بسم الله الرحمن الرحيم

SUDAN UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

College of Graduate Studies

Stability Study of Artesunate

دراسة ثبات عقار الارتيسونيت

A thesis Submitted in Partial Fulfillment for the requirements of the degree of Master of Science in Chemistry

By

Elsadig Hassan Rudwan

(BSc, Higher Diploma Chemistry)

Supervisor

Dr. Ahmed Elsadig Mohamed Saeed

Dedication

**To the soul of my father, my mother,
my wife and my sons**

Acknowledgment

I am particularly appreciative to:

Dr. Ahmed Elsadig Mohamed Saeed, who encourage supervisor guidance and also providing new ideas and unique scientific environment.

Amipharma Laboratories for laboratory facilities and all my colleagues at the department of quality control.

My best friend Elsadig Hassan khamis for fruitful discussion, words of encouragement and a very pleasant social environment.

Mis: mona shouna for her good assistance.

ABSTRACT

In this work the stability of artesunate in solid form and liquid form towards high temperature and direct sunlight, was investigated and analyzed by using deferent analytical method such as high performance liquid chromatography UV spectroscopy and potentiometeric titration.

1. The reaction rate of artesunate was pH and temperature dependent.Artesunate stability varies as a function of pH and temperature.

2. All the investigated pharmacetical excipients were found to increase the thermal instability at 70 ^{0}C in aqueous media. The tendency of which to increase the thermal stability was in the following order: methyl paraben,Propyl paraben,talcum powder,sodium benzoate,povidon and aerosil respectively

3. .Artesunate was affected when exposed to UV radiation in solid and liquid form.The photothermal reaction rate of artesunate in aqueous media and solid state showed first order reaction kinetics.

4. The result reveals that temperature above 40 ^{0}C affected the stability of artesunate when the test solution was exposed to direct sunlight, in both liquid form and solid form.

5.The hydrolysis of artesunate by sodium hydroxide 2M,yielded different products which compared to the hydrolysis in hydrochloric acid 2M.

6. With increased temperature, the rate of decomposition was increased.

7. At low pH value as 2 and 3, artesunate was more hydrolysed than in neutral pH 7.0 were stable.

8. At high pH values, decomposition of artesunate was rapid both at room temperature and in sunlight.

9. Titration methods were not adequate for determination of artesunate in presence of 0.05M NaOH as hydrolysis product like succinic acid would be produced.

10.High performance liquid chromatography (HPLC) was found to be stability indicating method of analysis of artesunate and its related substances.

الخُلاصة

فى هذا العمل تمت دراسة ثبات عقار الأرتوسينيت فى اتجاه درجة الحرارة العالية وضوء الشمس المباشر ، باستحدام اجهزه الكروماتقرافيا السائل عاليه الاداء والطيف المرئ والمعايرات المجهاديه واضحت النتائج الأتى:

1- **معدل تفاعل الأرتوسينيت يعتمد فى ثباته على الأس الهيدروجينى pH ودرجة الحرارة**

2- **كل المصوغات الصيدلانية التي بحثت إتضح إنها تؤثر فى زيادة ثبات عقار الأرتوسينيت عند درجة حرارة 70 درجة مئوية وكان مسلكها فى زيادة ثبات الأرتوسينيت ضد التحلل الحرارى على النحو التالى ميثيل برابين ، بروبيل برابين ، بدرة التلك وبنزوات الصوديوم والبوفيدون وأخيرا الإيروسيل .**

3- الأرتوسنيت عندما يتعرض للأشعة البنفسجية وضوءالشمس المباشر في الحالة الصلبة والسائلة أظهر حركية تفاعل من الرتبه الاولي .

4- أظهرت النتائج أن ارتفاع درجة الحرارة أعلى من 40 درجة مئوية يؤثر على ثبات عقار الأرتوسينيت فى الحالتين الصلبة والسائلة عند تعرضه لأشعة الشمس المباشرة.

5- تحلل الأرتوثينيت فى محلول هيدروكسيد الصوديو 2 مولارى يعطى منتجات مختلفة مقارنة لتحلل الأرتوسنيت فى وسط حامضى مثل حمض الهيدروكلوريك 2 مولارى.

6- عند زيادة درجة الحرارة يزداد معدل التفكك الحرارى للأرتوسينيت .

7- وضح جلياً أنه عند قيمة الأس الهيدروجينى pH من 2 و 3 كان الأرتوسينيت أكثر تحللاً منه فى الوسط المتعادل ذو الأس الهيدروجينى pH 7 .

8- عند قيم الأس الهيدروجينى العليا إتضح أن التفكك كان سريعاً فى درجة حرارة الغرفة ودرجة حرارة الشمس المباشرة .

9- ثبت عدم جدوى تقدير كميات الأرتوسينيت بالمعايرة عند إستخدام محلول هيدوكسيد الصوديوم 0.05 مولارى نسبة لتكوين منتجات التحلل القاعدى وكمثال لذلك حامض الساكسنيك .

10- ثبت أن طريقة التحليل بواسطة كروموتوجرافيا السائل ذات الأداء العالى طريقة دالة على الثبات ويمكن إستخدامها فى تحليل الأرتوسينيت الكمى والمواد الناتجة عن التحلل الحرارى و الضوئى .

Table of Contents

List of content

List of Tables

List Of Figures

66

List of abbreviation

As	Artesunate
DHA	Dihydroartimisinin
ART	Artemisinin
BP	British pharmacopeia
USP	United state pharmacopeia
FT	Fourier transformation
IR	Infrared
HPLC	High performance liquid chromatography
PP	Propyle paraben
MP	Methyl paraben
UV	Ultraviolet light
VIS	Visible light
WHO	World health organization
m.p	Melting point
λmax	Maximum wavelength of absorption
API	Active pharmaceutical ingredient