

طرق كروماتوجرافية سائلة صديقة للبيئة لتقدير مركبات مضادة لزيادة الدهون بالدم

فاطمة علي محمد الشهري

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في العلوم
(كيمياء-كيمياء تحليلية)

تحت اشراف
البروفيسور: حسن مبروك مبارك البشري

المستخلص

من ضمن تقنيات التحليل الحالية الطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC والذي يستخدم حاليا في مصانع الأدوية. كذلك الطرق التحليلية الصديقة للبيئة تقدم مميزات بتقليل التأثير على البيئة مع زيادة الأمانة الموضوع الذي يشكل محل الإهتمام الصناعي. في هذه الأطروحة، تم تطوير طرق تحليلية سريعة ومعتمدة لأول مرة لتحليل أدوية الأستاتين. حيث تم تأسيس تقنية فصل الطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC بسيطة وصديقة للبيئة. وزيادة على ذلك لأول مرة تم استخدام السائل الايوني لتعديل الطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC-IL. هذه الطريقة لأول مرة تُستعرض وتُطور في مصانع الأدوية وبالتحديد شركة مجموع فارما إضافة إلى مقارنتها بالطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC تحت وسط حمضي ومتعادل في الطور المتحرك في نظام متزامن لتحديد اتورفاستاتين كالسيوم، روزوفاستاتين كالسيوم و سيمفاستاتين. العديد من المعايير المؤثرة في الكروماتوغرافي تم تغييرها في الطريق حيث نظام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الكفاءة HPLC استخدم عند ظروف 1 مل/دقيقة معدل التدفق على عمود فصل C18 بأبعاد 150x4.6 ملم وحجم جزيئات 5 مايكرومتر. الطريقة اجريت وتم التحقق من صحتها في الطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC باستخدام طور متحرك يتكون من ايثانول/ماء (50:50، حجم/حجم) (درجة الحموضة 2,5 منظم حمض الفورميك) تحت ظروف حامضية و 40 درجة مئوية. بينما في السائل الايوني الكروماتوغرافيا السائلة RPLC-IL تم استخدام طور متحرك يتكون من إيميدازوليوم السائل الايوني وهو 1-بوتيل-3-ميثيليميدازوليوم تيترافلوروبورات/ايثانول (50:50، حجم/حجم) تحت وسط متعادل و 25 درجة مئوية. لقد تم تحقيق نتائج رائعة بخلط السائل الايوني مع الطور

السائل تحت وسط متعادل. وتم التحقق من صحة طريقة الطور العكسي الكروماتوغرافيا السائلة RPLC وطريقة السائل الايوني الكروماتوغرافيا السائلة IL-RPLC بواسطة التقدير الكمي لدواء في المستحضرات الصيدلانية . ولقد أظهرت نتائج خطية ممتازة ومقبولة مع بيانات دقيقة عند تطبيقها على مجموعة من التراكيز. كذلك الانتقائية، الدقة، الضبط، حد الكشف و الحد الكمي جميعا كانت ضمن الحدود المقترحة والمقبولة حسب المبدئ التوجيهي للمؤتمر الدولي للتنسيق ICH.

Ecofriendly Liquid Chromatographic Methods for The Determination of Anti-Hyperlipidemic Drugs

**By
Fatimah Ali Mohammad Al-Shehri**

**A thesis submitted for the requirements of the degree
of Master of Science in chemistry (Analytical Chemistry)**

**Supervised By
Prof. Dr. Hassan M. Albishri**

Abstract

Among the current analytical techniques, RPLC is currently used in pharmaceutical industry. Ecofriendly analytical chemistry offers the advantages of decreasing the environmental impact with the advantage of increasing operator safety which constituted a topic of industrial interest.

In the current thesis, rapid and reliable analytical methods were firstly developed for the analysis of three statin drugs. A simple and ecofriendly separation technique as Reversed Phase Liquid Chromatography (RPLC) has been established. Moreover, Ionic Liquid has been firstly used as modified reversed phase liquid chromatography (IL- RPLC). This method has been firstly introduced and developed in pharmaceutical industry (Jamjoom Pharma Company) as well as compared with RPLC under acidic and neutral mobile phase conditions for simultaneous determination systematic of atorvastatin calcium, rosuvastatin calcium and simvastatin. Several chromatographic effective parameters have been changed in a way.

HPLC conditions were at 1 mL/min flow rate on C18 -150x4.6 mm Partical size: 5 μm column. In RPLC method ethanol/water (pH 2.5 formic acid buffer) (50:50% v/v) as a mobile phase under acidic condition and thermostated at 40 °C has been validated. In (IL-RPLC) method imidazolium ionic liquid 1-Butyl-3-methyl imidazolium tetrafluorobroate mixed with ethanol (50:50% v/v) as a mobile phase under neutral conditions thermostated at 25 °C has firstly been validated.

Adequate results have been achieved by mixing IL with mobile phase under neutral conditions. The developed RPLC and IL-RPLC method have been validated for the quantitative determination of drugs in pharmaceutical formulations. The method showed excellent linearity for analytes in a wide range of concentrations with acceptable precise and accurate data. As well as Selectivity, Precision, Accuracy, limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) were within the range of acceptance proposed by the International Conference on Harmonization (ICH) guideline.