جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل/كلية التربية للبنات
قسم الكيمياء

التقدير الطيفي للميزالازين ، الكارفيديلول والبروبرانولول في مستحضراتها الصيدلانية

احلام احمد شهاب احمد

رسالة ماجستير
علوم في الكيمياء

بإشراف
الاستاذ المساعد الدكتور
داود حبو محمد الحبو

2020م 1442هـ

المستخلص بلغة الرسالة

الخلاصة: تتضمن الرسالة ثلاثة فصول:

الفصل الاول: يحتوي هذا الفصل على مقدمة عامة للمركبات الدوائية التالية: – الميزالازين، الكارافيديلول والبروبرانولول.

– طرائق تقدير الميزالازين– طرائق تقدير الكارافيديلول– طرائق تقدير البروبرانولول

– اهـداف البـحـث

الفصل الثاني: يشتمل هذا الفصل على ثلاثة مباحث لتقدير الميزالازين وقد تضمنت هذه المباحث طرائق تقدير مباشرة وغير مباشرة كما هو مبين ادناه:

المبحث الاول : يتضمن هذا المبحث تقدير الميزلازين بطريقة سهلة ودقيقة ومباشرة من خلال تفاعل بين الميزالازين مع الفينوثيازين وباستخدام داي كرومات البوتاسيوم عاملاً مؤكسداً لتكوين ناتج اخضر اللون ذائباً ومستقراً في محلولهِ المائي، يظهر اقصى شدة امتصاص عند الطول الموجي **610** نانوميتر وبامتصاصية مولارية 2.055×10^4 لتر . مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ وتتبع الطريقة الحالية حدود قانون بير في مدى التراكيز (0.05 – 11) مايكروغرام. مل$^{-1}$ وقيمة دلالة ساندل لحساسية 0.0074515 مايكروغرام. سم$^{-2}$ بلغت قيمة معدل نسبة استرجاع 98.96% وكانت قيمة الانحراف القياسي النسبي < 0.72% أي ذات دقة وتوافق جيدين. وتم تطبيق الطريقة المقترحة وبنجاح لتقدير الميزالازين بهيئته الحرة وفي المستحضرات الداوئية بشكل اقراص، تحاميل والحقنة الشرجية، ووجد انها متفقة مع المحتوى الاصيل للاشكال الصيدلانية، ومع نتائج الأضافة القياسية التي تشير إلى انتقائية الطريقة الحالية، والتطبيق التحليلي الجيد.

المبحث الثاني: يتناول هذا المبحث طريقة انتقائية بسيطة، طيفية ومباشرة لتقدير الميزالازين، إذ تستند طريقة العمل الحالية على الازوتة والاقتران بازوتة الكاشف بارا نايترو أنيلين بنتريت الصوديوم باستعمال حامض الهيدركلوريك وتكوين ملح الدايازونيوم (الملح المقابل) بعدها يقترن ملح الدايازونيوم مع الميزالازين في الوسط القاعدي باستخدام كاربونات الصوديوم وتتكون صبغة ازوية بنية اللون مستقرة في محلولها المائي، التي اعطت أعلى شدة امتصاص عند طول الموجي 450 نانوميتر. وتتبع حدود قانون بير الخطية ضمن التراكيز المايكروغرامية (0.20 – 10) مايكروغرام. مل $^{-1}$. وبامتصاصية مولارية عالية الحساسية بلغت قيمتها 2.55×10^4 لتر . مول$^{-1}$. سم$^{-1}$، وبلغت قيمة دلالة ساندل **0.0059988** مايكروغرام. سم$^{-2}$ ، وبلغت قيمة معدل نسبة الاسترجاع التي لا تقل عن **99.54** % وكانت قيمة الانحراف القياسي النسبي لطريقة لاتتجاوز 0.238 % مما يشير إلى الدقة والتوافقية الجيدتين لطريقة المقترحة. تم تطبيق الطريقة المطورة على المستحضرات الدوائية للميزالازين وبنجاح بشكل(اقراص والتحاميل) إذ وجد ان نتائج الطريقة الحالية متوافقة على نحو جيد مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الدوائية الصيدلانية، ومع نتائج المستحصلة من طريقة الاضافة القياسية.

المبحث الثالث: يتضمن هذا المبحث طريقة بسيطة ودقيقة غير مباشرة لتقدير الطيفي للميزالاين، اذ تشتمل الطريقة المقترحة على أكسدة المركب الدوائي قيد الدراسة بكمية فائضة من العامل المؤكسد مزيج برومات – بروميد البوتاسيوم باستخدام حامض الهيدركلوريك ثم يتفاعل الفائض من مزيج برومات – بروميد البوتاسيوم مع صبغة المثيل البرتقالي (بكمية محددة) وقصر لونها ومتابعة المعقد الملون المتكون من الصبغة المتبقية الذي اعطى اقصى امتصاص له مقابل المحلول الصوري عند طول الموجي 507 نانوميتر، حيث اظهرت زيادة تركيز الدواء علاقة خطية مع الامتصاصية، اما التراكيز المايكروغرامية التي تتبع حدود قانون بير (0.5 – 12.5) مايكروغرام. مل$^{-1}$ وبلغت قيمة الامتصاصيه المولارية 2.03×10^4 لتر . مول$^{-1}$. سم$^{-1}$. ودلالة حساسية ساندل **0.007535** مايكروغرام. سم$^{-2}$. وقيمة الانحراف القياسي النسبي لاتتجاوز 0.690 % وبلغت قيمة معدل نسبة الاسترجاع التي لاتقل عن **99.05** % ، وطبقت طريقة العمل الحالية وبنجاح على الاشكال الدوائية للميزالازين بشكل اقراص وتدل النتائج المستحصلة عليها بان الطريقة المقترحة متوافقة وعلى نحو جيد مع كل من المحتوى الاصيل للاقراص الدوائية ونتائج الاضافة القياسية .

الفصل الثالث: يتضمن هذا الفصل على تطوير طريقة بسيطة وحساسة غير مباشرة لتقدير الطيفي للكارفيديلول والبروبرانولول بشكلهما النقي وفي مستحضراتهما الصيدلانية، إذ اعتمدت طريقة العمل الحالية على تفاعل الأكسدة والاختزال باستخدام فائض (زيادة معلومة) من كبريتات السيريوم الرباعية في وسط حامض الكبريتيك 5 مولاري وتم تقدير (الفائض) من ايون السيريوم الرباعي **Ce(IV)** من خلال تفاعل المتبقي من الايون المذكور انفاً مع صبغة المثيل البرتقالي وتكوين ناتج وردي اللون الذي اعطى اعلى امتصاص عند الطول الموجي 507 نانوميتر. وتتبع الطريقة المقترحة حدود قانون بير في مدى التراكيز المايكروغرامية (0.5 – 24.5) و(0.5 – 24) مايكروغرام. مل$^{-1}$ لكل من الكارفيديلول والبروبرانانول على التوالي. وكانت الطريقة بامتصاصية مولارية بلغت قيمتها 2.882×10^4 و 2.076×10^4 لتر . مول$^{-1}$. سم $^{-1}$ وكانت قيمة معدل نسبة الاسترجاع **99.54** % و**99.42** % وبانحراف قياسي نسبي قيمته اقل من 0.37 % لكل من الكارفيديلول والبروبرانولول على التوالي ممايدل على دقة وتوافقية جيدتين. وتم تطبيق الطريقة الحالية بنجاح على الاشكال الصيدلانية للكارفيديلول والبروبرانولول بشكل اقراص إذ وجد أن نتائج الطريقة المطورة متوافقة مع المحتوى الاصيل وبشكل جيد مع المستحضرات الدوائية ومن دون تداخل ملحوظ لمواد المضافة.

توقيع مسؤول الدراسات العليا

أ.د. محمد اسماعيل المشهداني

Summary

The thesis contains three chapters:

Chapter one: This chapter contains

-General introduction about the pharmaceutical compounds under study. Mesalazine, Caravedilol and Propranolol.

- Various analytical methods for estimating Mesalazine, Carvedilol and Propranolol.-

The aim of the research:

Chapter two: This chapter includes three topics to estimate Mesalazine. These topics involve direct and indirect estimation procedures as shown below.

The first topic: This topic includes developing a direct way to estimate mesalazine in the aqueous solution. The method relies on the oxidative coupling reaction between mesalazine and the phenothiazine reagent in the presence of a potassium dichromate as an oxidizing agent to form a green product stable and soluble in water, the highest intensity of absorption was measured at 610 nm. This method follows the limits of the Beer's law in a concentration range from 0.05 to 11 µg / ml with a molar absorptivity of 2.05×10^{4} l. $mol^{-1}.cm^{-1}$ and Sand ell's sensitivity index 0.0074515 µg /cm^2.

Results obtained indicate that the method is of good accuracy with a recovery rate of 98.96% and good compatibility with a relative standard deviation of less than 0.72 The method was successfully applied to estimate mesalazine in its pure form and in pharmaceutical form in the form of tablets, suppositories, and enema .It has been found to be compatible with the original content of pharmaceutical preparations and with the results of the standard addition indicating selectivity and good analytical application of the developed method.

The second topic: This topic deals with a simple, fast and direct spectroscopy method for estimating mesalazine. The method is based on the reaction of Diazotization and Coupling. Para nitro-aniline was reacted in the acid medium with sodium nitrite to form the corresponding diazonium salt, then the diazonium salt was combined with mesalazine in the base medium to form a stable azo dye in the aqueous solution. The highest absorption at 450 nm gave the wavelength. The limits of the beer law were in the range of concentrations form 0.2 to 10 µg / ml. and with a molar absorption value of 2.55×10^{4} l. mol $^{-1}$. cm^{-1}, and Sand ell's sensitivity index 0.0059988 µg /cm^2. A relative standard deviation whose value does not exceed 0.238% and the recovery value not less than 99.54%, which indicates that the method is of good accuracy and precision. The method has been successfully applied to the pharmaceutical preparations of the pharmaceutical compound under study (Tablets and suppositories). As the results of the method are consistent with the original content of the pharmaceuticals and with the of the standard addition method.

The third topic: a rapid, sensitive and indirect spectral method was developed to estimate the mesalazine in the aqueous solution, as the method relied on the oxidation and reduction reaction of the mesalazine oxidation with an increase (calculated) from the oxidizing agent of bromate - bromide mixture in the medium of hydrochloric acid. The remaining (non-reducing) concentration then reacts. With a constant amount of methyl orange dye leads to color bleaching. The residual dye was followed at 507 nm wavelength. The relationship was linear between residual pigment absorption and increased drug concentration, and the micrographic quantities of mesalazine that followed Beer's law limits were estimated from 0.5 to 12.5 µg /ml with molar absorptivity 2.03×10^{4} l. mol^{-1}. cm^{-1} and Sand ell's sensitivity index (0.0075357) µg / cm^2. A relative standard deviation whose value does not exceed 0.690% and the

recovery value not less than 99.05%. The method was successfully applied to the pharmaceutical preparations as tablets and it was compatible with the original content of the pharmaceuticals and with the results of the standard addition method.

The third chapter: This contains an easy, rapid, and indirect, selective spectroscopic method for estimating Carvedilol and Propranolol in their pure form and in their pharmaceutical preparations, as the method relies on oxidation and reduction with a known increase (excess) of the oxidizing agent cerium sulfate (in medium of sulfuric acid 5 molar) and estimation of the remaining of the oxidizing agent (surplus excess) by its reaction with methyl orange to form a pink color complex, the maximum absorption was given at the wavelength of 507 nm. The relationship was linear with in the ranges of concentration (0.5 - 24.5 and 0.5 - 24.0) µg / ml for carvedilol and propranolol respectively with molar absorptivity of 2.882×10^4 and 2.076×10^4 l. mol^{-1}. cm^{-1} and recovery rate of 99.54% and 99.42% respectively standard deviation value amounted to less than 0.37% for each one of the Carvedilol and Propranolol respectively in such a way that indicates good accuracy and compatibility. The method was successfully applied to the pharmaceutical preparations of the two drugs under study on the form of tablets, The results of the method are compatible with the original content of the pharmaceutical preparations and with the results of the standard addition method, there is no noticeable overlap of the excipient materials, that proves the efficiency of the proposed method.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Mosul
College of Education for Girl
Department of Chemistry

Spectrophotometric determination of mesalazine, carvedilol and propranolol in their pharmaceutical preparations

Ahlam Ahmed Shehab Ahmed

M.Sc. Thesis

Sciences in Chemistry

Supervised By

Assist. Prof. Dr.

Dawood Habboo Mohammed Al habo

2020 A.D. **1442 A.H.**