



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

التقدير الطيفي للكايتوبريل - تطبيقات على الأقراص الدوائية

سارة أحمد هزاع إسماعيل

رسالة ماجستير
في
الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور سعد حساني سلطان جرجيس علاوي

الخلاصة

تشتمل الرسالة على أربعة فصول:

الفصل الأول: مقدمة عامة

يضمُّ الفصل الأول على مقدمة عامة عن المركب الدوائي الكابتوبريل؛ إذ أُدرجت معلومات تفصيلية عن الكابتوبريل تتضمن خواصه الفيزيائية مثل الهيئة العامة واللون والذوبانية في المذيبات المختلفة، وكذلك خصائصه العلاجية والحالات التي يساعد هذا الدواء في شفاؤها، وآلية عمل الدواء داخل جسم الإنسان، والاسم النظامي للمركب والتركيب الكيميائي له، وأخيراً الأسماء التجارية لبعض المستحضرات التي تحوي على هذا المركب.

ويضمُّ الفصل الأول أيضاً على مقدمات عامة حول الكواشف التي استُخدمت في الطرائق الطيفية فضلاً عن استخداماتها التحليلية.

الفصل الثاني: استعراض المراجع

اشتمل الفصل الثاني على جداول ضمّت أحدث الطرائق الطيفية والكهربائية والكروماتوغرافية التي طُوّرت من باحثين سابقين لتقدير الكابتوبريل في حالته النقية وكذلك في مستحضراته الصيدلانية فضلاً عن السوائل الحيوية وفي نماذج أخرى مختلفة، وأخيراً تضمن الفصل الثاني على الهدف من هذه الدراسة.

الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل:

اشتمل الفصل الثالث على وصف للأجهزة والمواد والكواشف الكيميائية المستخدمة في هذه الرسالة، فضلاً عن وصف عمليات تحضير المحاليل المستعملة في الطرائق المقترحة للتقدير وكذلك تحضير محاليل المستحضرات الدوائية.

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة:

تضمّن الفصل الرابع النتائج التي حصلنا عليها عن طريق تطبيق الطرائق الطيفية المقترحة في تقدير الكابتوبريل وكذلك مناقشة هذه النتائج وكما يأتي:

الجزء الأول: التقدير الطيفي غير المباشر للكابتوبريل باستخدام صبغة الأنيلين الزرقاء والعامل المؤكسد هيبوكلوريت الكالسيوم

في هذا الجزء من الرسالة، طُوِّرت طريقة طيفية سريعة وبسيطة ودقيقة وحساسة لتقدير الكابتوبريل (CAP) في المستحضرات الصيدلانية؛ إذ تتضمن هذه الطريقة أكسدة الكابتوبريل باستخدام كمية زائدة معلومة من هيبوكلوريت الكالسيوم (CHC) في وسط حامضي، وبعد اكتمال عملية الأكسدة، تُقَدَّر الكمية المتبقية من CHC عن طريق تفاعلها مع كمية ثابتة من صبغة الأنيلين الزرقاء (ANB) وقصر لونها، ثم يُقاس امتصاص الصبغة المتبقية عند طول موجي 600 نانومتر، التي تتناسب طردياً مع كمية الكابتوبريل الموجودة في العينة، وقد رُسم منحنى معايرة للطريقة المقترحة ووُجد أنَّ العلاقة الخطية في مدى التراكيز 1 - 15 مايكروغرام/مللتر، وبمعامل تقدير يساوي $R^2=0.9991$ ، وبلغت قيمة معامل الامتصاص المولاري 1.288×10^4 لتر/مول.سم، وبلغ دلالة ساندل للحساسية 0.01686 مايكروغرام/سم²، بينما بلغت قيم حد الكشف LOD وحد التقدير LOQ 0.094 و0.313 مايكروغرام/مللتر على التوالي، وقد طُبِّقت الطريقة المقترحة بنجاح لتقدير CAP في المستحضرات الصيدلانية (الأقراص)، واختُبرت صحة الطريقة المقترحة بحساب قيم الاسترجاع بتطبيق طريقة الإضافة القياسية.

الجزء الثاني: التقدير الطيفي غير المباشر للكابتوبريل بطريقة الأكسدة والاختزال مع الحديد الثلاثي وباستخدام الكاشف باثوفينانثرولين

يتضمَّن هذا الجزء تطوير طريقة طيفية جديدة وسريعة لتقدير الكابتوبريل (CAP) في صورته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية، عن طريق أكسدة CAP بكمية زائدة من نترات الحديدك (FRN) وتكوين أيونات الحديدوز التي تكون معقداً أحمر اللون مع كاشف باثوفينانثرولين (BATH)؛ إذ يُظهر هذا المعقد أقصى امتصاص عند الطول الموجي 534 نانومتر، ويتناسب تركيزه بشكل غير مباشر مع تركيز الكابتوبريل الموجود في العينة، وقد حصلنا على منحنى معايرة خطي في مدى التراكيز 0.5 - 10 مايكروغرام/مللتر من الكابتوبريل مع معامل تقدير قدره $R^2=0.9992$ ، وقد حُسِبَت قيم معامل الامتصاص المولاري ومؤشر حساسية ساندل التي تساوي 2.735×10^4 لتر/مول.سم و0.0079 مايكروغرام/سم² على التوالي، وقد حُسِب حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) وكانت تساوي 0.035 و0.116 مايكروغرام/مللتر على التوالي، طُبِّقت الطريقة المقترحة بنجاح لتقدير CAP في أشكال المستحضرات المتوفرة على شكل أقراص، وحصل أيضاً التحقق من انتقائية الطريقة المقترحة عن طريق حساب قيم الاسترجاع بتطبيق طريقة الإضافة القياسية.

الجزء الثالث: التقدير الطيفي للكابتوبريل عن طريق تفاعل الأكسدة والاختزال باستخدام دايكرومات البوتاسيوم

يتضمن هذا الجزء طريقة طيفية سهلة وسريعة، تعتمد على أكسدة الكابتوبريل بواسطة كمية ثابتة من دايكرومات البوتاسيوم في وسط حامضي؛ إذ يتأكسد المركب الدوائي بواسطة كمية زائدة من دايكرومات البوتاسيوم عند درجة حرارة تبلغ 80°C ثم بعد تبريد المحاليل يُقاس امتصاص المتبقي من دايكرومات البوتاسيوم الذي يتناسب عكسياً مع كمية الكابتوبريل الموجودة في العينة عند الطول الموجي 348 نانومتر، رُسم المنحنى القياسي للطريقة الذي يشير إلى أنَّ الطريقة المقترحة تتبع قانون بير لامبرت في مدى من التراكيز 1.0-25 مايكروغرام/ملتر وبمعامل تقدير يبلغ $R^2=0.9982$ ، وبلغت قيم معامل الامتصاص المولاري وحساسية ساندل 2737.98 لتر/مول.سم و0.0793 مايكروغرام/سم² على التوالي، وقد طبقت الطريقة المقترحة بنجاح لتقدير الكابتوبريل في المستحضرات الصيدلانية المتوفرة بشكل أقراص، وكانت الطريقة متوافقة مع طريقة الإضافة القياسية.

الجزء الرابع: التقدير الطيفي المباشر للكابتوبريل باستخدام تفاعل الأكسدة والاختزال باستخدام اليودات في وسط حامضي

تم اقتراح طريقة طيفية مباشرة وبسيطة وحساسة وغير مكلفة لتحديد الكابتوبريل (CAP) في صوره النقية وفي مستحضراته الصيدلانية؛ إذ تُعتمد هذه الطريقة على أكسدة الكابتوبريل باستخدام كمية معلومة من يودات البوتاسيوم (PI) في وسط حامضي، وبعد اكتمال عملية الأكسدة، يُقاس امتصاص الكابتوبريل المؤكسد عند طول موجي 224 نانومتر؛ إذ يُعطي المنحنى القياسي للطريقة المقترحة علاقة خطية في مدى التراكيز 0.5-10.0 مايكروغرام/ملتر، وبمعامل تقدير قدره $R^2=0.9991$ ، وقد حُسب معامل الامتصاص المولاري ليكون 10×3.91 لتر/مول.سم⁴، بينما بلغت قيمة دلالة حساسية ساندل 0.00555 مايكروغرام/سم²، وكذلك حُسبت حدود الكشف (LOD) والقياس الكمي (LOQ)؛ إذ بلغت 0.0263 و0.0876 مايكروغرام/ملتر على التوالي، وتم تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير الكابتوبريل بنجاح في المستحضرات الصيدلانية بتطبيق هذه الطريقة؛ إذ تميّزت الطريقة بحساسية ودقة مقبولتين وكانت الطريقة متوافقة مع طريقة الإضافة القياسية.

Abstract

The thesis includes four chapters:

Chapter one: General Introduction

Chapter One contains a general introduction to the pharmaceutical compound captopril. It includes detailed information about captopril, including its physical properties, such as its shape, color, and solubility in various solvents. It also includes its therapeutic properties and the conditions it can help treat. It also includes the drug's mechanism of action in the human body, the compound's systematic name and chemical structure, and finally, the trade names of some preparations containing the drug.

The first chapter also includes general introductions to the detectors used in spectroscopic methods as well as their analytical uses.

Chapter tow: References

The second chapter includes tables that include the latest spectroscopic, electrical, and chromatographic methods developed by previous researchers for the estimation of captopril in its pure state, as well as in its pharmaceutical preparations, in biological fluids, and even in various other models. Finally, the second chapter includes the objective of the research.

Chapter three: Materials and Methods

Chapter three includes a brief description of the equipment, chemicals, and reagents used in this thesis, in addition to a description of the processes for preparing the solutions used in the proposed methods for estimating and preparing pharmaceutical solutions.

Chapter four: Results and Discussion

Chapter Four includes the results obtained by applying the proposed spectroscopic methods to the estimation of captopril, as well as a discussion of these results, as follows.

Part I: Indirect Spectrophotometric Determination of Captopril Using Aniline Blue and the Oxidizing Agent Calcium Hypochlorite

In this part of the thesis, a rapid, simple, accurate, and sensitive spectrophotometric method was developed for the determination of captopril (CAP) in pharmaceutical preparations. This method involves oxidizing captopril using a known excess of calcium hypochlorite (CHC) in an acidic medium. After the oxidation process is complete, the remaining CHC is determined by reacting it with a fixed amount of aniline blue (ANB) dye and shortening its color. The absorbance of the unreacted dye is then measured at a wavelength of 600 nm, which is inversely proportional to the amount of captopril present in the sample. A calibration curve was drawn for the proposed method, and the relationship was found to be linear in the concentration range of 1-15 $\mu\text{g/mL}$, with a determination coefficient of $R^2=0.9991$, and the molar absorptivity coefficient was $1.288 \times 10^4 \text{ L/mol.cm}$, and the Sandell's sensitivity index was $0.01686 \mu\text{g/cm}^2$, while the detection limit (LOD) and quantification limit (LOQ) values were 0.094 and $0.313 \mu\text{g/mL}$. The proposed method was successfully applied to estimate CAP in pharmaceutical preparations (tablets), and the validity of the proposed method was tested by calculating the recovery values using the standard addition method.

Part II: Indirect spectrophotometric determination of captopril by ferric redox method using bathophenanthroline reagent.

This part includes the development of a new and rapid spectrophotometric method for the determination of captopril (CAP) in its pure form and in pharmaceutical preparations. This method involves oxidizing of CAP with an excess of ferric nitrate (FRN) and forming ferrous ions, which form a red complex with bathophenanthroline (BATH) reagent. This complex exhibits a maximum absorption at 534 nm, and its concentration is indirectly proportional to the concentration of captopril present in the sample. A linear calibration curve was obtained over the concentration range of $0.5\text{--}10 \mu\text{g/mL}$ of captopril with a correlation coefficient of $R^2=0.9992$. The molar absorptivity and Sandell's sensitivity index values were calculated to be $2.735 \times 10^4 \text{ L/mol. cm}$ and $0.0079 \mu\text{g/cm}^2$, respectively. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LIQ) were calculated. (LOQ) were 0.035 and $0.116 \mu\text{g/mL}$, respectively. The proposed method was successfully applied to the determination of CAP in tablet-based formulations, and the

selectivity of the proposed method was also verified by calculating the recovery values using the standard addition method.

Part III: Spectrophotometric Determination of Captopril by Redox Reaction Using Potassium Dichromate.

This part includes a simple and rapid spectrophotometric method based on the oxidation of captopril with a fixed amount of potassium dichromate in an acidic medium. The pharmaceutical compound is oxidized with an excess of potassium dichromate at 80 °C. After cooling the solutions, the absorbance of the remaining potassium dichromate is measured, which is inversely proportional to the amount of captopril present in the sample, at a wavelength of 348 nm. The standard curve for the method was plotted, indicating that the proposed method obeys the Beer-Lambert law over the concentration range of 1.0-25 µg/mL, with a quantification coefficient of $R^2=0.9982$. The molar absorptivity coefficient and Sandell's sensitivity values were 2737.98 L/mol cm and 0.0793 µg/cm², respectively. The proposed method has been successfully applied to the determination of captopril in pharmaceutical preparations available in tablet form. The proposed method was also verified.

Part IV: Direct Spectrophotometric Determination of Captopril Using Redox Reaction in Acidic Medium.

A simple, sensitive, and inexpensive direct spectrophotometric method was tested for the determination of captopril (CAP) in its pure forms and in its pharmaceutical preparations. This method relies on the oxidation of captopril using a fixed amount of potassium iodate (PI) in an acidic medium. After the oxidation process is complete, the absorbance of the oxidized captopril is measured at a wavelength of 224 nm. The standard curve of the proposed method yields a linear relationship over a concentration range of 0.5–10.0 µg/mL, with an estimation coefficient of $R^2=0.9991$. The molar absorptivity coefficient was calculated to be 3.91×10^4 L/mol cm, while the Sandell's sensitivity index was 0.00555 µg/cm². The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were calculated to be 0.0263. and 0.0876 micrograms/mL, respectively. Captopril concentrations were successfully measured in pharmaceutical preparations using this method, with acceptable sensitivity and accuracy.

**The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul/College of Science
Department of Chemistry**



Spectrophotometric Determination of Captopril - Applications to Tablets

M.Sc. Thesis Submitted by
Sarah Ahmed Hazza Ismail

in
Chemistry / Analytical Chemistry

Supervised by
Assist. Prof. Dr. Saad Hasani Sultan Jerjees Allawi