



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

تطوير طرائق طيفية لتقدير بعض من المركبات الدوائية في المستحضرات الصيدلانية ومصل الدم البشري

زهراء عمار صالح يحيى الرسام

رسالة ماجستير
الكيمياء / الكيمياء التحليلية

إشراف
الأستاذ الدكتور
نبيل صبيح عثمان

الخلاصة

تضمنت الرسالة أربعة فصول:

الفصل الأول: المقدمة العامة

تضمن الفصل الأول مقدمة عامة عن كل من الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد والثيوفلين والمبيندازول واستخداماتهم وأهميتهم الطبية وأيضاً صفاتهم الكيميائية والفيزيائية، كذلك الكواشف الكيميائية التي استُخدمت في التقدير.

الفصل الثاني: استعراض المراجع

اشتمل هذا الفصل مراجعة الطرائق التحليلية المختلفة لتقدير المركبات الدوائية الثلاثة في أشكالها النقية وفي مستحضراتها الصيدلانية وفي السوائل البيولوجية المختلفة، منها الطرائق الطيفية والكهربائية والكروماتوغرافية وغيرها فضلاً عن الهدف من البحث.

الفصل الثالث: المواد والكواشف الكيميائية المستخدمة وطرائق العمل

يحتوي الفصل الثالث على الأجهزة والمواد الكيميائية والمحاليل المستخدمة في تقدير المركبات الدوائية الثلاثة المقترحة وهي: الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد والثيوفلين والمبيندازول، وقد طُبِّقت هذه الطرائق على المستحضرات الصيدلانية المختلفة.

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

يتضمن هذا الفصل أبرز النتائج المتحصلة من تطبيق الطرائق المقترحة في تقدير المركبات الدوائية الثلاثة قيد الدراسة ومناقشة هذه النتائج وكما موضح ادناه:

الجزء الأول: التقدير الطيفي للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بوساطة تفاعل الأزوتة والاقتران مع

الكاشف ٤-كلوروريسورسينول

يتضمن هذا الجزء نظرة عامة عن تفاعل الأزوتة والاقتران في مقدمته في حين تناول الجانب العملي طريقة طيفية لتقدير كميات مايكروغرامية من الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بطريقة تعتمد على أزوتة مجموعة الأمين الأروماتي الأولي للميتوكلوبراميد ومن ثم مفاعلة الميتوكلوبراميد المؤزوت مع كاشف الاقتران ٤-كلوروريسورسينول وبوجود الوسط القاعدي؛ إذ كُوِّنت صبغة الأزو المستقرة في الوسط المائي التي تظهر أعلى امتصاص عند الطول الموجي ٥٢٨ نانومتر وكانت العلاقة خطية تتبع قانون بير ضمن مدى التركيز من ١ إلى ٢٠ مايكروغرام/ملتر وبمعامل تقدير 0.9968 ومعامل الامتصاص المولاري 1.973×10^4 لتر/مول. سم وأيضاً قيمة دلالة ساندل

للحساسية 0.0179 مايكروغرام/سم^٢، وتراوح قيمة الخطأ النسبي بين 0.30 % إلى 1.20 % وبلغت قيمة الانحراف القياسي النسبي أقل من 1.12 % وبلغت قيمتا حد الكشف وحد التقدير الكمي 0.0720 مايكروغرام/ملتر 0.240 مايكروغرام/ملتر على التوالي، طُبِّقَت الطريقة المقترحة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية على شكل أقراص وحقن.

الجزء الثاني: التقدير الطيفي للميتوكلوبراميد هيدروكلوريد باستخدام المساحة تحت الذروة

يتضمن هذا الجزء طريقة طيفية مباشرة لتقدير الميتوكلوبراميد هيدروكلوريد بنفس مبدأ التفاعل المذكور في الجزء الأول في تكوين الصبغة الأزوية تحت الظروف المثلى المحددة مسبقاً، أُخِذ الطيف له وتحديد طولين موجي ين ٥١٨-٥٣٨ نانومتر تقع قمة الذروة ضمنهم وسجلت المساحة بينهما. وكانت الاستجابة الخطية ضمن المدى ١-٢٠ مايكروغرام/ملتر وكانت قيمة معامل الامتصاص المولاري للناتج 0.8361×10^4 لتر/مول.سم، وقيمة دلالة ساندل 0.0423 مايكروغرام/سم². وكانت قيمة الانحراف القياسي النسبي بين 1.20 %- ١.٩١ % وبمعدل استرجاعية 101.275 %، وطُبِّقَت الطريقة بنجاح في تقدير ميتوكلوبراميد هيدروكلوريد في المستحضرات الصيدلانية أقراص وحقن.

الجزء الثالث: التقدير الطيفي غير المباشر للثيوفولين عن طريق تحليل معقد الحديد (II) باثوفيناثرولين

يتضمن هذا الجزء تطوير طريقة طيفية غير مباشرة لتقدير الثيوفولين في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية؛ إذ تعتمد الطريقة على أكسدة الثيوفولين باستخدام زيادة معلومة من كبريتات السيريوم الرباعي في وسط حامض الكبريتيك ثم يُقَدَّر المتبقي من كبريتات السيريوم الرباعي بمفاعله مع معقد الحديد (II) - باثوفيناثرولين اعتماداً على أكسدة الحديد الثنائي إلى الحديد الثلاثي، ثم يقاس امتصاص المعقد المتبقي عند الطول الموجي ٥٣٤ نانومتر الذي يتناسب مع كمية الثيوفولين، وتبين من المنحني القياسي أن الطريقة تتبع قانون بير ضمن المدى ٢-٢٣ مايكروغرام/ملتر مع معامل تقدير ٠.٩٩٨٤. وكانت قيمة معامل الامتصاص المولاري 1.4809 $\times 10^4$ لتر/مول.سم. ودلالة ساندل للحساسية 0.0121 مايكروغرام/سم^٢، وتراوحت قيم الانحراف القياسي النسبي من 0.97 % إلى 2.34 % وبلغ حد الكشف 0.0518 مايكروغرام/ملتر وحد التقدير 0.173 مايكروغرام/ملتر، وطُبِّقَت الطريقة بنجاح في تقدير الثيوفولين في مستحضراته الصيدلانية (الأقراص).

الجزء الرابع: التقدير الطيفي غير المباشر للميندازول عن طريق تفاعلات الأكسدة والاختزال وقصر لون الصبغة الاحمر المتعادل وباستخدام هيبوكلوريت الكالسيوم

ويشمل طريقة غير مباشرة لتقدير الميندازول طيفياً في الوسط المائي ويعتمد مبدأ الطريقة على أكسدة الميندازول باستخدام زيادة معلومة من العامل المؤكسد هيبوكلوريت الكالسيوم وبوجود وسط حامضي من حامض الهيدروكلوريك المخفف، والكمية الفائضة من العامل المؤكسد تعمل على قصر لون صبغة (NR) ويُقاس الامتصاص المتبقي من الصبغة عند الطول الموجي 525 نانومتر الذي يتناسب طردياً مع تركيز الميندازول في الأنموذج. وقد دُرست الظروف المثلى وكان مدى التركيز للمنحني القياسي يقع بين ٢-٢٠ مايكروغرام/مللتر وبمعامل تقدير 0.9989 وكانت قيمة معامل الامتصاص المولاري 1.25×10^4 لتر/مول.سم وكانت دلالة ساندل 0.0235 مايكروغرام/سم^٢، كما حُسبت قيم حد الكشف و حد التقدير الكمي وكانت قيمتهما 0.104 مايكروغرام/مللتر و 0.348 مايكروغرام/مللتر على التوالي، وتراوحت قيم الاسترجاعية بين 99.46% و 99.83% ، في حين بلغت قيمة الانحراف القياسي النسبي بين 1.03 % و 2.14%، وطُبِّقَت الطريقة الحالية بنجاح في تقدير الميندازول في مستحضره الصيدلاني (الأقراص).

Abstract

The thesis comprises four chapters:

Chapter One: General Introduction

This chapter provides a general overview of Metoclopramide Hydrochloride, Theophylline, and Mebendazole, including their medical importance, uses, and physicochemical properties. It also covers the chemical reagents used in their determination.

Chapter Two: Literature Review

This chapter reviews various analytical methods used for the determination of the three pharmaceutical compounds in their pure forms, pharmaceutical formulations, and different biological fluids. These methods include spectrophotometric, electrochemical, chromatographic, and other techniques. The objectives of the research are also discussed.

Chapter Three: Materials, Reagents, and Experimental Procedures

This chapter describes the instruments, chemicals, and solutions used for the determination of the three proposed pharmaceutical compounds: Metoclopramide Hydrochloride, Theophylline, and Mebendazole. The developed methods were applied to different pharmaceutical dosage forms.

Chapter Four: Results and Discussion

This chapter presents and discusses the results obtained from applying the proposed methods for the determination of the three pharmaceutical compounds under study, as outlined below:

Part One: Spectrophotometric Determination of Metoclopramide Hydrochloride via Diazotization and Coupling with 4-Chlororesorcinol

This part describes a spectrophotometric method for the microgram-level determination of Metoclopramide Hydrochloride. The method is based on the diazotization of the primary aromatic amine group in metoclopramide, followed by coupling with 4-chlororesorcinol in an alkaline medium. A stable azo dye is formed in aqueous medium giving absorbance at 528 nm, showing concentration range of 1–20 µg/mL with a correlation coefficient (R^2) of 0.9968. The molar absorptivity was 1.973×10^4 L/mol.cm, and Sandell sensitivity was 0.0179 µg/cm². The relative error ranged from 0.30% to 1.20%, with a relative standard deviation not exceeding 1.12%. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were 0.0720 µg/mL and 0.240 µg/mL, respectively. The method was successfully applied to tablets and injectable formulations.

Part Two: Spectrophotometric Determination of Metoclopramide Hydrochloride Using Area Under the Curve (AUC)

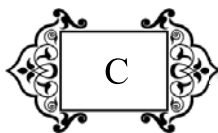
This part describes a direct spectrophotometric method using the same reaction principles as in Part One, with measurement based on the area under the curve between 518–538 nm. The method showed linear response in the range of 1–20 µg/mL, with a molar absorptivity of 0.836×10^4 L/mol.cm and Sandell sensitivity of 0.0423 µg/cm². The relative standard deviation ranged from 1.20% to 1.91%, with a recovery rate of 101.275%. The method was successfully applied to tablet and injectable forms.

Part Three: Spectrophotometric Determination of Theophylline via Decomposition of Iron (II)-Bathophenanthroline Complex

This part involves the development of an indirect spectrophotometric method for Theophylline in its pure form and pharmaceutical formulations. The method is based on the oxidation of Theophylline with an excess of Cerium(IV) sulfate in sulfuric acid medium. The remaining Cerium(IV) is determined by its reaction with the Iron(II)-Bathophenanthroline complex, relying on the oxidation of Fe(II) to Fe(III). The absorbance of the remaining complex is measured at 534 nm, which is directly proportional to Theophylline concentration. The method obeys Beer's law in the range of 2–23 µg/mL with a determination coefficient of 0.9984. The molar absorptivity was 1.4809×10^4 L/mol.cm, and Sandell sensitivity was 0.0121 µg/cm². The relative standard deviation ranged from 0.97% to 2.34%. The LOD and LOQ were 0.0518 µg/mL and 0.173 µg/mL, respectively. The method was successfully applied to Theophylline tablets.

Part Four: Indirect Spectrophotometric Determination of Mebendazole via Redox Reaction Using Calcium Hypochlorite and Neutral Red Dye

This part presents an indirect spectrophotometric method for determining Mebendazole in aqueous medium. The method is based on the oxidation of Mebendazole with a known excess of Calcium Hypochlorite in the presence of diluted hydrochloric acid. The remaining oxidant bleaches the color of Neutral Red dye, and the residual dye absorbance is measured at 525 nm. This absorbance is directly proportional to the concentration of Mebendazole in the sample. The method obeys Beer's law in the range of 2–20 µg/mL, with a correlation coefficient of 0.9989. The molar absorptivity was 1.25×10^4 L/mol.cm, and Sandell sensitivity was 0.0235 µg/cm². The LOD and LOQ were 0.104 µg/mL and 0.348 µg/mL,



respectively. Recovery values ranged from 99.46% to 99.83%, with relative standard deviations between 1.03% and 2.14%, And the method was successfully applied to Mebendazole tablets.

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



**Developing spectrophotometric methods for
determination of some drug compounds in
pharmaceutical preparations and human blood
serum**

M.Sc. Thesis

Zahraa Ammar Salih Yahya Alrassam

Chemistry/Analytical Chemistry

Supervised by

Prof. Dr.

Nabeel Subeeh Othman