للتفاعل و التفاعلات المرتبطة بين الطور الثابت والمتخايلين..43
الشكل – 28 – أعضاء فريق عمل اختراع الايبوبروفين 45
الشكل – 29 – الصيغة نصف المفصلة للإيبوبروفين.....46

الشكل – 30 – نمودج ثلاثي الأبعاد للإيبوبروفين..... 46
الشكل – 31– النموذج المتراص للإيبوبروفين..... 47
الشكل – 32 – متخايلات الإيبوبروفين.....47
الشكل – 33 – تفاعل تبلور الايبوبروفين.....50
الشكل –34– تفاعل تحول المتخايل R إلى المتخايل S..... 52
الشكل – 35 – الصيغة الكيميائية للكينين..... 58
الشكل – 36 – تحضير الطبقة الرقيقة 58
الشكل – 37 – وضع العينة..... 59
الشكل – 38 – حوض الاظهار.....60
الشكل –39 – اظهار الكروماتوغرام..... 60
الشكل – 40 – المعقد الناتج عند الفصل..... 64
الشكل – 41 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –الطور المتحرك الأول–..... 67
الشكل – 42 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –الطور المتحرك الثاني–.....68
الشكل – 43 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –الطور المتحرك الثالث–.....69
الشكل – 44 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –التقنية الأولى– عند طول موجة λ=254 nm ..73
الشكل – 45 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –التقنية الأولى– عند طول موجةλ =230 nm . 74
الشكل – 46 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –التقنية الأولى– عند طول موجةλ =254 nm..74
الشكل – 47 – كروماتوغرام معايرة الايبوبروفين –التقنية الأولى– عند طول موجة λ =280 nm .75
الشكل – 48 – كروماتوغرام الفصل الكيرالي للايبوبروفين – التقنية الثانية –.....76
الشكل –49 – طيف UV للمتخليل الأول..... 77
الشكل –50– طيف UV للمتخليل الثاني..... 78
الشكل – 51 – كروماتوغرام الفصل عند 254 nm 79
الشكل – 52– كروماتوغرام الفصل عند 280 nm 79
الشكل –53 – كروماتوغرام الفصل عند 200 nm.....80
الشكل – 54 – كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الأولى – عند طول موجة 230 nm.....83
الشكل – 55 – كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الأولى – عند طول موجة 264 nm 84
الشكل – 56 – كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الثانية – عند طول موجة 200 nm.....85

الشكل –57– طيف UV للمذيب 86
الشكل –58– طيف UV للمتخليل الأول.....87
الشكل –59 – طيف UV للمتخليل الثاني.....87
الشكل – 60 – كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الثانية – عند طول موجة 225 nm.....88
الشكل – 61 – كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الثانية – عند طول موجة 254 nm.....89
الشكل – 62– كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الثانية – عند طول موجة 280 nm.....90
الشكل –63– كروماتوغرام الفصل عند استعمال عمود كيرالي – التقنية الثانية – عند طول موجة 330 nm.....91

فهرس الجداول

الجدول – 1 – جدول لأهم إعدادات الكروماتوغرام..... 22
الجدول –2– بعض عوامل الاشتقاق الكيرالية شائعة الاستعمال و تطبيقاتها 32
الجدول –3– بعض العوامل الكيرالية شائعة الاستعمال و تطبيقاتها..... 41
الجدول –4– بعض الشوائب التي توجد في الايبوبروفين..... 48
الجدول –5– إنحلالية الإيبوبروفين..... 49
الجدول –6– كثافة الإيبوبروفين حسب حجم الحبيبات..... 49
الجدول –7– بعض الخواص الفيزيائية–الكيميائية للإيبوبروفين.....50
الجدول – 8 – الخصائص البلورية للايبوبروفين..... 51
الجدول – 9 – الصيغ الكيميائية للأحماض الأمينية المستعملة 57
الجدول – 10 –نسب و مكونات الأطوار المتحركة المستعملة 59
الجدول – 11 – نسب مكونات الطور المتحرك رقم 4 مع استعمال كل من
L – Arginine,L–Phenylalanine.....61
الجدول – 12 – قيم معامل الهجرة للايبوبروفين عند استعمال L–Glutamine
و L–Histidine..... 62
الجدول – 13 – قيم معامل الهجرة للمتخايلات الايبوبروفين 62
الجدول – 14 – قيم معامل الهجرة للايبوبروفين عند استعمال L–Phenylalanine بنسب مختلفة من
مكونات الطور المتحرك.....63
الجدول – 15 – قيم معامل الهجرة للايبوبروفين عند استعمال L – Arginine بنسب مختلفة من
مكونات الطور المتحرك 64
الجدول – 16 – الخواص الفيزيائية للمواد الكيميائية المستعملة في المعايرة.....66
الجدول – 17 – الشروط التجريبية المستعملة و النتائج المتحصل عليها 70
الجدول – 18 – الخواص الفيزيائية للمواد الكيميائية المستعملة في الفصل الكيرالي.....18
الجدول – 19 – خصائص العوامل الكيرالية المستعملة في الفصل.....19
الجدول – 20 – الشروط التجريبية المستعملة و النتائج المتحصل عليها..... 81
الجدول – 21 – الشروط التجريبية المستعملة و النتائج المتحصل عليها.....92

معايرة و فصل متخايلات الإيبوبروفين باستعمال عمود كيرالي و عمود لاكيرالي

الاسم و اللقب : الزهرة شقرار

قسم : الكيمياء التخصص: كيمياء عضوية تطبيقية

المشرف: الأستاذ السعيد زرقوط أستاذ محاضر بالمدرسة العليا للأساتذة

الملخص :

الايبوبروفين من أهم مضادات الإلتهاب اللاسترودية ، يستعمل كعلاج للآلم، الحمى و داء المفاصل .

السلسلة الكربونية للايبوبروفين تشمل ذرة كربون لاتناظرية هذا ما يجعل الجزيئة تتواجد على شكلين ، المتخايل S و المتخايل R . المركب الدوائي عبارة عن خليط ؛ لكن فقط المتخايل S هو الفعال (لديه الخاصية الشفائية) إلا أن جسم الانسان قادر على تحويل المتخايل R إلى المتخايل S.

يوجد العديد من طرائق الفصل الكروماتوغرافي التي تسمح بفصل المتخايلين عن بعضهما .

هذه الدراسة هي عبارة عن محاولة فصل متخايلي الايبوبروفين بطريقتين :

الطريقة الأولى : كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة باستعمال احماض أمينية كمضافات انتقائية كيرالية في الطور المتحرك و هذا بتحديد أفضل شروط و ظروف تجريبية التي تمكننا من الفصل الكيرالي من طور متحرك ، طور ثابت....

الطريقة الثانية : الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة باستعمال عمود كيرالي و عمود لاكيرالي مع إضافة عوامل انتقائية كيرالية .

الكلمات المفتاحية :

الايبوبروفين ،الكيرالية ، المتخايلات ، العوامل الانتقائية ، الكروماتوغرافيا ، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ، كروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة ، الأعمدة الكيرالية

Abstract :

Ibuprofen **(R S) - 2 - (4-isobutylphenyl) propionic acid**, is one of the most effective non-steroidal analgesic and anti-inflammatory agents with fewer side effects, used in the treatment of rheumatic disorders, pain, and fever; and is used extensively worldwide. It is marketed as a racemic mixture but only the (S) - form is responsible for the pharmacological effect.
Thin-layer chromatography (TLC) is one of the most promising separation methods for such compounds.

This study is an attempt to separate the enantiomers of ibuprofen using

- ✓ Thin layer chromatography and selects the best experimental conditions that enable us to chiral separation as the mobile phase and the stationary phase ....
- ✓ High performance liquid chromatography uding chiral colomn and achiral colomn with chiral mobil phase additive .

Keywords : ibuprofen, chirality, énantiomers , chiral selector, chromatography , thin-layer chromatography, high performance liquid chromatography, chiral column .