جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم
الصرفة

تطوير طرائق طيفية في تقدير بعض المركبات الدوائية وامزجتها الثنائية والثلاثية بتطبيق طريقة الاضافة القياسية – النقطة المشتركة

نغم ناظم حبيب دنبيل

أطروحة دكتوراه
الكيمياء/ الكيمياء التحليلية

بإشراف

الأستاذ
الدكتور ضياء نجم الصبحة

الأستاذ المساعد
الدكتورة لذيذة ستار عمر

1439 هـ

2018م

الخلاصة

تشتمل الاطروحة على ستة فصول:

يتضمن **الفصل الاول** استعراضا للطرائق التحليلية المختلفة في تقدير المركبات الدوائية والمتمثلة بالايزونازايد الميزالازين والاميلورايد، والهيدروكلورثايازيد والاملودبين والفالساتان والباراسيتامول والتابنتادول ومزيجاتها الثنائية والثلاثية. إذ تضمنت طرائق طيفية وكهربائية وكروماتوغرافية

أشتمل **الفصل الثاني** في مقدمته على الأساس النظري لطريقة الاضافة القياسية–النقطة المشتركة فضلاً عن الأهمية الطبية للمركبات الدوائية لكل من الآيزونازايد والميزلازين. في حين تناول الجزء العملي تطوير طريقة طيفية لتقدير كميات مايكروغرامية لكل من الايزونازايد والميزلازين وذلك من خلال تفاعلها مع الكاشف 2،1–نفثوكوينون –4– سلفونات كلا على حده˜ في الوسط المائي عند الأطوال الموجية 479 و 506 نانوميتر. تراوحت الامتصاصية المولارية $10x0.9^4$ و $10x\ 1.685^4$ لتر.مول$^{-1}$.سم$^{-1}$. كما تم تقديرها بشكل مزيج ثنائي بطريقة الإضافة القياسية –النقطة المشتركة باعتبار الميزلازين المادة المحللة والايزونازايد المادة المتداخلة وبنسب وزنية تراوحت بين1.6:0.4 و0.4:1.4 عند الطولين الموجيين 438 و521 نانوميتر. تراوحت دقة الطريقة (معدل نسبة الاسترجاع) بين 94.5–105% و98–103.3% للدوائين أعلاه على التوالي وتوافق (الانحراف القياسي النسبي) أفضل من 3.0%

تناول الفصل الثالث الأهمية الطبية للمركبات الدوائية الاميلورايد والهيدركلوروثايازيد في مقدمته، بينما تضمن الجزء العملي تقدير المستحضر الصيدلاني موديوريتك والذي يتكون من المركبين الدوائيين الاميلورايد والهيدركلوروثايازيد. حيث تم تقديره بشكل مزيج ثنائي طيفيا بطريقة الإضافة القياسية – النقطة المشتركة في المنطقة الفوق بنفسجية وبدون استخدام كاشف، وذلك باعتبار الاميلورايد المادة المراد تقديرها والهيدروكلوروثايازيد المادة المتداخلة في الوسط العضوي واختيار الطولين الموجيين 261 و 276 نانوميتر وبنسب وزنية تراوحت بين 4:1 و 1:3 ونسب الاسترجاع تراوحت بين 97%–105.62% وبانحراف قياسي نسبي افضل من 3.658%.

تضمن **الفصل الرابع** الأساس النظري لطريقة الاضافة القياسية–النقطة المشتركة المصححة في تقدير المزيج الثلاثي طيفيا. في حين تناول الجزء العملي تطوير طريقة طيفية وحساسة وسهلة لتقدير ثلاثة مركبات دوائية: الاملودبين، الفالسارتان، والهيدروكلوروثايازيد بشكل مزيج ثلاثي في مستحضره الصيدلاني إكسفورج باستخدام طريقة الإضافة القياسية – النقطة المشتركة المصححة وذلك باختيار ثلاثة اطوال موجية 218.1 و228.7 و360 نانوميتر باعتبار الفالسارتان المادة المحللة والهيدروكلوروثايازيد المادة المتداخلة الاولى والاملودبين المادة المتداخلة الثانية، حيث تم قياس امتصاص الاملودبين عند الطول الموجي 360 نانوميتر والذي يكون امتصاص كل من الفالسارتان والهيدروكلورثايازيد صفراً عند هذا الطول الموجي. وتقدير الفالسارتان الهيدروكلوروثايازيد عند الطولين الموجيين 228.7 و 218 نانوميتر بعد تصحيح الامتصاصات الناتجة من التداخل الطيفي وبنسب وزنية مختلفة تراوحت بين 4.0 : 1.0 و 3.0 : 1.5 و 4.0 : 0.5 وبدقة (معدل نسبة الاسترجاع) تراوح بين 96.23 – 104% لكل من الاملودبين، الفارلسارتان، والهيدروكلورثايازيد على التوالي وبانحراف قياسي نسبي للمخاليط الثلاثية تراوح بين 0.482 – 1.799%، فضلا عن دراسة تأثير المضافات الدوائية في المستحضر الصيدلاني إكسفورج.

الفصل الخامس تضمن الأسس النظرية لطريقة الإضافة القياسية–النقطة المشتركة للتفاعلات الحركية والأهمية الطبية لكل من الباراسيتامول والتابنتادول الطبية في مقدمته. في حين تضمن الجزء العملي تقدير كل من الباراسيتامول والتابنتادول باستخدام الكاشف بوتاسيوم سداسي سيانيد الحديديك وكلوريد الحديديك في الوسط المائي، حيث تم القياس عند الطول الموجي 735 نانوميتر لكل من الباراسيتامول والتابنتادول وكانت الامتصاصية المولارية 2.8697 X10^4و 1.4453 X 10^4 لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ على التوالي. ونسبة الاسترجاع تراوحت بين 95.45% – 100.55% وانحراف قياسي نسبي أفضل من 4.3% لكل من الباراسيتامول والتابنتادول. وتم تقدير كل من الباراسيتامول والتابنتادول بشكل مزيج ثنائي باستخدام طريقة التقدير الآني الحركي الطيفي باستخدام طريقة الإضافة القياسية – النقطة المشتركة. حيث تعتمد الطريقة عند دراسة الاختلاف في زمن التفاعل لكل من الباراسيتامول والتابنتادول مع الكاشف بوتاسيوم سداسي سيانيد الحديد بوجود كلوريد الحديديك كعامل مؤكسد

وذالك باعتبار الباراسيتامول المادة المحللة والتابنتادول المادة المتداخلة. تم القياس عند الطول الموجي 735 لكلا الدوائيين وبنسبة وزنية تراوحت بين 0.5 : 3.5 و 0.8 : 3.5 وبنسبة استرجاع تراوحت بين 95.68% – 104.6% وبانحراف قياسي نسبي أفضل من 1.714 عند الزمنين T_{40} و T_{120} ثانية. كما تم دراسة تأثير المتداخلات وطبقت الطريقة المقترحة على المستحضرات الصيدلانية وبنجاح.

تضمن الفصل السادس في مقدمته الاستخدامات التحليلية للكاشف صوديوم نتروبروسيد بينما تضمن الجزء العملي تطوير طريقة طيفية لتقدير الميزالازين وذلك من خلال تفاعله مع الكاشف صوديوم نتروبروسيد بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم في المحلول المائي. إذ أعطى أقصى امتصاص عند الطول الموجي 703 نانوميتر. لقد أمكن تقدير كميات في مدى 0.05–30 مايكروغرام/مللتر وبلغت الامتصاصية المولارية $1.7304 \text{ X}10^{4}$ لتر. مول$^{-1}$.سم$^{-1}$ وتراوحت نسبة الاسترجاع بين 99.5% – 100.25% وبانحراف قياسي نسبي أفضل من 1.5%.

تم فحص صلاحية تطبيق الطريقة المقترحة بمقارنتها مع الطريقة المعتمدة في الدستور البريطاني للأدوية من خلال حساب قيم (t ، F) عند مستوى ثقة 95% وجد أن قيم (t ، F) العملية أقل من قيمتها الجدولية وهذا ما يدل إحصائيا على أن الطريقة موثوق بها.

Summary

The thesis consists of six chapters:

Chapter One reviews different analytical methods used for estimating pharmaceutical composites like Isoniazid, mesalazine, amiloride, hydrochlorothiazide, amlodipine, valsartan, paracetamol, tapentadol and their dual and triple mixtures. It comprises spectral, electrical and chromatographic methods.

Chapter two in its introduction, includes the theoretical basis for the standard addition method H-point in addition to the medical importance of pharmaceutical composites for both of isoniazid and mesalazine, whereas the practical part tackles the development of a spectral method to estimate the micrograms amounts for both of isoniazid and mesalazine via its reaction with reagent 1, 2-naphthoquinon -4-sulphonate each separately in an aqueous medium at the wavelengths 479 and 506 nanometer. Molar absorptivity ranged between $0.9x10^4$ and $1.63x10^4$ liter.mol^{-1}.cm^{-1}. It has also been estimated as a binary mixture by the standard addition method H-point by considering mesalazine an analyte matter and isoniazid the as interferent in weight percentages ranged between 1.6:0.4 and 0.4: 1.4 at the positive wavelengths 438 and 521 nanometer. The method accuracy (recovery average ratio) ranged between 94.5-105% and 98-103.3% for both of the above medicines respectively, and compatible (relative standard deviation) better than 3.0%.

The introduction of **chapter three** tackles the medical importance of the pharmaceutical composites amiloride and hydrochlorothiazide, while the practical part of the chapter includes the estimate of the pharmaceutical's moduretic which consists of the two pharmaceutical composites amiloride and hydrochlorothiazide. It has been estimated as a spectral binary mixture by the standard addition method H-point in the

UV area without using the reagent. This has been done by regarding amiloride the substance to be estimated and hydrochlorothiazide the interferent in the organic medium and the selection of the wavelengths 261 and 276 nanometer, weight percentage ranged between 4:1 and 1:3, recovery ratio 97%-105.62 and in a relative standard deviation better than 3.658%.

Chapter Four tackles the theoretical basis of the corrected standard addition method H-point in estimating the triple mixture spectrally. The practical part shows the development of easy and sensitive spectral method to estimate three pharmaceutical composites, namely amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in the form of a triple mixture in its pharmaceutical exforge by using the corrected standard addition method H-point by choosing three positive wavelengths 218.1, 228.7 and 360 nanometer by regarding valsartan the analyte, the hydrochlorothiazide the first interferent and the amlodipine the second interferent. Amlodipine has been measured at the wavelength 360 nanometer where the valsartan and hydrochlorothiazide absorption is zero at the wavelength; and the estimation of valsartan and hydrochlorothiazide at the wavelengths 228.7 and 218 nanometers after the correction of the absorptions resulting from spectral interference, with different weight ratios ranging between 1.0:4.0, 1.5:3.0 and 0.5: 4:0, accuracy (recovery average ratio) between 96.23-104% for amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide consecutively and the relative standard deviation of the triple mixtures ranging between 0.482-1.799%, in addition to the study of the pharmaceutical additives effect on the pharmaceutical exforge.

Chapter Five, in its introduction, tackles the theoretical basis of the standard addition method H-point for the motor interactions and the medical importance of both paracetamol and tapentadol, whereas the practical part consists of the estimation of both paracetamol and tapentadol by using the reagents potassium hexa ferric cyanide and ferric

chloride in the aqueous medium. The measurement has been done at the wavelength 735 nanometer for both of the paracetamol and tapentadol. The molarity absorption has been $2.8697*1o^4$ and $1.4453*10^4$ liter.mol^{-1}.cm^{-1}, respectively. The recovery ratio ranged between 95.45%-100.55% and relative standard deviation better than 4.3% for both paracetamol and tapentadol. Paracetamol and tapentadol have been estimated as a binary mixture by using simultaneous kinetic determination method depending on standard addition method-H-point. The method is followed when studying the difference in interaction time for both paracetamol and tapentadol with the reagents potassium hexa ferric cyanide and ferric chloride as an oxidizing agent by regarding paracetamol the analyte and the tapentadol the interferent. The measurement has been done at the wavelength 735 for both medicines with a weight percentage ranging between 3.5:0.5 and 3.5:0.8, recovery ratio between 95.68%-104.6% and relative standard deviation better than 1.714 at T_{40} and T_{120} second. The effect of the interferents has also been studied and the suggested method has been applied to the pharamaceutical successfully.

Chapter six, in its introduction, includes the analytical uses of the reagent sodium netroprossid. The theoretical part includes the development of spectrophotometric estimation of mesalazine through its interaction with sodium nitroprossid reagent with the presence of hydroxide potassium in the aqueous medium. It has given maximum absorbency at wavelength 703 nanometer. This has made it possible to estimate amounts in the range 0-30 microgram/milliliter; the molarity absorption was $2.0367*10^4$ liter.mol^{-1}.cm^{-1}, the recovery ratio ranged between 99.5%-100.25% and with relative standard deviation better than 1.5%.

The validity of the suggested method has been tested in comparison with the method adopted in the British pharmacopoeia by calculating the value of t and F at confidence level 95%. It has been found that the practical values of t and F were less than their tabulated value and this statistically indicates that the method is reliable.

University of Mosul
College of Education for
Pure Sciences

Development of Spectrophotometric Methods for Determination of Some Drugs and Their Binary and Ternary Mixtures Using H-point Standard Addition Method

Nagham Nathim Habeeb Dunbeel

Ph. D. Thesis

Chemistry/ Analytical Chemistry

Supervised by

Professor
Dr. Theia'a N. Al-Sabha

Assistant professor
Dr.Lazeeza Sattar Omer

2018 A.D 1439 A.H