



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

التقدير الطيفي لبعض المركبات الدوائية المستخدمة في علاج الأمراض القلبية ومتابعة بعض المتغيرات الكيموحيوية

ندى حسين حمد الراشدي

أطروحة دكتوراه في
الكيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور
محمد عبدالهادي جاسم العبيدي

الأستاذ المساعد الدكتور
مروان محمد عبدالله الشاروك

الخلاصة

اشتملت الاطروحة على ستة فصول:

يتضمن الفصل الأول مقدمة عامة عن الموضوعات الآتية:

- الستاتينات
- المركبات الدوائية الاتورفاستاتين كالسيوم والروزفاستاتين كالسيوم والكلوبيدوغريل ثنائي الكبريتات
- ثنائي الكبريتات
- طرائق تقدير المركبات الدوائية المدروسة
- الدهون وأنواعها
- الأحماض الدهنية وأهميتها
- الهدف من البحث
- تناول الفصل الثاني تطوير طريقة طيفية غير مباشرة في تقدير كل من اللأتورفاستاتين كالسيوم والروزفاستاتين كالسيوم والكلوبيدوغريل ثنائي الكبريتات بهيئتهم النقية وفي مستحضراتهم الصيدلانية باستخدام تفاعلات الاكسدة واعتمدت الطريقة على مفاعلة هذه المركبات الدوائية مع زيادة محسوبة من العامل المؤكسد N - بروموسكسينمايد في الوسط الحامضي وحامض الهيدروكلوريك 2 مولاري الذي يعمل على أكسدة المركبات الدوائية بعدها يتم حساب الغير متفاعل من العامل المؤكسد وذلك بتفاعله مع صبغة الكونكو الحمراء مؤديا الى قصر لونها ويقاس المتبقي من الصبغة عند طول موجي 576 نانوميتر أذ وجد أن امتصاص الصبغة يزداد خطيا بزيادة تركيز المركبات الدوائية كانت حدود تطبيق قانون بير ضمن المدى 4 - 35 و 4 - 35 و 4 - 32 مايكروغرام/مللتر وبامتصاص مولاري بلغت 4.9×10^4 و 3.5×10^4 و 1.5×10^4 لتر.مول⁻¹.سم⁻¹ , وبدقة وتوافق جيدين أذ بلغ معدل نسبة الاسترجاعية 99.86 و 99.29 و 99.75 % والانحراف القياسي النسبي اقل من 1.5 % وبلغت دلالة ساندل 0.016 و 0.0137 و 0.1214 مايكروغرام/سم² وبحدود كشف 0.131 و 0.143 و 0.177 مايكروغرام/مللتر وحد تقدير كمي 0.435 و 0.433 و 0.591 مايكروغرام/مللتر على التوالي للمركبات الدوائية . طبقة الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية بشكل أقراص فكانت نتائج الطريقة متفقة مع المحتوى الاصيل ومع نتائج طريقة الاضافة القياسية . وتم تقييم نتائج الطريقة أحصائيا وكانت الطريقة المطورة ذات دقة صلاحية تطبيق تحليلي جيدة , أذ كانت قيم t التجريبية أقل من الجدولية عند مستوى ثقة 95 % .

ويتضمن الفصل الثالث تطوير طريقة فلورومتريية غير مباشرة وحساسة وسهلة وانتقائية لتقدير المركبين الدوائيين الروزفاستاتين كالسيوم والكلوبيدوغريل ثنائي الكبريتات ثنائي الكبريتات بصورتهم النقية وفي مستحضراتهم الصيدلانية بالاعتماد على مفاعلتهم مع صبغة ثنائي مثيل الصفراء كصبغة تفلورية

لتكوين معقداي المزدوج الأيوني غير المتفلور في وسط محلول السترات المنظم pH 3.0 وقياس النقصان في شدة تفلور صبغة ثنائي مثيل الصفراء عند 543 نانوميتر بطول موجة اشارة 273 نانوميتر، كانت الطريقة خطية ضمن مدى التراكيز 0.2-10 مايكروغرام/ملتر لكلا المركبين الدوائيين بحدود كشف 0.0380 و 0.047 مايكروغرام/ملتر وتقدير كمي 0.1249 و 0.106 مايكروغرام/ملتر وبنسب استرجاع 100.69 و 98.17% لكل من الـ روزفاستاتين كالسيوم والكلوبيدوغريل ثنائي الكبريتات على التوالي وبانحراف قياسي نسبي اقل من 3.5% طبقت الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية بشكل أقراص إذ وجد ان نتائج الطريقة المقترحة تتفق مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الصيدلانية ومع طريقة الاضافة القياسية والتي تثبت عدم وجود تداخل من قبل مواد السواغ. وتم تقييم نتائج الطريقة احصائياً وكانت الطريقة المطورة ذات دقة صلاحية تطبيق تحليلي جيدة.

أما الفصل الرابع إشتمل على طريقة فلورومتريه غير مباشرة بسيطة وحساسة لتقدير الـ اتورفاستاتين كالسيوم بصورته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية وذلك بالاعتماد على مبدأ أكسدة المركب الدوائي بكمية محسوبة من محلول العامل المؤكسد N-بروموسكسينمايد في وسط حامض الهيدروكلوريك ومفاعلة المتبقي منه مع الكمية الثابتة من صبغة ثنائي مثيل الصفراء المتفلورة إذ يعمل على أكسدة الصبغة وإخماد تفلورها ثم يقاس شدة التفلور المتبقي من الصبغة عند طول موجة انبعاث 543 نانوميتر بطول موجة اشارة 273 نانوميتر، إذ اعطت نتائج $F\Delta$ علاقة خطية مع زيادة تركيز المركب الدوائي ضمن المدى 1-35 مايكروغرام/ملتر وبمعدل نسبة استرجاع 100.45% وبانحراف قياسي نسبي اقل من 2.5% طبقت الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية بشكل أقراص إذ وجد ان الطريقة مخطا قياسي نسبية على نحو جيد مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الصيدلانية ومع نتائج طريقة الاضافة القياسية للـ اتورفاستاتين وتم تقييم نتائج الطريقة احصائياً وكانت الطريقة المطورة ذات دقة وصلاحية تطبيق تحليلي جيدة.

وتناول الفصل الخامس تطوير طريقة طيفية غير مباشرة بسيطة وحساسة لتقدير المركبين الدوائيين الـ اتورفاستاتين كالسيوم والـ روزفاستاتين كالسيوم بهيئتهم النقية وفي مستحضراتهم الصيدلانية وتعتمد الطريقة على مفاعلة المركبات الدوائية مع محلول برمنكنات البوتاسيوم في الوسط القاعدي هيدروكسيد الصوديوم 1 مولاري عند 25 م° تم قياس الامتصاص للنواتج الملون عند 610 نانوميتر وكانت حدود تطبيق قانون بير 0.25-6.5، 0.5-6.5 مايكروغرام/ملتر في حين وجد ان حدود الكشف والتقدير الكمي كانت 0.157 و 0.524 و 0.102 و 0.343 مايكروغرام/ملتر المركبين الدوائيين على التوالي مما يدل على حساسية الطريقة.

بلغت دقة الطريقة بمعدل نسبة الاسترجاع 103.9 و 98.0% وخطا قياسي نسبي الانحراف القياسي النسبي اقل من 2.0% وطبقت الطريقة بنجاح لتقدير كل من الـ اتورفاستاتين كالسيوم

والروزفاستاتين كالسيوم في المستحضرات الصيدلانية فكانت متفقة مع المحتوى الاصيل وتم تقييم نتائج الطريقة احصائياً وكانت الطريقة المطورة ذات دقة صلاحية تطبيق تحليلي جيدة.

كما تم استخدام الطريقة الحركية لتقدير المركبات الدوائية المدروسة المذكورة اعلاه وذلك بقياس السرعة الابتدائية مع لوغاريتم التركيز يتم حساب تراكيز مجهولة من الاتورفاستاتين كالسيوم والروزفاستاتين كالسيوم وكانت حدود تطبيق قانون بير 1 - 3 مايكروغرام/ملتر على التوالي. وتم تطبيق الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية.

أما الفصل السادس تناول فصل وتشخيص وتقدير النسبة المئوية للاحماض الدهنية بمختلف انواعها المشبعة وغير المشبعة الاحادية والمتعددة ومعرفة تأثير الادوية المتناولة لمرضى القلب والاعوية الدموية وهذه الادوية الاتورفاستاتين كالسيوم والروزفاستاتين كالسيوم والكلوبيدوغريل ثنائي الكبريتات ثنائي الكبريتات حيث تضمنت الدراسة مقارنة النسبة المئوية للاحماض الدهنية اعلاه في المرضى قبل تناول الدواء وبعد تناوله لمعرفة تأثير الدواء المتناول على النسبة المئوية للاحماض الدهنية وأشارت النتائج إلى وجود فروقات معنوية في النسبة المئوية للاحماض الدهنية وحسب نوع الدواء.

Abstract

This thesis included six main chapters:

Chapter one includes a general introduction about

- a. Statins
- b. The pharmaceutical compounds atorvastatin calcium, rosuvastatin calcium, and clopidogrel bisulfate disulfide
- c. Methods for determining the studied pharmaceutical compounds
- d. Fats and their types
- e. Fatty acids and their importance
- f. Aim of research

The second chapter demonstrates the development indirect spectrophotometric method for the determination of atorvastatin calcium, rosuvastatin calcium and clopidogrel bisulfate in bulk and pharmaceutical formulations using oxidation reactions, the proposed method is based on the oxidation of studied drugs in acidic medium (hydrochloric acid 2M) with known excess of N-bromosuccinimide followed by determination of the unreacted oxidant by decolorization of the congo red dye and measure the absorbance of residual dye at 576 nm . The absorbance of congo red increase as the concentration of drug increase, the method obeyed Beers law in the concentrations range of (4-35), (4-35) and (4-32) $\mu\text{g/ml}$ with molar absorbance of (3.49×10^4) and (3.5×10^4) and (1.5×10^4) $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ and recovery average (99.86, 99.29 and 98.75%) with RSD less than 1.5 %, and sandal index of (0.016, 0.0137 and 0.0214) $\mu\text{g/cm}^2$, with detection limits of (0.131, 0.143 and 0.177) $\mu\text{g/ml}$, the quantitative limit was 0.435, 0.433, and 0.591 $\mu\text{g/mL}$, respectively, for pharmaceutical compounds. The suggest method has been applied successfully for the determination of standard addition method. The results of the method were evaluated statistically, and the developed method had good analytical validity, as the experimental t values were less than the tabular values at a confidence level of 95%.

The third chapter involves the development, of an indirect, sensitive simple and selective spectrofluorimetric method for the determination of rosuvastatin calcium and clopidogrel bisulfate in pure and pharmaceutical

formulations, depending on their reactions with dimethyl yellow dye to form ion pair complex between determined drugs and dimethyl yellow dye in buffer solution of pH 3.0 (citrate buffer), which show maximum absorbance at 543nm. with an excitation wave length 275nm. The linear relation between the drug concentration and absorbance range (0.2-10) $\mu\text{g/ml}$ for both medications with limits of detection (0.0380) and (0.047) $\mu\text{g/ml}$ and quantification (0.1249) and (0.106) $\mu\text{g/ml}$ with recovery of 100.69 and 98.17% for each of rosuvastatin calcium and clopidrogol bisulfate, with a relative standard deviation of less than 3.5% the method has been applied successfully for the determination of studied compound in their pharmaceutical dosage tablet the results obtained agreed with the certified values of pharmaceutical preparations and also with standard addition procedure, it was found that the experimental values of t test less than the tabulated value at 95% confidence level, indicating that the method is reliable and has a good validity.

The fourth chapter demonstrates a simple sensitive indirect spectrofluorimetric method for determination of Atorvastatin calcium in its pure and pharmaceutical formulations. The proposed method is based on oxidation of atorvastatin calcium with known excess amount of N-bromosuccinimide solution in acidic medium followed by determination of unreacted oxidant by quenching fluorescence of dimethyl yellow dye at 543nm fluorescence - concentration plots were linear in range of 1-35 $\mu\text{g/ml}$ with recovery of 100.45% and a relative standard deviation of less than 2-5%. The method was successfully applied to pharmaceutical preparations in the form of tablet. It was found that the method was well compatible with the original content for pharmaceutical preparations and with the results of the standard addition method for atorvastatin the results of the method were evaluated statistically. The developed method has a good analytical application. The experimental t test was lower than the tabular values at the 95% confidence level.

The fifth chapter deals with the development of a simple and sensitive indirect spectrophotometric method for the determination of compounds Atorvastatin

calcium and Rosuvastatin calcium in their pure forms and in their formulation pharmaceutical. The method depends on the interaction of pharmaceutical compounds with a solution of potassium permanganate in basic medium 1M Sodium hydroxide at 25°C. The absorbance of the colored product was measured at 610 nm. The application limits of Beer's law were 0.25-6.5, 0.5-6.5 µg/ml. Also, it was found that the limits of detection and quantification were 0.157, 0.524, 0.102 and 0.343 µg/ml for the studied drugs respectively. This indicated the sensitivity of the method. The accuracy of the method was 103.9 and 98.0% recovery rate. It was in agreement with Standard deviation relative, less than 2.0%. the method was successfully applied to estimate all of the atorvastatin calcium in pharmaceutical. It was consistent with the original content and with the results of the standard addition method. The results of the method were evaluated statistically. The developed method has a good analytical application.

Also, the kinetic method was used to estimate the studied drug compounds mentioned above by measuring the initial velocity with the concentration logarithm. Unknown concentration of atorvastatin and rosuvastatin are calculated, and the limits of applying Beer's law were 1-3 µg/ml respectively. The method was applied successfully on pharmaceuticals.

The sixth chapter dwelt on the separation diagnosis and estimation of percentage of the various acids types, saturated, unsaturated mono and poly with the effect of drugs used to treat patients with heart and blood vessels for the above mentioned fatty acids in case before taking the drug and after taking into know the effect of the drug ingested on the percentage of fatty acids the results indicated that there were significant difference in the percentage of fatty acids due to the type of drugs.

The study tackled the fatty acids ratio comparison of heart and blood vessels patients before and after taking the drugs, to know the drugs effect on the fatty acids ratio. The results showed that there were significant results.

**University of Mosul
College of Education
For Pure sciences**



Spectrophotometric Determination of Some Pharmaceutical Compounds Used in The Treatment of Heart Diseases and The Follow-Up of Some Biochemical Changes

Nada Hussien Hamad Al-Rashidee

Ph.D Thesis

Chemistry

Supervised by:

Assist.Prof.

**Dr. Marwan Mohammed
Abdallah Al-Sharok**

Assist. Prof.

**Dr. Mohammed Abdul Hadi
Jassim Al-Obaidi**

2023 A.D.

1444 A.H.