



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

تطوير طرائق طيفية ومطيافية الامتصاص الذري في التحليل الدوائي باستخدام تفاعلات متنوعة

محمد يحيى ضمرة آل- حميدة المشايخي

أطروحة دكتوراه

الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

ثابت سعيد الغبشة

الأستاذ الدكتور

ضياء نجم الصبحة

الخلاصة

تشتمل هذه الأطروحة على ستة فصول:

يتضمن **الفصل الأول** استعراضاً لطرائق تقدير بعض أدوية الكاتيكول أمين والمتمثلة بالأدرينالين (adrenaline)، المثيل دوبا (Methyldopa)، والدوبامين (Dopamine) وأدوية التتراسايكلين هيدروكلوريد (tetracycline hydrochloride)، كبريتات التريبوتالين (terbutaline sulphate)، الميزلازين (mesalazine) والراننتدين هيدروكلوريد (ranitidine hydrochloride).

ويشمل **الفصل الثاني** تطوير طريقة طيفية غير مباشرة لتقدير كميات مايكروغرامية من أدوية الكاتيكول أمين وهي الأدرينالين، المثيل دوبا، والدوبامين. تعتمد الطريقة على أكسدة المركبات الدوائية بواسطة زيادة من العامل المؤكسد N^- بروموسكسينميد والمتبقي منه يعمل على قصر صبغة السفرائين O ومن ثم قيست الزيادة الخطية في امتصاص صبغة السفرائين O عند 535 نانوميتر الذي يتناسب طردياً مع زيادة تركيز كل من المركبات الدوائية المدروسة. لقد بلغت حدود التقدير $18-0.5$ و $9-0.5$ و $16-0.1$ مايكروغرام/ملتر كما بلغت الامتصاصية المولارية 410×2.84 و 410×5.32 و 410×3.06 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹ بدقة وتوافق جيدين، إذ كان معدل نسبة الاسترجاع 100.55% و 102.04% و 98.44% للمركبات في أعلاه على التوالي وانحراف قياسي نسبي أفضل من 2.1 للأدوية جميعاً. طبقت طريقة الإضافة القياسية لكل من الأدرينالين والدوبامين وكانت النتائج جيدة. كما فحصت صلاحية تطبيق الطريقة في تحليل عينة من المثيل دوبا بالمقارنة مع الطريقة المعتمدة في الدستور البريطاني للأدوية من خلال حساب t_{exp} و F-test مما أكدت النتائج أن الطريقة ذات صلاحية تطبيق جيدة.

تناول **الفصل الثالث** تطوير طريقة طيفية لتقدير كبريتات التريبوتالين والتتراسايكلين هيدروكلوريد. اعتمدت الطريقة على تكوين معقد المزدوج الأيوني بين الدوائيين وصبغة الايوسين Y وقياس المعقد المتكون في وسط من محلول الخلايا المنظم عند دالة حامضية 3.2 و 3.5 عند 545 نانوميتر على التوالي. بلغت الامتصاصية المولارية 410×9.315 و 310×3.191 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹ لكبريتات التريبوتالين وللتتراسايكلين هيدروكلوريد على التوالي. لقد أمكن تقدير كميات تتراوح بين $10-0.5$ و $45-5$ مايكروغرام/ملتر من كبريتات التريبوتالين والتتراسايكلين هيدروكلوريد على التوالي بدقة جيدة إذ بلغ معدل نسبة الاسترجاع 101.42% و 100.08% وتوافق اقل من 0.8% و 0.2% للدوائيين على التوالي.

تضمن **الفصل الرابع** استحداث طريقة فلورومتريية غير مباشرة لتقدير كل من التتراسايكلين هيدروكلوريد وكبريتات التريبوتالين في الوسط المائي. اعتمدت الطريقة على اخماد شدة الفلورة لصبغة

الأيوسين Y عند اضافة الأدوية في أعلاه عند دالة حامضية 6.0 و 3.5 على التوالي عند طول موجة اشارة 350 نانوميتر وانبعث عند 545 نانوميتر. لقد أمكن تقدير كميات تتراوح بين 0.5-18 و 0.05-5.0 مايكروغرام/ملتر بحد كشف 0.0351 و 0.0241 مايكروغرام/ملتر وحد كمي 0.0177 و 0.0806 مايكروغرام/ملتر للأدوية في أعلاه وعلى التوالي. تميزت الطريقة بالدقة (نسبة الاسترجاعية 100.94 % و 99.62 % على التوالي) والتوافقية (الانحراف القياسي النسبي أفضل من 3.87 لكلا الدوائين). كما أمكن تطبيق الطريقة بنجاح على مستحضريهما الصيدلانيين ومقارنتهما مع الطريقة القياسية للدستور البريطاني، وظهر عدم وجود فروق معنوية مما يدل على ان الطريقة ذات انتقائية جيدة.

كما تناول الفصل الخامس تطوير طريقة غير مباشرة جديدة في تقدير الميزلازين بواسطة مطيافية الامتصاص الذري. تعتمد الطريقة على تكوين معقد ثلاثي بين الدواء وثايسيانات الكوبلت في وسط حامض الهيدروكلوريك الذي تم استخلاصه بواسطة محلول ثنائي اثيل ايثر. تم قياس تركيز المركب الدوائي بشكل غير مباشر عن طريق قياس تركيز الكوبلت بواسطة مطيافية الامتصاص الذري عند الطول الموجي 204.7 نانوميتر. لقد أمكن تقدير كميات ضمن المدى 3-7.5 مايكروغرام/ملتر من الميزلازين. بلغ معدل نسبة الاسترجاع 98.89 % والانحراف القياسي النسبي أفضل من 3.35. كما وجد الحد الكمي وحد الكشف 0.1564 و 0.1342 مايكروغرام/ملتر على التوالي. لقد أمكن تطبيق الطريقة على المستحضرات الصيدلانية للميزلازين (أقراص وكبسول) بنجاح ومقارنتها مع الطريقة المعتمدة في دستور الأدوية البريطاني.

وتضمن الفصل السادس تطبيق طريقة الإضافة القياسية -النقطة المشتركة (HPSAM) في التقدير الطيفي الآني للرانتيدين هيدروكلوريد والميزلازين في الخليط باستخدام الكاشف DDQ إذ أمكن تقدير الرانتيدين هيدروكلوريد باعتباره المادة المحللة والميزلازين بوصفه متداخلاً في خليط ثنائي بنسب وزنية 6:2.1 و 7:2 عند الطولين الموجيين 355 و 400 نانوميتر وبنسبة استرجاع تراوحت بين 94.56% و 103.23% وبانحراف قياسي نسبي أفضل من 3.3. فضلا عن ذلك تم دراسة تأثير المتداخلات على الخليط باستخدام HPSAM كما تم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير الرانتيدين والميزلازين في مستحضراتهما الصيدلانية.

Summary

This thesis consists of six chapters

The **first chapter** includes a survey of analytical methods used for the determination of some catechol amine drugs (adrenaline, methyldopa, and dopamine), tetracycline hydrochloride, terbutaline sulphate, mesalazine and ranitidine hydrochloride.

The **second Chapter** includes the development of indirect spectrophotometric method for the determination of microgram amounts of catecholamine drugs including adrenaline, methyldopa, and dopamine in their pure forms and in pharmaceutical preparations. The method based on the oxidation of the drugs with excess of N-bromosuccinimide and the residual oxidizing agent bleaches the red colored safranin O to colorless species and is measured at 535 nm at room temperature. Linear calibration graphs were obtained in the concentration range 0.5-18, 0.5-9 and 0.1-16 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with molar absorptivity values 2.84×10^4 , 5.32×10^4 and $3.05 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ and average recoveries 100.55%, 98.44% and 102.04% for adrenaline, methyldopa and dopamine respectively, and the relative standard deviation (RSD) $\leq 2.1\%$ for all drugs. No interference was observed from common pharmaceutical excipients. The proposed method was applied successfully for the determination of the drugs in their pharmaceutical formulations.

The **third Chapter** demonstrates the development of a spectrophotometric method was developed and validated for the determination of terbutaline sulphate and tetracycline hydrochloride drugs in pure form and pharmaceutical formulations. The proposed method is based on the formation of binary complexes between these drugs and eosin Y in aqueous acetate buffered medium. Under the optimum conditions, the binary complexes showed absorption maxima at 545 nm. Beer's law was rectilinear over concentration range of 0.5-10 and 5-45 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with molar absorptivity values 9.315×10^4 and $3.191 \times 10^3 \text{ l.mole}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ and average recoveries 101.42% and 100.08% for above drugs respectively, and RSD less than 0.8% and 0.2% for the two drugs respectively. No interference was observed from the excipients that are commonly present in pharmaceutical formulations. The proposed method was successfully applied to the analysis of terbutaline sulphate tablet and tetracycline hydrochloride capsule in their dosage forms.

The **fourth chapter** describes a spectrofluorimetric method for the determination of tetracycline hydrochloride and terbutaline sulphate in different dosage forms. The method is based on the quantitative quenching effect of tetracycline hydrochloride and terbutaline sulphate on the native fluorescence of eosin Y at the pH 6.0 and 3.5 respectively. The quenching of the fluorescence of eosin Y was measured at 545 nm after excitation at 350 nm. The fluorescence-concentration plots are rectilinear over the range 0.5-18

Summary

and 0.05-5.0 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with LOD of 0.0351 and 0.0241 $\mu\text{g ml}^{-1}$ and LOQ of 1.77 and 0.806 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with average recoveries 100.94% and 99.62% for above drugs respectively and $\text{RSD} \leq 3.87\%$ for the two drugs. The proposed method has been successfully applied to the analysis of commercial tablets and capsules containing the drug. Statistical comparison of the results with those of the reference method revealed good agreement and proved that there were no significant differences in the accuracy and precision between the two methods.

The **fifth Chapter** includes development of indirect atomic absorption method for the determination of mesalazine. The method depend on the reaction of mesalazine with cobalt thiocyanate reagent in acidic medium to give ternary complex. The complex is readily extracted with diethyl ether and estimated by indirect atomic absorption method via the determination of the cobalt content in the formed complex at 204.7 nm. It was found that the drug can be determined in the concentration range 3-7.5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ with average recovery 98.89% and $\text{RSD} \leq 3.35\%$. LOQ and LOD were 0.1564 and 0.1342 $\mu\text{g ml}^{-1}$ respectively. The proposed method successfully applied for the determination of drug in pharmaceuticals preparations. The results were obtained in good agreement with those obtained using British pharmacopeia method.

The **sixth chapter** describes application of H-point standard addition method (HPSAM) in simultaneous spectrophotometric analysis of ranitidine hydrochloride (analyte) and mesalazine (interferant) drugs in binary mixture. The method is based on charge transfer complex formation reaction between the above drugs as n-donors and DDQ as π -acceptor. The results showed that simultaneous determinations could be performed with the ratios 2.0:7.0 and 6.0:2.1 measured at pair of wavelengths (355 nm and 400 nm) with recovery % range 94.56%-105 % and precision better than 3.3 %. The method is free of interferences from excipients and applied successfully for determination of the drugs in their dosage form.

University of Mosul
College of Education
for Pure Science



Development of Spectrophotometric Methods and Atomic Absorption In Drug Compounds Analysis Using Different Reactions

Mohammed Yahya dhamra Al-hmeda Al- *Meshaekhy*

Doctorate Thesis
Chemistry/ Analytical Chemistry

Supervised by

Professor
Dr. Theia'a N. Al-Sabha

Professor
Dr. Thabit S. Al-Ghabsha

1439 A.H

2017 A.D.