جامعة الموصل
كلية التربية للبنات
قسم الكيمياء

تقدير الأتورفاستاتين والروزفاستاتين باستخدام طرائق طيفية مختلفة وتطبيقها على المستحضرات الصيدلانية

صفا محمد طه محمد داؤد

رسالة ماجستير
علوم في الكيمياء

بإشراف
أ.م.د. هند احمد محمود

1447هـ 2025 م

الخلاصة

تشتمل الرسالة على أربعة فصول:

الفصل الأول

يتضمن هذا الفصل مقدمة عامة عن المركبات الدوائية قيد الدراسة وهي الأتورفاستاتين كالسيوم والروزفاستاتين كالسيوم والتعرف على خواصهما الفيزيائية والكيميائية، وأستعمالهما وأهميتهما الطبية ، مع عرض الطرائق التحليلية المستخدمة لتقديرهما ومنها الطرائق الطيفية ، الكروماتوغرافية والكهربائية ، فضلا عن الهدف من البحث.

الفصل الثاني: يتضمن هذا الفصل جزئين:

الجزء الأول :

اقترحت طريقة طيفية مباشرة وسريعة تتميز بالدقة والحساسية العالية لتقدير الأتورفاستاتين كالسيوم ، إذ تعتمد الطريقة على تفاعل الإضافة النيوكليوفيلية (تكوين اسيتال) الذي يكون بين مجموعتي الهيدروكسيل من الأتورفاستاتين كالسيوم مع كاشف 4-هيدروكسي بنزالديهايد بوجود وسط حامضي من حامض الكبريتيك المركز ، ليعطي ناتجاً أحمر اللون يتم قياس امتصاصه عند 529 نانومتر. تتَبع الطريقة قانون بير ضمن مدى التراكيز (1-30) مايكروغرام/مللتر، وكانت الامتصاصية المولارية 6.3 $\times 10^4$ لتر/مول.سم.$^{-}$، وقيم حد الكشف وحد التقدير الكمي (0.0617 و0.2057) مايكروغرام/مللتر على التوالي ، ووجدت قيمة معامل الارتباط 0.9997، وطبقت الطريقة بنجاح على المستحضرات الصيدلانية المصنوعة بشكل أقراص من مناشئ مختلفة.

الجزء الثاني:

يتضمن هذا الجزء تطوير طريقة طيفية مباشرة سريعة وبسيطة لتقدير الروزفاستاتين كالسيوم، وتعتمد الطريقة على تفاعل تكوين الاسيتال من الروزفاستاتين كالسيوم (الذي يعّد حامضاً كاربوكسيلياً يحتوي على مجموعتي هيدوكسيل) مع كاشف الفانيلين بوجود وسط حامضي من حامض الكبريتيك المركز ليعطي ناتجاً ملوناً يقاس امتصاصه عند اقصى طول موجي 550 نانومتر ، وتبين من المنحنى القياسي ان العلاقة خطية وتتبع قانون بير ضمن مدى التراكيز (1.25 -15) مايكروغرام/مللتر، وبلغت قيمة الامتصاصية المولارية 9 $\times 10^4$ لتر/مول. سم، وكانت قيم حد الكشف (LOD) وحد التقدير الكمي (LOQ) هي

(0.0375) و(0.1252) مـايكروغرام / مللتر على التوالي ، وطبقـت الطريقـة بنجـاح على المستحضرات الصيدلانية (أقراص).

الفصل الثالث

اقترحت طريقة طيفية غير مباشـرة، بسـيطة وحسـاسـة لتقدير الأتورفاسـتاتين كالسـيوم (ATO-Ca) والروزوفاسـتاتين كالسـيوم (ROS-Ca) في شـكلهما النقي ومسـتحضـراتهما الصـيدلانية. فاعتمدت الطريقة على تفاعل قصـر الصـبغة بواسـطة أكسـدة (ATO-Ca) و (ROS-Ca)، بزيادة من العامل المؤكسد كرومات البوتاسيوم، بوجود أوكزالات الصوديوم بوصفه محفزاً للتفاعل في وسـط حامضـي من حامض الكبريتيك، إذ يعمل المتبقي من العامل المؤكسـد على قصـر صـبغة المثيل البرتقالي، يتبعها قياس المتبقي من الصـبغة غير المتفاعلة عند طول موجي 508 نـانومتر. واتبعـت الطريقـة قـانون بير لمنحنى المعـايرة لمـدى التراكيز (2.5-25) ميكروغرام/مللتر، وكانت قيم الامتصاصية المولارية لـ ATO-Ca و(4×10^4) ROS-Ca و (3.2×10^4) لتر/مول. سـم، على التوالي، وبلغـت قيم حـد الكشـف (LOD) (0.1677),(0.1834)، وحد التقدير الكمي (LOQ) و(0.559) و(0.611) مـايكروغرام/مللتر للأتورفاسـتاتين والروزفاسـتاتين على التوالي. فطبقت هذه الطريقة بنجاح على المسـتحضـرات الصيدلانية بشكل أقراص.

الفصل الرابع

تضمن هذا الفصل تطوير طريقة طيفية لتقدير الأتورفاستاتين كالسيوم، إذ تعتمد الطريقة على تفاعل الاقتران التأكسدي بين الأتورفاستاتين كالسيوم وكاشف بارا- أمينو حامض البنزويك، باستخدام العامل المؤكسد ثنائي كرومات البوتاسيوم، وأوكزالات الصوديوم بوصفها محفزاً للتفاعل في وسـط حامضـي من حامض الهيدروكلوريك، وبوجود عامل الشـد السـطحي (SDS) ليعطي ناتجاً ملوناً أعلى امتصـاص له عند 517 نانوميتر. إذ بلغ مدى الخطية التي تتبع قانون بير لحدود التراكيز ما بين 8 -100 مايكروغرام/ مللتر، وكانت قيمة معامل الامتصـاص المولاري 2×10^4 لتر/مول.سـم وبلغت قيمة حد الكشـف (LOD) وقيمة حد التقدير الكمي(LOQ) للطريقة 0.2034 و 0.678 مـايكروغرام. مللتر$^{-1}$ على التوالي، وطبقت الطريقة بنجـاح على المستحضرات الصيدلانية للمركب الدوائي (أقراص).

Summary

The present thesis consists of four chapters:

Chapter One:

This chapter includes a general introduction to the pharmaceutical compounds under study, namely atorvastatin calcium and rosuvastatin calcium, an identification of their physical and chemical properties, their uses and medical importance, and a presentation of the analytical methods used for their estimation, including spectrophotometric, chromatographic, electrochemical and other methods and the aim of the present research .

Chapter Two: Includes two sections:

First part: A direct, rapid, and highly sensitive spectrophotometric method was proposed for the determination of atorvastatin calcium. The method is based on the nucleophilic addition reaction (acetal formation) between the two hydroxyl groups of atorvastatin calcium and the reagent 4-hydroxybenzaldehyde in the presence of an acidic medium of concentrated sulfuric acid, giving a red product whose absorbance was measured at 529 nm. The method followed Beer's law over the concentration range of (1-30) µg/ml. The molar absorbance was 6.3×10^4 L/.mol. cm, and the detection limit and quantification limit were (0.0617 and 0.2057) $\mu g.ml^{-1}$, respectively. The correlation coefficient was found to be 0.9997. The method has been successfully applied to pharmaceutical tablets from different origins.

Second part: This section includes the development of a direct, rapid, and simple spectrophotometric method for the determination of rosuvastatin calcium. The method is based on the acetal reaction of rosuvastatin calcium (which is a carboxylic acid containing two hydroxyl groups) with vanillin reagent in the presence of an acidic medium of concentrated sulfuric acid to give a colored product whose absorbance was measured at a maximum wavelength of 550 nm. The standard curve showed that the relationship was linear and followed Beer's law within the concentration range of (1.25-15) µg/ml. The molar absorbance value was 9×10^4 L/.mol. cm,. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) values were (0.0375) and (0.1252) µg/ml, respectively. The method was successfully applied to pharmaceutical preparations (tablets).

Chapter Three: A simple, sensitive, and indirect spectrophotometric method was proposed for the determination of atorvastatin calcium (ATO-Ca) and rosuvastatin calcium (ROS-Ca) in their pure form and pharmaceutical formulations. The method is based on the dye-reduction reaction by oxidation of (ATO-Ca) and (ROS-Ca) with an excess of the oxidizing agent potassium chromate in the presence of sodium oxalate as a catalyst in an acidic medium of sulfuric acid. The remaining oxidizing agent reduces the methyl orange dye, followed by measurement of the remaining unreacted dye at a wavelength of 508 nm. The method followed Beer's law for the calibration curve for the concentration range (2.5-25) µg/ml, and the molar absorbance values for ATO-Ca and ROS-Ca were (4.0×10^4) and (3.2×10^4) L/mol.cm, respectively,. The limit of detection (LOD) values were (0.1834), (0.1677) and the limit of quantification (LOQ) values were (0.559) and (0.611) for atorvastatin and rosuvastatin µg/ml, respectively. This method has been successfully applied to pharmaceutical preparations in tablet form.

Chapter Four: This chapter includes the development of a spectrophotometric method for the determination of atorvastatin calcium. The method is based on the oxidative coupling reaction between atorvastatin calcium and the reagent p-aminobenzoic acid using the oxidizing agent potassium dichromate and sodium oxalate as a catalyst for the reaction in an acidic medium of hydrochloric acid and also in the presence of the surfactant SDS, to produce a colored product with its highest absorbance at 517 nm. The linearity range following Beer's law was within the concentration limits of 8-100 µg/ml, the molar absorption coefficient was 2×10^4 L/mol.cm, and the limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) values for the method were 0.2034 and 0.678 $\mu g.ml^{-1}$ respectively, and the method was successfully applied to pharmaceutical preparations of the drug compound (tablets).

University of Mosul

College of Education for women

Department of Chemistry

Determination of Atrovastatin and Rosuvastatin Using Various Spectrophotometric Methods and their Application to Pharmaceutical Preparations

Safa Mohammed Taha Mohammed Dawood

Master Thesis

Sciences In Chemistry

Supervised by

Assistant Proffessor

Dr Hind Ahmed Mahmoud

1447 A.H. **2025 A.D.**