جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

تطوير طرائق طيفية لتقدير عدد من المركبات الدوائية بتطبيق تفاعلي الازوتة والاقتران والاكسدة والاختزال

مسرة نكتل خليل ياسين

رسالة ماجستير
في الكيمياء

بإشراف
المُدرس
الدكتوره. زينة زهير صالح العبدلي

1445هـ 2023م

الخلاصة

تشتمل هذه الرسالة على اربعة أفصل:

تناول **الفصل الاول** مراجعة للطرائق التحليلية المستعملة في تقدير المركبات الدوائية المدروسة والمتمثلة بالاميسولبراید و الاتينولول والايزونايزايد والبايريدوكسين هيدروكلوريد و السيفالكسين احادي الماء والفنيل فرين هيدروكلوريد وذلك باستعمال تقنيات تحليلية متنوعة.

واشتمل **الفصل الثاني** على مبحثين **A و B** تضمنا تطوير طريقتين طيفيتين سريعتين وحساستين لتقدير كميات مايكروغرامية من الاميسولبراید اعتماداً على تطبيق تفاعلات الازوتة والاقتران، اعتمد **المبحث A** على ازوتة المركب الدوائي الاميسولبراید باستعمال نتريت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك ومن ثم اقترانه مع كاشف ايمينوثنائي البنزايل (IDB) في وسط حامضي لتكوين صبغة ازوية بنفسجية اللون مستقرة يقاس اقصى امتصاصها عند الطول الموجي 558 نانوميتر. طاوعت الطريقة قانون بير ضمن مدى التراكيز 0.4–16 مايكروغرام/مللتر بامتصاصية مولارية 1.636×10^{4} لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$. بلغت دقة الطريقة (معدل نسبة استرجاع) 100.42% وتوافق (انحراف قياسي نسبي) اقل من 1.3 %.

وتضمن **المبحث B** ازوتة الاميسولبراید ايضا باستعمال نتريت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك و اقتران الناتج مع كاشف الفيرون (7–ايودو-8–هيدروكسي كوينولين–5-حامض السلفونيك) في وسط كاربونات الصوديوم لإنتاج صبغة حمراء تعطي اقصى امتصاص عند 522 نانوميتر ، إذ أمكن تقدير الاميسولبراید ضمن مدى التراكيز 0.4–12.8 مايكروغرام/مللتر بامتصاصية مولارية 2.13×10^{4} لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ وانحراف قياسي نسبي اقل من 1% ومعدل نسبة استرجاع 100.02% ، طُبقَت الطريقتين بنجاح في تقدير الاميسولبراید في الاقراص الدوائية إذ وجد ان نتائج الطريقتين توافق المحتوى الاصيل للمركب الدوائي في مستحضره الصيدلاني ومع نتائج طريقة الإضافة القياسية.

وتناول **الفصل الثالث** تطوير طريقة طيفية يسيرة وحساسة في التقدير غير المباشر للمركبات الدوائية الاتينولول والايزونايزايد والبايريدوكسين هيدروكلوريد، اعتماداً على مبدأ اكسدة المركبات الدوائية المدروسة في وسط حامض الهيدروكلوريك بزيادة محسوبة من محلول N– بروموسكسينميد ثم مفاعلة المتبقي من العامل المؤكسد مع كمية ثابتة من الصبغة الحمراء المتعادلة وقصر لونها وقياس شدة امتصاص المتبقي من

الصبغة عند 530 نانوميتر، إذ اعطت الامتصاصات زيادة خطية ضمن المدى من التراكيز 0.3–13 و0.2–10 و0.3–17.5 مايكروغرام/مللتر بامتصاصية مولارية 1.98×10^{4} و 1.88×10^{4} و 1.62×10^{4} لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ لكل من الاتينولول والايزونايزايد والبايريدوكسين هيدروكلوريد على التوالي ، كانت الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين إذ تراوح معدل نسب الاسترجاع بين 99.89 % و100.45% وانحراف قياسي نسبي أقل من 1.3%. نجحت الطريقة في تقدير المركبات الدوائية المدروسة في مستحضراتها الصيدلانية وكانت النتائج متوافقة على نحو جيد مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الصيدلانية ومع نتائج طريقة الإضافة القياسية واحصائياً كانت الطريقة المطورة دقيقة وذات صلاحية تطبيق تحليلي جيدة بالمقارنة مع الطرائق القياسية المعتمدة في دستور الادوية البريطاني إذ كانت قيم t و F اقل من القيم الجدولية عند مستوى ثقة 95% .

تضمن **الفصل الرابع** تطوير طريقة طيفية غير مباشرة سريعة وسهلة وحساسة لتقدير السيفالكسين احادي الماء والفنيل فرين هيدروكلوريد عن طريق اكسدتهما بزيادة معلومة من محلول برمنكنات البوتاسيوم في وسط حامض الكبريتيك والمتبقي من العامل المؤكسد يعمل على قصر لون صبغة الاليساين الزرقاء المضافة بكمية ثابتة وقياس امتصاص المتبقي منها عند 595 نانوميتر. بلغت حدود قانون بير 0.5–16 و 0.2–9.0 مايكروغرام/مللتر وبامتصاصية مولارية 1.09×10^{4} و 2.16×10^{4} لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ لكل من السيفالكسين احادي الماء والفنيل فرين هيدروكلوريد على التوالي، تميزت الطريقة بالدقة والتوافق الجيدين إذ تراوح معدل نسبة الاسترجاع بين 99.17 %و 100.33% وانحراف قياسي نسبي اقل من 1.5% للمركبين الدوائيين المدروسين. وكانت الطريقة متفقة مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الصيدلانية وطريقة الإضافة القياسية والتي تثبت عدم وجود تداخل من قبل مواد السواغ.

Abstract

This thesis includes four chapters:

The **first chapter** comprises a review of the analytical methods used for the determination of the studied drug compounds, which are amisulpride, atenolol, isoniazid, pyridoxine hydrochloride, cephalexin monohydrate, and phenylephrine hydrochloride, using various analytical methods.

The **second chapter** consists two sections A and B, which included the development of two rapid and sensitive spectrophotometric methods for determination of microgram amounts of amisulpride based on the application of diazotization coupling reactions. **The section A** depended on the diazotized of the medical compound amisulpride using sodium nitrite and hydrochloric acid, and then coupling it with the iminodibenzyl reagent (IDB) in an acidic medium to form a stable azo-violet dye which show maximum absorbance at the wavelength of 558 nm. The method obeyed Beer's law in the concentration range 0.4-16 µg/mL, with molar absorbitivity 1.636×10^{4} $L.mol^{-1}.cm^{-1}$. The accuracy (average recovery) is 100.42% and precision (RSD) is less than 1.3%.

Section B includes diazotized of amisulpride by using sodium nitrite and hydrochloric acid, and coupling the product with ferron reagent (7-iodo-8-hydroxyquinoline-5-sulfonic acid) in sodium carbonate medium to produce a red dye giving maximum absorption at 522 nm, as it was possible to determination of amisulpride within the range of concentrations 0.4-12.8 µg/ml, with a molar

absorptivity 2.13×10^4 $l.mol^{-1}.cm^{-1}$, a RSD less than 1%, and a recovery rate of 100.02%. The two methods have been successfully applied for the determination of amisulpride in pharmaceutical preperation (tablets). The results obtained are the agreement with certified values of pharmaceutical formulation and also with standard addition method procedure.

The **third chapter** demonstrates the development of easy and sensitive spectrophotometric method for the indirect determination of the drug compounds (atenolol, isoniazid and pyridoxine hydrochloride), depending on the oxidation of the studied drugs by known excess of N-bromosuccinimide in hydrochloric acid medium and the unreacted oxidizing agent bleach the color of the fixed amount of neutral red dye and the absorbance of the residual dye measured at 530 nm. As the dye absorbance gave a linear increase within the range of concentrations 0.3-13, 0.2-10, and 0.3-17.5 µg/ml, with molar absorptivity $l.mol^{-1}.cm^{-1}$ for each of atenolol, isoniazid, and pyridoxine hydrochloride, respectively. The method had good accuracy and precision, as the average recovery ranged between 99.89 and 100.45%, and the RSD was less than 1.3%. The method was successfully applied for the determination of studied drugs in their pharmaceutical preparations. The results obtained are in agreement with the certified values of pharmaceutical formulation and also with standard addition method and British Pharmacopoeia. It was found that the experimental values of t and F-test less than the tabulated values at 95% confidence level, indicating that the method is reliable and has good validity.

The **fourth chapter** included the development of a rapid, simple and sensitive indirect spectrophotometric method for the

determination of cephalexin monohydrate and phenylephrine hydrochloride by oxidizing them with known excess of potassium permanganate in sulfuric acid medium followed by determination on the unreacted oxidant by decolorization of alcian blue dye and measure the absorbance of residual dye at 595 nm. The method followed Beer's Law within the range of concentrations 0.5–16 and 0.2–9.0 μg/ml with molar absorptivity 1.09×10^4 and 2.16×10^4 l. $mol^{-1}.cm^{-1}$ for cephalexin monohydrate and phenylephrine hydrochloride respectively. The average recovery ranged between 99.17% and 100.33% and RSD% less than 1.5% for the two drugs. The method was successfully applied for the determination of studied drug and it was found that the results were in good agreement with the certified values. The standard addition procedure proved that there was no interference by excipients.

University of Mosul
College of Education
For Pure Sciences

Development of spectrophotometric methods for the determination of a number of drug compounds by applying the reactions of diazo-coupling and oxidation and reduction

Massara Naktal Khaleel Yaseen

M.Sc. Thesis

Chemistry

Supervised by
Lecturer
Dr. Zeena Zuhair Salih Al Abdali

2023A.D. **1445 A.H.**