وزارة التعليم العالي و البحـــث العلـــــمي
المدرسة العليـــا للأساتذة
القبـــــة-الجزائـــــر

Ministère de l'enseignement supérieure Et de la recherche scientifique.
Ecole normale supérieure
Vieux kouba-ALGER

مذكرة ماجستيـــر

قسم: الكيمياء

اختصاص: كيمياء عضوية تطبيقية

تقديم :

شيـهاب هـدى

فصل إنانتيوميرات المركب الصيدلاني "السالبوتامول "وفق نموذج مباشر وغير مباشر باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC

أعضاء لجنة المناقشة:

حساني عائشة: أستاذة بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة رئيسا

حمدي عبد الرّزاق: أستاذ بجامعة هواري بومدين - باب الزوار ممتحنا

الوافي آمـــــنة: أستاذة محاضرة - أ- بالمدرسة العليا للأساتذة – القبة ممتحنا

زرقوط السعيد: أستاذ محاضر - أ- بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة مشرفا

2016/2015

الفهرس:

إهداء

إهداء خاص

شكر

الفهرس

فهرس الأشكال

فهرس الجداول

ملخص

مقدمة 1

الفصل الأول: الكروماتوغرافيا

I- الكروماتــوغرافيا 2

I-1- تعريف الكروماتوغرافيا 2

I -1-1 لمحة تاريخية 2

I-2 مجال تطبيقات الكروماتوغرافيا 3

I-3 تصنيف الطرق الكروماتوغرافية.....3

I -3 -1 التصنيف الذي يعتمد على الحالة الفيزيائية للأطوار المستعملة 4

I -3 -2 التصنيف الذي يعتمد على طبيعة الطور المتحرك 4

I -3 - 3 التصنيف يعتمد على طبيعة الظاهرة المدروسة 4

I -4 كروماتوغرافيا تبادل الليكاند Chromatographie échangeuse de ligand 5

I -5 الكروماتوغرافيا الكيرالية Chromatographie Chirale 5

I -6 كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة Chromatographie sur Couches Minces 6

I -6 -1 الجملة الكروماتوغرافية للطبقات الرقيقة 6

I -6 -1 -1 الأطوار الثابتة phases stationnaires 7

I -6- 1 - 2 الأطوار المتحركة phases mobiles 7

I -6- 1 -3 العينة (المذاب) 7

I -6- 2 الخطوات المتبعة في كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة 8

I -6- 2 -1 تحضير الطبقات الرقيقة 8

I -6- 2 -2 وضع العينة على الطبقة الرقيقة 9

I -6- 2 -3 وضع الصفيحة داخل الوعاء الكروماتوغرافي 9

I -6- 2 -4 إخراج الصفيحة من الحوض و الكشف عن البقع 10

I -6- 2 -5 التعرف على البقع 11

I -6- 2 -6 التحديد النوعي 11

I -6- 2 -7 عامل التأخر R_f (facteur de retardation) 11

I -6- 2 -8 حساب الانتقائية (Sélectevité α) 12

I -7 كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ذات البعدين Chromatographie bidimensionnelle 12

I -8 الكروماتوغرافيا السائلة ذات الجودة العالية Chromatographie Liquide à Haute Performance HPLC 12

I -8- 1 خصائص الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC 13

I -8- 2 مبدأ الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC 14

I -8- 3 مكونات جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودةHPLC 14

I -8- 3 -1 الطور المتحرك 14

I -8- 3 -2 المضخة 16

I -8- 3 -3 نظام الحقن 18

I -8 -3 -4 العمود (الطور الثابت) 18
I -8 -3 -5 الكاشف 20
I -8 -4 التحليل الكمي 21
I -8 -4 -1 زمن المكوث 21
I -8 -4 -2 معامل القدرة 21
I -8 -4 -3 فعالية العمود 22
I -8 -4 -4 الانتقائية 22
I -8 -4 -5 التفريق 22

الفصل الثاني: الكيمياء الفراغية والكيرالية

II- الكيرالية 24
II-1التطور الكيميائي للكيرالية 24
II-2 المركبات الكيرالية 25
II-2-1 الإنانتيوميرات (المتضادات الضوئية) 26
II-2-1-1 خواص الإنانتيوميرات 26
II-2-1-2 التشكيل المطلق الإنانتيوميرات 27
II-2-1-3 المركبات التي تحتوي على أكثر من ذرة كربون كيرالية 27
II-2-2 الدياستريوميرات 28
II-2-3 أنواع الدياستريوميرات 28
II-2-4 الخليط الراسيمي 29
II-2-5 المركبات ذات النشاط الضوئي ولا تحتوي ذرة كربون كيرالية 29
II-3 الكيرالية و نتائجها في الأنظمة البيولوجية 30
II-4 الفصل الكيرالي 32
II-4-1 فصل الإنانتيوميرات 32

II-4-1-1 الطريقة البيولوجية 32
II-4-1-2 الطريقة البلورية 32
II-4-1-3 الطريقة الكيميائية 32
II-4-2 نموذج الفصل باستعمال العوامل الانتقائية.....33
II-4-2-1 النموذج غير المباشر 33
II-4-2-2 النموذج المباشر 34
II-5 خصائص بعض العوامل الانتقائية 36

الفصل الثالث: مقدمة عن الربو والأدوية المستعملة

III- الربو 39
III-1 كيف تعمل الرئتان؟.....39
III-2 ما هو الربو؟.....39
III-3 ما هي أنواع الربو؟.....40
III-3-1 الربو الخارجي المنشأ 40
III-3-2 الربو الداخلي المنشأ 40
III-4 أعراض الربو 41
III-5 ما هي نوبة الربو؟ 42
III-5-1 تخفيف وضبط الأعراض 43
III-5-2 السالبوتامول 45
III-5-2-1 البنية والتسمية العلمية 46
III-5-2-2 الخصائص الفيزيائية والكيميائية 46
III-5-2-3 التسمية التجارية للسالبوتامول 47
III-5-2-4 اكتشاف السالبوتامول 47
III-5-2-5 اصطناع السالبوتامول 48

III-5-2-6 الخواص الصيدلانية للسالبوتامول 49
III-5-2-7 الحركية الصيدلانية.....50
III-5-2-8 آلية عمل السالبوتامول 52

الجزء العملي

I. فصل متخايلات السالبوتامول باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC 56
- تحليل ومناقشة النتائج.....58
II. فصل متخايلات السالبوتامول باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودةHPLC 61
- تحليل ومناقشة.....94

خلاصة 96

المراجع.....98

الملحق

الفهرس:

إهداء

إهداء خاص

شكر

الفهرس

فهرس الأشكال

فهرس الجداول

ملخص

مقدمة 1

الفصل الأول: الكروماتوغرافيا

I- الكروماتــوغرافيا 2

I-1- تعريف الكروماتوغرافيا 2

I -1-1 لمحة تاريخية 2

I-2 مجال تطبيقات الكروماتوغرافيا 3

I-3 تصنيف الطرق الكروماتوغرافية.....3

I -3- 1 التصنيف الذي يعتمد على الحالة الفيزيائية للأطوار المستعملة 4

I -3- 2 التصنيف الذي يعتمد على طبيعة الطور المتحرك 4

I -3- 3 التصنيف يعتمد على طبيعة الظاهرة المدروسة 4

I -4 كروماتوغرافيا تبادل الليكاند Chromatographie échangeuse de ligand 5

I -5 الكروماتوغرافيا الكيرالية Chromatographie Chirale 5

I -6 كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة Chromatographie sur Couches Minces 6

I -6 -1 الجملة الكروماتوغرافية للطبقات الرقيقة 6

I -6 -1 -1 الأطوار الثابتة phases stationnaires 7

I -6- 1 - 2 الأطوار المتحركة phases mobiles 7

I -6- 1 -3 العينة (المذاب) 7

I -6- 2 الخطوات المتبعة في كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة 8

I -6- 2- 1 تحضير الطبقات الرقيقة 8

I -6- 2- 2 وضع العينة على الطبقة الرقيقة 9

I -6- 2- 3 وضع الصفيحة داخل الوعاء الكروماتوغرافي 9

I -6- 2- 4 إخراج الصفيحة من الحوض و الكشف عن البقع 10

I -6- 2- 5 التعرف على البقع 11

I -6- 2- 6 التحديد النوعي 11

I -6- 2- 7 عامل التأخر R_f (facteur de retardation) 11

I -6- 2- 8 حساب الانتقائية (Sélectevité α) 12

I -7 كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ذات البعدين Chromatographie bidimensionnelle 12

I -8 الكروماتوغرافيا السائلة ذات الجودة العالية Chromatographie Liquide à Haute Performance HPLC 12

I -8- 1 خصائص الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC 13

I -8- 2 مبدأ الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC 14

I -8- 3 مكونات جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودةHPLC 14

I -8- 3- 1 الطور المتحرك 14

I -8- 3- 2 المضخة 16

I -8- 3- 3 نظام الحقن 18

I -8 -3 -4 العمود (الطور الثابت) 18
I -8 -3 -5 الكاشف 20
I -8 -4 التحليل الكمي 21
I -8 -4 -1 زمن المكوث 21
I -8 -4 -2 معامل القدرة 21
I -8 -4 -3 فعالية العمود 22
I -8 -4 -4 الانتقائية 22
I -8 -4 -5 التفريق 22

الفصل الثاني: الكيمياء الفراغية والكيرالية

II- الكيرالية 24
II-1التطور الكيميائي للكيرالية 24
II-2 المركبات الكيرالية 25
II-2-1 الإنانتيوميرات (المتضادات الضوئية) 26
II-2-1-1 خواص الإنانتيوميرات 26
II-2-1-2 التشكيل المطلق الإنانتيوميرات 27
II-2-1-3 المركبات التي تحتوي على أكثر من ذرة كربون كيرالية 27
II-2-2 الدياستريوميرات 28
II-2-3 أنواع الدياستريوميرات 28
II-2-4 الخليط الراسيمي 29
II-2-5 المركبات ذات النشاط الضوئي ولا تحتوي ذرة كربون كيرالية 29
II-3 الكيرالية و نتائجها في الأنظمة البيولوجية 30
II-4 الفصل الكيرالي 32
II-4-1 فصل الإنانتيوميرات 32

II-4-1-1 الطريقة البيولوجية 32
II-4-1-2 الطريقة البلورية 32
II-4-1-3 الطريقة الكيميائية 32
II-4-2 نموذج الفصل باستعمال العوامل الانتقائية.....33
II-4-2-1 النموذج غير المباشر 33
II-4-2-2 النموذج المباشر 34
II-5 خصائص بعض العوامل الانتقائية 36

الفصل الثالث: مقدمة عن الربو والأدوية المستعملة

III- الربو 39
III-1 كيف تعمل الرئتان؟.....39
III-2 ما هو الربو؟.....39
III-3 ما هي أنواع الربو؟.....40
III-3-1 الربو الخارجي المنشأ 40
III-3-2 الربو الداخلي المنشأ 40
III-4 أعراض الربو 41
III-5 ما هي نوبة الربو؟ 42
III-5-1 تخفيف وضبط الأعراض 43
III-5-2 السالبوتامول 45
III-5-2-1 البنية والتسمية العلمية 46
III-5-2-2 الخصائص الفيزيائية والكيميائية 46
III-5-2-3 التسمية التجارية للسالبوتامول 47
III-5-2-4 اكتشاف السالبوتامول 47
III-5-2-5 اصطناع السالبوتامول 48

III-5-2-6 الخواص الصيدلانية للسالبوتامول 49
III-5-2-7 الحركية الصيدلانية.....50
III-5-2-8 آلية عمل السالبوتامول 52

الجزء العملي

I. فصل متخايلات السالبوتامول باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC 56
- تحليل ومناقشة النتائج.....58
II. فصل متخايلات السالبوتامول باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودةHPLC 61
- تحليل ومناقشة.....94

خلاصة 96

المراجع.....98

الملحق

فهرس الجداول:

جدول 1 خصائص بعض الأحماض الأمينية المستخدمة كعوامل انتقائية 38

جدول 2 بعض أنواع منبهات مستقبلات بيتا β2 قصيرة التأثير 44

جدول 3 بعض أنواع منبهات مستقبلات بيتا β2 طويلة التأثير 45

جدول 4 البنية والتسمية العلمية للسالبوتامول 46

جدول 5 الخصائص الفيزيائية والكيميائية للسالبوتامول 46

جدول 6 التسمية التجارية للسالبوتامول 47

جدول 7 الخواص الصيدلانية لـ β_2 المحفزة 50

جدول 8 نتائج الفصل الموافقة لتغيير الطور الثابت 57

جدول 9 أحسن نتائج الفصل 58

جدول 10 نتائج الفصل الموافقة لتغيير نسب الطور المتحرك..... 60

ملخص:

يعتبر المركب الصيدلاني السالبوتامول (4 -[2 - (ثالثي بوتيل أمينو) -1 - هيدروكسي إثيل] -2 - (هيدروكسي مثيل) فينول) محفز لمستقبلات خاصة تدعى β_2 الأدرينالية الانتقائية، و يتم استعماله في علاج الربو.

تتميز الطرق الكروماتوغرافية بدقتها، سرعتها وانتقائيتها ، لهذا فقد كان الهدف من استغلالها في هذه الدراسة هو فصل إنانتيوميري هذا المركب الصيدلاني باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC ، كانت أحسن الشروط : الطور المتحرك $ACN / MeOH/Cu^{2+}$ ، الطور الثابت صفائح هلام السيليس وألواح السيليلوز، العوامل الانتقائية L- أرجينين والهستدين، و الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC وكانت الشروط المثلى

$NaH_2PO_4,2H_2O$ 50 mM/ ACN (85/15)% و العمود الكيرالي
5µm, (25cm ×4,6mm,i.D) Si-QN

Zorbax والعمود غير الكيرالي $NaH_2PO_4,2H_2O$ 50 mM/ ACN (80/20)%(v/v) + βCD
T=30°c، 5µm, (15cm ×4,6mm,i.D) SB- C8

الكلمات المفتاحية: إنانتيوميرات السالبوتامول، الكيرالية، TLC، HPLC.

Abstract :

Salbutamol is chemically (4-[2-(tert-butylamino)-1- hydroxyethyl] 2 (hydroxymethyl) phenol),it is β_2-adrenoceptor agonist widely used as bronchodilator in the treatment of asthma and seasonal allergies.

simple, selective and accurate chromatographic methods were utilized for the analysis of salbutamol. The objective of this study is to separate its enantiomer by TLC, $ACN / MeOH/Cu^{2+}$ as mobile phase, TLC plates: silica gel and cellulose, L-Arginine and Histidine as selectors .

and separated them with HPLC, NaH_2PO_4 50 mM/ ACN (85/15)% (v/v) as mobile phase, Si-QN 5µm, (25cm ×4,6mm) as chiral column, λ =276,4 nm

NaH_2PO_4 50 mM/ ACN (80/20)% (v/v) as mobile phase and βCD as selector SB- C8 5µm, (15cm ×4,6mm)as chiral column، T=30°c, λ=230,4 nm .

Key words: salbutamol enantiomers, chirality, TLC, HPLC