جامعة الموصل
كلية التربية

استخدام تفاعلات الأكسدة والاقتران التأكسدي في التقدير الطيفي لحامض الميفيناميك

وتطبيقاته في مستحضرات صيدلانية

ندى حسين حمد الراشدي

رسالة ماجستير

الكيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور مروان محمد عبد الله الشاروك

1432 هـ 2011 م

الخلاصة:

تشتمل هذه الرسالة على خمسة فصول:

يتضمن **الفصل الأول** مقدمة عامة عن الموضوعات الآتية:

- حامض الميفيناميك.
- طرائق تقدير حامض الميفيناميك.
- الهدف من البحث.

تناول **الفصل الثاني** تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير حامض الميفيناميك بهيئته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية. واعتمدت الطريقة على تفاعل الاقتران التأكسدي العضوي لحامض الميفيناميك مع كاشف الدايبيرون بوجود ميتابيريودات الصوديوم في المحلول المائي لتكوين ناتج ازرق مستقر وذائب في الماء يُقاس امتصاصه عند 580 نانوميتر. وكانت حدود تطبيق قانون بير 0.5 –11 مايكروغرام/ مللتر وبدقة وتوافق جيدين إذ بلغ معدل الاسترجاعية 101.09% والانحراف القياسي النسبي أقل من 1.0%. بلغت الامتصاصية المولارية 26953 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.0089 مايكروغرام/سم^{2} وبحد كشف 0.047 مايكروغرام/ مللتر وتقدير كمي 0.158 مايكروغرام/ مللتر. وطُبِقت الطريقة بنجاح على تقدير حامض الميفيناميك في المستحضرات الصيدلانية (كبسول ومعلق)، إذ كانت النتائج متفقة مع المحتوى الاصيل ومع نتائج الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الأدوية البريطاني. فضلاً عن ذلك فحصت دقة الطريقة وصلاحيتها من خلال اختباري F و t عند مستوى ثقة 95% وقد وُجِد أن قيم F و t العملية أقل من القيم الجدولية مما يدل احصائياً على أن الطريقة المقترحة ذات صلاحية تطبيق تحليلي جيدة.

يتضمن **الفصل الثالث** تطوير طريقة طيفية غير مباشرة في تقدير حامض الميفيناميك بهيئته النقية ومستحضراته الصيدلانية باستخدام تفاعلات الاكسدة واعتمدت الطريقة على مفاعلة حامض الميفيناميك مع زيادة محسوبة من كبريتات السيريوم الرباعية في الوسط الحامضي (حامض الكبريتيك 5 مولاري) وتعيين الفائض من كبريتات السيريوم الرباعية بقياس امتصاص اللون المتكون بين المتبقي من كبريتات السيريوم الرباعية وصبغة الأنديكوكارمين أو المثيل

البرتقالي عند الطول الموجي 610 و 520 نانوميتر على التوالي. كانت حدود تطبيق قانون بير ضمن المدى 0.5– 10 مايكروغرام/ مللتر باستخدام الانديكوكارمين وبدقة وتوافق جيدين إذ بلغ معدل الاسترجاعية 101.98% والانحراف القياسي النسبي أقل من 1% وبلغت الامتصاصية المولارية 42082 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.0057 مايكروغرام/ سم^{2} وبحد كشف وتقدير كمي قيمته 0.026 و 0.087 مايكروغرام/ مللتر على التوالي. أما عند استخدام المثيل البرتقالي كانت حدود تطبيق قانون بير ضمن المدى 0.5–8 مايكروغرام/ مللتر وبحساسية عالية ودقة وتوافق جيدين إذ بلغ معدل الاسترجاعية 102.54% وكان الانحراف القياسي النسبي أقل من 1.5 %. وبلغت الامتصاصية المولارية 61048 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$. ودلالة ساندل 0.0039 مايكروغرام/سم^{2}. وبحد كشف وتقدير كمي 0.015 و 0.049 مايكروغرام/ مللتر على التوالي. طُبقت الطريقة بنجاح لتقدير حامض الميفيناميك في مستحضراته الصيدلانية (كبسول ومعلق)، فكانت الطريقة متفقة مع المحتوى الأصيل ومع نتائج الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الأدوية البريطاني.

أما **الفصل الرابع** إشتمل على التقدير الطيفي غير المباشر لكميات مايكروغرامية (0.5– 10 مايكروغرام/ مللتر) من حامض الميفيناميك وذلك بمفاعلة ثنائي كرومات البوتاسيوم في وسط حامضي (حامض الكبريتيك 2 مولاري) مع حامض الميفيناميك وتعيين الفائض من ثنائي كرومات البوتاسيوم بقياس طيف امتصاص المعقد الاحمر– البنفسجي المتكون بين الكروم السداسي والكاشف العضوي 5,1 – ثنائي فنيل كاربازيد عند 540 نانوميتر بامتصاصية مولارية 28376 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$ ودلالة ساندل 0.0085 مايكروغرام/ سم^{2} وبحد كشف وتقدير كمي 0.067 و 0.216 مايكروغرام/ مللتر على التوالي. وبلغت دقة الطريقة (معدل نسبة الاسترجاع) 100.39% وتوافق (الانحراف القياسي النسبي) أقل من 2.5% وطُبِقت الطريقة بنجاح لتقدير حامض الميفيناميك بهيئته النقية وفي مستحضراته الصيدلانية (كبسول ومعلق)، فكانت الطريقة متفقة مع المحتوى الاصيل ومع نتائج الطريقة القياسية المعتمدة في دستور الادوية البريطاني.

تناول **الفصل الخامس** تطوير طريقة طيفية غير مباشرة بسيطة وحساسة لتقدير حامض الميفيناميك بهيئته النقية ومستحضراته الصيدلانية. وتقوم الطريقة على مفاعلة المركب الدوائي

مع محلول برمنكنات البوتاسيوم في وسط قاعدي (هيدروكسيد الصوديوم 1 مولاري) عند 25مْ ثم قياس الامتصاص للناتج الملون عند 610 نانوميتر وكانت حدود تطبيق قانون بير بين 0.5 – 10 مايكروغرام/ مللتر بامتصاصية مولارية 42130 لتر. مول$^{-1}$. سم$^{-1}$. ودلالة ساندل 0.0057 مايكروغرام/ سم^{2} في حين وجد أن حدود الكشف والتقدير الكمي 0.226 و 0.755 مايكروغرام/ مللتر على التوالي مما يدل على حساسية الطريقة.

بلغت دقة الطريقة في معدل نسبة الاسترجاع 99.63 % وتوافق (الانحراف القياسي النسبي) أقل من 2% وطُبِقت الطريقة بنجاح لتقدير حامض الميفيناميك في المستحضرات الصيدلانية فكانت الطريقة متفقة مع المحتوى الاصيل ومع نتائج الطريقة القياسية في دستور الادوية البريطاني.

كما تم استخدام الطريقة الحركية لتقدير حامض الميفيناميك وذلك بقياس السرعة الابتدائية لتراكيز مختلفة من حامض الميفيناميك عند درجة حرارة ثابتة ومن رسم لوغارتم السرعة الابتدائية مع لوغارتم التركيز يتم حساب تراكيز مجهولة من حامض الميفيناميك وكانت حدود تطبيق قانون بير 2– 10 مايكروغرام/ مللتر. وتم تطبيق الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية.

SUMMARY

This thesis consists of five chapters:

The first chapter demonstrates informations about mefenamic acid and its importance, and a review of the analytical methods used for the determination of mefenamic acid.

The second chapter comprises the development of a sensitive spectrophotometric method for the determination of mefenamic acid which is based on oxidative coupling with dipyrone in the presence of sodium metaperiodate in aquous medium to form a color product which has amaximum absorption at 580 nm. Beer's law is obeyed over the concentration range of 0.5- 11 µg/ml. The molar absorpitivity is 26953 $l.mol^{-1}.cm^{-1}$ with LOD 0.047 µg/ml. and LOQ 0.158 µg/ml. The accuracy (average of recovery) is 101.09% and precision (RSD) is less than 1.0%. The method has been applied successfully for the assay of mefenamic acid in pharmaceutical preparations and the results agree favorably with British pharmacopoeia method.

The third chapter has devoted an indirect spectrophotomitric determination method for mefenamic acid. The method is based on oxidation of mefenamic acid by using cerium (IV) sulphate in acidic medium (5M H_2SO_4) and the assay of the excess of ceric by its reaction with indigo carmine or methyl orange at 610 & 520 nm respectivety, Beer's law is obeyed over the concentration range 0.5- 10 µg/ml. by using indigo carmine reagent. The molar absorptivity is 42082 $l.mol^{-1}.cm^{-1}$ with accuracy (average of recovery) 101.98% and precision (RSD) was better than 1%. The limit of detection was 0.026 µg/ml. and the quantitive of detection limit was 0.087 µg/ml. Beer's law is obeyed over the concentration range 0.5- 8 µg/ml, while by using methyl Orange. The molar absorbtivity 61048 $l.\ mol^{-1}.\ cm^{-1}$, with LOD 0.015 µg/ml. and LOQ

0.049 µg/ml. The accuracy (average of recovery) is 102.54% and precision (RSD) is less than 1.5%. The method has been applied successfully to the assay of mefenamic acid in pharmaceutical preparations and the results agree favorably with British pharmacopoeia method.

The fourth chapter encompasses the development of indirect spectrophotometric method for the determination of mefenamic acid depent on oxidation of mefenamic acid by excess of potassium dichromate in acidic medium (2M H_2SO_4), The excess of dichromate is determined spectrophotomitrically by reaction with 1,5-diphenyl carbazide and the colored complex measured at 540 nm. Beer's law is obeyed in the concentration 0.5- 10 µg/ml., The molar absorptivity is 28376
$1.mol^{-1}.cm^{-1}$, with good accuracy (average recovery) of 100.39% and precision (RSD) is less than 2.5% with LOD 0.067 µg/ml. and LOQ 0.216 µg/ml. The method is successfully employed for the determinations and the results agree favorably with British pharmacopoeia method.

The fifth chapter included an introduction about potassium permanganate reagent and its use in the assay of the drug compounds, and also demonstrate an indirect method for determination of mefenamic acid which depend on its reaction with potassium permanganate in alkaline medium (1M sodium hydroxide). To from agreen coloured product which is measured at 610 nm. Beer's law is obeyed 0.5- 10 µg/ml. The molar absorptivity is 42130 l. $mol^{-1}.cm^{-1}$. with LOD 0.226 µg/ml. and LOQ 0.755 µg/ml. The accuracy (average recovery) is 99.63% and precision (RSD) is less than 2%.

The intial- rate procedure. Which was based on kinetic investigation of oxidative reaction. successfully employed for the determination of mefenamic acid in pure pharmaceutical preparations and their results agree favourably with British pharmacopoeia method and also with the certified value.

University of Mosul
College of Education

The Use of Oxidation and Oxidative Coupling Reactions for the Spectrophotometric Determination of Mefenamic Acid in Pharmaceutical Formulations

Nada Hussian Hamad Al- Rashidee

M.Sc. Thesis
Chemistry

Supervised by
Ass. Prof.
Dr. Marwan Mohamad Al- Sharook

2011 A.D. 1432A.H.