



جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تطوير طرائق طيفية مختلفة لتقدير الباربا-امينوفينول  
والايزوميرازول والتتراسايكلين وتطبيقاتها في مستحضراتها  
الصيدلانية

هبة عبد السلام محمد عبد الله الحافظ

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

بإشراف

الأستاذ

الدكتور نبيل صبيح عثمان خضر

2021 م

1443 هـ

## الخلاصة

تشمل الأطروحة على اربعة فصول:

**الفصل الأول:** يتضمن الفصل الاول مقدمة عن المركبات الدوائية قيد الدراسة واستعراضاً لبعض الطرائق التحليلية المتنوعة والمتضمنة طيفية وكروماتوغرافيا وكهربائية تقدير المركبات المدروسة المتمثلة بالبارا-امينوفينول والايزوميبرازول والنتراسايكلين.

**الفصل الثاني** ويشمل جزئين:

**الجزء الأول:** استحداث طريقة طيفية بسيطة وحساسة لتقدير البارا-امينو فينول بصورته النقية من تقدير الناتج من التحلل المائي الحامضي للباراسيتامول. تتضمن إجراء تفاعل اقتران تأكسدي بين البارا-امينو فينول والكاشف 4-كلوروريسورسنول بوجود العامل المؤكسد بيريويديت البوتاسيوم لتكوين ناتج ملون ذائب بالماء يعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي الاعظم 556 نانوميتر. كان مدى التقدير الخطي الذي يتبع قانون بير من 1 الى 20 مايكرو غرام / مللتر وامتازت الطريقة بالحساسية العالية اذ بلغت قيمة معامل الامتصاص المولاري  $1.025 \times 10^4$  لتر/مول. سم. ودلالة ساندل 0.01064 مايكروغرام / سم<sup>2</sup> وحد الكشف 0.01016 مايكروغرام / مللتر وقيمة الحد الكمي 0.054 مايكروغرام / مللتر. وتم تطبيق الطريقة في تقدير البارا-امينوفينول الناتج من التحلل الحامضي للباراسيتامول وكانت النتائج مرضية في المستحضرات الصيدلانية المختلفة من الباراسيتامول ولا يوجد تداخل للمضافات أثناء التقدير.

**الجزء الثاني:** تضمن تطوير طريقة طيفية لتقدير كميات مايكروغرامية من البارا-امينوفينول تعتمد على تفاعلات الازوتة والاقتران إذ تم ازوتة البارا-امينوفينول بإضافة نتريت الصوديوم وبوجود حامض الهيدروكلوريك بزمن انتظار 1 دقيقة والتخلص من حامض النتروزو ( $HNO_2$ ) الفائض بإضافة حامض السلفاميك بزمن انتظار 2 دقيقة وبعد الاقتران مع الكاشف 4-كلوروريسورسينول في الوسط القاعدي مكون صبغة ازوية

برتقالية تعطي أعلى امتصاص عند الطول الموجي 488 نانومتر في المحلول المائي. وبلغ المدى التقديري 0.5-15 مايكروغرام / ملتر في حين بلغت الامتصاصية المولارية  $1.99 \times 10^4$  لتر /مول. سم. ودلالة ساندل 0.00549 مايكروغرام / سم<sup>2</sup> وحد الكشف و الحد الكمي 0.021 و 0.071 مايكروغرام / ملتر على التوالي. وتم تطبيق الطريقة في تقدير البار-امينوفينول الناتج من التحلل الحامضي للباراسيتامول وكانت النتائج مرضية في المستحضرات الصيدلانية المختلفة من الباراسيتامول.

### الفصل الثالث يتضمن جزئين

**الجزء الأول:** تم تطوير طريقة طيفية بسيطة وحساسة ودقيقة لتقدير الإيزوميبرازول بحالته النقية وفي مستحضره الصيدلاني (الحقن). تعتمد الطريقة المطورة على تفاعل اقتران الإيزوميبرازول مع الكاشف المؤزوت بارانيتروانيلين وفي وسط قاعدي لينتج صبغة أزوية صفراء قابلة للذوبان في الوسط المائي وتعطي الصبغة أقصى امتصاص عند الطول الموجي 440 نانومتر. ثم تم تطوير الطريقة وذلك باستخدام طريقة استخلاص الغيمة وذلك بإضافة محلول TritonX-114. لوحظ تغير لون الصبغة الأزوية إلى اللون بنفسجي (إزاحة حمراء) وأعطى المحلول أقصى امتصاص عند الطول الموجي 585 نانومتر. تم إجراء تجارب عديدة للحصول على الظروف المثلى للعوامل المحددة للتفاعل وعند تطبيقها تبين أن الطريقة تخضع لقانون بير لمدى من التراكيز من 1 إلى 20 ميكروغرام / ملتر مع معامل تقدير 0.9999 وقيمة ممتازة للامتصاصية المولارية  $1.96 \times 10^4$  لتر /مول. سم ودلالة ساندل 0.0173 مايكروغرام / سم<sup>2</sup> مع حد كشف (LOD) يبلغ 0.017 مايكروغرام / ملتر وحد كمي (LOQ) قدره 0.059 مايكروغرام / ملتر. تم تطبيق الطريقة المطورة بنجاح لتقدير الإيزوميبرازول في مستحضره الصيدلاني (الحقن) مع نتائج تحليلية مقبولة.

**الجزء الثاني:** تم اقتراح طريقة طيفية بسيطة وسهلة لتحديد إيزوميبرازول (ESOPL). اعتمدت الطريقة المقترحة على أكسدة إيزوميبرازول مع فائض من N-bromosuccinimide (NBS) , ثم الـ NBS غير المتفاعل استخدم في قصر

لون صبغة الريفامبيسين. تمت دراسة جميع العوامل التي أثرت على التفاعلين، وتشمل هذه العوامل نوع وكمية الحامض المستخدم في التفاعل الأول (أكسدة ESOP)، وكمية الريفامبيسين، ووسط التفاعلات والأوقات اللازمة للأكسدة الكاملة، ووقت القصر تمت التوصية باستخدام الظروف المثلى، تطبيق قانون بير على مدى تراكيز ESOP من 1 إلى 10 ميكروغرام / ملتر. تم حساب الامتصاصية المولية ودلالة Sandell's و LOD و LOQ ووجدت أنها  $2.14 \times 10^4$  لتر / مول. سم، 0.0161 ميكروغرام / سم<sup>2</sup>، 0.020 ميكروغرام / ملتر، 0.066 ميكروغرام / ملتر على التوالي. الطريقة المقترحة امتازت بالحساسية العالية. وكشفت الطريقة المقترحة عن انتقائية جيدة تجاه المركب قيد البحث (ESOP). وعدم تداخل المضافات أثناء التقدير تم تطبيق الطريقة الطيفية الحالية بنجاح على تقدير ESOP في مستحضره (الحقن).

وتناول الفصل الرابع جزئيين:

**الجزء الأول:** تطوير طريقة طيفية لتقدير كميات مايكروغرامية من التتراسايكلين بتفاعلها مع حامض الكبريتيك المركز إذ لوحظ تكون لون أصفر عند مزج مكونات التفاعل نتيجة لسلفه التتراسايكلين في موقع أورثو. والذي يعطي امتصاص عند الطول الموجي 435 نانوميتر، بلغ المدى التقديري 2-40 مايكروغرام / ملتر في حين بلغت الامتصاصية المولية  $8.310 \times 10^3$  لتر / مول. سم. ودلالة ساندل وقيمة حد الكشف وحد التقدير الكمي 0.0534 مايكروغرام / سم<sup>2</sup> و 0.108 مايكروغرام / ملتر و 0.360 مايكروغرام / ملتر على التوالي. وتم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير التتراسايكلين في مستحضره الكبسول.

## الجزء الثاني:

تم تقدير التتراسايكلين بطريقة قياس المساحة تحت الذروة (Area under curve)

لتفاعل التتراسايكلين مع حامض الكبريتيك المركز الذي ينتج عن تفاعل سلفنه

التتراسايكلين وتم قياس المساحة تحت الذروة المحصورة بين الطولين الموجيين -437

423 نانوميتر وكان مدى التقدير من 2 الى 50 مايكروغرام / ملتر، ومعدل

استرجاعية 100.25 %RSD = 1.741. تم تطبيق الطريقة في تقدير

التتراسايكلين في الكبسول وبناتج مرضية.

## Abstract

**This thesis consists of four chapters as follows:**

**Chapter one** Includes introduction about a review of the common studied determination method related to compounds of P-Aminophenol, Esomeprazole, Tetracycline.

**Chapter two part one** A simple and sensitive spectrophotometric method has been suggested for the estimation of pure p-aminophenol(p-AMPL), and p-AMPL results from the hydrolysis of paracetamol(PARL).The suggested method is based on oxidative coupling reaction of p-AMPL with 4-chlororesorcinol (4-CLRL) in presence potassium periodate to produce a stable, and water-soluble coloured product with maximum absorption at wavelength 556 nm. Beer's law is followed over the range of concentration from 1 to 20  $\mu\text{g p-AMPL. ml}^{-1}$ . The molar absorptivity value is equal to  $1.025 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Sandell's index value, LOD and, LOQ were calculated and are found to be,  $0.01064 \mu\text{g/cm}^2$ ,  $0.01016 \mu\text{g /ml}$  and,  $0.054 \mu\text{g/ml}$  respectively All factors responsible for the completed reaction and highest intensity of the product have been studied, and the optimal of each factor has been selected. The suggested method was applied in an indirect method for the determination of paracetamol in tablets and injection after acidic hydrolysis to p-AMPL. The common excipients added did not interfere in the estimation of paracetamol

**Chapter two part two** It included the development of a spectrophotometric method for the determination of microgram amounts of p-aminophenol based on the diazotisation and coupling reactions. The first step included diazotisation of p-aminophenol by adding sodium nitrite and in the presence of hydrochloric acid with a standing time of 1 minute, then destroy the excess of nitrous acid ( $\text{HNO}_2$ ) by adding sulphamic acid in a standing time of 2 minutes. Then coupling the diazonium salt of p-aminophenol with 4-chlororesorcinol in alkaline medium an orange azo dye gives the highest absorption at wavelength 488 nm in the aqueous solution. The estimated range was 0.5 -15  $\mu\text{g/ml}$ . The molar absorbance is equal to  $1.99 \times 10^4 \text{ l./mol. cm}$  and Sandell's index value is  $0.0549 \mu\text{g/cm}^2$ . The limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) are 0.021 and 0.071  $\mu\text{g/ml}$

respectively. The method was applied in the determination of para-aminophenol resulting from the acid hydrolysis of paracetamol and the results were satisfactory in different pharmaceutical preparations of paracetamol.

**Chapter three-part one** A simple, sensitive, and precise spectrophotometric method has been developed for the quantification of esomeprazole as pure and in its dosage form (injection). The developed method is based on the diazo-coupling reaction of esomeprazole with a diazotized p-nitroaniline to produce a yellow azo dye soluble in an aqueous medium and gave a maximum absorption at 440 nm. Then using cloud point extraction method by adding Triton X-114 to azo dye solution. The color of the product changed to turquoise color (redshift) and the turquoise-colored solution gave a maximum absorption at 585 nm. The optimization of the method conditions was investigated. Under the optimal conditions, Beer's law obeyed from 1 -20 µg/ml, there is a negative deviation above 20 µg/ml. The determination coefficients ( $R^2$ ) equal to 0.9989 and an excellent value of molar absorptivity  $1.993 \times 10^4 \text{ l./mol.cm}$  Sandell's index  $0.0173 \text{ µg/cm}^2$  with a limit of detection (LOD) of  $0.017 \text{ µg/ml}$  and limit of quantitation (LOQ) of  $0.059 \text{ µg/ml}$ . The developed method was successfully applied to the assay of esomeprazole in injection dosage with accepted analytical results

**Chapter three-part tow** A simple and easy spectrophotometric method of esomeprazole (ESOPL) determination has been suggested. The proposed method was based on the oxidation of esomeprazole with an excess of N-bromosuccinimide (NBS), then the unreacted NBS used in bleaching the color of rifampicin (Rif). All factors that affected the two reactions have been studied, these factors included type and amount of acid used in the first reaction (oxidation of ESOPL), amount of Rif, the medium of reactions and times required for completed oxidation and, time for bleaching the color of Ref and the optimum conditions have been recommended. The present assay was obeyed Beer 's law ( $R^2=0.9961$ ) over a range of ESOPL concentration from 1 to 10

$\mu\text{g}/\text{ml}$ . Calculated of molar absorptivity( $\epsilon$ ), Sandell's index value, LOD and, LOQ were calculated and are found to be  $2.14 \times 10^4$   $\text{l}/\text{mol. cm.}$ ,  $0.0161 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $0.020\mu\text{g}/\text{ml}$  and,  $0.066\mu\text{g}/\text{ml}$  respectively. The values of  $\epsilon$  and Sandell's index indicated that the suggested method is considered as a sensitive method. Overall, the suggested method revealed good selectivity towards the compound under investigation (ESOPL) and there is no interfere of additives. The present spectrophotometric method was successfully applied to the assay of ESOPL in its formulation(injection).

**Chapter four part one** Includes the development of spectrophotometric determination of tetracycline using concentrated sulphuric acid in the aqueous solution the reaction produces a yellow product according to sulphonation of tetracycline and it gave highest absorbance at wavelength of 435 nm. The determination range was  $2\text{-}40\mu\text{g}/\text{ml}$ . The molar absorptivity was  $8.310 \times 10^3 \text{l.m}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ . Sandell's index value, LOD, and LOQ were calculated and are found to be  $0.0534\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $0.108\mu\text{g}/\text{ml}$  and,  $0.360\mu\text{g}/\text{ml}$  respectively. The present spectrophotometric method was successfully applied to the assay of tetracycline in its formulation(capsule).

**Chapter four part tow:** Determination of tetracycline using are under the peak at wavelength of 423-437nm resented from the reaction tetracycline with concentrated sulphuric acid (the same reaction in chapter 4 part 1). The range of determination was  $2\text{-}50\mu\text{g}/\text{ml}$ . The recovery ratio %100.25 and %RSD =1.741. The method was applied for the determination of tetracycline in capsule and with satisfactory results.

University of Mosul  
College of Education  
for pure Science



**Development of different spectrophotometric methods for  
the determination of Par-aminophenol and Esomeprazole  
and Tetracycline and their applications to their  
pharmaceutical preparations.**

Hiba Abdul Salam Mohammed Al Hafidh

Doctorate Thesis

Chemistry

Supervised by Prof

**Dr. Nabeel Sabeeh Othman Khther**