التقدير الطيفي ألآّني للتلميسارتان وهيدروكلوروثايزايد في أشكالهما النقية ومستحضراتهما الصيدلانية بطريقة الاطوال الموجية المزدوجة

الباحثة : بيداء عدنان السامرائي

أ.م. خلف فارس السامرائي

جامعة سامراء/كلية التربية /العراق - سامراء.

Khalaf.d@uosamarra.edu.iq

الخلاصة: Abstract

تم تقدير عقاري التلميسارتان (TEL) والهيدروكلوروثايزايد(HCTZ)انياَ في اشكالهما النقية ومستحضراتهما الصيدلانية بطريقة طيفية سهلة وحساسة تعتمد على حساب الفرق في الامتصاصية عند اطوال موجية مزدوجة. وكانت خطية الطريقة مابين (45-10) مكغم/مل لكل من العقارين وتم الحصول على قيم استرجاعية مئوية مقبولةتتراوح مابين %(95.9295-103.8324) لعقار(TEL) و %(96.8254-102.3810) لعقار (HCTZ)ومعدل انحراف قياسي نسبي RSD% جيد يتراوح مابين %(0.4318-0.1399) لعقار (TEL) و %(0.0866-0.7213) لعقار HCTZ), اما حد الكشف فكان 0.08745 مكغم/مل لعقار (TEL) و0.12652 مكغم/مل لعقار (HCTZ)والحد الكمي 0.2916 مكغم/مل لعقار (TEL) و0.4217 مكغم/مل لعقار(HCTZ) ومعامل الامتصاص المولاري 10691.2 لتر/مول. سم لعقار (TEL)و9996 لتر/مول. سم لعقار (HCTZ)ودلالة ساندل 0.04808 مكغم/سم^2 لعقار (TEL) و 0.02976 مكغم/سم^{2}لعقار (HCTZ) وطبقت الطريقة بنجاح لتقدير العقارين في المستحضرات الصيدلانية.

Simultaneous Spectrophotometric Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Bulk and Pharmaceutical forms by Dual wavelengths method

Abstract

A simple, sensitive, accurate and fast spectrophotometric method for determination of Telmisartan(TEL) and Hydrochlorothiazide(HCTZ) was developed, The method based on the calculation the difference in absorbance at dual wavelengths. The linearity of the method was between 10-45 µg\ml for two the drugs. The optained recovery percentage Rec% 95.9295-103.8324% and 96.8254-102.3810%, relative standard deviation RSD%, was 0.1399-0.4318% and 0.0866-0.7213%, LOD was 0.0875 µg\ml and 0.1265 µg\ml, LOQ was 0.2916 µg\ml 0.4217 µg\ml and molar absorptivity was 10691.2 L\mol.cm and 9996 L\mol.cm for (TEL) and (HCTZ) respectively. The method wasapplied to determination of (TEL) and (HCTZ) in pure andPharmaceutical.

Keywords: Telmisartan (TEL), Hydrochlorothiazide (HCTZ), Dual wavelengths.

الكلمات المفتاحية: التلميسارتان (TEL)، الهيدروكلوروثايزايد (HCTZ)، الاطوال الموجية المزدوجة.

المقدمة:**Introduction**

التلميسارتان او 4-((2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl benzimidazol-2-yl)-diphenyl-2- carboxylic acidهو من مثبطات مستقبلات انجيوتنسين II نوع (AT1)[2,1].يعمل على منع عمل الانجيوتنسين (II) الذي يكون سبب في تضيّق الأوعية الدموية وتحفيز هرمون الألدوستيرون بأنتقائية منع الربط من انجيوتنسين(II) الى مستقبلات AT1 التي توجد في العضلات الوعائية الملساء[3]. وهو عامل فعال لعلاج ارتفاع ضغط الدم والقصور الكلوي. يحتوي على نسبة قليلة من مثبطات السعال ACE. غير قابل للذوبان في الماء ويذوب في الميثانول والاسيتونتريل[4].

الهيدروكلوروثايزايد هو 6-Chloro-3, 4-dihydro-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamid 1,1-dioxide.[5]. يستعمل لمعالجة ارتفاع ضغط الدم الخفيف الى المتوسط. يمنع انجيوتنسين II مستقبلات AT1 الفرعية دون التأثير على النظم الأخرى المشاركة في تنظيم القلب والاوعية الدموية[6].

وقدر العقاران (TEL), HCTZ))بإستخدام تقنيات عديدة، كطريقة المشتقة الطيفية[7]، وفي البلازما البشري بإستخدام تقنية LC-MS/MS[8]، وبمطيافيةUV-Vis بطرائق مختلفة[9] [10]، وبتقنية HPLC[11-16]، وبتقنية HPTLC[17]، وبأستخدام طريقة HPSAM[18]، وقدر عقار (TEL) بطريقة طيف- الاشعة المرئية[19]، وبطريقة UPLC[20]، وبطريقة طيفية بتفاعلات الأكسدة والاقتران بأستعمال bromate-bromide mixture[21]، وقدر عقار (HCTZ)بتقنية FT-IR[22]. ويهدف البحث الحالي الى استخدام طريقة تحليلية طيفية سهلة وحساسة لتقدير كلا العقارين أنياَ تعتمد على اختيار اطوال موجية مزدوجة للعقارين.

الجزء العملي: **Experimental part**

الأجهزة والمواد الكيمياوية المستعملة **Instruments and Chemmaterials used:**

استعملت العديد من الأجهزة في طريقة التقدير وهي حمام مائي فوق صوتي LabTech – Korea، جهاز الاشعة فوق البنفسجية- المرئية ثنائي الحزمة SHIMADZU UV-Visible-1650 – Japan، ميزان حساس Sartorius – Germany.

كما استخدم مواد ذات نقاوة عالية جدا وهي هيدروكسيد الصوديوم(BDH-NaOH) والميثانول(CH_3OH)- Fisher Chemical والتلميسارتان (TEL)-SDIوهيدروكلوروثايزايد (HCTZ)-SDI.

تحضـــير المحاليـــل **Solutions perperation**

محلول هيدروكسيد الصوديوم التقريبي بتركيز (**0.005** مولاري) **Sodium hydroxide solution**

حُضر بإذابة 0.02 غرام من هيدروكسيد الصوديوم الصلب في حجم معين من الماء المقطر وأكمل الحجم في قنينة حجمية سعة 100 مل حد العلامة بالماء المقطر.

المحلول القياسي للعقارين **1000** مكغم/مل **Standard solution of (HCTZ) and (TEL)**

تم وزن 0.025 غرام من كل من (HCTZ)و(TEL) كلاً على حدا وتم اذابتها بوساطة المذيب (محلول NaOH بتركيز 0.005 M + ميثانول) بنسبة v: v9:1وأكمل الحجم الى 25 مل بقنينة حجمية ليصبح التركيز 1000 مكغم/مل كمحلول خزين بعدها تم سحب 10 مل من كل محلول وخفف الى 100 مل بالمذيب نفسه ليصبح التركيز 100 مكغم/مل كمحلول عمل.

محلول المستحضر الدوائي **(Samasartan plus)**

تم طحن 20 حبة بصورة جيدةمن مستحضر (Samasartan plus) واخذ معدل وزن حبة واحدة تحتوي على 0.04 غرام من(TEL) و0.0125 غرام من (HCTZ) وتم وضع المسحوق في قنينة حجمية سعة 100 مل واضيف لهُ 70 مل من المذيب (محلول NaOH بتركيز 0.005 M + ميثانول) بنسبة (9:1)v :v وتم رج القنينة ووضعها في

حمام الموجات فوق الصوتية المائي ولمدة نصف ساعة وتم إكمال الحجم بالمذيب نفسه ورشح المحلول باستعمال ورقة ترشيح Whatman No. 42 وأُخذ الراشح والذي يحوي 400 مكغم/مل من (TEL) و125مكغم/مل من (HCTZ).

محاليل السواغات **The solutions of excipients**

تم اخذ وزن 0.01 غرام من السواغاتوهي (Povidone، Methyl Baraben، Propyl Baraben، Starch، Magnesium Stearate، Talc) ووضع كل سواغ في قنينة حجمية سعة 10 مل وأُذيب بالمذيب (محلول NaOH بتركيز 0.005 M : ميثانول) بنسبة (9:1) v: vوأكمل الحجم الى العلامة ليصبح تركيز كل سواغ 1000 مكغم/مل . وتم اخذ 6 قناني حجمية سعة 10 مل ووضع 1 مل من محاليل العمل القياسية لعقاري (HCTZ) و(TEL) في كل قنينة واضيف اليها 4 مل من كل سواغ بالتركيز اعلاه الى القنينة بالنسبة لعقار (TEL) و1.25 مل بالنسبة لعقار (HCTZ) وأكمل الحجم بوساطة المذيب ذاته حد العلامة ليصبح تركيز كل سواغ عشرة اضعاف تركيز كل عقار.

طريقةالعمل **Procedure**

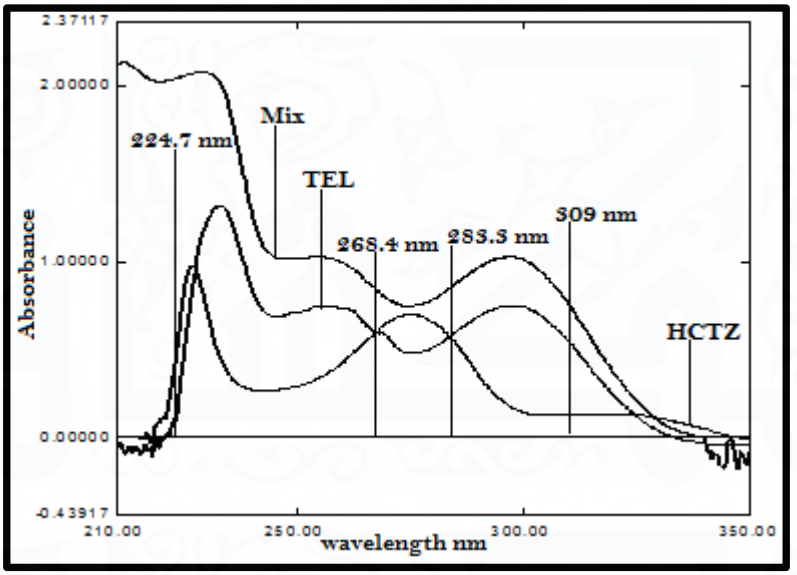
بالاعتماد على مسح الاطوال الموجية للاطياف الصفريةتم اخذ طولين موجيين 224.7 nm و268.4 nm لعقار (TEL) حيث يكون الفرق في الامتصاصية لعقار (HCTZ) يساوي صفر اما الفرق في الامتصاصية لعقار (TEL) يكون متغير ويرسم ضد التراكيز المأخوذة ومنه تحسب التجارب اللاحقة الخاصة بعقار (TEL).

كما تم اخذ طولين موجيين 283.3 nm و309.0 nm لعقار (HCTZ) حيث يكون الفرق في الامتصاصية لعقار (TEL) يساوي صفر اما الفرق في الامتصاصية لعقار (HCTZ) يكون متغير ويرسم ضد جميع التراكيز المأخوذة ومنه تحسب التجارب اللاحقة الخاصة بعقار (HCTZ) وكما موضح في الشكل 1.

النتائج والمناقشة: **Results and Discussion**

أطياف الامتصاص **Absorption spectra**

بالاعتماد على مسح الاطوال الموجية للاطياف الصفريةتم اخذ طولين موجيين 224.7 nm و268.4 nm لعقار (TEL)و 283.3 nm و309.0 nm لعقار (HCTZ)وكما في الشكل (1).

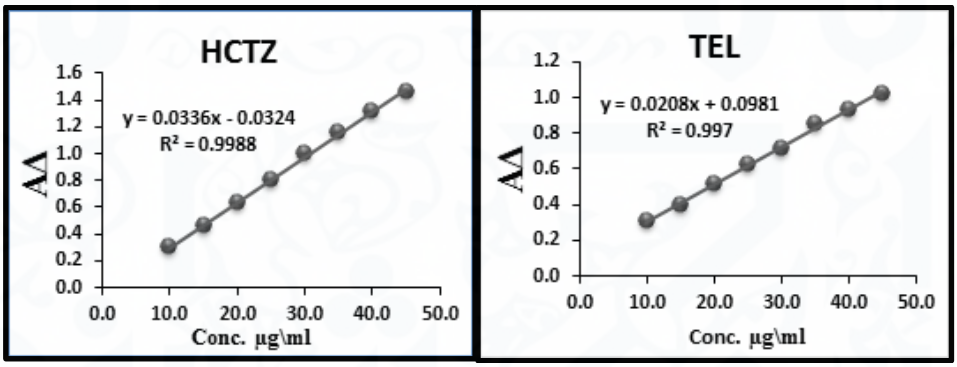


الشكل (1) طيف المزيج لعقار (HCTZ) و (TEL)

طريقة عمل وبناء منحنيات المعايرة **Calibration CurvesProcedure and constructional of**

في سلسلة من قناني حجمية سعة 10 مل حضرت تراكيز 1-50 مكغم/مل من محلول عقار (HCTZ) ومحلول عقار (TEL) من المحاليل المحضرة ذوات التركيز 100 مكغم/مل (محلول العمل) وحضرت التراكيز من هذين المحلولين كلاً على حدا وخففت الى العلامة بوساطة المذيب (NaOH بتركيز 0.005 مولاري +الميثانول) بنسبة حجمية 9:1 وتم القياس لكل تركيز بوساطة جهاز الاشعة فوق البنفسجية ثنائي الحزمة وبأستعمال خلايا من الكوارتز مقابل محلول البلانك وتم رسم الامتصاصية

مقابل التركيز لكل عقار للحصول على منحنيا المعايرة الصفرية، بعدها تم مزج طيف كل عقار معا وعند الاطوال الموجية المحددة تم رسم منحنيا المعايرة لكل تركيز مقابل الفرق في الامتصاصية وكما موضح في الشكل (2)، وكانت خطية الطريقة بين 45-10 مكغم/مل لعقار (HCTZ) و (TEL) وحد الكشف 0.0875 مكغم/مل لعقار (TEL)و 0.1265 مكغم/مل لعقار (HCTZ)والحد الكمي 0.2916 مكغم/مل لعقار (TEL)و 0.4217 مكغم/مل لعقار (HCTZ) ومعامل الامتصاص المولاري 10691.2 لتر/مول. سم لعقار (TEL) و 9996 لتر/مول. سم لعقار (HCTZ) ودلالة ساندل 0.04808 مكغم/سم^2 لعقار (TEL) و 0.02976 مكغم/سم^{2}لعقار (HCTZ).



الشكل (2) المنحني القياسي لعقار(HCTZ) ولعقار (TEL)

الدقة والتوافق Accuracy and Precision

تم حساب الدقة والتوافق لعقار (TEL) و (HCTZ) وبمعدل خمس قراءات اذ تم الحصول على قيم استرجاعية مئوية مقبولة تتراوح مابين 103.8324-95.9295٪) لعقار (TEL) و 102.3810-96.8254٪) لعقار (HCTZ) ومعدل انحراف قياسي نسبي RSD% جيد يتراوح مابين

٪(0.4318-0.1399) لعقار (TEL) و ٪(0.7213-0.0866) لعقار (HCTZ).

تطبيق الطريقة **Applicationof method**

تم تطبيق الطريقة قيد الدراسة على مستحضر (Samasartan plus) والمنتج من قبل الشركة العامة لصناعة الادوية في سامراء اذ تم اخذ 2 قناني حجمية سعة 10 مل واضيف اليها (0.8,1) مل من محلول المستحضر ذو التركيز (400,125) مكغم/مل من (HCTZ) و (TEL) على التوالي وأُكمل الحجم بالمذيب (محلول NaOH بتركيز 0.005 M + ميثانول) بنسبة v: v9:1 للحصول على تراكيز مختلفة (10,12.5) مكغم/مل من (HCTZ) و(32,40) مكغم/مل من (TEL) وطبقت معادلة الخط المستقيم لمنحنيا المعايرة الخاصة بالمزيج لمعرفة تركيز المادتين فعليا في الحبة الواحدة وكما موضح في الجدول (1) والذي يمثل معدل خمس قراءات.

جدول (1) تطبيق الطريقة لعقار (HCTZ) و (TEL)

(HCTZ)				
Conc.taken	Ave.read	Conc.found	Rec %	RSD %
10.0000	0.3038	10.0060	100.0595	0.7859
12.5000	0.3822	12.3393	98.7143	0.8149
(TEL)				
Conc.taken	Ave.read	Conc.found	Rec %	RSD %
32.0000	0.7616	31.8990	99.6845	0.0719
40.0000	0.9182	39.4279	98.5697	0.1615

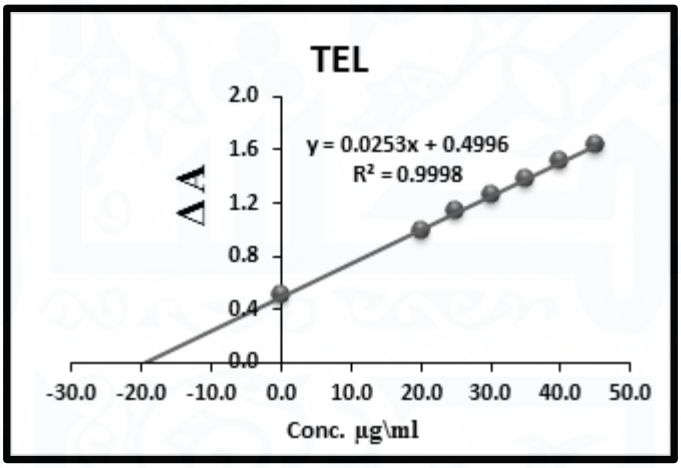
تقدير عقاري (**TEL**) و (**HCTZ**) بطريقة الإضافات القياسية

Determination of (TEL) and (HCTZ) by standard additions method

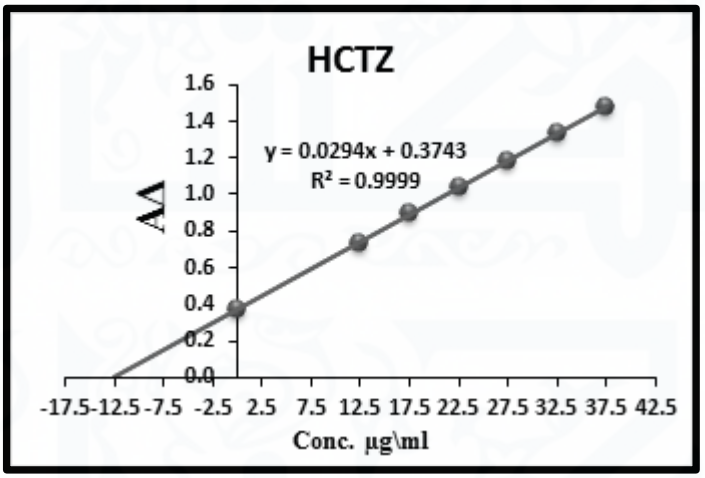
تم اخذ سبع قناني حجمية سعة 10 مل واضيف اليها 0.5 مل من الراشح الحاوي على 200مكغم/ملمن (TEL) وتم إضافة حجوم متزايدة من المحلول القياسي

لعقار(TEL) من (0-4.5) مل لسلسلة القناني وأكمل الحجم بالمذيب حد العلامة وتم الحصول على التراكيز (0-45) مكغم/مل ورسم تركيز المحلول المضاف ضد الفرق في الامتصاصية عند الطولين الموجيين 224.7 nm و268.4 nmوتم الحصول على قيمة استرجاعية مئوية مقبولة 98.7352٪ومعدل انحراف نسبي RSD% يتراوح بين 0.1780٪-0.0435) وكما في الشكل (3).

كما تم اخذ سبع قناني حجمية سعة 10 مل واضيف اليها 1 مل من الراشح الحاوي على 125مكغم/مل من (HCTZ) وتم إضافة حجوم متزايدة (0-3.75) مل من المحلول القياسي لعقار(HCTZ) لسلسلة القناني وأكمل الحجم بالمذيب حد العلامة وتم الحصول على التراكيز (0-37.5) مكغم/مل ورسم تركيز المحلول المضاف ضد الفرق في الامتصاصية عند الطولين الموجيين 283.3 nm و309.0 nmوتم الحصول على قيمة استرجاعية مئوية مقبولة 101.8503٪ومعدل انحراف نسبي RSD% يتراوح بين 0.3771٪-0.0597) وكما في الشكل (4).



الشكل (3) منحني الإضافات القياسية لعقار (TEL)



الشكل (4) منحني الإضافات القياسية لعقار (HCTZ)

تأثير السواغات **Effect of excipients**

تم دراسة تأثير السواغات (Povidone، Propyl Methyl Baraben، Baraben، Starch، Magnesium Stearate، Talc) المضافة للعقار من خلال زيادة تركيزها الى 10 أضعاف تركيز كل من العقارين 12 مكغم/مل و 40 مكغم/مل لعقار (HCTZ) و(TEL) على التوالي ولم يحدث أي تأثير ملموس وتم الحصول على قيم استرجاعية مئوية مقبولة تتراوح مابين (97.5721-101.1659)٪ لعقار (TEL) و (100.3810-103.3810)٪ لعقار (HCTZ).

الاستنتاجات:**Conclusions**

تم في هذه الدراسة تطبيق طريقة الاطوال الموجية المزدوجة لتقدير المواد الفعالة للعقارين في اشكالهم النقية ومستحضراتهم الصيدلانية وتم الحصول على منحني معايرة مثالي لكلا العقارين. اذ بينت النتائج المستحصلة لقيم الانحراف القياسي النسبي والاسترجاعية المئوية وحد الكشف والحد الكمي بأن الطريقة ذات دقة وتوافق جيدين وذات حساسية عالية.

References:

1- Ebner T, Heinzel G, Prox A, Beschke K and Wachsmuth H. Disposition and chemical stability of Telmisartan 1-O-acylglucuronide. Drug Metab. Dispos. 1999; 27: 11-34.

2- Stangier J, Schmid J, Turck D, Switek H, Verhagen A, Peeters, PA, Marle Sp, Tamminga WJ, Sollie FA and Jonkman JH. Absorption, metabolism, and excetion of intravenously and orally administered Telmisartan in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1312.

3- Patel, VA, Patel PG, Chaudhary BG, Rajor NB and Rathi SG. Development and Validation of HPTLC Method for the Simultaneous Estimation of Telmisartan and Ramipril in combined Dosage from. Int J Pharm Bio Res. 2010; 1(1): 18-24.

4- Gupta Y and Shrivastava A. Isocratic RP-HPLC-UV Method Development and Validation for the Simultaneous Estmation of Ramipril and Telmisartan in Tablet Dosage From. Asian J Pharm Clin Res. 2009; 2(4): 104-11.

5- Raj ND, Anbazhagan S, Babu KA, Bubu SN and Bhimanadhuni CN. Validated stability indicating gradient RP-HPLC method for the estimation of antihypertensive drugs in bulk and pharmaceutical dosage forms. Int Curr Pharm J. 2012; 1(11): 336-41.

6- Varma P, Rao A, and Dinda S. stability indicating RP-HPLC method for simultaneous Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical dosage form IJPACBS. 2012; 2(3): 382-91.

7- SHakya P, Jain PK, Gajibhiye A, and Shrivastava SP. Simultaneous Estimation of Telmisartan and Hydrochlorothiazide by Derivative Spectroscopy. Int J Pharm Sci. 2015; 7(6): 386-88.

8- George M, Joseph L, Jain AK and V A. Bioanalytical method development and Validation of Simultaneous analysis of Telmisartan and hydrochlorthiazide in plasma using LC.MS/MS. Int J of Bio. 2016; 5(3): 4862- 68.

9- Behera CC, Joshi V, Pillai S, and P G. Validated Spectrophotometric Method for Estimation of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Combined Tablet Dosage form. Res Rev J Pharm Anal. 2014; 3(2): 16-21.

10- Tamboli AM, Jamadar MJ, Khan NI, Manure JY and Bathe RS. UV-Spectrophotometric

Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Combined Tablet Dosage Form Using Simultaneous Equation Method. Int J Adv Pharm Anal. 2014; 4(1): 18-22.

11- Patel BA and Captain AD. RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in API and Dosage Form. Indo Am J Pharm Res. 2014; 4(06): 3031-38.

12- Duza MB, Kumar SA, Kuma GV, Saka VP and Malik N. Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Hydrochlorothiazide and Telmisartan in BI-Layered Tablet Dosage form by RP-HPLC. Indo Am J Pharm Res. 2015; 5(01): 303-25.

13- Behera CC, Makwana S and Biswal B. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of Telmisartan and hydrochlorothiazide. Pharm Bio Eval. 2016; 3(4): 413-23.

14- Kumar NM, Varo S, Abbulu K, Narayana BV and Sukumar I. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Simultaneous Estimation of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. Int J Pharm Sci Res. 2014; (5): 646-54.

15- Megala K, Chenthilnathan A and Sathishbabu A. Validated RP-HPLC method for Simultaneous Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Formulation. Int J Pharm Res All Sci. 2014; 3(3): 33- 40.

16- Shakeb M and Puranik SB. Stress Degradation Studies of Telmisartan and Hydrochlorothiazide and Development of Validated Stability Indicating Method. Int J Pharm Pharm Res. 2015; 3(1): 83-93.

17- Marolia BP, Bodiwala KB, Shah SA, Prajapati PB, Satani BH, Desai SA. Development and Validation of HPTLC Method for Simultaneous Estimation of Amlodipine Besylate Hydrochlorothiazide and Telmisartan in their Combined Tablet Dosage form. A multi Peer Rev J Pharm Anal Pharm. 2016; 7(1): 48-53.

18- Sivasubramanian L and Lakshmi KS. Absorbance Correction H-point Standard Addition Method for Simultaneous Spectrophotometric Determination of Ramipril, Hydrochlorothiazide and Telmisartan in Tablets. Asian J Res Chem. 2015; 8(2): 1-5.

19- Babu KR, Sarma ESRS, Raju GMJ, Sarma GVS and Rao VJ. Visible Spectrophotometric Method for Determination of Naftopidil and Telmisartan in Bulk and Pharmaceutions by Tropaeoline-ooo. Int Peer Rev J. 2016; 5(3): 678-86.

20- Bhavani V, Rao TS, Raju SVN, Madhusudan B, and Begum J. Stability indicating UPLC Method for the Estimation of Telmisartan Related Substances in Tablets Formulation. Int J Sci Res Pub. 2013; 3(2): 1-8.

21- Abou-elkheir A, Saleh HM, El-henawee MM and GhareebBEl-S. Spectrophotometric Determination of Terbinafine HCl, Telmisartan and Ramipril through Redox Reactions using Bromate-Bromide Mixture. Int J Pharm Chem Bio Sci. 2015; 5(1): 328-46.

22- Hamid AS, Hassan T, Majid A, Reza SM. Simultaneous Determination of Hydrochlorothiazide and Wnalapril Maleate in Pharmaceutical Formulations using Fourier Transform Infrared Spectrometry. Iran.J. Chem. Chem. Eng. 2014; 33(4): 59-67.