جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل / كلية العلوم

قسم الكيمياء

تطوير طرائق طيفية لتقدير النيمودبين والفينايل فرين هيدروكلوريد في المُستحضرات الصيدلانية والسوائل البايولوجية

حنان حميد احمد سليمان

أطروحة دكتوراه

الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف

الأستاذ الدكتور سالم علي محمد الطائي

1445هـ **2024 م**

الخلاصة

تضمنت الأطروحة أربعة فصول:

الفصل الأول

اشتمل الفصل الأول على مُقدمة عامة عن المُركبين الدوائيين النيمودبين والفينايل فرين هيدروكلوريد والكواشف الكيميائية التي استعملت خلال البحث. تمّ عرض أهمية المُركبين الدوائيين والصيغ التركيبية لهما وأوزانهما الجُزيئية وبعض الخواص الفيزيائية فضلاً عن الأهمية الطبية لكليهما واستخداماتهما العلاجية للعديد من الأمراض المُختلفة، كذلك الحال بالنسبة للكواشف الكيميائية فضلاً عن التعرف على الاستخدامات التحليلية لهذه الكواشف والهدف من البحث.

الفصل الثاني

يتضمن هذا الفصل مُراجعةً للطرائق التحليلية المُختلفة المُستخدمة في تقدير النيمودبين والفينايل فرين هيدروكلوريد بشكلهما النقي وفي مُستحضراتهما الصيدلانية وفي نماذج أخرى.

الفصل الثالث

الجزء الأول (I)

يتضمنّ هذا الجزء استخدام طريقة طيفية جديدة حساسة وميسرة لتقدير النيمودبين بشكلهِ النقي وفي مُستحضره الصيدلاني وفي السوائل البايولوجية باستخدام تفاعلات تكوين مُعقدات أنتقال الشحنة. يعتمد المبدأ الأساسي لطريقة التقدير على تكوين مُعقد أنتقال الشحنة من تفاعل النيمودبين المُختزل مع كاشف 3،2 – ثُنائي كلورو –6،5 – ثُنائي سيانو – بارا–بنزوكوينون (DDQ) عند الدالة الحامضية 9. وقد أظهر المُعقد ذو اللون الأصفر – البُرتقالي المُتكوّن أعلى قيمة للامتصاص عند الطول الموجي 464 نانوميتر مُقابل محلوله الصوري. كان ناتج مُعقد أنتقال الشحنة المُتكوّن المُلوّن ذائباً في الماء ومُستقراً لِمُدة ساعة واحدة على الأقلّ ويتبع قانون بير في مدى التركيز 1 – 40 مايكروغرام/مللتر وبِمُعامل تقدير (R^2=0.9989)، بينما كانت قيمة الامتصاصية المولارية 1.7031×10^4 لتر/مول.سم ودلالة ساندل0.02456 مايكروغرام/سم^2. حُسبت قيمتا حدّ الكشف (LOD) والحدّ الكميّ (LOQ) فكانت مساوية لـ 0.00512 و 0.01737 مايكروغرام/مللتر على التوالي، أمّا قيمة الانحراف القياسي النسبي (RSD) فقد كانت أقلّ من 1.11% ونسبة الاسترجاع فكانت في المدى بين 97.2% – 102.1%. أظهرت دراسة النسبة المولية للمُعقد المُتكوّن بين النيمودبين: DDQ أنها تكون مساوية لـ 1:1، طُبقت الطريقة بنجاح على الأقراص الدوائية وفي مصل الدم والإدرار و استخدمت طريقة الإضافة القياسية لإثبات كفاءة الطريقة وخلوها من المُتداخلات. تمّ مُقارنة الطريقة المُطوّرة مع إحدى الطرائق المنشورة في الأدبيات وطُبق اختبار t-test و F-test عند مستوى ثقة 95 % وكانت النتائج أقلّ من قيمها الجدولية.

الجزء الثاني (II)

اشتمل هذا الجزء على تطوير طريقة طيفية حساسة وبسيطة لتقدير النيمودبين بشكلهِ الحُرّ وفي مُستحضره الصيدلاني وفي السوائل البايولوجية باستخدام تفاعلات الأزوتة والاقتران. تتضمنّ الطريقة تفاعل النيمودبين المُختزل مع كميّات متساوية من حامض النتروزو لينتج عن هذا التفاعل ملح الدايازونيوم المُقابل. يتبع ذلك اقترانه مع كاشف γ- حامض الريسورسولك في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم لاعطاء صبغة الآزو ذات اللون الأصفر إذ كانت ذائبة في الماء ومُستقرة والتي أظهرت أقصى قيمة للامتصاص عند الطول الموجي 436 نانوميتر مُقابل محلولها الصوري. اتبعت الطريقة قانون بير في مدى من التراكيز تراوح بين 1 إلى 40 مايكروغرام/مللتر وبمُعامل تقدير قيمته (R^2=0.9988) وكانت قيمة الامتصاصية المولارية 1.8495 ×10^4 لتر/مول.سم ودلالة ساندل 0.0226 مايكروغرام/سم^2، وبلغت قيّم حدّ الكشف (LOD) والحدّ الكميّ (LOQ) 0.0059 و 0.0195 مايكروغرام/مللتر بالتتابع والانحراف القياسي النسبي أقلّ من 2.22 % وكانت قيّم نسبة الاسترجاعية تتراوح بين 102.10% - 103.80%، بينما تراوحت قيّم الخطأ النسبي بين-3.80% إلى 2.10% والنسبة المولية لارتباط النيمودبين: γ- حامض الريسورسولك هي كنسبة 1:1. أُستخدمت الطريقة المُقترحة بنجاح في تحليل النيمودبين في مُستحضره الدوائي وفي الأقراص الدوائية وفي مصل الدم والإدرار، وتمُ تطبيق اختبار t-test عند مستوى ثقة 95 % وكانت النتائج أقلّ من القيّم الجدولية مِمّا يؤكدّ صلاحية الطريقة في التطبيق، وطريقة الإضافة القياسية للتأكد من خلو الطريقة من المُتداخلات وإثبات كفاءتها.

الجزء الثالث (III)

يشتمل هذا الجزء على استخدام طريقة طيفية حساسة ودقيقة وسريعة لتقدير النيمودبين بهيئته النقية وفي مُستحضره الدوائي وفي السوائل البايولوجية من خلال استخدام تفاعلات الأكسدة والاقتران. تتضمن الطريقة تفاعل النيمودبين المُختزل مع الكاشف 4 – أمينو أنتي بايرين في وسطٍ قاعدي من محلول هيدروكسيد الصوديوم وبوجود يودات البوتاسيوم عاملاً مؤكسداً ليتكوّن ناتج ذو لون أصفر – قهوائي فاتح ذائب في الماء ويُظهر أقصى قيمة للامتصاص عند الطول الموجي 464 نانوميتر مُقابل محلولهِ الصوري. كان الناتج مُستقراً لِمُدّة أكثر من 60 دقيقة ويُطاوع قانون بير في مدى التركيز من 1 إلى 35 مايكروغرام/مللتر بِمُعامل تقدير (R^2=0.9992) وقيمة امتصاصية مولارية مساوية إلى 1.2679×10^4 لتر/مول.سم وحساسية ساندل 0.0330 مايكروغرام/سم^2. حُسبت قيمتا حدّ الكشف (LOD) والحدّ الكميّ (LOQ) فكانتا 0.01774 و0.05914 مايكروغرام/مللتر بالتتابع. كانت قيمة الانحراف القياسي النسبي تتراوح بين 1.75% إلى 2.53% بينما تراوحت نسبة الاسترجاع بين 96.15% - 98.95%. تمّ دراسة النسبة المولية للناتج المُلوّن المُتكوّن بين النيمودبين والكاشف

4- أمينو أنتي بايرين فكانت 1:1. استخدمت طريقة الإضافة القياسية لإثبات كفاءة الطريقة وخلوها من المُتداخلات. طُبقت الطريقة المُقترحة بنجاح لتقدير النيمودبين في أقراصه الدوائية وفي مصل الدم والإدرار. تمّ تطبيق اختبار t لِمعرفة صلاحية الطريقة المُعتمدة في التطبيق.

الفصل الرابع

الجزء الأول (I)

يتضمن هذا الجزء تطوير طريقة طيفية حساسة وسريعة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد بشكلهِ النقي وفي مُستحضراته الصيدلانية بأشكالها المُتعددة، إذ اعتمدت الطريقة على أزوتة كاشف حامض السلفانيلك بواسطة كميّات متساوية من نتريت الصوديوم وبوجود حامض الهيدروكلوريك ليُعطي ملح الدايازونيوم المُقابل، يعقبُ ذلك اقترانه مع المُركب الدوائي الفينايل فرين هيدروكلوريد في وسطٍ قاعدي من محلول كربونات الصوديوم لتكوين صبغة الآزو الصفراء اللون والذائبة في الماء والتي أظهرت أعلى قيمة للامتصاص عند الطول الموجي 441 نانوميتر مُقابل المحلول الصوري الخاص بها. كان المُنحني القياسي متوافقاً مع قانون بير ضمن مدى من التراكيز تراوح بين 0.2 إلى 20 مايكروغرام/مللتر بِمُعامل تقدير مُمتاز تبلغ قيمته (R^2=0.9996)، ومع امتصاصية مولارية 0.8513×10^4 لتر/مول.سم وحساسية ساندل 0.0239 مايكروغرام/سم^2. بلغت قيّم حدّ الكشف (LOD) والحدّ الكميّ (LOQ) 0.00502 و0.0167 مايكروغرام/مللتر على التوالي، والانحراف القياسي النسبي كان أقلّ من 1.336% بينما تراوحت نسب الاسترجاعية بين 99.78% و 99.86%. أظهرت دراسة النسبة المولية لارتباط كاشف حامض السلفانيلك المؤزوت إلى الفينايل فرين هيدروكلوريد أنها بنسبة 1:1. نجحت الطريقة المُقترحة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد في مُستحضراته الدوائية بشكل الحُقن وقطرات الأنف والشرابات من مناشئ مُتعددة، لغرض إثبات كفاءة الطريقة وخلوها من المُتداخلات طُبقت طريقة الإضافة القياسية. طُبق اختبار t واحتسبت قيمتها التجريبية وأظهرت النتائج بأنها أقلّ من مثيلاتها الجدولية وعند مستوى ثقة 95%.

الجزء الثاني (II)

يحتوى هذا الجزء على طريقة بسيطة وسريعة وحساسة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد بهيئتهِ النقية وفي مُستحضراتهِ الصيدلانية. إذ بُنيت الطريقة على استخدام تفاعلات الأكسدة والاقتران، إذ يتمّ مُفاعلة الفينايل فرين هيدروكلوريد مع الكاشف بارا- أمينو بنزوفينون وبوجود العامل المؤكسد بيرأيودات البوتاسيوم ليُعطي ناتجاً ملوناً ذو لون أحمر- شرابي ذائب في الماء يُظهر أقصى قمة للامتصاص عند الطول الموجي 512 نانوميتر مُقابل المحلول الصوري الخاص بهِ، وكان الناتج المُلوّن مُستقراً لِمُدة تزيد عن ساعة واحدة. كانت الخطيّة للمُنحني تتبع قانون بير في مدى من التركيز تراوح بين 2 إلى 20 مايكروغرام/مللتر وبِمُعامل تقدير بلغت قيمته (R^2=0.9986)، حُسبت قيمة الامتصاصية المولارية ودلالة

ساندل فكانت مساوية إلى 0.552×10^{4} لتر/مول.سم و 0.0368 مايكروغرام/سم^2 على التوالي. كانت قيّم الانحراف القياسي النسبي ضمن المدى 1.720% – 2.534% ونسبة الاسترجاع تراوحت بين 100.014% – 100.48%، بينما كانت قيّمة حدّ الكشف (LOD) 0.0094 مايكروغرام/مللتر وقيمة الحدّ الكميّ 0.0313 مايكروغرام/مللتر. قورنت الطريقة المُقترحة مع الطريقة القياسية وطُبق اختبار t واختبار F وعند مستوى ثقة 95% لِمعرفة مدى دّقة الطريقة ونجاحها في التطبيق على الحُقن. فُحصت كفاءة الطريقة ومدى خلوها من المُتداخلات من خلال تطبيق طريقة الإضافة القياسية، أثبتت دراسة النسبة المولية للناتج المُلوّن أن نسبة التفاعل بين الفينايل فرين هيدروكلوريد: بارا–أمينو بنزوفينون هي نسبة 1:1. أعطى تطبيق الطريقة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد في الحُقن وقطرة الأنف أفضل النتائج مع قيّم استرجاعية جيدة.

الجزء الثالث (III)

يشتمل هذا الجزء على استخدام طريقة الأكسدة والاختزال لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد بشكلهِ الحُرّ وفي مُستحضراتهِ الدوائية. مبدأ الطريقة اعتمد على أكسدة الفينايل فرين هيدروكلوريد باستخدام العامل المؤكسد برمنغنات البوتاسيوم في وسطٍ قاعدي من محلول هيدروكسيد الصوديوم ليتكوّن محلول أخضر – مُزرق قيس أقصى امتصاص له عند الطول الموجي 610 نانوميتر. إذ كان الناتج المُلوّن ذائباً في الماء ومُستقراً بحدود ساعة واحدة. كان مُنحني المُعايرة مُطاوعاً لقانون بير ضمن المدى 0.2 إلى 8 مايكروغرام/مللتر، مع مُعامل تقدير ذو قيمة مُمتازة بلغت (R^2=0.9998). حُسبت الامتصاصية المولارية وحساسية ساندل ووجِدَ أنهما 1.5722×10^{4} لتر/مول.سم و0.0129 مايكروغرام/سم^2 بالتتابع، بلغت قيم الانحراف القياسي النسبي بين 1.776% و2.761% وكانت قيمة حدّ الكشف (LOD) 0.00275 مايكروغرام/مللتر، وقيمة الحدّ الكميّ (LOQ) 0.00916 مايكروغرام/مللتر، بينما تراوحت نسبة الاسترجاع بين 98.93% و 101.68%. وجِدَ أن نسبة التفاعل بين الفينايل فرين هيدروكلوريد وبرمنغنات البوتاسيوم 2:1، واحتسبت قيم t التجريبية وتبيّن أنها أقلّ من نظيراتها المُجدولة عند مستوى ثقة 95 %، نجحت الطريقة في تقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد في الحُقن وقطرات الأنف وتمّ فحص كفاءة الطريقة وخلوها من المُتداخلات بإعتماد طريقة الإضافة القياسية.

الجزء الرابع (IV)

يتضمنُ هذا الجزء تطوير طريقة طيفية غير مُباشرة حساسة وبسيطة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد بحالته النقية وفي مُستحضراته الصيدلانية في الوسط المائي. اعتمد مبدأ الطريقة على أكسدة الفينايل فرين هيدروكلوريد مع زيادة محسوبة ومعلومة من العامل المؤكسد N– بروموسكسينميد في وسطٍ من حامض الهيدروكلوريك، بعد ذلك يتمُّ مُفاعلة الفائض من العامل المؤكسد مع كميّة ثابتة ومعلومة من صبغة الأنديكوكارمن إذ يتمّ قصرها وتحويلها إلى ناتج عديم اللون، ومن ثُمّ يُقاس الامتصاص للكميّة

المُتبقية من الصبغة عند الطول الموجي 610 نانوميتر الذي يتناسب طردياً مع تركيز الفينايل فرين هيدروكلوريد. تراوحت حدود قانون بير في مدى التركيز من 0.2 إلى 3.5 مايكروغرام/مللتر مع مُعامل تقدير جيّد تبلغ قيمته (R^2=0.9990) وامتصاصية مولارية 5.5191×10^4 لتر/مول.سم وحساسية ساندل 0.0037 مايكروغرام/سم^2. بلغت قيم حدّ الكشف (LOD) والحدّ الكميّ (LOQ) 0.000774 مايكروغرام/مللتر و 0.00258 مايكروغرام/مللتر بالتتابع، بينما تراوحت قيّم الانحراف القياسي النسبي بين 1.10% و 2.53%، وتراوحت نسبة الاسترجاع بين 97.95% و 99.27%. نجحت الطريقة لتقدير الفينايل فرين هيدروكلوريد في مُستحضرهِ الدوائي بشكل حُقن وقطرة الأنف. احتسبت قيمة t التجريبية ووجِدَ أنها أقلّ من القيّم الجدولية عند مستوى ثقة 95%، كذلك طُبقت طريقة الإضافة القياسية لإثبات كفاءة الطريقة وخلوها من المُتداخلات.

Summary

The thesis includes four chapters:

Chapter one:

This chapter includes a general introduction about the two drug compounds (nimodipine and phenylephrine hydrochloride) and the chemical reagents that were used during the research and their employing in analytical chemistry. In addition, the medical importance of the two drug compounds, their structural formulas, some physical properties and their therapeutic uses for many different diseases, as well as the objective of the research is clarify in this chapter.

Chapter two:

Chapter two contains a review of the different analytical methods which were used in the estimation of nimodipine and phenylephrine hydrochloride in their pure forms, pharmaceutical preparations and in other samples.

Chapter three:

Part (I)

This part involves the use of a new, sensitive and simple spectrophotometric approach for the determination of nimodipine as pure form, in the pharmaceutical preparation and biological fluids through charge-transfer complex formation reaction. The method was based on the formation of a charge-transfer complex by the reaction of reduced nimodipine with 2,3-dichloro - 5,6 - dicyano-p-benzoquinone (DDQ) reagent. The resulting yellow-orange complex is soluble in water and exhibited maximum absorption value at wavelength of 464 nm against corresponding reagent blank. The resulting complex was found to be stable for at least 1hr. and obeyed Beer's law in the concentration range between 1 to 40 µg/ml with an excellent determination coefficient (R^2=0.9989). Sandell's index and the value of molar absorptivity are

equal to 0.02456 µg/cm^2 and 1.7031×10^4 l/mol.cm,. correspondingly. The values of LOD and LOQ were calculated and found to be 0.00512 and 0.01737 µg/ml, respectively. The precision (RSD) was estimated to be less than 1.11%, whereas the recovery percentage were found to be in the range of 97.2% – 102.1%. The nature of the resulting product has been diagnosed between nimodipine : DDQ and it was 1:1 ratio. The suggested approach was successfully applied to assay nimodipine in tablet, urine and serum. In order to check the selectivity and validity of the suggested method, standard addition method was applied. The development method was compared with a method published in literatures and the results confirmed that the experimental t and F tests values were less than the tabulated one at 95% confidence level.

Part (II)

This part comprises development of a sensitive and a simple spectrophotometric procedure to estimate nimodipine in the bulk, in the pharmaceutical formulation and biological fluids. The method involves the reaction of reduced nimodipine with an equimolar of nitrous acid to produce the corresponding diazonium salt which was coupled with γ-resorsolic acid reagent in a basic solution of sodium hydroxide to give a yellow water-soluble and stable azo-dye showed maximum absorption at 436 nm against its blank solution. Under optimal conditions the linearity was obeyed to Beer's law over the concentration range of 1 to 40 µg/ml with an exceptional determination coefficient (R^2=0.9988), the value of molar absorptivity was 1.8495×10^4 l/mol.cm and Sandell's index was 0.0226 µg/cm^2. The values of LOD and LOQ were 0.0059 and 0.0195 µg/ml, respectively. RSD value is better than 0.323%, the range of recovery percentage were estimated from 102.10% to 103.80%, while the values of error percent were from -3.80% to 2.10%. The stoichiometry of the product was set up to be 1:1 diazotized reduced nimodipine : γ-resorsolic acid. The proposed method was successfully applied for estimating nimodipine in tablet, serum and urine. A t-test has been investigate and the result values of t-test

experimental were under the tabulated value. Standard addition method was applied to improve the efficiency and selectivity of the method.

Part (III)

It involves development of spectrophotometric procedure characterized by high sensitivity and simplicity for estimating nimodipine in the bulk, in its pharmaceutical preparation and biological fluids. This work was based on the reaction of reduced nimodipine with p-aminoantipyrine reagent in the presence of potassium iodate as an oxidant in an alkaline medium of NaOH solution to form a yellow- light brown product, which is soluble in water and gave maximum absorption at 464 nm versus the blank solution. The achieved product was stable for more than 60 minutes and obeyed Beer's law in the concentration range from 1 to 35 µg/ml with a determination coefficient (R^2=0.9992) and molar absorptivity 1.2679×10^4 l/mol.cm and Sandell's sensitivity 0.0330 µg/cm^2.

LOD and LOQ values were calculated and found to be 0.01774 and 0.05914 µg/ml, respectively. RSD was estimated to be from 1.75% to 2.53%, while the values of recovery percentage were in the range from 96.15% to 98.95%. In order to check the validity of the suggested approach and its freeing from interference standard addition method was applied. The stoichiometry of the resulting product was set up to be 1:1 (NDP : 4-AAP). The suggested approach was demonstrated and gave a good consequence when applied for tablet, serum and urine. The statistic factors t-test and F-test values have also been investigated and the results were less than the theoretical results at confidence level of 95%.

Chapter four:

Part (I)

This part comprises development of a sensitive and rapid spectrophotometric approach to analyze phenylephrine hydrochloride in its pure form and in the different dosage forms. The suggested procedure was based on

the diazotization of sulfanillic acid reagent with equimolar of sodium nitrite in the presences of hydrochloric acid to give the corresponding diazonium compound, then followed by coupling with phenylephrine hydrochloride in a basic solution of Na_2CO_3 to produce a water soluble azo-dye which shows maximum absorption peak at 441 nm versus its blank solution. The calibration curve was adhered to Beer's law over the concentration range from 0.2 to 20 µg/ml with an excellent determination coefficient (R^2=0.9996). The molar absorptivity was 0.8513×10^4 l/mol.cm and Sandell's index was 0.0239 µg/$cm^{2.}$ The consequence of LOD and LOQ were 0.00502 and 0.0167 µg/ml, correspondingly. The value of RSD is better than 1.336%, while the range of recovery percentage were from 99.78% to 99.96%. The nature of the product was proved that the ratio between phenylephrine hydrochloride and diazotized sulfanillic acid is 1:1. The proposed approach was applied successfully to estimate phenylephrine hydrochloride in injection, nasal drops and syrups from different origins. A standard addition method for the estimation of phenylephrine hydrochloride was carried out and the results indicated that there is no interferences were observed from common additives found in pharmaceutical formulations. A t-test has been studied and the results indicated that there was no significant difference between t-experiment results and tabulated values at 95% confidence level.

Part (II)

A simple, rapid and sensitive spectrophotometric approach to assay phenylephrine hydrochloride as pure form and in its pharmaceutical preparations has been developed in this part. The method was based on the oxidative coupling reaction of phenylephrine hydrochloride with p-aminobenzophenone reagent in presence of potassium periodate as an oxidant to give a red-taupe color product, which is soluble in water and showed maximum absorption peak at 512 nm versus the blank solution. The resulting product was found to be

stable for more than 1hr. The linearity of the calibration curve was followed Beer's law in the range of concentrations from 2 to 20 µg/ml with determination coefficient (R^2=0.9986). The values of molar absorptivity and Sandell's index are calculated and equal to 0.552×10^4 l/mol.cm and 0.0368 µg/cm^2, respectively. As for RSD values, they fall within the range 1.720% to 2.534% depending on the concentration level. While, the recovery percentage range was between 100.014% to 100.48%. The value of LOD was equal to 0.0094 µg/ml, and LOQ was equal to 0.0313 µg/ml. The nature of the resulting product was carried out and the ratio of phenylephrine hydrochloride to p-ABph is 1:1. The reliability of the development method was studied by finding statistical t and F tests and the results revealed that there is no significant difference between the recommended and reference methods. Standard addition method was applied to clarify the validity and selectivity of the mention work. The recommended method was used to estimate phenylephrine hydrochloride in injection and nasal drop.

Part (III)

This part includes the use of oxidation – reduction reaction to estimate phenylephrine hydrochloride in the bulk and in its pharmaceutical formulations. The principle of the method was based on the oxidation of phenylephrine hydrochloride with potassium permanganate in alkaline medium of NaOH to produce a bluish- green product of manganate (MnO_4^{2-}) ion which exhibits maximum absorption peak at 610 nm. The resulting colored product was stable for about 60 minutes. The calibration curve was obeyed Beer's law in the concentration range from 0.2 to 8 µg/ml, with an excellent value of determination coefficient (R^2=0.9998). Molar absorptivity and Sandell's sensitivity were estimated to be 1.5722×10^4 l/mol.cm and 0.0129 µg/cm^2 respectively. whereas the RSD values fall in the range 1.776% to 2.761%. depending on the concentration level. The LOD and LOQ values were equal to 0.00275 and 0.00916 µg/ml, respectively. While, the range of recovery percentage are between 98.93% to 101.68%. The mole ratio of phenylephrine

hydrochloride to $KMnO_4$ was 1:2. The consequence of t-experimental has been study and it turned out to be less than its tabular counterparts at confidence level 95%. Standard addition method has also been applied and the results show good selectivity and validity of the mention work. The recommended approach was applied successfully to assay phenylephrine hydrochlride in injection and nasal drop.

Part (IV)

A sensitive and simple indirect spectrophotometric method was developed for analyzing phenylephrine hydrochloride in the bulk and in its pharmaceutical preparations in an aqueous media. The method was based on the oxidation of phenylephrine-HCl by adding an excess amount of N-bromosuccinimide in an acidic medium of HCl solution, the remaining amount of N-bromosuccinimide was then used to bleach indigo carmine dye and the absorbance of the blue color of the remaining dye is measured at the wavelength of 610 nm. which was directly proportional to the concentration of phenylephrine-HCl. The limits of Beer's law within the range 0.2 to 3.5 µg/ml with a good determination coefficient (R^2=0.9990), molar absorptivity of 5.5191×10^4 l/mol.cm and Sandell's sensitivity 0.0037 µg/cm^2. As for RSD values, they fall within the range 1.10% to 2.53% depending on the concentration level. The values of LOD and LOQ has been assessment and found to be 0.000774 µg/ml and 0.00258 µg/ml respectively. While the range of recovery were found to be 97.95% to 99.27%. A standard addition method for the estimation of phenylephrine hydrochloride was carried out and the results indicated that there is no interferences were observed from common additives found in pharmaceutical formulations. The proposed methods was used to analyze phenylephrine-HCl in injection and nasal drop. A t-test has been studied and the results indicated that there is no significant difference between t-experiment results and tabulated values at 95% confidence level.

The Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul / College of Science

Department of Chemistry

Development of spectrophotometric methods for the determination of nimodipine and phenylephrine hydrochloride in the pharmaceutical formulations and biological fluids

Hanan Hameed Ahmed Sulayman

Ph.D Thesis

Chemistry / Analytical Chemisty

Supervised by

prof. Dr. Salim Ali Mohammed Al-Taei

1445 A.H. **2024 A.D.**