

## تقدير عقار الليسينوبريل ثنائي الهيدرات باستخدام طريقة قصر الصبغة

ا.د. سهام توفيق امين

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تكريت

م.م. ايمان ذياب احمد السامرائي

قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء

الكلمات المفتاحية: الليسينوبريل ثنائي الهيدرات، قصر الصبغة

### الخلاصة:

في هذا البحث فان بيرايودات الصوديوم يؤكسد العقار في الوسط الحامضي، إضافة الى تفاعله انيا مع المثيل البرتقالي في نفس الوسط. فبعد اكسدة العقار من خلال تفاعله مع البيرايودات فان الزيادة من البيرايودات تتفاعل مع المثيل البرتقالي. طيف الامتصاص الأعظم تم قياسه عند طول موجي 504 nm. تمت دراسة بعض الخصائص التحليلية مثل المدى الخطي، % RSD، الاسترادية المئوية،  $\epsilon$ ، حساسية ساندل، LOQ، LOD للطريقة المقترحة للتقدير تحت الظروف المثلى وكانت  $20-2\mu\text{g.ml}^{-1}$  و  $0.2111-0.0077\%$  و  $100.175-99.779\%$  و  $2.1147 \times 10^4 \text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  و  $0.0208\mu\text{g.cm}^{-2}$  و  $0.0128 \mu\text{g.ml}^{-1}$  و  $0.0038 \mu\text{g.ml}^{-1}$  على التوالي. الطريقة كانت بسيطة وسريعة وحساسة وذات دقة وتوافق جدين ويمكن تطبيقها لتقدير عقار الليسينوبريل ثنائي الهيدرات بشكله النقي وفي مستحضره الدوائي Lisnop.

# Determination of Lisinopril Dihydrate Using Dye Bleaching Method

**Suham T. Ameen**

Department of Chemistry , College of Science , Tikrit University

**Eman Th.A. Al Samaraee**

Department of Chemistry , College of Education , Samarra University

**Key Words** :Lisinopril Dihydrate , Dye Bleaching

## **ABSTRACT :**

A simple, accurate and sensitive spectrophotometric method has been developed for the determination of Lisinopril Dihydrate (Lis) in pharmaceutical preparations. The developed procedure is based on addition of a measured excess of sodium periodate ( $\text{NaIO}_4$ ) in acidic medium followed by determination of unreacted ( $\text{NaIO}_4$ ) by reacting with a fixed amount of methyl orange and measuring the absorbance at 504 nm. The method obeys Beer's Law in concentration range of  $2.0\text{-}20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . The results of analysis were validated by recovery studies. The recovery and RSD values was ( 99.779-100.175 % ) and (0.0077-0.2111 %) respectively, and  $\epsilon$ , Sandel Index, LOQ, and LOD values was  $2.1147 \times 10^4 \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ,  $0.0208\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ,  $0.0128\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  and  $0.0038\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  respectively. The method was successfully applied to pharmaceutical preparation samples.

الطور الغازي (3) ودراسة حركية لتأثير  
أيونات الكلورايد في إزالة صبغة الازو (4)

الليسينوبريل ثنائي الهيدرات  
LisinoprilDihydrate (Lis) هو  
دواء من فصيلة مثبطات ACE يستخدم  
لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، وفشل القلب  
واحتشاء عضلة القلب الحاد . هذه الفصيلة  
من الأدوية تؤدي الى انخفاض في  
مستويات الانجيوتنسين ii، وهو مضيق  
قوي للأوعية الدموية ، مما يؤدي الى  
توسع الأوعية الدموية . كما ان انخفاض  
مستويات الانجيوتنسين يؤدي الى تقليل  
الاحتفاظ بالصوديوم والسوائل في الجسم  
(5)، الاسم العلمي للدواء :

(S)-1-(N2-(1-Carboxy-3-  
phenylpropyl)-L-lysyl)-L-  
prolineDihydrate

الصبغة التركيبية للعقار مبينة في الشكل  
رقم (1):

## المقدمة : Introduction

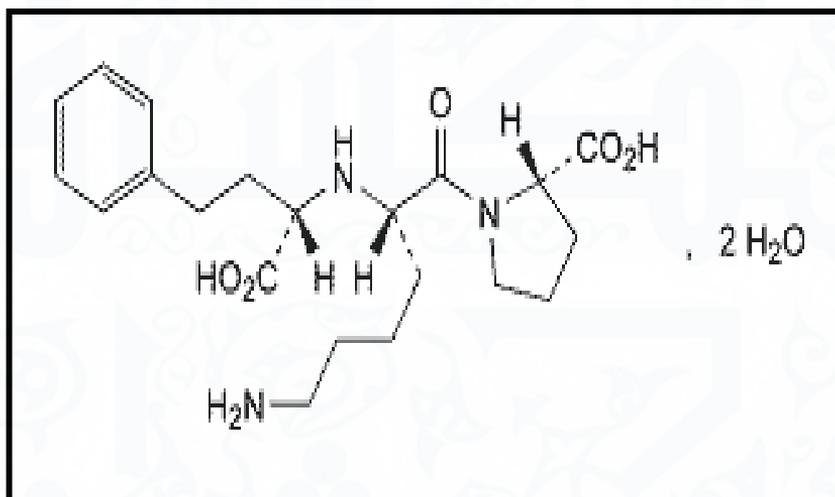
عملية قصر الصبغة هي تفاعل كيميائي  
ينتج عنه إزالة اللون عن مركب ملون .  
معظم تفاعلات القصر تضم مادة مؤكسدة  
تؤكسد الصبغة الملونة فتصبح غير ملونة  
اثناء التفاعل .

**oxidant + dye**

**→ reduced oxidant +  
colorless product**

الصبغة المؤكسدة (dye-O) ليس  
بالضرورة ان تترك الجزيئة لتصبح غير  
ملونة ولكن ببساطة تصبح غير مرئية لانها  
لم تعد تمتص الضوء المرئي لان مدى  
الامتصاص الواسع للنظام المتعاقب  
وامتصاص  $\pi-\pi^*$  يحدث في مدى طول  
موجي اقل وخارج المنطقة المرئية من  
الطيف (1).

هذه العملية تمت الاستفادة منها وتطبيقها  
في العديد من البحوث العلمية ، مثل  
امتصاص الصبغة الحامضية من المحاليل  
المائية (2) وإزالة صبغة ازرق المثيلين في



الشكل رقم (1) الصيغة التركيبية لعقار الليسينوبريل ثنائي الهيدرات

٢- حمام مائي ذو الأمواج فوق

الصوتية -DAIHAN Labtech-

LUC 405- Korea

٣- ميزان حساس ذو اربع مراتب عشرية

Balance BL, 2105,  
Startarius – Germany

٤- مطياف الأشعة فوق البنفسجية -

المرئية ثنائي الحزمة

SHIMADZU UV-Visible-  
1650 – Japan

٥- جهاز مطياف الاشعة فوق البنفسجية

-المرئية أحادي الحزمة

تحضير المحاليل القياسية

**Preparation of Stock :  
Solutions**

الصيغة الجزيئية للايسينوبريل ثنائي

الهيدرات هي  $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

ووزنه الجزيئي 441.5

$g.mol^{-1}$ والايسينوبريل عبارة عن

مسحوق بلوري ذات لون ابيض ، كثير

الذوبان في الماء وقليل الذوبان في

الميثانول ، عملياً غير ذائب في الأستون أو

في الايثانول (6). تم تقدير العقار بالعديد

من الطرائق الكروماتوغرافية (9-)

(7)والطيافية (10-12)والجهدية (13,14).

**Apparatus** : الأجهزة المستعملة :

**used**

١- جهاز الدالة الحامضية -Jenway-

3310- England

## الاطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧

المقطر للحصول على تركيز  $5 \times 10^{-4} M$

٤- محلول حامض الهيدروكلريك  
**0.5 M (HCl)**

يحضر من تخفيف 4.2 ml تقريبا من  
الحامض المركز (Merck,

Darmstadt, Germany,  
sp.gr. 1.18, 37%) في قنينة

حجمية سعة 100 ml واكمال  
الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر .

٥- محلول المستحضر الدوائي  
**Lisnop (10 mg) 100  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$**

تم طحن 10 حبات من المستحضر  
الدوائي ووزن مايكافىء حبة واحدة  
0.124 g واذيب في 100 ml  
من الماء المقطر.

٦- محلول المستحضر الدوائي  
**Lisnop (5 mg) 100  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$**

تم طحن 10 حبات من المستحضر  
الدوائي ووزن مايكافىء حبة واحدة  
0.110 g واذيب في 50 ml من  
الماء المقطر .

طريقة العمل : **Procedure**

١- محلول الليسينوبريل  
**Lis (القياسي)  $100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$**

يحضر من اذابة 0.01 غم من المادة  
الفعالة في قنينة حجمية سعة 100  
ml واكمال الحجم الى حد العلامة  
بالماء المقطر.

٢- محلول بيرايودات الصوديوم (  
 **$\text{NaIO}_4$  القياسي) 0.01 M**

يحضر باذابة 0.2318 غم من المادة في  
قنينة حجمية سعة 100 ml واكمال  
الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر  
، ومن هذا المحلول نقل 2.5  
ml الى قنينة حجمية سعة  
50ml واكمال الحجم الى حد  
العلامة بالماء المقطر للحصول على  
تركيز  $5 \times 10^{-4} M$ .

٣- محلول المثل البرتقالي ( **MO** )  
القياسي **0.01 M**

يحضر باذابة 0.3273 غم من المادة في  
قنينة حجمية سعة 100 ml واكمال  
الحجم الى حد العلامة بالماء المقطر  
، ومن هذا المحلول نقل 2.5 ml  
الى قنينة حجمية سعة 50ml  
واكمال الحجم الى حد العلامة بالماء

**Results :** النتائج والمناقشة

### &Discussion

في الدراسة الحالية ، وجد ان بيرايودات الصوديوم يؤكسد العقار في الوسط الحامضي ، إضافة الى تفاعله انيا مع المثليل البرتقالي في نفس الوسط. فبعد اكسدة العقار من خلال تفاعله مع البيرايودات فان الزيادة من البيرايودات تتفاعل مع المثليل البرتقالي . طيف الامتصاص الأعظم تم قياسه عند طول موجي 504 nm . المخطط ادناه يوضح آلية التفاعل

الى قينة حجمية سعة 10 ml تم نقل 1.0 ml من  $100 \mu\text{g.ml}^{-1}\text{Lis}$  مع 0.3 ml من  $\text{HCl}(0.5 \text{ M})$  و 1.0 ml من  $5 \times 10^{-4} \text{ M NaIO}_4$  ( ) ويترك المحلول لمدة 5-10 دقائق بدرجة حرارة الغرفة لضمان حصول عملية الاكسدة ، أخيرا يضاف 1.0 ml من المثليل البرتقالي ( $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) ويخفف الى حد العلامة بالماء المقطر . يقاس امتصاص المحلول بعد 5-10 دقائق عند 504 nm مقابل البلاتك المحضر بنفس الطريقة بدون العقار .

$\text{Lis} + \text{NaIO}_4 (\text{excess}) \rightarrow \text{Lis (oxidation product)} + \text{NaIO}_4$   
(unreacted)

$\text{NaIO}_4 (\text{unreacted}) + \text{MO} \rightarrow \text{Oxidation product of MO} + \text{Unreacted MO}$   
(indicator bleaching)

(Measured spectrophotometrically at  $\lambda_{\text{max}}=504\text{nm}$ )

اختيار نوع وتركيز الصبغة ونوع الحامض وتأثير نوع وكمية العامل المؤكسد فضلا عن تأثير درجة الحرارة والزمن .  
١- اختيار نوع وتركيز الصبغة:

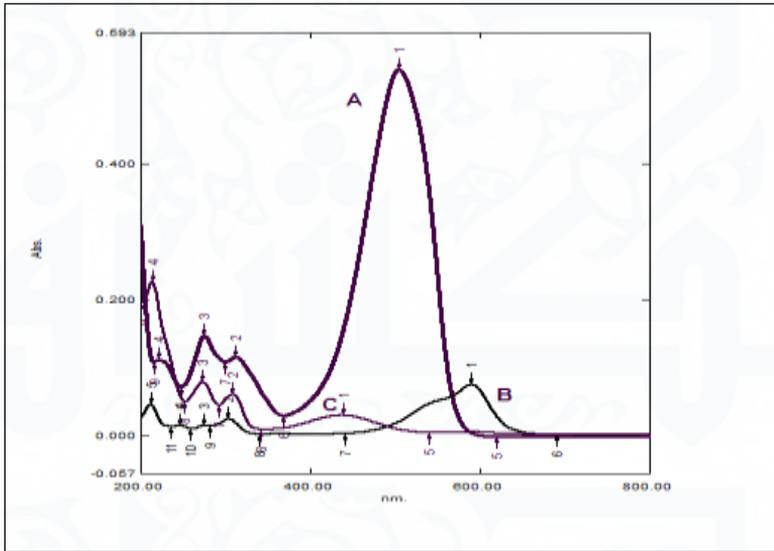
### The Choice of Type & Concentration of Dye

ضبط الظروف التجريبية  
**Optimization of the experimental conditions :**  
تمت دراسة العديد من العوامل التي تؤثر في تفاعل الاكسدة وتكوين الصبغة مثل

## الاطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧

افضل كاشف يعطي اعظم امتصاص  
بحجم 1.0 ml وتركيز  $5 \times 10^{-4}$  M  
وهو المعتمد في التجارب اللاحقة ،  
والشكل رقم (2) يبين ذلك

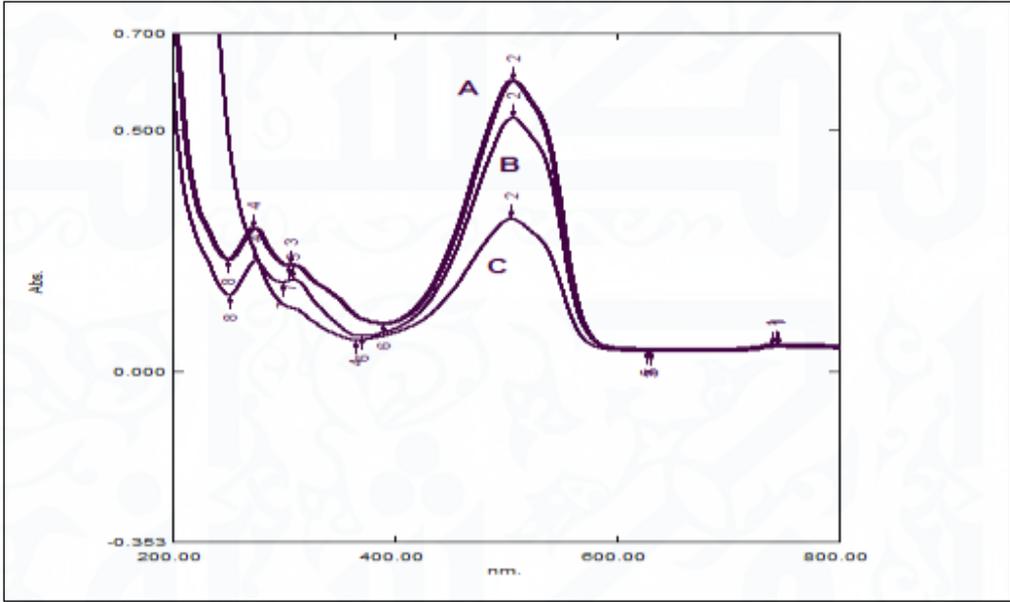
أجريت الاختبارات الأولية لاختيار افضل  
صبغة وافضل تركيز منها ( المثيل  
البرتقالي ، بروموفينول الازرق ، بلورات  
الكرستال البنفسجية ) في التقدير الطيفي  
واظهرت النتائج ان المثيل البرتقالي هو



الشكل رقم (2) تأثير نوع وتركيز الصبغة بوجود: A: المثيل البرتقالي ، B: بلورات  
الكرستال البنفسجية ، C: بروموفينول الأزرق

أخرى مثل  $H_2O_2$  و  $K_4[Fe$   
( $CN$ ) $_6$ ، والشكل رقم (3)  
يوضح تأثير العامل المؤكسد.

٢- تأثير العامل المؤكسد : **Effect**  
**of Oxidant Reagent**  
وجد انه يمكن الاستفادة من  
 $NaIO_4$  كعامل مؤكسد ، كما  
تم تجريب عوامل مؤكسدة

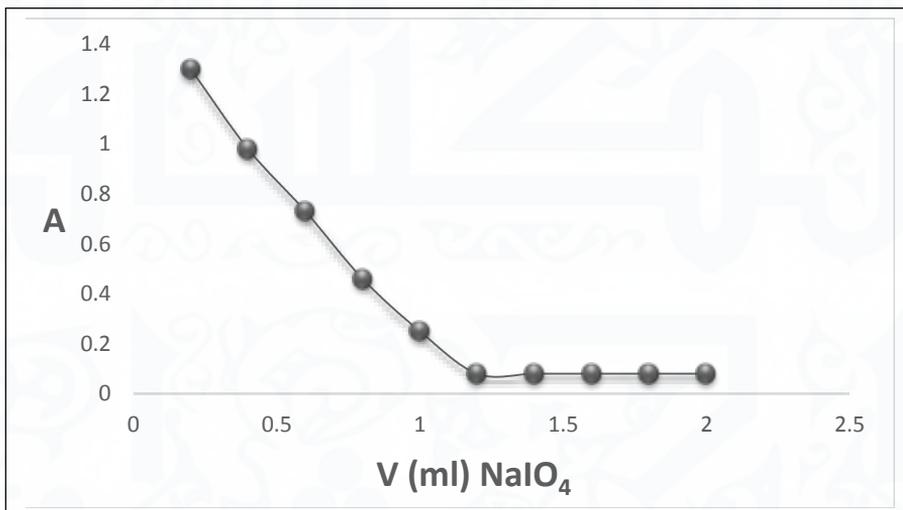


الشكل رقم (3) تأثير العامل المؤكسد باستخدام A:  $\text{NaIO}_4$  ، B:  $\text{H}_2\text{O}_2$  : C,  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

استخدام العقار . والشكل رقم (4) يبين ان حجم 1.2ml من محلول  $\text{NaIO}_4$  كانت كافية لتعطي اقصى قصر لصبغة المثليل البرتقالي لذلك تم استخدامها في التجارب اللاحقة . والشكل (4) يوضح ذلك

٣- تأثير كمية العامل المؤكسد: **Effect of Oxidant Reagent Amount**  
تمت دراسة تأثير كميات مختلفة من  $\text{NaIO}_4(2-$  من 0.1ml بتركيز  $5 \times 10^{-4} \text{ M}$  على لون الصبغة المدروسة بدون

## الاطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧



الشكل رقم (4) تأثير كميات NaIO<sub>4</sub> على قصر صبغة المثيل البرتقالي

افضل وسط مستخدم هو حامض HCl بحجم 0.3ml وبتركيز 0.5 M وقد تم اعتماده في التجارب اللاحقة ، والجدول رقم (1) يوضح ذلك .

٤- تأثير نوع وتركيز الحامض :

### Effect of Acid Type & Acid Concentration

استخدمت عدة حوامض في تفاعل الاكسدة مثل حوامض HCl ، H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> CH<sub>3</sub>COOH . وكان

الجدول رقم (1) : تأثير كميات HCl على عملية الاكسدة

0.5 MHCl Amount (ml)	Absorbance/ (10 µg /10 ml)
0.05	0.421
0.1	0.556
0.15	0.643
0.2	0.704
0.25	0.736
<b>0.3</b>	<b>0.801</b>
0.35	0.734
0.4	0.636
0.45	0.632
0.5	0.629

## الاطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧

درجة حرارة الغرفة  $25^{\circ}\text{C}$  . ويلاحظ حصول نقص في شدة الصبغة عند درجات حرارة اعلى او اقل منها لذلك اعتمدت درجة حرارة الغرفة في التجارب اللاحقة والجدول رقم (2) يبين ذلك

٥- تأثير درجة الحرارة والزمن :

### Effect of Temperature & Time

تمت دراسة تأثير درجة الحرارة والزمن على صبغة الميثيل البرتقالي . وكانت افضل درجة حرارة تعطي اعظم امتصاص عند

الجدول رقم (2) تأثير درجة الحرارة والزمن على الصبغة

Temperature $^{\circ}\text{C}$	Absorbance of 10 $\mu\text{g}$ Lis in 10 ml/minute standing								
	5	10	15	20	25	30	40	50	60
5	0.434	0.434	0.435	0.435	0.433	0.433	0.431	0.430	0.429
10	0.646	0.648	0.648	0.649	0.648	0.646	0.645	0.643	0.641
25	<b>0.811</b>	<b>0.814</b>	<b>0.813</b>	<b>0.813</b>	<b>0.812</b>	<b>0.812</b>	<b>0.811</b>	<b>0.811</b>	<b>0.811</b>
40	0.553	0.553	0.552	0.551	0.551	0.550	0.549	0.548	0.548

الكواشف كان الأفضل الذي يعطي شدة لون اعلى لذلك اعتمد هذا التسلسل في التجارب اللاحقة .

٦- تأثير تسلسل الإضافات : **Effect of order addition**

درس تأثير تسلسل الإضافات على شدة الصبغة الناتجة . الجدول رقم (3) يبين ان التسلسل (I) في إضافة

الجدول رقم (3) تأثير تسلسل الإضافات على التفاعل

Reaction component	Order number	Absorbance
<b>A+B+OX+DYE</b>	<b>I</b>	<b>0.824</b>
A+OX+B+DYE	II	0.754
A+OX+DYE+B	III	0.678
A+B+DYE+OX	IV	0.569

**A = Lis (10  $\mu\text{g}$ /10 ml), B = HCl, OX =  $\text{NaIO}_4$  , DYE = MO.**

٧. تأثير زمن اكسدة وقصر صبغة الميثيل البرتقالي :

**Effect of Time on Oxidation and Bleaching of The Color of MO**

## الاطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧

من  $5 \times 10^{-4}$  M من  $\text{NaIO}_4$  يسمح لها بالتفاعل بازمان مختلفة قبل إضافة الكاشف MO وقياس الامتصاص عند  $504 \text{ nm}$  . لوحظ ان امتصاص هذه المحاليل يزداد مع الزمن الى حد 15 دقيقة ثم بعدها يصبح ثابتا ، لذلك تم اختيار زمن التفاعل 15 دقيقة في القياسات الأخرى ، والزمن الثابت لقصر صبغة MO هو 10 دقائق كانت كافية لقصر صبغة MO والتي كانت مستقرة على الأقل لمدة 70 دقيقة الجدول رقم (4) يوضح ذلك .

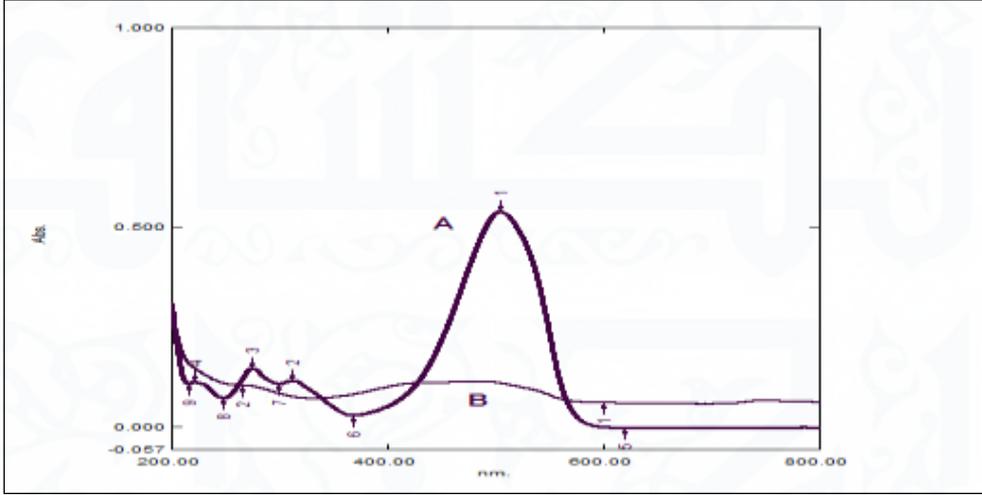
لوحظ عند إضافة الميثيل البرتقالي MO مباشرة الى المحلول الحاوي على Lis و  $\text{NaIO}_4$  في الوسط الحامضي فان المحلول الناتج يقصر والامتصاصية تكون منخفضة جدا . وهذا يمكن ان يفسر من خلال حقيقة ان اكسدة العقار بواسطة  $\text{NaIO}_4$  هو وقت ظهور التفاعل ولذلك تمت دراسة تأثير زمن التفاعل . وعلى هذا الأساس فان المحاليل الحاوية على  $1.0 \text{ ml}$  من  $100 \mu\text{g}/10 \text{ ml}$  من العقار ،  $0.3 \text{ ml}$  من  $0.5 \text{ M HCl}$  و  $1.2 \text{ ml}$

الجدول رقم (4) تأثير زمن اكسدة وقصر الميثيل البرتقالي

Addition of oxidant, min.	Absorbance for Addition of dye, minute								
	5	10	15	20	30	40	50	60	70
5	0.936	0.935	0.933	0.932	0.932	0.931	0.931	0.930	0.929
10	0.945	0.943	0.941	0.940	0.941	0.940	0.940	0.939	0.939
<b>15</b>	0.957	<b>0.955</b>	0.954	0.954	0.953	0.952	0.952	0.951	0.050
20	0.952	0.951	0.950	0.949	0.949	0.948	0.947	0.946	0.945
25	0.949	0.948	0.947	0.946	0.946	0.945	0.944	0.943	0.943

**Final absorption spectrum** : طيف الامتصاص النهائي:

عند مفاعلة MO مع Lis في الوسط الحامضي بموجب طريقة العمل المقترحة ، فان طيف الامتصاص اظهر اعظم امتصاص عند  $504 \text{ nm}$  المبين في الشكل رقم (5) ادناه



الشكل رقم (5) طيف الامتصاص النهائي A مقابل البلاتك B

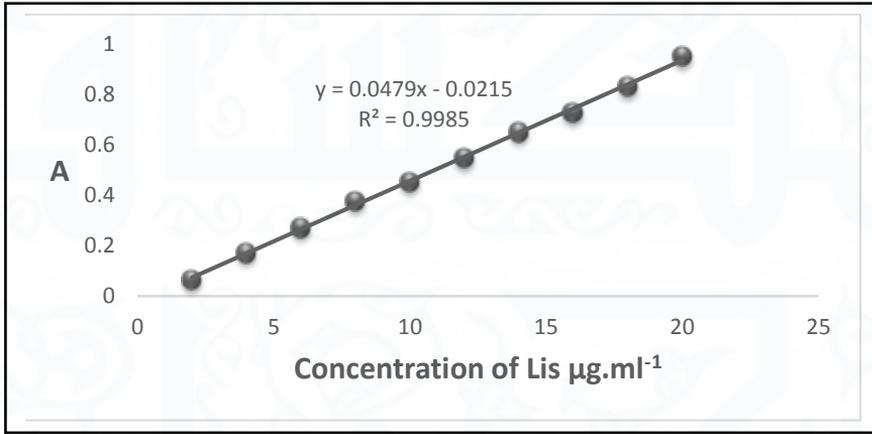
من  $MO (5 \times 10^{-4} M)$  ثم يخفف المحلول الناتج الى حد العلامة بالماء المقطر . تقاس الامتصاصية بعد 10 دقائق عند  $504 \text{ nm}$  مقابل المحلول البلاتك المحضرب بنفس الطريقة بدون إضافة العقار . العلاقة الخطية المستحصلة بين الامتصاصية وتركيز Lis كانت ضمن المدى  $(2-20) \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  بمعامل ارتباط  $R^2=0.9985$ ، الشكل رقم (6) يوضح ذلك

طريقة العمل واعداد منحني المعايرة :

## Procedures & \

### Calibration Curve

لسلسلة من قناني حجمية سعة  $10 \text{ ml}$  نقلت حجوم متزايدة  $(2-20) \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  من المحلول القياسي للعقار بتركيز  $(100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$  واضيف اليها  $0.3 \text{ ml}$  من  $0.5 \text{ M HCl}$  و  $1.2 \text{ ml}$  من  $5 \times 10^{-4} \text{ M NaIO}_4$  . يترك المحلول لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة  $25^\circ \text{C}$  . أخيرا يضاف  $1.0 \text{ ml}$



الشكل رقم (6) منحنى المعايرة لتقدير عقار Lis

ضمن منحنى المعايرة ولثلاث تكرارات لكل تركيز. تعتمد قياسات الدقة والتوافق على حسابات الانحراف القياسي النسبي RSD% والاستردادية المئوية. النتائج موضحة في الجدول رقم (5) والتي تبين ان الطريقة كانت ذات نتائج مرضية.

توافق الطريقة المقترحة ودقتها

### Precision and accuracy of the proposed method

ليان دقة وتوافق الطريقة المقترحة ، تم تقييم الطريقة من خلال ثلاث مستويات من التركيز (12,10,8µg.ml<sup>-1</sup>)

الجدول رقم (5) دقة وتوافق الطريقة المقترحة

Lis. Conc. Taken ( µg. ml <sup>-1</sup> )	Lis. Conc. Found (µg. ml <sup>-1</sup> )	Recovery %	RSD %*
8	8.014	100.175	0.0077
10	99.77	99.779	0.2111
12	11.985	99.878	0.1077

× معدل ثلاث قراءات

تطبيق الطريقة : Application of the method

طبقت الطريقة بنجاح لتقدير Lis بتركيز  $10\mu\text{g.ml}^{-1}$  في المستحضر الدوائي لايسنوب (10,5 mg) Lisnop والنتائج مبينة في الجدول (6).

الجدول رقم (6) تطبيق الطريقة المقترحة لتقدير Lis في المستحضر الدوائي

Lisnop

Tablet Lis. sample	Concentration Taken ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	Concentration Obtained ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	Recovery 1 $\pm$ SD% 2 t. test 3 value
Lisnop (10mg) India	10	10.1211	101.211 0.661 0.448
Lisnop (5 mg) India	10	10.367	103.671 0.776 1.157

مقارنة الخصائص التحليلية للطريقة المقترحة مع الطرائق الأخرى:

Comparison of Analytical characteristics of the proposed method with another methods

تمت مقارنة الطريقة المقترحة مع طرائق طيفية أخرى والجدول (7) يبين ملخص هذه

الطرائق

جدول (7) مقارنة الطريقة الحالية مع طرائق تحليلية أخرى .

Lisinopril Dihydrate								
Method	معامل الامتصاص المولاري	R <sup>2</sup>	الخطية ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )	دلالة ساندل ( $\mu\text{g.c}$ )	LO Q $\mu\text{g/l}$	LOD $\mu\text{g/ml}$	R.S. D%	Rec %
SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR LISINOPRIL DETERMINATION USING	7.98 x 103	0.9981	10 – 30	0.0640	3.52	1.16	1.14-1.98	98.12-102.57

الإطروحة العدد الخامس / ٢٠١٧

Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for the Estimation of Lisinopril in Bulk and Pharmaceutical Formulation <sup>(16)</sup>	----- ---	0.99 94	2-12	----- ---	0.25 7	0.085	0.57- 0.67	98.7 5- 100. 45
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A UV SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF LISINOPRIL BOTH IN BULK	----- ---	0.999	10-50	----- ---	0.23 82	0.079 206	<b>0.08</b> <b>1-</b> <b>0.16</b> <b>0</b>	99.27 - 99.95
الطريقة المقترحة	21147. 85	<b>0.99</b> <b>85</b>	<b>2-20</b>	<b>0.020</b> <b>8</b>	<b>0.01</b> <b>28</b>	<b>0.003</b> <b>8</b>	<b>0.00</b> <b>77-</b> <b>0.21</b> <b>11</b>	99.7 79- 100. 175

- Science , 275,72-78 , (2004) .
- 3- Tatsuma, T. , Tachibana, S. , Miwa, T. , Tryk, D. A., and Fujishima, A. , " Remote Bleaching of Methylene Blue by UV-Irradiated TiO<sub>2</sub> in the Gas Phase " , J. Phys. Chem. B 103, 38, 1999 .
- 4- Wang, Z., Yuan, R., Guo, Y., Xu, L. and Liu, J., " Effects of chloride ions on bleaching of azo dyes by Co<sup>2+</sup>/oxone reagent: Kinetic Analysis" , the journal of Physical

المصادر : References

- 1- Kathryn E. Parent, k\_parent American Chemical Society Page 1, Green Chemistry Institute Peroxide Oxidation , @acs.org ,, 2016 .
- 2- Tsai, W.T., Chang, C.Y., Ing, C.H., and Chang, C.F., "Adsorption of acid dyes from aqueous solution on activated bleaching earth" , Journal of Colloid and Interface

- "Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Atenolol, Aspirin, Lisinopril and Simvastatin in Bulk and Tablets", Indian J Pharm Sci., 78(2):217-223, 2016 .
- 10-Raghubabu, K. and Sandhyarani , K., " Estimation of Lisinopriildihydrate in bulk and pharmaceutical preparations by visible spectrophotometry " , Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(7):636-639, 2015 .
- 11-Shraitah, M. and Okdeh, M., "New Method for Spectrophotometric Determination of Lisinopril in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations " Mod Chemapl, 4:1, 2016 .
- 12-Zaheer ,Z., Khan, S., Sadeque,M. , Baig, S. M.andSangshetti, J. N., " Development and validation of UV spectrophotometric estimation of lisinopriildihydrate in bulk and tablet dosage form using area under curve method" , JIAPS, 1 (2), 12-16, 2016 .
- Chemistry , Journal of Hazardous Materials 190, 1083–1087,(2011) .
- 5- RDTCT (2007) ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in combination. Drug Update 54 .
- 6- USP Pharmacists' Pharmacopeia , 2nd ed , 2008-2009 .
- 7- Aswini, G. L. , Dachinamoorthy ,D. and Rao , J.V., " Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Amlodipine and Lisinopril in Pharmaceutical Dosage Form , International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS) ,3, I-1, 2014 .
- 8- Şenkardeş, S., Özaydın ,T., Uğurlu, T. and Küçükgülzel,Ş.G., "Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the determination of lisinopril and gliclazide in pharmaceuticals , Marmara Pharmaceutical Journal 21,2: 2017 .
- 9- Rao, N. M. and Gowrisankar, D.,

- SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR LISINOPRIL DETERMINATION USING NINHYDRIN " , FARMACIA, 62, 1,2014.
- 16-Preetham ,D .N., Sujana, K. and Sankar, P .D. S , "Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for the Estimation of Lisinopril in Bulk and Pharmaceutical Formulation ",Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 25(1), 257-259, 2014 .
- 17-MASLARSKA, V. and TENCHEVA, J. , "DEVELOPMENT OF ANALYTICAL METHOD FOR DETERMINATION OF LISINOPRIL TABLETS USING RP-HPLC METHOD " , Int J Pharm Bio Sci , 4(4) , 163 – 167, 2013 .
- 13-Hasanzadeh, M. , Pournaghi-Azar, M.H. , Shadjou, N. and , Jouyban A. ," Determination of lisinopril using  $\beta$ -cyclodextrin/graphene oxide-SO<sub>3</sub>H modified glassy carbon electrode" , Journal of Applied Electrochemistry , 44, 7, 821–830 , 2014 .
- 14-Olalowo,A.W., Adegblagun,O.M. and Bamiro,O.A. , " Simple potentiometry and phenolphalein – based titrimetric methods of analysis for Lisinopril tablets " , African Journal of Pharmacy and Pharmacology , 9(6), 165-172, 2015 .
- 15-SBÂRCEA, L., UDRESCU,L., DRĂGAN,L., TRANDAFIRESCU,C., SZABADAI,Z.and BOJIȚĂ,M., "