

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المدرسة العليا للأساتذة القبة - الجزائر -



مذكرة ماجستير

قسم: الكيمياء

إختصاص: كيمياء عضوية تطبيقية

تقديم:

حياة بركون

العنوان:

الفصل الكيرالي لرامبيريل باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة

HPLC

أعضاء اللجنة:

رئيسا	أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة	عبد الحميد زغداوي
ممتحنا	أستاذة بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة	عائشة حساني
ممتحنا	أستاذ محاضر - أ - بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة	امحمد لحمق
مشرفا	أستاذ محاضر - أ - بالمدرسة العليا للأساتذة - القبة	سعيد زرقوط

2016/2015

الفهرس:

- 1.....مقدمة
- الفصل الأول: عموميات حول طرائق التحليل.
- 3.....I- الكيمياء التحليلية
- 3.....II- التحليل الطيفي
- 3.....II-1- التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية UV
- 4.....II-1-1- مطياف الأشعة فوق البنفسجية
- 5.....II-1-2- طريقة التحليل الطيفي
- 5.....III- طرق التحليل الكروماتوغرافي
- 5.....III-1- تعريف الكروماتوغرافيا
- 6.....III-2- الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC
- 7.....III-2-1- مكونات الجهاز
- 12.....III-3- الثوابت الكروماتوغرافية الأساسية
- 12.....III-3-1- معامل القدرة
- 12.....III-3-2- فعالية العمود
- III-3-3-
- 12.....الانتقائية
- 13.....III-3-4- معامل التقريب
- 13.....III-4- تأهيل الطريقة التحليلية
- 13.....III-4-1- الخصوصية specificity
- 13.....III-4-2- الدقة Accuracy
- 14.....III-4-3- الضبط Precision
- 14.....III-4-4- حد الكشف
- 14.....III-4-5- الحد الكمي
- 14.....III-4-6- الخطية

الفصل الثاني: الفصل الكيرالي.

- 15.....-IV الكيرالية.
- 15.....-IV-1 مفهوم الكيرالية "Chiralité".
- 18.....-IV-2 تسمية المتخايلات.
- 20.....-IV-3 الكيرالية و الفاعلية البيولوجية.
- 23.....-IV-4 طرائق الفصل الكيرالي.
- 23.....-IV-1-4 الطرائق الكلاسيكية.
- 23.....-IV-1-4-1 الفصل الانزيمي أو التحويل البيولوجي.
- 23.....-IV-1-4-2 إعادة البلورة.
- 24.....-IV-2-4 الطرائق الحديثة.
- 24.....-IV-1-4-3 طريقة الأغشية.
- 25.....-IV-2-2-4 المستشعرات البيولوجية.
- 25.....-IV-3-2-4 طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي.
- 26.....-IV-4-2-4 الطرائق الكروماتوغرافية و الترحيل الكهربائي.
- 26.....-IV-1-4-2-4 الترحيل الكهربائي.
- 27.....-IV-2-4-2-4 طريقة الكروماتوغرافيا الغازية.
- 27.....-IV-3-4-2-4 طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة.
- 27.....-IV-4-4-2-4-4 النمودجان اللذان يسمحان بفصل المتخايلات.
- 28.....-IV-5-4-2-4 الانتقائيات الكيرالية.
- 29.....-IV-6-4-2-4 التعرف الكيرالي في تقنية الفصل.
- 29.....-IV-6-4-2-4 أنواع الانتقائيات الكيرالية.
- الفصل الثالث: رامبيريل.

- 35.....-V ارتفاع ضغط الدم الشرياني.
- 35.....-V-1 مفهوم ضغط الدم الشرياني.
- 35.....-V-2 أنواع ضغط الدم وأسباب ارتفاعه.

- 35.....3-3-V نظام الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون (SRAA)
- 36.....1-3-V المخطط الأساسي لنظام الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون (SRAA)
- 37.....4-4-V إنزيم التحويل ACE
- 37.....5-5-V مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين IECA
- 37.....6-6-V تصنيف مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين IECA
- 37.....1-6-6-V مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين IECA ذات وظيفة كبريتية
- 38.....2-6-6-V مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين IECA ذات وظيفة كربوكسيلية
- 38.....3-6-6-V مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين IECA ذات وظيفة فوسفورية
- 38.....VI-رامبيريل
- 38.....1-VI-1 تعريف الدواء
- 38.....2-VI-2
- 39.....بنيته
- 39.....1-2-VI-1 الصيغة الجزيئية العامة لرامبيريل
- 39.....2-2-VI-2 الصيغة نصف المفصلة
- 39.....3-2-VI-3 التسمية العلمية لرامبيريل
- 39.....4-2-VI-4 الماكبات الدياستيرية لرامبيريل
- 40.....5-2-VI-5 الخواص الفيزيائية والكيميائية
- 41.....6-2-VI-6 اصطناع رامبيريل
- 42.....3-VI-3 الحركية الصيدلانية لرامبيريل
- الفصل الرابع: الجزء العملي.
- 44الهدف من العمل التجريبي
- 46.....الجزء الأول: معايرة رامبيريل Ramipril باستعمال مطيافية فوق البنفسجية والمرئية
- 46.....المواد المستعملة

الأجهزة المستعملة.....	46.....
طريقة العمل.....	46
قياس الطول الموجي الأعظمي (λ_{max}) لامتصاص رامبيريل.....	47.....
تأهيل الطريقة التحليلية.....	49.....
1- الخطية.....	49.....
2- الضبط.....	51.....
3- حد الكشف LOD.....	54.....
4- الحد الكمي LOQ.....	54.....
نتيجة.....	54.....
الجزء الثاني: دراسة استقرار رامبيريل.....	56.....
الأجهزة المستعملة.....	56.....
المركبات الكيميائية المستعملة.....	57.....
طريقة العمل.....	58.....
الشروط الكروماتوغرافية.....	60.....
النتائج التجريبية.....	60.....
تحليل ومناقشة النتائج.....	66.....
الجزء الثالث: الفصل الكيرالي لرامبيريل باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة...69	69.....
معايرة رامبيريل باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة.....	69.....
البحث عن الشروط الملائمة للمعايرة.....	69.....
اختيار العمود.....	69
تأثير تركيب الطور المتحرك.....	69.....
طريقة الكشف.....	70.....
تأثير الـpH.....	70.....

71	الأجهزة المستعملة.....
71	المواد المستعملة.....
72	طريقة العمل.....
73	الشروط الكروماتوغرافية.....
74	النتائج التجريبية.....
75	تحليل ومناقشة النتائج.....
75	دراسة الفصل باستعمال المضافات الكيرالية في طور المتحرك.....
75	الانتقائيات الكيرالية.....
77	النتائج التجريبية.....
79	تحليل ومناقشة النتائج.....
80	خلاصة.....

قائمة المراجع

قائمة الأشكال:

- الشكل 1: مطياف الأشعة فوق البنفسجية.....4
- الشكل 2: الخلايا التي توضع فيها العينة.....4
- الشكل 3: جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC.....6
- الشكل 4: تناظر جزيء كيرالي.....15
- الشكل 5: بعض المركبات الكيرالية.....16
- الشكل 6: بعض المركبات غير الكيرالية.....16
- الشكل 7: متخايلان.....17
- الشكل 8: داياستيريو إيزوميرات.....17
- الشكل 9: جزيئة تحتوي كربونين لا تناظرين تمتلك أربع متماكبات.....18
- الشكل 10: تمثيل فيشر للمتخايلين D و L للحمض الأميني الفالين.....20
- الشكل 11: المتماكبات الضوئية لليمون والكافور.....21
- الشكل 12: متخايلات حمض 2- (4،2- ثنائي كلورو فينوكسي) بروبيونيك.....21
- الشكل 13: الإيزومير الفعال للفرانال.....22
- الشكل 14: المتماكبات الضوئية للتاليدوميد.....22
- الشكل 15: الفصل بإعادة البلورة.....24
- الشكل 16: العوامل الكيرالية المساعدة في تشكيل الداياستيريو إيزوميرات في تقنية (NMR).....26
- الشكل 17: جهاز الترحيل الكهربائي.....26
- الشكل 18: نموذج قاعدة داغليش.....29
- الشكل 19: يوضح آلية تبادل المخلب بين N-(2- هيدروكسي بروبيل)-L-4- هيدروكسي برولين وحمض أميني.....31
- الشكل 20: بنية حلقي الدكسترين.....31
- الشكل 21: بعض الايثيرات الحلقية.....32

- الشكل 22: بنية السيليلوز والأميلوز 33
- الشكل 23: يوضح بنية الفانكوميسين..... 34
- الشكل 24: يمثل مكونات نظام الرينين - أنجيوتنسين 36
- الشكل 25: الصيغة نصف المفصلة لرامبيريل..... 39
- الشكل 26: مواقع الذرات الكيرالية لرامبيريل..... 39
- الشكل 27: تحضير رامبيريل..... 41
- الشكل 28: بنية ثنائي ميتيل فورماميد..... 41
- الشكل 29: بنية ثنائي حلقي هكسيل كربو ثنائي إيميد..... 41
- الشكل 30 : استقلاب رامبيريل إلى رامبيريلات..... 42
- الشكل 31: طيف امتصاص رامبيريل باستعمال مطياف الأشعة فوق البنفسجية..... 48
- الشكل 32: منحني معايرة رامبيريل باستعمال الميثانول كمذيب..... 50
- الشكل 33: يمثل كروماتوغرام رامبيريل المذاب في الطور المتحرك A (رامبيريل A) (العينة
العيارية)..... 61
- الشكل 34: يمثل كروماتوغرام رامبيريل المذاب في الطور المتحرك مسخن إلى 90°م لمدة
60 دقيقة (رامبيريل B) 62
- الشكل 35: يمثل كروماتوغرام رامبيريل المذاب في محلول موقى ذو pH=3
(رامبيريل C) 63
- الشكل 36: يمثل كروماتوغرام رامبيريل المذاب في محلول موقى ذو pH=5 (رامبيريل D)
..... 64
- الشكل 37: يمثل كروماتوغرام رامبيريل المذاب في محلول موقى ذو pH=8
(رامبيريل E)..... 65

قائمة الأشكال

الشكل 38: يمثل كروماتوغرام رامبيريل بتركيز 100µg/ml المذاب في الميثانول.....74

الشكل 39: يمثل كروماتوغرام الفصل الكيرالي لرامبيريل باستعمال الفانكوميسين كمضاف

كيرالي في الطور المتحرك.....77

الشكل 40: يمثل كروماتوغرام الطور المتحرك المستعمل في الفصل الك.....78

ملخص:

تهدف الدراسة العملية إلى معايرة المادة الفعالة RAMIPRIL باستعمال مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية uv-visble، التأكد من استقرار راميبريل RAMIPRIL عند درجات الحرارة المرتفعة وقيم pH مختلفة ثم فصله الكيرالي من خلال ايجاد الشروط الملائمة من عمود وطور متحرك باستعمال عدة مضافات كيرالية ودراسة تأثيرها على الفصل.

دلت النتائج التجريبية على امكانية ايجاد الطول الموجي الأعظمي (λ_{max}) لامتصاص راميبريل، استقراره في الشروط القاسية من درجة حرارة و pH، كما مكنت من فصل دياستيرييو إيزوميراته باستخدام HPLC بعمود C18 والعامل الانتقائي الفانكوميسين Vancomycin كمضاف كيرالي في الطور المتحرك.

الكلمات المفتاحية: RAMIPRIL، uv-visble، λ_{max} ، HPLC، استقرار، الفصل الكيرالي، C₁₈، الفانكوميسين.

Résumé :

Le processus d'étude vise à doser le principe actif RAMIPRIL en utilisant l'UV-visible, assurer sa stabilité à des températures élevées et des valeurs de pH différentes ensuite sa séparation chirale grâce à la création de conditions appropriées de la colonne et de la phase mobile en présence de plusieurs additifs chiraux et l'étude de leur impact sur la séparation.

Les résultats expérimentaux indiquaient la possibilité de déterminer la longueur d'onde maximale (λ_{max}) pour l'absorption du ramipril, et même sa stabilité dans les conditions difficiles de température et de pH, et a également permis de séparer ses diastéréoisomères par l'HPLC avec une colonne C₁₈ et le facteur sélectif « Vancomycine » comme un additif chiral dans la phase mobile.

Mots-clés : RAMIPRIL, uv-visble, λ_{max} , HPLC, stabilité, séparation chirale, C₁₈, vancomycine.