جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم الكيمياء

تطوير طرائق طيفية غير مباشرة لتقدير الميترونيدازول في مستحضراته الصيدلانية

سيماء موفق داود سليمان العمري

رسالة ماجستير

علوم الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف

الأُستاذ الدكتور نبيل صبيح عثمان خضر

2024م 1445هـ

الخلاصة

تتضمن الرسالة أربعة فصول:

الفصل الأَوَّل:

يتضمن هذا الفصل مقدمة عامة عن المركب الدوائي الميترونيدازول قيد الدراسة، وأهميته في علاج العديد من الأمراض و صفاته الفيزيائية والكيميائية مع استعراض لبعض الطرائق التحليلية المستخدمة في تقديره، فضلًا عن الهدف من البحث.

الفصل الثاني:

تم اقتراح طريقة طيفية بسيطة ودقيقة لتقدير الميترونيدازول في حالته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية (حبوب لشركتين مختلفتين (SDI / Iraq)، (SANOFI/ France)) ومعلق فموي لشركة واحدة (The Arab Pharmaceutical /Jordan)، إذ تضمنت الطريقة استخدام صبغة ليشمان (Leishman). إذ تعتمد الطريقة على أَكسدة المركب الدوائي ميترونيدازول المختزل (المحضر من اختزال الميترونيدازول بإضافة مسحوق الزنك في وسط حامضي) بكمية فائضة من N-bromosucinimide (NBS) في وسط حامضي، والكمية المتبقية من العامل المؤكسد NBS تم استعمالها في قصر لون صبغة ليشمان، وتم قياس الامتصاص للمتبقي من الصبغة عند الطول الموجي 651 نانومتر، والَّذي يتناسب طردياً مع تركيز الميترونيدازول. كذلك تمت دراسة جميع العوامل المؤثرة على التفاعل وتشمل هذه العوامل نوع وكمية الحامض المُستعمل، ونوع وكمية العامل المؤكسد المستعمل، ووسط التفاعلات والأوقات اللازمة للأَكسدة الكاملة والقصر للصبغة المتبقية إذ تمت التوصية باستعمال الظروف المثلى، وتراوحت حدود قانون بير لتقدير المركب الدوائي ضمن مدى التراكيز 2.5- 37.5 مايكروغرام/مللتر مع معامل تقدير 0.9918 وكان معامل الامتصاص المولاري 2.293×10^3 لتر/مول.سم ودلالة ساندل للحساسية 0.0746 مايكروغرام/ سم^2. تم حساب حد الكشف وحد التقدير الكمي وكانت على التوالي 0.00620 و0.0269 مايكروغرام/مللتر، وتم تطبيق الطريقة بنجاح لتقدير الميترونيدازول في مستحضراته الصيدلانية الحبوب لشركتين مختلفتين ومعلق فموي لشركة واحدة.

الفصل الثالث:

تم اقتراح طريقة طيفية بسيطة ودقيقة لتقدير المركب الدوائي الميترونيدازول في الوسط المائي باستعمال تفاعل الازوتة والاقتران، إذ تعتمد هذه الطريقة على تكوين صبغة الآزو من اقتران الميترونيدازول المختزل (المحضر من اختزال الميترونيدازول باستخدام مسحوق الحديد في وسط حامضي) ثم تتم أزوتته باضافة نتريت الصوديوم مع الكاشف حامض ٥-سلفوسلسيلك بوجود هيدروكسيد الصوديوم، وأعطت الصبغة الآزوية الملونة أَعلى امتصاص عند الطول الموجي 503 نانومتر، وتم إجراء تجارب عديدة للحصول على الظروف المثلى للعوامل المحددة للتفاعل, وعند تطبيقها تبين أن الطريقة تخضع لقانون بير لمدى من التراكيز من ٠.٥ إلى ١٠.٠ مايكروغرام/مللتر من المركب الدوائي الميترونيدازول، ومعامل تقدير ٠.٩٩٧٢ وبمعامل امتصاص مولاري مساوي إلى 1.1518×10^4 لتر/مول.سم، إذ بلغت قيمة دلالة ساندل للحساسية 0.01485 مايكروغرام/سم^2 وقيمة حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) 0.045 مايكروغرام/مللتر و0.1515 مايكروغرام/مللتر على التوالي، وتم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير الميترونيدازول في مستحضراته الصيدلانية الحبوب لشركتين مختلفتين ومعلق فموي لشركة واحدة.

الفصل الرابع:

تم اقتراح طريقة طيفية بسيطة لتقدير المركب الدوائي الميترونيدازول في الوسط المائي باستعمال تفاعل الأكسدة والاقتران، إذ تعتمد الطريقة على أكسدة الميترونيدازول المختزل (المحضر من اختزال الميترونيدازول باستخدام مسحوق الحديد في وسط حامضي) باستعمال العامل المؤكسد كرومات البوتاسيوم والمتبقي من كرومات البوتاسيوم يتفاعل مع الكاشف ثنائي فنيل أمين إذ يعطي ناتج ملون أخضر مستقر ويعطي أَعلى امتصاص عند الطول الموجي ٧٩٩ نانومتر، وكانت حدود قانون بير في مدى التركيز من 2.5 إلى ١٠,٠ مايكروغرام /مللتر، إذ بلغت قيمة معامل التقدير للمنحنى القياسي ٠.٩٩٦٠ وبمعامل امتصاص مولاري مساوي إلى $١,٦١ \times ١٠^٤$ لتر/مول.سم وبلغت قيمة دلالة ساندل للحساسية 0.0106 مايكروغرام/سم^2 وقيمة حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) 0.0401 مايكروغرام/مللتر و 0.1339 مايكروغرام/مللتر على التوالي، مما يدل إحصائياً أَنه يمتلك مواصفات خطية جيدة، إذ تم تطبيق الطريقة بنجاح لتقدير الميترونيدازول في حالته النقية ومستحضراته الصيدلانية الحبوب لشركتين مختلفتين ومعلق فموي لشركة واحدة.

Abstract

This thesis contains of four chapters as follows:

Chapter one:

This chapter includes a general introduction to the pharmaceutical compound metronidazole, its importance in treating many diseases, and its physical and chemical properties, with a general review of the analytical methods used in its estimation, as well as the aim of the research.

Chapter two:

A simple and accurate spectrophotometric method was proposed to estimate metronidazole in its pure state and in its pharmaceutical preparations (tablets from two different companies SDI / Iraq and SANOFI / France and an oral suspension from one company (The Arab Pharmaceutical / Jordan). The method included the use of Leishman dye. This method depends on oxidizing the metronidazole that prepared from adding zinc powder in acidic medium with an excess amount of N-bromosucinimide (NBS). The remaining amount of the oxidizing agent (NBS) was used to bleach the color of Leishman dye. The absorbance of the remaining dye was measured at a wavelength of 651 nm, which is directly proportional with metronidazole concentration. All factors affecting the reaction were also studied, These factors include the type and amount of acid used, the type and amount of oxidizing agent used, the reaction medium, the times required for complete oxidation, and the bleaching of the remaining dye. It was recommended to use optimal conditions. The limits of Beer's law for estimating the drug compound within the concentration range ranged from 2.5 to 37.5 µg/ml with a coefficient of determination of 0.9918, the molar absorption coefficient was 2.293 x 10^3 L/mol.cm, and the Sandel sensitivity index was 0.0746 µg/cm^2. The amount of

detection limit and limit of quantitation were calculated and were respectively ٠,٠٠٦٢٠ and ٠.٠٢٦٩ µg/ml. The method was successfully applied for the determination of metronidazole in its pharmaceutical formulations (tablets and oral suspension).

Chapter three:

A simple and accurate spectrophotometric method has been proposed for the determination of the metronidazole in pharmaceutical preparations in aqueous media using the diazotisation of reduced metronidazole (prepared by adding iron powder in acidic medium) and coupling reaction. This method is based on the formation of the azo dye from the coupling of diazonium of reduced metronidazole with the reagent 5-sulphosalicylic acid in the presence of sodium hydroxide. The colored azo dye gave the highest absorption at wavelength 503 nm. Numerous experiments were conducted to obtain the optimal conditions for the determining coefficient of the reaction, and when applied, it was found that the method obeys Beer's law for a range of concentrations from 0.5 to 10.0 µg/ml of the metronidazole drug compound, a coefficient of determination (0.9972) and a molar absorption coefficient equal to 1.1518 x 10^4 L/mol.cm. The Sandell's sensitivity value was 0.01485 µg/cm^2, and the limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) values were 0.045 µg/ml and 0.1515 µg/ml, respectively. The method was successfully applied to estimate metronidazole in pharmaceutical preparations (tablets for two companies and oral suspension for one company).

Chapter four:

A simple spectroscopic method has been proposed for the determination of the metronidazole in aqueous media using the oxidation and coupling reaction. The method is based on the oxidation of metronidazole (prepared by adding iron powder in acidic medium) using the oxidizing agent potassium chromate. The remaining

potassium chromate reacts with the reagent diphenylamine, giving a stable green colored product and giving the highest absorption at length. wavelength 799 nm , The limit of Beer's law was in the concentration range from 2.5 to 10.0 µg/ml, and the value of the cofficient of determination for the standard curve was 0.9960, with a molar absorption coefficient equal to $1.61x10^4$ L/mol.cm with Sandell's sensitivity value equal to 0.0106 µg/cm^2. The limit of quantification (LOQ) is 0.0401 µg/ml and 0.1339 µg/ml, respectively, which statistically indicates that it has good linear specifications. The method has been successfully applied for the determination of metronidazole in its pure form and pharmaceutical preparations (tablets for two companies and oral suspension for one company).

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul /College of Science
Department of Chemistry

Development of Indirect Spectrophotometric Methods for the Determination of Metronidazole in its Pharmaceutical Preparations

Seemaa Muwafaq Dawood Sulaiman Al-Omary

M.Sc Thesis

Chemistry / Analytical Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Nabeel Sabeeh Othman Khther

1445 A.H **2024 A.D**