جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

استحداث طرائق تحليلية ـ حركية وثيرموداينميكية في التقدير الطيفي لبعض المركبات الدوائية وامزجتها الثنائية باستخدام كواشف مختلفة

علاء عبدالعزيز احمد الزبيدي

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

بإشراف

الاستاذ	الاستاذ
الدكتور ضياء نجم الصبحة	الدكتور عماد عبدالاله صالح

١٤٤٣هـ ٢٠٢٢ م

الخلاصة

تشتمل الاطروحة على خمسة فصول

يتضمن **الفصل الاول** عرضا لطرائق تحليلية مختلفة لتقدير المركبات الدوائية السلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole) والميزلازين (Mesalazine) والكارفيدلول (Carvedilol) والكلاريثرومايسين (Clarithromycin) والباراسيتامول (Paracetamol) والايبوبروفين (Ibuprofen) وتشتمل هذه الطرائق على طرائق طيفية وكروماتوغرافية وكهربائية.

وتضمن **الفصل الثاني** تطوير طريقة طيفية لتقدير مركب السلفاميثوكسازول بالاعتماد على تكوين ناتج ملون من تفاعل مركب السلفاميثوكسازول وكاشف 9-كلورواكريدين بوجود حامض الهيدروكلوريك، وقيس الناتج في وسط عضوي من الايثانول عند طول موجي 448 نانوميتر، وتم تقدير تراكيز بحدود تتراوح 1-30 مايكروغرام/مللتر من السلفاميثوكسازول بدقة جيدة وبنسبة استرجاع 98.43% وبتوافق اقل من 1% ودرست طبيعة الناتج ووجد أنه يتكون بنسبة 1:1 وتمت مقارنة الطريقة مع طريقة الدستور البريطانية للادوية وكانت ذات دقة وتوافق جيدتين. كما تضمنت دراسة حركية تفاعل السلفاميثوكسازول مع كاشف 9-كلورواكريدين وكان التفاعل من الرتبة الاولى الكاذبة وتم حساب ثابت سرعة التفاعل عند درجات حرارية مختلفة وحساب طاقة التنشيط والدوال الثيرموداينميكية للتنشيط ΔS^* وΔG^* وΔH^* واجريت دراسة ثيرموداينميكية حسبت فيها الدوال الثيرموداينميكية ΔS^o و ΔG^o وΔH واظهرت الدراسة ان الناتج يملك استقرارية ضمن درجات حرارية 10 – 30 ^{o}م ثم تقل بزيادة درجة الحرارة اكثر من 30 ^{o}م, كما اجريت دراسة نظرية حسب فيها بعض المتغيرات النظرية مثل قيم اوربيتالات HOMO وLUMO والصلادة(η) والجهد الالكتروني الكيميائي (μ) ودليل الالكتروفيل الكروي (ω) والطاقة الكلية(ET) ومن خلالها امكن اقتراح ميكانيكية التفاعل للسلفاميثوكسازول والكاشف 9-كلورواكريدين.

واشتمل **الفصل الثالث** على تطوير طريقة طيفية لتقدير الميزلازين واعتمدت على قياس المركب الناتج من تفاعل الميزلازين وكاشف 2،6- ثنائي كلوروكوينون -4-كلوروميد (DCQ) في وسط مائي بوجود هيدروكسيدالصوديوم عند طول موجي 468 نانوميتر وامكن تقدير تراكيز بحدود تتراوح 1-25 مايكروغرام/مللتر من الميزلازين بدقة جيدة وبنسبة استرجاع 101.9% وبتوافق اقل من 1.166

ومن دراسة طبيعة المركب الناتج وجد انه يتكون بنسبة 1:1 وطبقت طريقة الاضافة القياسية على المستحضرات الصيدلانية وكان معدل نسب الاسترجاع 98.99%, 103.46%,104.63% .ودرست حركية تفاعل الميزلازين مع الكاشف (DCQ) وتم حساب ثابت سرعة التفاعل عند درجات حرارية مختلفة واستخدامها في حساب طاقة التنشيط والدوال الثيرموداينميكية للتنشيط واظهرت الدراسة ان التفاعل من الرتبة الاولى الكاذبة , واجريت دراسة ثيرموداينميكية اظهرت نتائجها ان تفاعل تقدير المركب الدوائي هو تلقائي وان القوى البينية لناتج تفاعل الميزلازين والكاشف (DCQ) ذات طبيعة فيزيائية من خلال قيم الدوال الثيرموداينميكية ΔS^o وΔG^o وΔH وتضمن هذا الفصل دراسة نظرية حسبت فيها متغيرات نظرية تم ذكرها في الفصل الثاني في الفقرة اعلاه ، واشارت الى ان الميزلازين يعد كنيوكلوفيل يهاجم الكاشف (DCQ) في الميكانيكية التي تم اقتراحها.

تضمن **الفصل الرابع** تطبيق طريقة طيفية لتقدير مركبات الكارفيدلول والكلاريثرومايسين وتعتمد على تفاعل المركبات الدوائية مع كاشف2،3-ثنائي كلورو-5،6-ثنائي سيانو-1،4-بنزوكوينون (DDQ) وتكوين معقدات الشحنة المنتقلة في وسط عضوي من الايثانول وتم قياس المعقدات الناتجة لمركب الكارفيدلول والكلاريثرومايسين عند طول موجي 460 و 462 نانوميتر وبوجود عامل الشد السطحي Tween-60 و Triton X-100 على التوالي وتمكنت الطريقة من تقدير تراكيز بحدود تتراوح 5-60 مايكروغرام/مللتر من الكارفيدلول و 4-70 مايكروغرام/مللتر من الكلاريثرومايسين وطبقت الطريقة على المستحضر الصيدلاني للكارفيدلول والكلاريثرومايسين واظهرت النتائج ان الطريقة تمتلك دقة عالية بنسب استرجاع 99.48% و100.8% وبتوافق اقل من1.25 % و2.32 % على التوالي . كما درست حركية تفاعل المركبات الدوائية مع الكاشف (DDQ) وتم حساب رتبة التفاعل باستخدام طريقة السرع الاولية وبتطبيق معادلة رتبة التفاعل التفاضلية، وجد أن التفاعل من الرتبة الاولى الكاذبة لكلا المركبين الدوائيين , وقد طبقت طريقة الزمن الثابت (Fixed Time) بوصفها طريقة حركية لتقدير الكارفيدلول والكلاريثرومايسين ومقارنتها مع الطريقة الطيفية المقترحة في هذا الفصل واظهرت نتائج الطريقة الحركية دقة وتوافقا جيدتين وبنسب استرجاع تتراوح 97.9%- 100.6 % للكارفيدلول و 99.3%-100.5% للكلاريثرومايسين , واجريت دراسة نظرية لتفاعل المركبات الدوائية مع كاشف (DDQ) وتكوين معقدات الشحنة المنتقلة لغرض اقتراح ميكانيكية التفاعل وتحديد المركبات المانحة والمستقبلة للالكترونات واظهرت النتائج أن المركبات الدوائية هي المانحة للالكترونات وأن الكاشف (DDQ) هو مستقبل للالكترونات من خلال دراسة المتغيرات النظرية المذكورة في الفصل الثاني.

واشتمل **الفصل الخامس** الاساس النظري لطريقة الاضافة القياسية–النقطة المشتركة للتفاعلات الحركية والاهمية الطبية لمركبات الباراسيتامول والايبوبروفين اذ تم تقدير المركبات الدوائية طيفياً بالاعتماد على اكسدة الباراسيتامول والايبوبروفين بواسطة ايون الحديديك(Fe^{+3}) ثم مفاعلة الناتج ايون الحديدوز (Fe^{+2}) مع معقد بوتاسيوم سداسي سيانيد الحديديك في وسط مائي لتكوين صبغة بروسيا الزرقاء وتم قياس الصبغة عند طول موجي 740 نانوميتر وتقدير تراكيز بحدود تتراوح 1–10 و 20–70 مايكروغرام/مللتر لكل من البارسيتامول والايبوبروفين على التوالي واظهرت الطريقة دقة وتوافقاً جيدتين بنسب استرجاع 94.96% و97.20% وبقيمة انحراف قياسي نسبي 1.05% و 3.99% للمركبين الدوائيين على التوالي, وتضمن الفصل تطبيق طريقة الاضافة القياسية–النقطة المشتركة الحركية(Kinetic-HPSAM) لتقدير مزيج من الباراسيتامول والايبوبروفين واعتمدت الطريقة على الاختلاف في زمن اكسدة المركبين الدوائيين بواسطة ايون الحديديك Fe^{+3} ثم مفاعلة الناتج Fe^{+2} مع معقد بوتاسيوم سداسي سيانيد الحديديك في وسط مائي وتكوين صبغة بروسيا الزرقاء، وقيست الصبغة المتكونة عند طول موجي 740 نانوميتر وتمكنت الطريقة من تقدير الباراسيتامول كمادة محللة (Analyte) والايبوبروفين بوصفه متداخلاً (Interferent) في المزيج وتم تقدير تراكيز من الباراسيتامول والايبوبروفين بحدود تتراوح 1–5 و 20–70 مايكروغرام/مللتر وكانت نسب الاسترجاع تتراوح 100.8%–106.0% و 98.4%–107.9% وعلى التوالي وبانحراف قياسي نسبي اقل من 4.2% عند زمنين T_{40}–T_{80} ثانية وطبقت الطريقة بنجاح على المستحضر الصيدلاني Ibumol .

Abstract

The thesis consists of five chapters

The **first chapter** includes an introduction to different analytical techniques for the determination of some pharmaceutical compounds including Sulfamethoxazole, Mesalazine, Carvedilol, Clarithromycin, Paracetamol and Ibuprofen. These methods include spectrophotometric, chromatographic and electrochemical methods.

The **second chapter** included the development of a spectrophotometric method for the determination of the Sulfamethoxazole compound based on the formation of a colored product from its reaction with 9-chloroacridine reagent in the presence of hydrochloric acid. The product was measured in an organic medium of ethanol at a wavelength of 448 nm,. Beer's law was obeyed in the concentration range 1-30 μg/ml of Sulfamethoxazole with molar absorptivity of 1.63 x 10^4 L/mol.cm . The average recovery % is 98.43%. and a relative standard deviation (RSD) is less than 1%. The product was formed in ratio of 1:1. The method was applied successfully for the determination of Sulfamethoxazole in its pharmaceutical formulation and compared with the method of the British Pharmacopoeia, and indicated a good accuracy and compatibility. kinetics study of the reaction of sulfamethoxazole with the 9-chloroacridine reagent is carried out the reaction was found to be of pseudo-first-order the rate constants of the reaction calculated at different temperatures .the activation energy and thermodynamic functions of activation were calculated ΔH*, ΔG*, ΔS* .thermodynamic study was also performed it showed that the formed product is stable at temperatures of (10-30 ºC), then the stability decreases with increasing temperature more than 30 ºC. A theoretical study was also conducted in which a number of theoretical parameters were calculated, such as the energy values of HOMO and LUMO orbitals and hardness (η), nucleophile (μ), the global electrophile index (ω), and the total energy (TE), through which it was possible to suggest the reaction mechanism for sulfamethoxazole and the reagent 9-chloroacridine.

The **third chapter** included the development of a spectrophotometric method for the determination of Mesalazine, which depended on the reaction of Mesalazine with 2,6-dichloroquinone-4-chloroamide (DCQ) reagent in the presence of sodium hydroxide in an aqueous medium at a wavelength of 468 nm. Beer's low was obeyed in the range 1-25 µg / ml of Mesalazine with a recovery % of 101.9% and RSD less than 1.166. The resulting product was found in a ratio of 1:1. The kinetics of the reaction of mesalazine with the reagent was studied. (DCQ) The reaction rate constant were calculated at different temperatures and used in calculating the activation energy and thermodynamic functions for activation. The study showed that the reaction is of the pseudo-first-order .Thermodynamic study to also conducted showed that the drug could react with reagent is spontaneously and that the association forces controlling association of the product of the mesalazine reaction and the reagent (DCQ) are of a physical nature through and calculated the values of thermodynamic functions ΔH , ΔG^{o}, ΔS^{o}. A theoretical study was also conducted in which some theoretical parameters were calculated, such as the energy of HOMO and LUMO orbitals and hardness (η), the values of electron lying index association (µ), the global electrophilicity index (ω), and the total energy (TE), It indicated that mesalazine is a nucleophile attacking reagent (DCQ) in the proposed mechanism.

The **fourth chapter** included that the application of a spectrophotometric method for the determination of Carvedilol and Clarithromycin in pure form and in their dosage forms., The method was depended on their interaction with 3,2-dichloro-6,5-dichloro-6,5-dicyano-4,1-benzoquinone (DDQ) to form charge-transfer complexes in an organic medium of ethanol. The resultant complexes having maximum absorption at wavelength 460 and 462 nm and in the presence of the surfactant Tween-60 and Triton X-100 for above drugs respectively. The method was applied successfully to their pharmaceutical preparations. The recovery % were 99.48 % and 100.8 %, with RSD of less than 1.25 % and 2.32 %, respectively. The kinetics of the interaction between drug and the reagent (DDQ) was also studied the order of the reaction was calculated by applying the differential equation . the reaction is found to fit the pseudo-first-order equation in terms of both drug compounds, Fixed time method was applied as a kinetic method to determination of carvedilol and clarithromycin. The results of the

kinetic method showed good accuracy with recovery ratio ranging between 97.9%-101.4% for carvedilol and 99.4%-100.5% for clarithromycin. A theoretical study was conducted for the interaction of pharmaceutical compounds with the (DDQ) detector and the formation of charge transfer complexes for the purpose of suggesting the reaction mechanism and determination the electron-donor and acceptor compounds. The results showed that the drug compounds is the electron donor and the reagent (DDQ) is the electrons acceptor compound. This could help in performing the experimental part of this study.

The **fifth chapter** included the theoretical basis of the kinetic H-point standard addition method (KHPSAM) and the medical importance of Paracetamol and Ibuprofen compounds, is introduced. The method depends on the difference in the oxidation time of Paracetamol and Ibuprofen by ferric ion and subsequently reacted with potassium hexacyano ferrate to form Prussian blue dye, considering that Paracetamol is the analyte and Ibuprofen is the interfering substance. the dye was measured at a wavelength of 740 nm at the time pair of t_{40}-t_{80} seconds, and concentrations were estimated in the range of 1-10 and 20-70 µg/ml with recovery % of 94.96% and 97.20% and RSD were less than 1.05% and 3.99% for the two drugs, respectively,. The method was successfully applied to determination of Paracetamol and Ibuprofen in their the pharmaceutical preparation as tablet (Ibumol).

University of Mosul
College of Education
for Pure Science

Development of Analytical- Kinetic and Thermodynamic Methods For the Spectrophotometric Determination of Some Drugs and their Binary Mixture Using Different Reagents

Alaa Abdul Azeez Ahmed Al-Zubidy

Ph.D. Thesis
Chemistry

Supervised by

Prof.
Dr. Theia'a N. Al-Sabha

Prof.
Dr. Emad A.S. Al-Hyali

2022 A.D **1443 A.H**