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

تقدير بعض المركبات الدوائية باستخدام طرائق طيفية مختلفة

أوس مسير نجرس خليل الجوعاني

أُطروحة دكتوراه

علوم الكيمياء / الكيمياء التحليلية

بإشراف

ألاستاذ الدكتور معاذ عبدالله نجم الحجار

١٤٤٥هـ ٢٠٢٣م

الخلاصة

تضمنت الاطروحة اربعة فصول:

الفصل الاول:

وأشتمل على المقدمة العامة للمركبات الصيدلانية (الليزينوبريل ثنائي الماء والميسالازين والدوبامين هيدروكلوريد) ومدى أهميتها ودورها العلاجي والأسم العلمي وكما وضح أشتمل الشكل الكيميائي والخواص الفيزيائية والكيميائية لها ، فضلاً عن الهدف من البحث .

الفصل الثاني:

استعرض الفصل الثاني الدراسات السابقة حول المركبات الصيدلانية قيد الدراسة ولأربع طرائق رئيسية ، الطرائق القياسية والغرض منها هو المقارنه مع الطريقة المقترحة فضلاً عن الطرائق الطيفية والطرائق الكروماتوغرافيا والطرائق الكهروكيميائية والتي أُستعرضت حسب التسلسل الزمني للدراسات التي تم الحصول عليها .

الفصل الثالث :

ويتضمن الجزء العملي الذي يبين نقاوة المواد ومنشأها وطرائق تحضير المحاليل المستخدمة بالإضافة عرض الى مصدر الحصول على المستحضرات الصيدلانية و طرائق تحضير محاليلها لغرض الدراسة و الأجهزة المستخدمة.

الفصل الرابع :

واشتمل على ضبط الظروف المثلى لتفاعلات تقدير الادوية وتطبيقاتها على مستحضراتها ومناقشة نتائجها ، إذ قسم الفصل الى ثلاثة اجزاء ، اشتمل الجزء الاول على شقين الاول منها استعرض نتائج التقدير الطيفي غير المباشر لليزينوبريل ثنائي الماء بوساطة تفاعل قصر الصبغة الناتج من تفاعل الليزينوبريل ثنائي الماء مع ن- بروموسكسنميد كعامل مؤكسد في وسط حامض ثم مفاعلة الزيادة من العامل المؤكسد مع صبغة الانديكوكارمين والذي يعمل على قصر تلك الصبغة ، إذ درست جميع العوامل التي اثرت على التفاعل والمتمثلة بوع وكمية الحامض المستخدم في توفير الوسط الحامضي وكذلك كمية الصبغة المثلى للاستخدام ، كما درست الاوقات اللازمة للأكسدة الكاملة و لقصر لون الصبغة ، وبعد تثبيت الظروف المثلى عند طول موجي ٦١٠ نانوميتر حيث امتلك الناتج لونا ازرق ، بعدها حدد مدى التقدير بالاعتماد على قانون بير وكان يتراوح بين ٥-٦٠ مايكروغرام .مل$^{-1}$ ، كما ان

قيمة الامتصاصية المولارية كانت ٠.١٨×١٠^٤ لتر.مول^-١.سم^-١ ودلالة ساندل ٠.٢٣٢ مايكروغرام.سم^-٢ إذ تشير الى ان الطريقة ذات حساسية جيدة ، كان معدل النسبة المئوية للاسترجاعية والانحراف القياسي النسبي ٩٩.٧٥٪ و ١.٥٢٧ على التوالي والذي يشير الى ان الطريقة ذات دقة وتوافقية جيدتين.

اما الشق الثاني لتقدير الليزينوبريل فكان عن طريق الاشتقاق النسبي للمستحضر الصيدلاني الليزينوبريل المدمج مع مركب الأملوديبين وبأستخدام طريقة طيف المشتقة الرابعة ومن خلال تحديد الاطوال الموجية المناسبة في تقدير المستحضرات الدوائية المدمجة في المستحضر الصيدلاني في آن واحد. إذ أعطت مرونة في تقدير المركبين في مستحضرهم الصيدلاني آنيا من خلال توفير ثلاثة اطوال موجية لليزينوبريل ثنائي الماء (٢٠٣, ٢٠٧, ٢٣١ نانوميتر) وثلاثة اطوال موجية للاملوديبين (٢١٥، ٢٥٤، ٢٧٧ نانوميتر) إذ كانت الدقة والتوافقية الجيديتين عِند كل طول موجي فضلاً عن انها لم تتأثر بوجود مواد السواغ والمواد المضافة للمستحضر الصيدلاني.

اما شقي الجزء الثاني العائد للتقدير الميسالازين ، فقد كان الشق الاول منه يعتمد على تقدير الميسالازين باستخدام تفاعل الازوته والاقتران من خلال تكوين ملح الدايزونيوم للميسالازين وذلك بأخذ تراكيز متساوية من المركب الميسالازين ومادة نتريت الصوديوم (٦.٥٣٠×١٠^-٤ مول.لتر^-١) واضافة ٣ مل حامض الهيدروكلوريك المركز (11.8 مولاري) بالتدريج والتحريك المستمر والتبريد في الحمام الثلجي. بعدها درس الزمن اللازمة للوصول الى تفاعل مكتمل للملح المؤزوت ثم اضيف اليه الكاشف المتمثل بمحلول ٢ ,٧ ثنائي هيدروكسي نفثالين يلية المحلول القاعدي من مادة كربونات الصوديوم والقياس عند طول موجي ٥٠١ نانوميتر اذ امكن الحصول على مدى تقدير يتراوح بين ٠.٢٥-١٠ مايكروغرام.مل^-١ وان قيمة الامتصاصية المولارية كانت ١.٥٨×١٠^٤ لتر.مول^-١.سم^-١ ودلالة ساندل 0.0082 مايكروغرام.سم^-٢ ، إذ تشير الى ان الطريقة ذات حساسية جيدة ، وامتلكت قيم دقة وتوافقية جيديتين إذ كان معدل النسبة المئوية للاسترجاعية والانحراف القياسي النسبي ٩٩.٢٪ و ٠.٠٢٩٪ على التوالي .

اما الشق الثاني لتقدير مركب الميسالازين فأعتمد عل تفاعل تكوبن المعقدات مع أحد أملاح الحديد والمتمثل بـ كبريتات الحديد الثلاثي (٢× ١٠^-٣ مولاري) في وسط مائي إذ يعد من التفاعلات المخلبية البسيطة والتي أعطت نتائج جيدة بعد تثبيت الظروف المثلى تم الحصول على مدى تقديري جيد يتراوح بين ٢.٥-٣٠ مايكروغرام . مل^-١ ودقة متمثلة بالاسترجاعية وكانت بمعدل ٩٩.٣٣٪ وتوافقية

يمثلها الانحراف القياسي النسبي إذ كانت قيمته ٣.٢٩ وقيمة الامتصاصية المولارية ودلالة ساندل كانتا ٢.٧٨×١٠^{٣} لتر.مول$^{-١}$.سم$^{-١}$ و 0.054 مايكروغرام.سم$^{-٢}$ واللتان تمثلان حساسية الطريقة.

أما الجزء الثالث تناول تقدير الدوبامين هيدروكلوريد وقُدر بطريقتين الاولى اعتمدت على تفاعل الاكسدة والاقتران مع ٥- امينو حامض السلسليك (الميسالازين) كعامل اقتران في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم بوجود فوق كبريتات الصوديوم($Na_2S_2O_8$) كعامل مؤكسد ، إذ أعطت الطريقة نتائج جيدة من ناحية مدى التقدير والذي كان (٢.٥-٣١.٢٥ مايكروغرام. مل$^{-١}$). مع حساسية عالية وذلك من خلال ايجاد قيمة الامتصاصية المولارية ودلالة ساندل والتي كانت ٠.٥٥×١٠^{٤} لتر.مول$^{-١}$.سم$^{-١}$ و 0.034 مايكروغرام.سم$^{-٢}$ ، فضلاً عن معدل الاسترجاعية ١٠٠.٩٣٪ والانحراف القياسي النسبي 1.13 واللذان يمثلان دقة الطريقة وتوافقيتها .

أما الطريقة الثانية والتي اعتمدت على التقدير غير المباشر من خلال تفاعل الاكسدة والاختزال وذلك باستخدام ايون اليتريوم كعامل مؤكسد و١٠,١ -فينانثرولين ككاشف واجري التفاعل في وسط حامضي تم توفيره بوساطة حامض الهيدروكلوريك ، إذ طُبقت الطريقة بنجاح في التقدير ضمن مدى خطي بين ٠.٥-١٠ مايكروغرام.مل$^{-١}$ وحساسية جيدة قدرت من خلال حساب قيمتي الامتصاصية المولارية ودلالة ساندل كانتا ١.٤٤×١٠^{٤} لتر.مول$^{-١}$.سم$^{-١}$ و 0.0131 مايكروغرام.سم$^{-٢}$ ، ومعدل استرجاعية الطريقة ٩٩.٥٨٪ والانحراف القياسي النسبي 0.83 واللذان يمثلان الدقة والتوافقية والتي كانت جيدة .

The thesis included four chapters:

Chapter One:

It included a general introduction for pharmaceutical compounds (lisinopril dihydrate, mesalazine, and dopamine dihydrochloride), the extent of their importance, their therapeutic role, and the scientific name. It also explained the chemical form and their physical and chemical properties, in addition to the aim of the research.

Chapter Two:

The second chapter reviewed previous studies on the pharmaceutical compounds under study for four main methods. The standard methods were intended for comparison with the proposed method, in addition to spectroscopic methods, chromatographic methods, and electrochemical methods, which were reviewed according to the chronological order of the studies obtained.

Chapter Three:

It includes the practical part, which shows the purity of materials and methods of preparing solutions for the chemical compounds used, in addition to showing the place of obtaining pharmaceutical preparations and methods of preparing their solutions for the purpose of study, and the devices used in the preparation, measurement and determination processes.

Chapter Four:

It included a review of the results obtained from determining the optimal conditions and their application to pharmaceutical preparations and their discussion. The chapter was divided into three parts. The first part included two sides, the first of which reviewed the results of the indirect spectroscopic determination of lisinopril dihydrate by means of bleaching dye reaction resulting from the reaction of lisinopril dihydrate with N. - Bromosuccinimide as

an oxidizing agent in an acidic medium, then reacting the excess of the oxidizing agent with the indigo-carmine dye, which works to bleaching dye.

All the factors that affected the reaction were studied, namely: the amount and type of acid used to provide the acidic medium, as well as the optimal amount of dye for use. The times required for complete oxidation and the time required for the color of the dye to fade were also studied. After establishing this, the determination range was determined based on Beer's law, and it was 5-60 $\mu g.ml^{-1}$. The value of the Molar absorptivity was 0.18 x 10^4 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ and the Sandell's sensitivity was 0.232 $\mu g.cm^{-2}$, which indicates that the method has good sensitivity. The average percentage of recovery and the relative standard deviation were 99.75% and 1.527, respectively, which It indicates that the method had good accuracy and precision.

The second side, determination of lisinopril was through the relative derivation of the lisinopril pharmaceutical preparation combined with the amlodipine compound, using the fourth derivative spectrum method, and by determining the appropriate wavelengths in estimating the pharmaceutical preparations incorporated into the pharmaceutical preparation at the same time. It gave flexibility in estimating the two compounds simultaneously by providing three longer wavelengths for lisinopril dihydrate (203, 207, 231 nm) and three longer wavelengths for amlodipine (215, 254, 277 nm). Good accuracy and compatibility were available at each wavelength, in addition to being unaffected by the presence of Excipients and additives for the pharmaceutical preparation.

The second part refers to the part of the mesalazine drug compound. The first side was based on the determination of mesalazine using the nitration and coupling reactions with DHNP through the formation of the diazonium salt of mesalazine by taking equal concentrations of the mesalazine compound and sodium nitrite (6.530×10^{-4} $mol.L^{-1}$) and adding 3 ml of concentrated hydrochloric acid (11.8M) gradually, stirring continuously, and cooling in an ice bath. Then studied the times required to reach a complete reaction of dizonium

salt, The value of the Molar absorptivity was 1.58×10^4 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ and the Sandell's sensitivity was 0.0082 $\mu g.cm^{-2}$. The average percentage of recovery and the relative standard deviation were 99.2% and 0.029 respectively, As for the second side of the determination of the mesalazine compound, it relied on the reaction of complex formation with one of the iron salts, represented by iron(III) sulphate , it gave linearity Between 2.5-30 $\mu g.ml^{-1}$, accuracy represented by average recovery which was at 99.33%, and precision represented by the relative standard deviation, which was 3.29, and the Molar absorptivity value and Sandell's sensitivity were solved as follows: 2.78×10^3 $Lmol^{-1}.cm\text{-}^{1}$ and 0.054 $\mu g.cm^{-2}$, which represent sensitivity method.

The third part was about the determination of dopamine hydrochloride and was estimated in two ways. The first relied on the oxidation reaction and coupling with 5-amino salicylic acid (mesalazine) as a coupling agent in a basic medium of sodium hydroxide in the presence of sodium persulfate ($Na_2S_2O_8$) as an oxidizing agent. The method gave good results in terms of extent The estimate was 2.5-31.25 $\mu g.ml^{-1}$. With good sensitivity, by finding the value of the Molar absorptivity and Sandell's sensitivity were solved as follows: 0.55×10^4 $l.mol^{-1}.cm^{-1}$ and 0.034 $\mu g.cm^{-2}$. In addition to the average recovery of 100.93% and the relative standard deviation of 1.13, which represent the accuracy and precision of the method.

As for the second method, which relied on indirect determination through a redox reaction, using yttrium ion as an oxidizing agent and 1.10-phenanthroline as a reagent. The reaction was conducted in an acidic medium provided by hydrochloric acid. The method was successfully applied for determination within a linear range between 0.5-10 $\mu g.ml^{-1}$ and good sensitivity was determined by calculating the values of the Molar absorptivity and the Sandell's sensitivity which were 1.44×10^4 $lmol^{-1}.cm^{-1}$ and 0.0131 $\mu g.cm^{-2}$, with an average recovery of 99.58% and a relative standard deviation of 0.83, which represent accuracy and precision , which it was good .

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

Determination of some pharmaceutical compounds via different spectrophotometric methods

Aws Maseer Nejres Khalil Al Joa'ani

Ph.D. Thesis

Chemistry / Analytical Chemistry

Supervised by

Prof Dr. Moath Abdullah Najim Al Hajjar

1445 A.H. **2023 A.D.**