



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم الكيمياء

التقدير الطيفي والكروماتوغرافي مع دراسة طيفية للريمدسفير والتقدير
الطيفي لمركبات دوائية أخرى - تطبيقات على مستحضرات صيدلانية

ولادة حميد إبراهيم منصور الزيدي

أطروحة دكتوراه

الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف

الأستاذ الدكتورة هناء شكر محمود العمري

الجزء الثاني

يتضمن هذا الجزء استخدام طريقة طيفية حساسة وبسيطة لتقدير الريمدسفير بشكله النقي وفي مستحضره الصيدلاني وتعتمد الطريقة على تقدير المركب الدوائي في محلول قاعدي لهيدروكسيد الصوديوم (0.1 مولاري) حيث أعطت أعلى امتصاص عند الطول الموجي 239 نانوميتر ويتبع لقانون بير في مدى التركيز 1.0 - 60 مايكروغرام/ملتر وكانت قيمة معامل الامتصاص المولاري 10×2.036 لتر مول⁻¹. سم⁻¹ ودلالة ساندل 0.0295 مايكروغرام/سم² وقيم حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) 0.1590 و0.5391 مايكروغرام/ملتر على التوالي وطبقت الطريقة بنجاح لتقدير الريمدسفير في المستحضر الصيدلاني. كما اكدت الدراسة الطيفية بتقنية مطيافية الأشعة تحت الحمراء المجاميع الوظيفية في المركب الكيميائي ريمدسفير وهي الكاربونيل والهيدروكسيل ومجموعة الأمين.

الجزء الثالث

تضمن هذا الجزء تقدير الريمدسفير بطريقة سهلة وسريعة باستخدام كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء المزود بمكشاف UV اذ تم القياس عند الطول الموجي 246 نانوميتر ، باستخدام عمود الفصل من نوع C₁₈، والطور المتحرك المتكون من الميثانول: المحلول المائي الحاوي على حامض الفورميك بمولارية (0.05) مولاري وبنسبة 5:95 وعند دالة حامضية 7.0 وكانت سرعة جريان الطور المتحرك 1.0 مللتر/ دقيقة، درجة حرارة العمود 25 درجة مئوية. امتازت الطريقة بالدقة والقدرة على تقدير المركب الدوائي إذ ظهرت الذروة الخاصة به عند زمن احتجاز 3.37 دقيقة، وكان مدى التقدير يتراوح بين 5.0 الى 120 مايكروغرام /مللتر. تم تطبيق الطريقة بنجاح على مستحضر الريمدسفير الصيدلاني.

الفصل الرابع

يتضمن هذا الفصل تقدير الميروبينيم في مستحضراته الصيدلانية بثلاث طرائق مختلفة ضمن ثلاثة اجزاء

الجزء الأول

يشتمل هذا الجزء على اقتراح طريقة طيفية لتقدير الميروبينيم وتعتمد الطريقة على تفاعل الميروبينيم مع كاشف الاليزارين الأحمر S- في مزيج من الميثانول والماء المقطر بنسبة (50:50) ليتكون ناتج ملون ذو اللون الأحمر الذي يعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 526 نانوميتر مقابل محلوله الصوري ويتبع قانون بير في مدى التركيز 1.0 - 50 مايكروغرام/مللتر، وكانت قيمة

معامل الامتصاص المولاري 10×6.557 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹، ودلالة ساندل 0.0584 مايكروغرام/سم² وقيم حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) 0.0278 و 0.0929 مايكروغرام/مللتر على التوالي وطُبقت الطريقة بنجاح لتقدير الميروبيينيم في المستحضرات الصيدلانية (الحقن).

الجزء الثاني

يتضمن هذا الجزء طريقة طيفية مباشرة لتقدير الميروبيينيم إذ أن مبدأ التفاعل هو نفسه المذكور في الجزء الاول في تكوين ناتج ملون ذي اللون الأحمر مع كاشف الاليزارين الأحمر - S وتحت الظروف المثلى المحددة مسبقا. تم أخذ الطيف له وتحديد طولين موجيين 539-513 نانومتر تقع قمة الذروة ضمنهم وسجلت المساحة بينهما. وكانت الاستجابة الخطية ضمن مدى التركيز 0.5-62.5 مايكروغرام/مللتر وكانت قيمة معامل الامتصاص المولاري للناتج 3.0676×10^3 لتر مول⁻¹. سم⁻¹ ودلالة ساندل 0.1250 مايكروغرام/سم²، طُبقت الطريقة بنجاح في تقدير الميروبيينيم في المستحضرات الصيدلانية (الحقن).

الجزء الثالث

يشتمل على طريقة طيفية غير مباشرة ذات حساسية عالية لتقدير الميروبيينيم بتفاعل الأكسدة والاختزال واستخدام الكاشف 7,4-ثنائي فينيل -10,1- فينانثرولين. إذ تعتمد الطريقة على أكسدة الميروبيينيم واختزال الحديد الثلاثي. يتفاعل الحديد الثنائي الناتج مع الكاشف 7,4-ثنائي فينيل -10,1- فينانثرولين اذ يتكون ناتج أحمر اللون، الطول الموجي الأقصى له 533 نانومتر وبعد تثبيت الظروف المثلى كان مدى التركيز للمنحنى القياسي 2.5-75 مايكروغرام/مللتر وكان معامل الامتصاص المولاري 9.0114×10^3 لتر. مول⁻¹. سم⁻¹، ودلالة ساندل 0.0425 مايكروغرام/سم² وحد كشف 0.1210 مايكروغرام / مللتر وحد التقدير الكمي يساوي 0.4036 مايكروغرام /مللتر. طُبقت الطريقة بنجاح في تقدير الميروبيينيم في المستحضرات الصيدلانية (الحقن).

الفصل الخامس

يشتمل على طريقة طيفية غير مباشرة لتقدير ثلاث مركبات دوائية الكابتوبريل واللاتينولول وتارتارات ميتوبرولول إذ تعتمد الطريقة على أكسدة المركبات الدوائية مع زيادة من العامل المؤكسد -N- بروموسكسيناميد في وسط حامضي من حامض الهيدروكلوريك (1.0 مولاري)، تعمل الكمية الفائضة من العامل المؤكسد على قصر لون الصبغة الحمراء المتعادلة والمضافة إلى وسط التفاعل ثم يتم قياس لون

الصبغة المتبقية عند الطول الموجي الأقصى 523 نانومتر وكان مدى التركيز للمنحنى القياسي تحت الظروف المثلى للمركبات الدوائية الكابتوبريل والاتينولول وتارتارات ميتوبرولول هو 10^{-1} مايكروغرام/ مللتر وكان معامل الامتصاص المولاري 2.1164×10^4 و 1.9202×10^4 و 5.7934×10^4 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹ على التوالي في حين كانت دلالة ساندل 0.0102 و 0.0138 و 0.0118 مايكروغرام / سم² على التوالي. طُبقت الطريقة بنجاح في تقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة في المستحضرات الصيدلانية (الأقراص).

Summary

This thesis contains five chapters:

Chapter one:

This chapter includes a general introduction about the drugs remdesivir, meropenem, captopril, atenolol, tartaret metoprolol and the chemical reagents that were used during the research and their employing in analytical chemistry. In addition, the medical importance of the five drug compounds, their structural formulas, some physical properties and their therapeutic uses for many different diseases, as well as the aim of the research.

Chapter two:

This chapter includes a review of the different analytical methods which were used in the estimation of the pharmaceutical compounds under study in their pure forms, pharmaceutical preparations, and in other samples.

Chapter three:

This chapter includes three different spectrophotometric and chromatographic methods for determination of remdesivir involved in three parts.

Part One : This part involves the use of a sensitive spectrophotometric method of determination of remdesivir as pure form, and in the pharmaceutical preparation. The method is based on the formation of an ionic complex as a result of the reaction of remdesivir with the bromocresol green reagent at pH 2.2, which was extracted using the organic solvent chloroform. The formed complex with a yellow color showed the highest absorption value at a wavelength of 416 nm against corresponding reagent blank.. The formed colored product followed Beer's law in the concentration range of 1-30 $\mu\text{g/ml}$. The molar absorptivity of the product was $1.2654 \times 10^4 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, with an excellent determination coefficient ($R^2 = 0.9988$). The Sandell's index value was 0.0476 $\mu\text{g/cm}^2$, The values of LOD and LOQ were calculated and found to be 0.2591

and 0.8638 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The method has been successfully applied to the determination of remdesivir in its pharmaceutical formulation as an injection.

Part Two: This part includes the use of a sensitive and simple spectrophotometric method for the determination of remdesivir as pure form, and in the pharmaceutical preparation. The method is based on the determination of the pharmaceutical compound in a basic solution of sodium hydroxide (0.1Molar), where it gave the highest absorption at a wavelength of 239 nm and a dependence on Beer's law in the concentration range 1.0 - 60 $\mu\text{g/ml}$. The molar absorptivity of the product was $2.036 \times 10^4 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ and a Sandell's index value was $0.0295 \mu\text{g/cm}^2$ and the values of the limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) 0.1590 and 0.5391 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The method was successfully applied to determine remdesivir in the pharmaceutical preparation. The spectroscopic study using Infrared spectroscopy technology confirmed the functional groups in the chemical compound remdesivir, which are carbonyl, hydroxyl and amine groups.

Part Three : this part included the determination of remdesivir in an easy and rapid way using high-performance liquid chromatography Equipped with UV detector, measurement was made at 246 nm wavelength, using a C_{18} separation column, and the mobile phase consisting of methanol: aqueous solution containing formic acid with a molarity of (0.05) molar and a ratio of 5:95 and at a pH of 7.0 and the flow rate of the mobile phase was 1.0 ml/min, and a column temperature of 25°C . The method was characterized by accuracy and the ability to determine the pharmaceutical compound as its peak appeared at a retention time of 3.37 minutes, and the determination range was between 5 and 120 $\mu\text{g/ml}$. The method was successfully applied to the pharmaceutical preparation of remdesivir.

Chapter four:

This chapter includes three different spectrophotometric methods for determination of meropenem involved in three parts.

Part One: This section includes a proposed spectrophotometric method for the determination of meropenem. The method is based on the reaction of meropenem with Alizarin Red S reagent in a mixture of methanol and distilled water (50:50) to form a red colored product that showed the highest absorption value at a wavelength of 526 nm against corresponding reagent blank.. and follows Beer's law in the concentration range of 1.0 - 50 $\mu\text{g/ml}$. The molar absorptivity value was $6.557 \times 10^3 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, the Sandell's index was 0.0584 $\mu\text{g/cm}^2$, and the values of the limit of detection (LOD) and the limit of quantification (LOQ) were 0.0278 and 0.0929 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The method was successfully applied to the determination of meropenem in pharmaceutical preparations (injections).

Part Two : This part includes a direct spectrophotometric method for the determination of meropenem, as the reaction principle is the same as that mentioned in the first part in the formation of a red colored product with Alizarin Red S reagent and under the optimum conditions determined previously. The spectrum was taken and two wavelengths of 513 and 539 nm were selected. The area between them was recorded. The linear response was within the range 0.5-62.5 $\mu\text{g/ml}$, and the molar absorptivity of the product was $3.0676 \times 10^3 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ the Sandell's index was 0.1250 $\mu\text{g/cm}^2$. The method was successfully applied to the determination of meropenem in pharmaceutical preparations (injections).

Part Three : Includes an indirect spectrophotometric, Highly sensitive method for the determination of meropenem by redox reaction using 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline. The method depends on the oxidation of meropenem, reduction of iron(III) and the resulting iron(II) reacts with the reagent 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline, a red product is formed, the

maximum wavelength is 533 nm, under optimal fixed conditions, the calibration curve was constructed the plot of concentration versus absorbance gives straight line within concentration range 2.5-75 µg/ml, and the molar absorptivity was $9.0114 \times 10^3 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, the Sandell's index was 0.0425 µg/cm² the detection limit was 0.1210 µg/ml, and the quantitative limit was 0.4036 µg/ml. The suggested method has been successfully applied in the determination of meropenem in pharmaceutical preparations (injections).

Chapter five:

This chapter includes an indirect spectrophotometric method for the determination of three pharmaceutical compounds captopril, atenolol and metoprolol tartrate. the method depends on the oxidation of the pharmaceutical compounds with an excess of the oxidizing agent N-bromosuccinamide in an acidic medium of hydrochloric acid (1.0 M). The excess amount of oxidizing agent bleaching the color of the neutral red dye added to the reaction medium. and the remaining dye color was measured at the maximum wavelength of 523 nm. under the fixed optimal conditions. The concentration range of the standard curve under the optimal conditions for the pharmaceutical compounds captopril, atenolol and metoprolol tartrate was 1-10 µg/ml. the molar absorptivity was 2.1164×10^4 , 1.9202×10^4 , $5.7934 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectively. While the Sandell's index was 0.0102, 0.0138 and 0.0118 µg/cm², respectively. The method was successfully applied in the determination of the studied pharmaceutical compounds in their pharmaceutical preparations (tablets).

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



**Spectrophotometric and Chromatographic
Determination with Spectral Study of Remdesivir
and Spectrophotometric Determination of other
Pharmaceutical Compounds-Applications to
Pharmaceutical Preparations**

Wallada Hameed Ibrahim Mansoor AL-Zaide

Ph.D. Thesis

In

Chemistry / Analytical Chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Hana Sh. Mahmood AL-omary