



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

تطوير طرائق طيفية وكهربائية مختلفة في تقدير بعض المركبات الدوائية في مستحضراتها الصيدلانية

باسمة أحمد عبد الهادي سليم

أطروحة دكتوراه
علوم الكيمياء / الكيمياء التحليلية

إشراف

الأستاذ الدكتور عامر ذنون الطائي

الأستاذ الدكتور سالم علي محمد الطائي

الخلاصة

تتألف الأطروحة من أربعة فصول وهي كالآتي:

الفصل الأول: يُقدم هذا الفصل لمحة عن ثلاثة مجاميع من المركبات الدوائية أُستخدمت في الدراسة الحالية، بدءاً بالمجموعة التي تضم الاندوميثاسين مثلاً على الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية، وشملت المجموعة الثانية أدوية العلاج الكيميائي وكان كلاً من الداونوروبسين هيدروكلوريد والدوكسوروبسين هيدروكلوريد والباكليتاكسيل أمثلة مميزة لهذه المجموعة. أما المجموعة الثالثة، فضمنت السيلنيدين والليركانيدين هيدروكلوريد مثالين مهمين على حاصرات قنوات الكالسيوم، ويغوص هذا الفصل في تحليل هذه المركبات من زوايا كيميائية وفيزيائية وطبية، من خلال تقديم تفاصيل حول إكتشافها وصيغ هذه الادوية التركيبية وأوزانها الجزيئية، إلى جانب خواصها الفيزيائية. كما يتناول التأثيرات الهامة لهذه المركبات في المجال الطبي، فضلاً عن الهدف من البحث.

الفصل الثاني: يشتمل هذا الفصل مراجعة شاملة للطرائق التحليلية المختلفة المستخدمة في تقدير الاندوميثاسين والداونوروبسين والدوكسوروبسين والباكليتاكسيل والسيلنيدين والليركانيدين، سواءاً بهيئاتها النقية أو في مستحضراتها الصيدلانية المختلفة أو في نماذج السوائل البايولوجية، فضلاً عن الأساليب المستخدمة لتحليل هذه المركبات، الامر الذي يُسهم في فهم كيفية قياس كفاءة هذه الأدوية وتأثيراتها في بيانات تطبيقية مختلفة. كما تُسلط هذه المراجعة الضوء على التقنيات المستخدمة من أجل تقييم دقة وموثوقية النتائج التي تم الحصول عليها خلال الدراسات المتلاحقة ضمن الادبيات المنشورة للمركبات الدوائية قيد الدراسة.

الفصل الثالث: ويتضمن خمسة أجزاء وهي:

الجزء الأول: يضم هذا الجزء دراسة تحليلية باستخدام طريقتين طيفيتين غير مباشرتين لتقدير الاندوميثاسين بهيئته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية فضلاً عن تطبيقهما في تحليل عينات من السوائل البايولوجية، من خلال برومة الاندوميثاسين بوساطة عامل البروم (Br_2) الذي تولد أنياً داخل المحلول عبر تفاعل مزيج برومات وبروميد البوتاسيوم في وسط حامضي، تلتها تفاعل الزيادة من عامل البروم مع صبغة الانديكو كارمين في الطريقة A وصبغة المثيل البنفسجي $2B$ في الطريقة B وماتبقى من كلتا الصبغتين يقاس عند الطولين الموجيين 610 و582 نانومتر على التوالي وهو ما يتناسب طردياً مع تركيز الاندوميثاسين في الانموذج، كلتا الطريقتين إلترمتا بخطية تتبع قانون بير ضمن مدى التراكيز $1-22$ و $0.4-18$ مايكروغرام/ملتر، وبقيع إمتصاص مولاري بلغت $10^4 \times 2.51$ و $10^4 \times 3.37$ لتر/مول.سم، وقيمة دلالة ساندل 0.01426 و0.01062 مايكروغرام/سم² على التوالي، وأظهرت الطريقتين نتائجاً جيدةً من حيث التكرارية والدقة عند تطبيقهما على نماذج مختلفة. وتجدر الإشارة إلى أن

إعتماد مزيج برومات- بروميد البوتاسيوم مواداً صديقة للبيئة بديلة عن البروم عزز من خضرة الطريقتين المقترحتين وتوافقهما مع مبادئ الكيمياء الخضراء.

الجزء الثاني: يشمل هذا الجزء على دراسة تحليلية مباشرة باستخدام طريقتين طيفيتين لتقدير الاندوميثاسين في محلوله المائي دون اللجوء إلى عملية الاستخلاص بالمذيب، وأُعمدت كلتا الطريقتين على مفاعلة الاندوميثاسين مع كاشفين عضويين هما الكروم ازورول S بوجود سيتيل بريدنيوم كلوريد (الطريقة A) والمثيل الاحمر بوجود سيتيل ثنائي مثيل كلوريد الامونيوم (الطريقة B) في محلوليهما المائي لتكوين مُعقدي التجمع الايوني ذي اللونين الاحمر - النبيذي والاحمر -الوردي وفي درجة حرارة المختبر، واللذان تم قياسهما عند الطولين الموجيين 513 و 527 نانومتر للطريقتين A و B على التوالي. تتبع كلتا الطريقتين قانون بير ضمن مدى التراكيز 0.4-28 و 0.4-24 مايكروغرام/ملتر، بقيمتي معامل إمتصاص مولاري 2.6369×10^4 و 3.0198×10^4 لتر/مول.سم، ودلالة ساندل 0.01356 و 0.01185 مايكروغرام/سم² للطريقة A و B على التوالي. وبلغت قيم حد الكشف 0.0281 و 0.0327 مايكروغرام/ملتر والتقدير 0.0937 و 0.1091 مايكروغرام/ملتر على التوالي. وطُبقت كلتا الطريقتين لتقدير الاندوميثاسين في مُستحضراته الدوائية (الكبسولات والتحاميل والبخاخ) ومن مناشئ مختلفة وكذلك في السوائل البايولوجية بنتائج متفقة بشكل جيد مع المحتوى الاصيل للمستحضرات الصيدلانية. ومما تجدر الإشارة إليه هو أن كلتا الطريقتين المقترحتين تماشيتا مع مبادئ الكيمياء الخضراء، حيث كانت نتائج التقييم البيئي بملاءمة جيدة، إذ بلغت 0.82 و 0.79 وفق مقياس الخضرة التحليلية (AGREE)، و 90 و 88 حسب درجة المقياس البيئي (AES) ويُعزى هذا التوافق إلى الاستعانة بالمواد الفعالة سطحياً والتي ساهمت كثيراً في زيادة ذوبانية المعقدتين الناتجين لكلتا الطريقتين.

الجزء الثالث: ضم هذا الجزء قسمين هما A و B:

القسم A: أُقترحت طريقة طيفية مباشرة لتقدير الدوكسوروبسين هيدروكلوريد في مُستحضراته الصيدلانية بهيئة حقن وأيضاً في عينات السوائل البايولوجية من خلال تكوينه معقداً مستقراً ذائباً في الماء مع أيون الديسبروسيوم الثلاثي عند الدالة الحامضية 6.4، إذ أظهر المعقد المتكون أقصى قيمة للامتصاص عند الطول الموجي 534 نانومتر. وبامتصاصية مولارية 2.419×10^4 لتر/مول.سم، وخطية جيدة للطريقة المقترحة تتبع قانون بير ضمن نطاق التركيز 0.5-43 مايكروغرام/ملتر مع حساسية للطريقة بلغت 0.02375 مايكروغرام/سم². بلغ مدى قيم الانحراف القياسي النسبي من 0.82% الى 1.07% إعتماًداً على مستوى تركيز الدوكسوروبسين هيدروكلوريد في محلول النموذج. وتم حساب قيمتي حد الكشف وحد التقدير الكمي وكانتا مساوية لـ 0.0112 و 0.0352 مايكروغرام/ ملتر على التوالي. وأُتسمت الطريقة بتوافق جيد مع مبادئ الكيمياء الخضراء من خلال مقياس الخضرة التحليلية (AGREE) ومؤشر (Complex MoGAPI).

القسم B: يتضمن هذا القسم تطوير طريقة طيفية مباشرة لتقدير الباكليتاكسيل في مُستحضراته الصيدلانية (حقن) وأيضاً في السوائل البايولوجية، وذلك من خلال تفاعل تكوين المعقد بين الباكليتاكسيل والاوزميوم رباعي الاوكسيد وبوجود محلول الفوسفات المنظم المحضر عند الدالة الحامضية (pH=6.8) معطياً ناتجاً مُستقراً بلون بني مصفر أعطى أعلى قيمة لامتصاص عند الطول الموجي 482 نانوميتر. وكانت قيمة الامتصاصية المولارية 10×3.01 لتر/مول.سم، مع خطية جيدة للطريقة في مدى التركيز 1-55 مايكروغرام/ملتر، وبلغت قيم حدي الكشف والتقدير 0.0098 و 0.0328 مايكروغرام/ملتر، بينما كان مدى قيم نسبة الاسترجاع 98%-100.2%، وقد إتسمت الطريقة بتوافقها مع مبادئ الكيمياء الخضراء من خلال مقياسي الخضرة (AGREE) و (Complex MoGAPI).

الجزء الرابع: يشمل هذا الجزء تطوير طريقتين طيفيتين لتقدير الليركانيدبين هيدروكلوريد عبر تفاعل الأزوتة والاقتران وتكوين صبغتين آزويتين ناتجتين من تفاعل الليركانيدبين المؤزوت وكاشفي N-NED و RES في الوسطين الحامضي والقاعدي والذين أعطيا أقصى امتصاص عند الطولين الموجيين 550 و 468 نانوميتر للطريقتين A و B على التوالي. وأتبعنا كلتا الطريقتين قانون بير في مدى التراكيز 0.5-30 و 1-50 مايكروغرام/ملتر وبقيمة إمتصاصية مولارية قدرها 10×2.7289 و 10×1.9251 لتر/مول. سم للطريقتين A و B على التوالي. طُبقت كلتا الطريقتين لتقدير الليركانيدبين في أقراصه الصيدلانية وفي السوائل البايولوجية وبنائج مُتقنة بشكل جيد مع المحتوى الحقيقي لليركانيدبين في الأقراص حيث أظهرت النتائج تطابقاً وإنسجاماً جيداً مع المحتوى الحقيقي للمستحضر الصيدلاني، ومع نتائج طريقة الإضافات القياسية. إن كلتا الطريقتين تتوافقان مع مبادئ الكيمياء الخضراء، وهو ما أكدته نتائج مؤشر (Complex MoGAPI) ومقياس الخضرة التحليلية (AGREE)، إذ بلغت 0.81 و 0.8 للطريقة A، و 93 و 91 للطريقة B على التوالي.

الجزء الخامس: تضمن هذا الجزء طريقتان طيفيتان لتقدير السيلينيدين في مُستحضره الصيدلاني إضافة إلى السوائل البايولوجية باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي في الوسط القاعدي بين كلاً من السيلينيدين المُختزل والكاشف 4- أمينو أنتي بايرين بوجود العامل المؤكسد بيرأيودات البوتاسيوم (الطريقة A) والذي أظهر أقصى قيمة لامتصاص عند الطول الموجي 528 نانوميتر. أما في الطريقة B فيعود تكون الناتج باللون الفيروزي والذي أظهر أقصى إمتصاص عند الطول الموجي 721 نانوميتر إلى التفاعل بين السيلينيدين المُختزل والكاشف 4-أمينو ثنائي فنييل أمين بوجود N-كلوروسكسيناميد عاملاً مؤكسداً. كانت حدود قانون بير 1-50 و 1-30 مايكروغرام/ملتر، وقيم الامتصاصية المولارية 10×1.049 و 10×2.118 لتر/مول.سم للطريقتين A و B على التوالي، وأمكن تطبيق كلتا الطريقتين A و B بنجاح في تقدير السيلينيدين في المستحضر الصيدلاني بهيئة أقراص وفي السوائل البايولوجية بدقة وتكرارية ممتازة، أما بالنسبة لقيم RSD ونسبة الاسترجاع، فقد وُجد أنها أفضل من 0.317% و 101.11%.

للطريقتين على التوالي. فضلاً عن أن كلتا الطريقتين لاحتاجان إلى أي تنظيم في درجات الحرارة أو معالجات مُسبقة كالاستخلاص بالمذيب، وهذا ما يؤكد إمتثالهما التام لمبادئ الكيمياء الخضراء.

الفصل الرابع: يتضمن هذا الفصل استخدام تقنيات التحليل الكهربائي لتقدير أدوية الداونوروبسين والدوكسوروبسين والباكليتاكسيل في مستحضراتهم الصيدلانية وكذلك في السوائل البايولوجية وكالاتي:

الجزء الأول: تُبرز في هذا الجزء أهمية تقنية الفولتامترية النبضي التفاضلي كتقنية تحليل كهربائي في تقييم الخصائص الكهروكيميائية للداونوروبسين، حيث أظهرت النتائج تحقيق أقصى تيار قياسي، مما يعكس دقة وكفاءة الطريقة في تحسين شكل الإشارة الكهروكيميائية من خلال إجراء تحويل على القطب العامل المستخدم ضمن هذا الجزء في تقدير الداونوروبسين، والذي بلغت قيمة الجهد له -0.638 فولت، وكانت قيم حد الكشف 10^{-11} مولاري وحد التقدير $10^{-10} \times 2.62$ مولاري، مما يؤكد موثوقية ودقة الطريقة. أثبتت الدراسة قابلية تطبيق التقنية في تحليل المستحضرات الصيدلانية للداونوروبسين ضمن مدى تركيز يتراوح من $10^{-7} \times 4.31$ إلى $10^{-5} \times 1.13$ مولاري. كما تتميز الطريقة بكفاءتها البيئية، إذ تتوافق مع مبادئ الكيمياء الخضراء من خلال إستهلاك منخفض للطاقة، وإنبعاث نفايات ضئيل، وعدم الحاجة إلى مذيبات عضوية سامة، ما يجعلها خياراً تحليلياً فعالاً وصديقاً للبيئة في آن واحد.

الجزء الثاني: أُستخدمت تقنية الفولتامترية النبضي التفاضلي (DPV) لتقدير الدوكسوروبسين باستخدام مجموعة من الطرائق المتقدمة، بدءاً بالتقدير المباشر له، إذ أظهرت الطريقة حساسية وإنتقائية عاليتين للكشف عن إشارة الأكسدة المميزة له. ثم طُوّرت طريقة غير مباشرة اعتمدت على تفاعله مع السماريوم (SmIII) لتكوين معقد كهروكيميائي مستقر يُعزز الإشارة ويزيد من دقة القياسات. ولتحسين أداء قطب الذهب المستخدم في القياس بتعديله كهروكيميائياً بطبقة من البولي يوراسيل، الأمر الذي أتاح بيئة إنتقائية لزيادة كفاءة الاستجابة. وأخيراً دُمجت مواد نانوية مثل كارباميد التكتستن (TC) مع البوليمر لتعزيز ورفع حساسية التحليل إلى المدى من $10^{-10} \times 2$ إلى $10^{-7} \times 8.12$ مولاري. أظهرت التقنية فعالية وقدرة متميزة في تقدير الدوكسوروبسين منفرداً وبوجود مركبات دوائية أخرى مثل الباكلتاكسيل. وأظهرت هذه التقنية أيضاً فاعلية ملحوظة في تقدير الباكلتاكسيل منفرداً أو ضمن خلطات دوائية. وقد تم التقدير المباشر له على ضوء مراقبة إشارة الأكسدة النوعية له وغير المباشر اعتماداً على ترابطه مع الاوزميوم (OsVIII). كما تم تطوير حساسات متقدمة تعتمد على تعديل سطح قطب الذهب باستخدام بوليمرات موصلة ناتجة من البلمرة الكهروكيميائية لمشتق الحامض الاميني التايروسين، ومن ثم توظيف المواد النانوية مثل (TC)، لتعزيز مساحة السطح الفعالة وتحسين التوصيل الإلكتروني، مما إنعكس إيجاباً على زيادة شدة التيار التحليلي وخفض حدود الكشف. وقد أثبتت كفاءة هذه التقنية في تحليل الباكلتاكسيل ضمن المدى $10^{-9} \times 1.33$ إلى $10^{-6} \times 5.42$ مولاري في مستحضراته الصيدلانية وداخل المخاليط مع أدوية أخرى مثل الدوكسوروبسين، مشيرةً إلى ملائمتها للاستخدامات السريرية والصيدلانية الدقيقة.

Summery

This thesis consists of four chapters as follows:

Chapter one:

This chapter provides an overview of three groups of pharmaceutical compounds investigated in the present study. It begins with the group of indomethacin as an example of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The second group encompasses chemotherapeutic drugs, with daunorubicin, doxorubicin, and paclitaxel as prominent examples. The third group includes cilnidipine and lercanidipine as notable examples of calcium channel blockers. This chapter delves into the chemical, physical, and medical aspects of these compounds, presenting details on their discovery, molecular formulas, molecular weights, and physical properties, as well as highlighting their significant medical effects and the main research objective.

Chapter two:

It involves a comprehensive review of the various analytical methods used for estimating indomethacin, daunorubicin hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, cilnidipine, and lercanidipine hydrochloride in their pure forms, pharmaceutical formulations, and biological fluids. It also reviews the techniques employed to assess the accuracy and reliability of results reported in the literatures for these drugs, contributing to a better understanding of how to evaluate their efficiency and effects in different practical environments.

Chapter three: It includes five parts:

Part one:

This part includes development of two sensitive indirect spectrophotometric methods for estimating indomethacin as pure form, in the pharmaceutical preparations (capsules, suppositories and spray) and biological fluids. The two methods were based on the reaction of indomethacin with bromine, which was generated in situ using an excess of the friendly environmental materials bromate-bromide mixture in an acidic medium. The residual amount of bromine was then estimated by reaction with indigo carmine (method A) or methyl violet 2B (method B) dyes, and the absorbance of the remaining two dyes was then measured at wavelengths of 610 and 582 nm, respectively. Both methods A and B follow Beer's law within the concentration ranges 1-22 and 0.4-18 $\mu\text{g/ml}$ with an excellent molar absorptivity value 2.51×10^4 and 3.37×10^4 l/mol.cm , correspondingly and Sandell's sensitivity values of 0.01426 and 0.01062 $\mu\text{g/cm}^2$, respectively. The accuracy values were calculated

and found to be in the ranges 99.9% to 100.18%, and 99.97% to 100.12%, while (RSD%) are better than 0.196 and 0.129 for methods A and B, respectively. Both methods showed good precision and accuracy and adhered to green chemistry principles by replacing elemental bromine with environmentally friendly reagents.

Part two:

In this part two simple and inexpensive spectrophotometric methods were proposed for the determination of indomethacin in an aqueous medium. The two suggested approaches were based on the formation of a wine-red ion-pair complex between indomethacin and chrome azurol S in presence of cetylpyridinium chloride at pH 4.8 which shows maximum absorption at 513 nm (method A) and a pinkish-red complex with methyl red in presence of cetyltrimethylammonium bromide at pH 4.3 that exhibits maximum absorption at 527 nm (method B). Both methods followed Beer's law over the concentration ranges of 0.4–28 and 0.4–24 µg/ml, with molar absorptivities of 2.6369×10^4 and 3.0198×10^4 l/mol.cm, and Sandell's sensitivities of 0.01356 and 0.01185 µg/cm², respectively. The precision (RSD%) value is better than $\leq 0.715\%$ for both methods depending on the concentration level. Both recommended methods A and B have low detection limit (LOD) values of 0.0281 and 0.0327 µg/ml, and limit of quantification (LOQ) were 0.0937 and 0.1091 µg/ml respectively. The methods were successfully applied to pharmaceutical preparations and biological fluids, showing no interference and good agreement with standard addition results and green chemistry metrics. The environmental assessment results were in good agreement, with averages of 0.82 and 0.79 on the AGREE Scale, and 90 and 88 on the AES Scale. This agreement is attributed to the use of surfactants.

Part three

Section A: In this section a new, simple, rapid and sensitive spectrophotometric method was adopted to determine doxorubicin hydrochloride in aqueous medium. The method is based on the ability of doxorubicin hydrochloride to react with trivalent dysprosium ion to form a water-soluble complex at pH 6.4. The complex showed maximum absorption at 534 nm. The linearity of calibration curve was obeyed to Beer's law in the concentration range 0.5–43 µg/ml with a molar absorptivity of 2.419×10^4 l/mol.cm. and Sandell's sensitivity of 0.02375 µg/cm². The values of the relative standard deviation are evaluated and found to be in the range 0.82%–1.07% depending on the concentration level of doxorubicin hydrochloride in the sample and the consequence of LOD and LOQ were 0.0112

and 0.0352 µg/ml, correspondingly. The two methods have good agreement with green chemistry metrics (AGREE) and (Complex MoGAPI).

Section B: A direct spectrophotometric method for determining paclitaxel in its injections and biological fluids was developed. The method was based on the reaction of paclitaxel with osmium tetroxide at pH 6.8 using phosphate buffer solution to produce a yellowish-brown complex. The resulting complex is soluble in water and displayed maximum absorption peak at 482 nm. the linearity of the calibration curve follows Beer's law within the concentration range 1–55 µg/ml with a molar absorptivity value of 3.01×10^4 l/mol.cm. The LOD and LOQ values were found to be 0.0098 and 0.0328 µg/mL, respectively. The recovery values were planned and found to be in the range 98.7% to 100.2%. The two methods exhibit strong concordance with green chemistry metrics (AGREE) and (Complex MoGAPI).

Part four

It involves development of two spectrophotometric procedures characterized by high sensitivity and simplicity for determining lercanidipine hydrochloride in aqueous medium. The work was based on the reaction of reduced lercanidipine hydrochloride with an equimolar of NaNO₂ to produce the corresponding diazonium ion which was coupled with N-NED reagent in an acidic solution (method A) and with RES reagent in a basic medium to give a water-soluble and stable azo-dyes showed maximum absorption at 550 nm and 468 nm against their blank solutions, respectively. The two methods A and B adhere to Beer's law within concentration ranges of 0.5-30 and 1-50 µg/ml, with molar absorptivity values of 2.7289×10^4 l/mol.cm. and 1.9251×10^4 l/mol.cm., respectively. The nature of the azo dyes was also estimated and found to be 1:1 diazotized reduced LerH: N-NED and LerH: RES for both methods. The proposed method was successfully applied for analysis of lercanidipine hydrochloride in tablets, serum and urine. Both methods showed high sensitivity and compliance with green chemistry principles, as confirmed and highlighted by the results of the AGREE and Complex MoGAPI metrics, which reached 0.81 and 0.8 for method A, and 0.93 and 0.91 for method B, respectively.

Part five

Two sensitive spectrophotometric methods have been described for assaying cilnidipine in its tablets through oxidative coupling reaction of reduced cilnidipine with 4-aminoantipyrine reagent in presence of KIO₄ as oxidizing agent (method A) and 4-amino diphenylamine in presence of N-chlorosuccinimide (method B) in an alkaline mediums to form a water-soluble pink and turquoise coloured

products, that show maximum absorption peaks at 528 nm and 721 nm versus their blank solutions for methods A and B, respectively. The resulting products were found to be stable for more than 1 hr. The linearity of the two calibration curves has been followed Beer's law in the range of concentrations 1-50 and 1-30 $\mu\text{g/ml}$ with molar absorptivity values of $1.049 \times 10^4 \text{ l/mol.cm}$ and $2.118 \times 10^4 \text{ l/mol.cm}$ and Sandell's index of $0.04695 \mu\text{g/cm}^2$ and $0.02325 \mu\text{g/cm}^2$, respectively. As for RSD and recovery percentage values, were calculated and found to be better than 0.317% and 101.11%, correspondingly, for both methods. Furthermore, these procedures do not necessitate heat regulation or pre-treatments like solvent extraction, so reinforcing the fundamental principles of green chemistry.

Chapter four:

This chapter addresses the use of electroanalytical techniques to determine daunorubicin, doxorubicin, and paclitaxel in their pharmaceutical formulations and biological fluids:

Part one

Highlights the use of differential pulse voltammetry (DPV) to evaluate the electrochemical properties of daunorubicin, achieving maximum peak current at -0.638 V. The detection and quantification limits were $7.8 \times 10^{-11} \text{ M}$ and $2.62 \times 10^{-10} \text{ M}$, respectively, with linearity over 4.31×10^{-7} to $1.13 \times 10^{-5} \text{ M}$, demonstrating reliability, accuracy, and environmental compatibility.

Part Two:

Differential Pulse Voltammetry (DPV) was utilized for the quantification of doxorubicin using a series of sophisticated methodologies, commencing with its direct measurement. This approach shown significant sensitivity and selectivity in identifying its distinctive oxidation signal. An indirect technique was then devised, leveraging its interaction with samarium (Sm^{3+}) to create a stable electrochemical complex that amplified the signal and enhanced measurement precision. The efficacy of the gold electrode utilized in the tests was enhanced through electrochemical modification with a polyuracil layer, which created a selective environment to augment response efficiency. Ultimately, nanoparticles like tungsten carbide (TC) were integrated with the polymer to augment and improve analytical sensitivity within the range of 2×10^{-10} to $8.12 \times 10^{-7} \text{ M}$. The approach demonstrated exceptional efficiency and proficiency in quantifying doxorubicin both independently and alongside other medicinal agents, including paclitaxel.

This approach demonstrated significant efficacy in identifying paclitaxel, whether in isolation or inside pharmaceutical mixes. The direct quantification was accomplished by observing its particular oxidation signal, whereas the indirect method depended on its coordination with osmium (Os^{8+}). Advanced sensors were developed by altering the surface of the gold electrode with conductive polymers synthesized via the electrochemical polymerization of a tyrosine derivative, subsequently incorporating nanomaterials like TC to augment the effective surface area and enhance electronic conductivity. This favorably influenced the enhancement of analytical current intensity and the reduction of detection limits. This technique's efficacy was evidenced in the analysis of paclitaxel within the concentration range of 1.33×10^{-9} to 5.42×10^{-6} M, applicable to both pharmaceutical formulations and combinations with other medications like doxorubicin, underscoring its appropriateness for accurate pharmaceutical and clinical applications.

**The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research**

University of Mosul / College of Science

Department of Chemistry



**Development of different spectrophotometric and
electrometric methods for the determination of some
Drug compounds in their pharmaceutical
formulations**

Basima Ahmed Abed Al-Hadi Saleem

Ph.D Thesis

Chemistry / Analytical Chemistry

Supervised by

**Prof. Dr.
Salim Ali Mohammed Al-Taei**

**Prof. Dr.
Amer Thanoon Al-Taei**