Tanta University
Faculty of Pharmacy
Pharmaceutical Analytical Chemistry Department

# Analysis of Some Non- or Weakly UV Absorbing Pharmaceutical Compounds

**A Thesis Submitted by**

**Nourhan Mohamed AbdElBarey Mohamed ElMahdy**

**(B. Pharm. Sci., Faculty of Pharmacy, Pharos University, 2014)**

**In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Pharmacy**

**(Pharmaceutical Analytical Chemistry)**

**Supervisory Committee**

**Prof. Dr. Mokhtar M. Mabrouk**

Emeritus Professor of
Pharmaceutical Analytical Chemistry
Faculty of Pharmacy
Tanta University

**Dr. Miranda Fawzy Kamal**

Lecturer of Pharmaceutical
Analytical Chemistry
Faculty of Pharmacy
Damanhur University

**2021**

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 803
Classification : 615.19

# *Preface*

The routine analysis of pharmaceutical compounds, that lack UV- absorbing chromophores or possess low UV-extinction coefficients, remains a challenge for working analysts. Applying accurate, precise, and robust methodologies is mostly targeted but hardly achieved.

Researchers have analyzed non-absorbing drugs by various methods of analysis which are based mainly on pre-or post-column derivatization step for LC determinations or even colorimetric reactions for spectrophotometric or spectrofluorimetric determinations. Meanwhile, optimization of such assays needs a longertime, much effort, and labor.

The present study discusses the analysis of some selected weakly UV absorbing pharmaceutical substances, "Alpha Lipoic acid, Sucralose, Sorbitol, Pregabalin and Lactose", without derivatization. These compounds are separated and quantified using HPLC coupled with Evaporative Light Scattering Detector (ELSD), either single or multi-component mixtures. The proposed methods have been developed, optimized, and fully-validated prior to application in commercial products.

Furthermore, a novel linearization model of ELSD sigmoidal "exponential" responses has been developed. Logit function, "log-odds", is applied on regression data of HPLC/ELSD methods for the first time in the reported literature of the Evaporative Light Scattering Detector (ELSD). Comparative study between the logistic versus the conventional logarithmic function is carried out on data from practical work of the thesis.

## الملخص العربي

# تحليل لبعض المركبات الصيدلية عديمة أو ضعيفة الامتصاص في طيف الأشعة فوق البنفسجية


تتناول هذه الرسالة طرق كروماتوجرافية جديدة لتعيين بعض الأدوية المختارة التي لا تحتوي علي حامل لوني في خامتها الدوائية و في مستحضراتها الصيدلية.

و الأدوية المختارة لهذه الدراسة هي : حمض الألفا ليبوبك و السكرالوز و البريجبالين في خامتهم الداوئية و مزيج من البريجبالين و اللاكتوز كمادة ذات صلة من الشوائب المحتملة و تقدير كل منهم في وجود الأخر و ايضا تحليل السوربيتول بالتزامن مع السكرالوز وتم تحليل المستحضرات الصيدلية التي تحتوي علي كل منهم.

و تحتوي هذه الرسالة علي خمسة أجزاء:

**الجزء الأول:**

يحتوي هذا الجزء علي مقدمة عامة عن الأدوية التي لا تحتوي علي حامل لوني و عن كاشف التشتت الضوئي التبخيري و ايضا مقدمة عامة عن الأدوية المختارة وهي حمض الألفا ليبوبك و السكرالوز و البريجبالين واللاكتوز و السوربيتول من حيث التركيب و الأسم الكيميائي و الوزن الجزيئي و الصيغة و الخصائص الفيزيائية و التأثير الدوائي و إستخدمات كل دواء. و كذلك تتضمن المقدمة مراجعة الطرق و الأساليب المنشورة في التراث العلمي لتحليل الأدوية المختارة في صورتها الخام أو المستحضرات الصيدلية أو السوائل البيولوجية .

**الجزء الثاني:**

يتضمن هذا الجزء تعيين و توثيق مصدقية كامل لكل من حمض الألفا ليبوبك و السكرالوز بإستخدام كروماتوجرافيا السائل ذو الكفاءة العالية مع كاشف التشتت الضوئي التبخيري باستخدام الاسيتونيتريل : ٠.١ مول / لتر من حمض الأسيتك بنسبة (٦٠ : ٤٠ من حيث الحجم ) ب درجة حموضة ٢.٥ كطور متحرك بمعدل تدفق ٠.٦ ملليليتر/ ثانية لحمض الألفا ليبوبك وكذلك استخدام أسيتونيتريل : الماء غير مؤين بنسبة (٧٠ : ٣٠ من حيث الحجم ) بمعدل تدفق ١ ملليليتر/ ثانية للسكرالوز. باستخدام درجات حرارة ٤٠° و ٤٠ ° و ٣٠ ° مئوية لكل من غرفة أنبوب التبخير و العمود و غرفة الرش بالترتيب اثناء تحليل كلا من الدوائين . وتم دراسة جميع المتغيرات الكروماتوجرافية بدقة . و تم تسجيل ظهور حمض الألفا ليبويك عند ٤.٨١± ٠.٠٢ دقيقة و السكرالوز عند ١.٧١±٠.٠١ دقيقة.

وكذلك تم معالجة الاستجابات الأسية للكاشف باستخدام التحولات اللوغاريتمية والحصول علي نتائج ممتازة لتقدير كل من الدوائين في إطار التركيزات الأتيه: ( ١٠٠ ـ ٧٥٠ جزء في المليون ) لحمض الألفا ليبويك و (١٦ ــ ٥٠٠ جزء فالمليون) للسكرالوز. وتم التحقق من الطريقة من حيت العلاقة الخطية بالتركيز و التكرارية و الثبات و التقدير الكمي طبقا لإرشادات المؤتمرالعالمي للتناغم بنسبة دقة تتخطي ٩٧% و مقارنة النتائج إحصائيا بطريقة مرجعية لكل من الدوائيين من خلال دلالة الفروق الإحصائية و اختبار التباين و أوضحت النتايج قبول هذه الطريقه المقترحة و إمكانية تطبيقها في مختبر مراقبة الجودة .

**الجزء الثالث:**

يحتوي هذا الجزء علي طريقة لتعيين و توثيق مصداقية للبريجبالين في وجود اللاكتوز كأحد الشوائب المحتملة في خليط معملي اصطناعي و في مستحضراتهم الصيدلية باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الكفاءة العالية مع كاشف التشتت الضوئي التبخيري بإستخدام الميثانول :الماء غير مؤين بنسبة (٥٥ : ٤٥ من حيث الحجم ) بمعدل تدفق ١ ملليليتر/ ثانية وايضا بدرجات حرارة ٥٥٠ و ٥٢٥ و٣٠ ° مئوية لكل من غرفة أنبوب التبخير و العمود و غرفة الرش بالترتيب. وتم دراسة جميع المتغيرات الكروماتوجرافية بدقة . تم تسجيل ظهور البريجبالين عند ٢.٧٨± ٠.٠٢ دقيقة و الاكتوز عند ٢.١٢±٠.٠٢ دقيقة. و تمت معالجة الاستجابات الأسية للكاشف باستخدام التحولات اللوغاريتمية والحصول علي نتائج جيدة في إطار التركيزات الآتية :( ٨٨ ـ ٥٥٠ جزء في المليون ) للبريجبالين و (٩٠ ــ ٦٠٠ جزء فالمليون) للاكتوز. وتم التحقق من الطريقة المقترحة من حيت العلاقة الخطية بالتركيز و التكرارية و الثبات و التقدير الكمي وإختبار ملائمة النظام طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم بنسبة دقة تتخطي ٩٨% و مقارنة نتائج البريجبالين إحصائيا بطريقة مرجعية من خلال دلالة الفروق الإحصائية و اختبار التباين و أوضحت النتايج قبول هذه الطريقه المقترحة و إمكانية تطبيقها في مختبر مراقبة الجودة .

**الجزء الرابع:**

يشمل هذا الجزء فصل خليط من السكرالوز و السوربيتول عن طريق إستخلاص السكرالوز باستخدام مذيب الإيثيل إسيتات ثم تعيين و توثيق مصداقية كلا من المحليات الغير طبيعية باستخدام كروماتوجرافيا السائل ذات الكفاءة العالية مع كاشف التشتت الضوئي التبخيري بإستخدام الاسيتونيتريل : الماء غير مؤين بنسبة (٧٠ : ٣٠ من حيث الحجم ) بمعدل تدفق ١ ملليليتر/ ثانية وايضا بدرجات حرارة ٤٠° و ٤٠ ° و ٣٠ ° منوية لكل من غرفة أنبوب التبخير و العمود و غرفة الرش بالترتيب. و ظهر كلا من السوربيتول عند ١.٦٥ ± ٠.٠١ دقيقة و السكرالوز عند ١.٧٩±٠.٠٢ دقيقة. كذلك تمت معالجة الاستجابات الأسية للكاشف باستخدام التحولات اللوغاريتمية والحصول علي نتائج مقبولة في إطار التركيزات الأتيه :( ٢٠٠ - ٩٩٠ جزء في المليون ) للسوربيتول الغير مستخلص و ( ١٠٠ – ٧٠٠ جزء فالمليون ) للسكرالوزالمستخلص. وأيضا التحقق من الطريقة المقترحة من حيت العلاقة الخطية بالتركيز و التكرارية و الثبات و التقدير الكمي طبقا لإرشادات المؤتمر العالمي للتناغم بنسبة دقة تتخطي ٩٨% في مستحضراتها الصيدلية.

**الجزء الخامس:**

يتضمن هذا الجزء مناقشة لطريقة جديدة تسمي التحول أو الأنحدار اللوجستي. يتناول الجزء شرح المعادلة الخاصة بهذه الطريقة و إستخدامها و أيضا المميزات و العيوب الخاصة بيها و كذلك مراجعة الطرق و الأساليب المنشورة في التراث العلمي لكيفية تحسين الدوال الخطية للاستجابات الأسية ثم تطبيق هذه الطريقة علي نتائج عملية من الرسالة وكذلك مقارنة التحول اللوغاريتمي بالتحول اللوجستي إحصائيا من حيث معامل الارتباط و التقاطع والميل لنتائج كلا من السكرالوز و اللاكتوز.

و تحتوي الرسالة علي ١٤٦ صفحة و ٢٧ جدولا و ٣٣ شكلا بيانيا و١٦٠ مرجعا و ملخص باللغة الأنجليزية وأخر باللغة العربية.