

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement Supérieur

et de la Recherche Scientifique

Ecole Normale Supérieure

Vieux Kouba -Alger



المدرسة العليا للأساتذة

القبة القديمة

الجزائر

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة أستاذ التعليم الثانوي

تحت عنوان

معايرة مركب صيدلاني ramipril بواسطة
الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC

تحت إشراف الأستاذ:

رشيد ففاس

من إعداد الطالبتين:

عيشاتن صارة

موفق كنزة

لجنة المناقشة:

الأستاذ السعيد زرقوط:.....رئيسا.

الأستاذة قسامة الهام:.....ممتحنة.

الأستاذ ففاس رشيد:.....مشرفا.

الآنسة زواد مليكة:.....مساعدة.

السنة الجامعية 2010 / 2009

دفعة جوان 2010

الفهرس:

الجانب النظري:

1.....مقدمة

الفصل الأول:

مرض ارتفاع ضغط الدم.

3.....I-1- تعريف المرض

4.....I-2- مسببات ارتفاع ضغط الدم

5.....I-3- أعراض ارتفاع ضغط الدم

6.....I-4- مضاعفات المرض

7.....I-5- أنواع ارتفاع ضغط الدم

7.....I-5-1- ارتفاع ضغط الدم الأساسي (الأولي) L'hypertension essentiel

7.....I-5-2- ارتفاع ضغط الدم الثانوي L'hypertension secondaire

7.....I-6- الأدوية المستعملة لعلاج مرض ارتفاع ضغط الدم

7.....I-6-1- مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين ACE

7.....I-6-2- مدرات البول

7.....I-6-3- مثبطات مستقبلات ألبيتا الأدرينية

7.....I-6-4- حاجزات قناة الكالسيوم

- 8.....I-7-7-1- مجموعة الأدوية المانعة (المثبطة)لتحول الأنجيوتنسين (ACE).....8
- 8.....I-7-7-1- تعريف مجموعة الأدوية المانعة لتحول الأنجيوتنسين.....8
- 9.....I-7-2- تصنيف ACE.....9
- 10.....I-7-3-1- الامتصاص Absorption.....10
- 10.....I-7-3-2- الاستقلاب métabolisme.....10
- 10.....I-7-3-3- الطرح Elimination.....10
- 10.....I-7-3-4- حالات الاستعمال.....10
- 10.....I-7-3-5- مضادات استعمال ACE.....10
- 11.....I-7-4- آلية عمل الأدوية المانعة الأنجيوتنسين.....11
- 12.....I-7-5- تفاعلها مع مواد أخرى.....12
- 12.....I-7-6- الآثار الجانبية ل ACE.....12

الفصل الثاني:

راميبريل ramipril.

- 14.....II-1- تعريف الدواء.....14
- 14.....II-2- البنية.....14
- 14.....II-2-1- الصيغة العامة لramipril.....14
- 15.....II-2-2- البنية المفصلة.....15
- 15.....II-2-3- الشكل الفراغي.....15

- 15.....-4-2-II الصيغة المتراصة.
- 16.....ramipril (sssss) الدياترية -5-2-II
- 16.....ramipril. التسمية العلمية ل. -1-3-II
- 16.....ramipril ل الأسماء التجارية ل -2-3-II
- 17.....المكونات الأساسية. -3-3-II
- 17.....أشكال تواجد الدواء. -4-II
- 17.....الخواص الفيزيائية و الكيميائية. -5-II
- 18.....ramipril تحضير -6-II
- 19.....absorption الامتصاص -1-7-II
- 19.....distribution التوزيع -2-7-II
- 19.....métabolisme الاستقلاب -3-7-II
- 20.....الطرح. -4-7-II
- 20.....الاستعمالات العلاجية. -8-II
- 20.....ramipril حالات استعمال -1-8-II
- 21.....ramipril مضادات استعمال -2-8-II
- 21.....ramipril احتياطات استعمال -3-8-II
- 21.....ramipril الآثار الجانبية ل -4-8-II

- 22.....ramipril مع الأدوية الأخرى.....II-8-5- تقاعلات
- 22الحمل.....II-8-6- الحمل
- 22.....الرضاعة.....II-8-7- الرضاعة

الفصل الثالث:

طرق التحليل الكروماتوغرافي.

- 24.....تعريف الكروماتوغرافيا.....III-1- تعريف الكروماتوغرافيا
- 24.....تصنيف الطرق الكروماتوغرافية.....III-2- تصنيف الطرق الكروماتوغرافية
- 25 كروماتوغرافيا التبادل الأيوني.....III-2-1- كروماتوغرافيا التبادل الأيوني
- 26..... كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي.....III-2-2- كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي
- 27..... كروماتوغرافيا الامتزاز.....III-2-3- كروماتوغرافيا الامتزاز
- 28..... الكروماتوغرافيا الغازية . CGIII-2-3-1- الكروماتوغرافيا الغازية . CG
- 29..... الكروماتوغرافيا التوزيعية.....III-2-4- الكروماتوغرافيا التوزيعية
- 30..... كروماتوغرافيا الورقIII-2-4-1- كروماتوغرافيا الورق
- 31.....كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM).....III-2-4-2- كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)
- 32..... كروماتوغرافيا العمود.....III-2-4-3- كروماتوغرافيا العمود
- 33..... الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC.....III-3- الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC
- 34..... مكونات الجهاز.....III-3-1- مكونات الجهاز
- 34..... خزانات الطور المتحرك.....III-3-1-1- خزانات الطور المتحرك

34.....	III-3-1-2- المضخة
35.....	III-3-1-3- نظام الحقن
36.....	III-3-1-4- العمود
36.....	III-3-1-5- الطور المتحرك
37.....	III-3-1-6- الطور الثابت
38.....	III-3-1-7- الكاشف
38.....	III-3-1-8- أنظمة التحكم في التدفق والبرمجة
39.....	III-3-1-9- نظام التسجيل
39.....	III-4- الثوابت الكروماتوغرافية الأساسية
39.....	III-4-1- معامل القدرة
39.....	III-4-2- فعالية العمود
40.....	III-4-3- الانتقائية
40.....	III-4-4- التفريق
40.....	III-5- تأهيل الطريقة الكروماتوغرافيا
41.....	III-5-1- استقرار المنحلات
41.....	III-5-2- النوعية/الانتقائية
41.....	III-5-3- الخطية
41.....	III-5-4- الدقة والضبط

42.....	III-5-5- التكرارية
42.....	III-5-6- قابلية الإنتاج
42.....	III-5-7- الحساسية

الجانب العملي

I- المعايرة الحجمية لـ ramipril.

44.....	1- الهدف
44.....	2- الجانب النظري
45.....	3- الجانب العملي
46.....	4- مناقشة النتائج

II- المعايرة باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC.

48.....	1- الهدف
48.....	2- مبدأ الطريقة
49.....	3- طريقة العمل
50.....	4- الكشف على العينة باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة
53.....	5- مناقشة و تحليل النتائج
53.....	6- الاستنتاج
53.....	7- تأهيل الطريقة

III- دراسة الانحلالية و الحركية الصيدلانية للمادة الفعالة ramipril في الدوائين
.Triatec® (1.25mg) ،Renipril® (1.25mg)

- 1- الهدف.....55
- 2- الجانب النظري.....55
- 3- الجانب العملي.....57
- 4- الكشف على العينة باستعمال الكروماتوغرافيا السائلة ذات الجودة العالية.....60
- 5- مناقشة النتائج.....68
- 6- الاستنتاج.....69

مقدمة:

تطورت الكيمياء الصناعية كثيرا خاصة في مجال تحضير المركبات ذات الأثر الفعال لمعالجة الأمراض لكن عملية التحليل مازالت في تطور متواصل إلى يومنا هذا، قصد صنع أدوية فعالة تحترم الشروط العالمية، و لضمان صحة المستهلك تقيم المصالح المختصة بالجزائر مخابرا لمراقبة الجودة و النوعية إضافة إلى مخابر البحث لغرض تحسين الأدوية المحلية مقارنة بالأدوية المرجعية.

تعد الطرق الكروماتوغرافية إحدى أهم الوسائل المستعملة لدى المخابر نظرا لدقة و سرعة الحصول على النتائج باستعمال كميات صغيرة جدا من العينة.

حاولنا في هذا العمل تجسيد طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الجودة HPLC في دراسة المادة الفعالة Ramipril، حيث ينقسم بحثنا إلى محورين أساسيين هما :

- المعايرة الحجمية للمادة الفعالة ramipril.
- معايرة المادة الفعالة ramipril بواسطة HPLC.

في حين انصب اهتمامنا في المحور الثاني على دراسة الانحلالية للمادة الفعالة ramipril في الدوائين (1.25mg) Renipril المصنوع من طرف شركة صيدال بالجزائر، مقارنة معها في الدواء (1.25mg) Triatec المصنوع من طرف مخبر Sanofi Aventis بفرنسا.

الخلاصة:

إن دراسة المركبات الصيدلانية ذات أهمية بالغة في حياتنا خاصة أدوية الأمراض المزمنة لأنها تلازم المريض وقتنا طويلا، حيث ارتأينا في هذا البحث تسليط الاهتمام بأحد الأدوية المعالجة لمرض ارتفاع ضغط الدم (Renipril(ramipril).

إن البنية الحمضية للمادة الفعالة ramipril سمحت لنا بإجراء معايرة حجمية بواسطة محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH حيث خلصت التجربة أن وسط التعديل يكون أساسي ضعيف مما يفسر انحلال ramipril في الأنبوب المعدي المعوي.

معايرة أقراص Renipril (1.25mg) بواسطة HPLC مكنتنا من تحديد كمية المادة الفعالة ramipril في القرص (1.25mg) أي أن الدواء يوفر الجرعة اللازمة المحددة على القرص.

بما أن الدواء (Renipril (1.25mg) المسوق في الجزائر يجب أن يطابق الدواء المرجعي Triatec وعليه قمنا بدراسة الموافقة البيولوجية للدوائين بدراسة انحلالية المادة الفعالة ramipril في أزمنة مختلفة في وسط عضوي اصطناعي (HCl)، فكانت النتائج المحصل عليها **جد مهمة** تمكننا من الحكم أن للدوائين نفس الحركية داخل جسم الإنسان وظهور بعض الاختلاف راجع لتأثير مكونات السواغ على المادة الفعالة في كل دواء وقد صنفت هذه النتائج ضمن المراجع المهمة في المخبر الوطني لمراقبة نوعية الدواء المستورد.

للحصول على أدوية ذات جودة عالية بالجزائر تسعى مخابر البحث و مراقبة النوعية بشركة صيدال على العمل لمواكبة التطور العلمي و موافقة للشروط العالمية.

و يكمن أن يأخذ هذا البحث أبعاد أخرى في دراسة المتخايلات لهذا الدواء و الأثر الشفائي لكل متخايل .