

التقدير الطيفي للأتينولول واللوسارتان بوتاسيوم في مستحضراتهما الصيدلانية بطريقة الأطوال الموجية المزدوجة

سهى عبدالله حسين الحداد⁽¹⁾ ايمان ذياب احمد السامرائي⁽²⁾

⁽¹⁾جامعة سامراء - قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة سامراء - العراق

Email : suha.abd.hus@uosamarra.edu.iq;

Mobile +9647708408144

⁽²⁾جامعة سامراء - قسم الكيمياء - كلية التربية - جامعة سامراء - العراق

Email : eman.t-78@yahoo.com; Mobile +9647703717862

Received: 30/5/2022 Accepted: 24/7/2022 Published: August 2022

الخلاصة

قدر عقاري الأتينولول (ATL) واللوسارتان بوتاسيوم (LOS) أنياً في أشكالهم النقية ومستحضراتهم الصيدلانية بطريقة طيفية بسيطة وحساسة، تعتمد على حساب الفرق في الامتصاص عند أطوال موجية مزدوجة. وقد تم اختيار طولين موجيين مختلفين لكل عقار، وهما 199.5 و 210.5 نانومتر و 210 و 230.5 نانومتر لكل من ATL و LOS على التوالي. وتم الحصول على خطية تراوحت ما بين 5-20 مكغم/مل و 5-25 مكغم/مل لكل من ATL و LOS على التوالي، وكانت قيم الاسترجاعية المئوية ما بين 95.3240-102.0304% و 95.8260-102.5040% ومعدل الانحراف القياسي النسبي ما بين 0.0822-1.3771% و 0.0478-1.7129% وكان معامل الامتصاص المولاري 17.20298×10^3 لتر/مول.سم و 17.0109×10^3 لتر/مول.سم ودلالة ساندل 0.0154 مكغم/سم² و 0.0271 مكغم/سم² وكان حد الكشف 0.021641 مكغم/مل و 0.111048 مكغم/مل والحد الكمي 0.065580 مكغم/مل و 0.336509 مكغم/مل لكل من ATL و LOS على التوالي. وطبقت الطريقة بنجاح لتقدير ATL و LOS في مستحضراتهم الصيدلانية.

الكلمات الدلالية: الأتينولول ATL, اللوسارتان بوتاسيوم LOS, الأطوال الموجية المزدوجة.

المقدمة

الأتينولول مركب عضوي على هيئة مسحوق ابيض اللون يذوب بسرعة في الايثانول ولكنه يذوب ببطيء في كلوريد المثلث وغير قابل للذوبان في الايثر⁽¹⁾، كما أنه يذوب بإعتدال في الماء. الصيغة الجزيئية له هي $C_{14}H_{22}N_2O_3$ وكتلته المولية 266.3 غرام/مول⁽²⁾. اسمه العلمي⁽³⁾ هو [4-[2-hydroxy-3-isopropyl aminopropoxy]- phenylacetamide] ويستعمل ATL على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية وعدم انتظام ضربات القلب واحتشاء عضلة القلب⁽⁴⁻⁶⁾. ويستعمل أيضاً كعلاج وقائي من الصداع النصفي،

كذلك يستخدم لمنع تخثر الدم في الدماغ . ولكونه من حاصرات بيتا الانتقائية فإنه لا يظهر آثاراً سلبية عندما يعطى للمرضى الذين يعانون من الربو وداء السكري⁽⁷⁾.
للوسارتان بوتاسيوم هو مسحوق بلوري أبيض اللون يذوب بسهولة في الماء والميثانول ولكنه قليل الذوبان في الاسيتونتريل . الصيغة الجزيئية له هي $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ و كتلته المولية 461.0 غرام/مول ، واسمه العلمي⁽²⁾ هو :

Potassium 5-[4'-[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl] methyl] biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide .

ويعرف اللوسارتان بوتاسيوم كيميائياً بأنه أحادي البوتاسيوم ، وهو من الأدوية الخافضة لضغط الدم ، حيث يسيطر على ارتفاع ضغط الدم لكونه من صنف مضادات مستقبلات الانجيوتنسين Angiotensin II receptor antagonist كما ويستخدم في حالات عجز القلب⁽⁸⁻¹¹⁾.

قدر ATL و LOS بتقنيات عديدة ، منها طريقة تكوين معقد التجمع الأيوني^(12،13) وطريقة الأكسدة^(14،15) والمشتقة الطيفية باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية^(16،17) ، وقدر ATL و LOS أنياً باستخدام طريقة طيفية بسيطة وهي طريقة نسبة الامتصاص- التقاطع الصفري (-Q) (Analysis)⁽¹⁸⁾ واستعملت طريقة طيفية لتقدير ATL و LOS في أشكالهما النقية ومستحضراتهما الصيدلانية تعتمد هذه الطريقة على تكوين معقد ملون لكل من العقارين⁽¹⁹⁾ وكذلك استخدمت التقنيات الكروماتوغرافية RP-HPLC^(20،21) HPTLC⁽²²⁾ لتقدير ATL و LOS أنياً في أشكالهما النقية ومستحضراتهما الصيدلانية . ويهدف البحث الحالي الى تطوير طريقة تحليلية طيفية جديدة وحساسة لتقدير كلا المستحضرين أنياً تعتمد على اختيار اطوال موجية مزدوجة للمستحضرين .

المواد وطرائق العمل

الاجهزة المستعملة

استخدمت في هذه الطريقة العديد من الاجهزة وهي ميزان حساس Sartorius- Germany ، جهاز الأشعة فوق البنفسجية- المرئية ثنائي الحزمة - SHIMADZU UV-Visible -1650 ، حمام مائي بالأمواج فوق الصوتية LabTech – Korea .

المواد الكيميائية المستعملة

استخدمت مواد عالية النقاوة وهي Atenolol (Grem-Spiny) ، Losartan ، Potassium (SDI - Supplier Company) Aerasil ، (Merk-Germany) Avisel ، (FMC) ، (Gangotri- India) Talc ، (Besler) Starch ، (Greven) Mg. Stearate .

تحضير المحاليل

المحلول القياسي لعقار ATL (1000 مكغم/مل)

حضر المحلول بإذابة 0.1000 غم من مسحوق ATL في حجم معين من الماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مل . ثم اكمل الحجم إلى حد العلامة بنفس المذيب (الماء المقطر) ليصبح التركيز 1000 مكغم/مل كمحلول خزين (Stock Solution) . بعدها تم سحب 10 مل من

المحلول ونقل إلى قنينة حجمية سعة 100 مل وخفف المحلول بالماء المقطر إلى حد العلامة ليصبح التركيز 100 مكغم/مل كمحلول عمل .

المحلول القياسي لعقار LOS (1000 مكغم/مل)

حضر المحلول بإذابة 0.1000 غم من LOS في حجم معين من الماء المقطر في قنينة حجمية سعة 100 مل . ثم اكمل الحجم إلى حد العلامة بنفس المذيب (الماء المقطر) ليصبح التركيز 1000 مكغم/مل كمحلول خزين (Stock Solution) . بعدها تم سحب 10 مل من المحلول ونقل إلى قنينة حجمية سعة 100 مل وخفف المحلول بالماء المقطر إلى حد العلامة ليصبح التركيز 100 مكغم/مل كمحلول عمل .

تحضير مزيج المستحضر الدوائي الاتينولول واللوسارتان بوتاسيوم

حضر المزيج بأخذ معدل وزن حبة واحدة بعد طحن 10 حبات من المستحضر الدوائي تينوردين (Tenordin) والذي يحتوي على 100 ملغم من المادة الفعالة (الاتينولول) ، وكذلك معدل وزن حبة واحدة بعد طحن 10 حبات من المستحضر الدوائي كوزار (Cozaar) والذي يحتوي على 100 ملغم من المادة الفعالة (لوسارتان بوتاسيوم) ، بعد ذلك تم نقلهما إلى قنينة حجمية سعة 100 مل وضيف لهما كمية من المذيب المستخدم (الماء المقطر) وتم رج القنينة ووضعها في حمام الموجات فوق الصوتية المائي لمدة 15 دقيقة للحصول على أفضل إذابة ، بعد ذلك أكمل الحجم بالمذيب نفسه ورشح المحلول بوساطة ورقة ترشيح Whatman No.42 وتم الاحتفاظ بالراشح والذي يحتوي على 1000 مكغم/مل من المادتين الفعاليتين LOS و ATL.

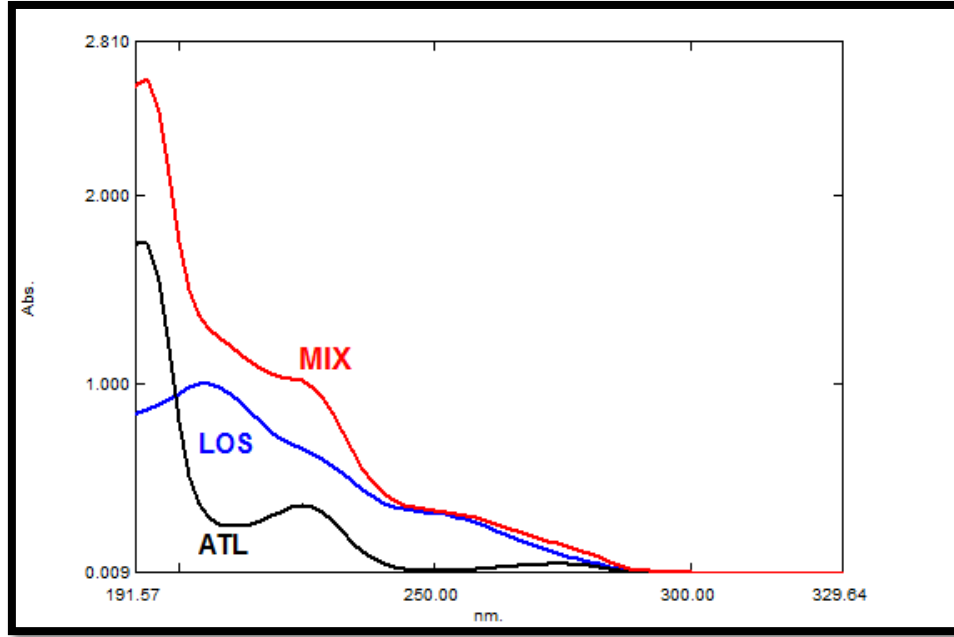
محاليل المتداخلات

حضرت المحاليل بأخذ 0.0100 غم من المواد المضافة (Talc, Avisel, Mg.Stearate,) وأضيفت بالماء المقطر وأكمل الحجم إلى حد العلامة بنفس المذيب (الماء المقطر) ليصبح التركيز 1000 مكغم/مل لكل مادة مضافة .

طريقة العمل

بالاعتماد على مسح الأطوال الموجية لأطياف المنحنيات الصفيرية تم اختيار طولين موجيين مختلفين لعقار ATL وهما 199.5 و 210.5 نانومتر يكون عندهما الفرق في الامتصاص لعقار LOS يساوي صفراً ، بينما يكون الفرق في الامتصاص لعقار ATL متغيراً ، وأن هذا الفرق يرسم ضد التراكيز المأخوذة ومنه يتم إيجاد منحنى المعايرة الخاص بعقار ATL.

كما تم أخذ طولين موجيين مختلفين لعقار LOS وهما 210 و 230.5 نانومتر يكون عندهما الفرق في الامتصاص لعقار ATL يساوي صفراً ، بينما يكون الفرق في الامتصاص لعقار LOS متغيراً ، وأن هذا الفرق يرسم ضد التراكيز المأخوذة ومنه يتم إيجاد منحنى المعايرة الخاص بعقار LOS، والشكل (1) يوضح الطيف الصفيري لكلا العقارين ، وطيف المزيج لهما .



الشكل (1) الطيف الصفري وطيف المزيج لعقار LOS و ATL

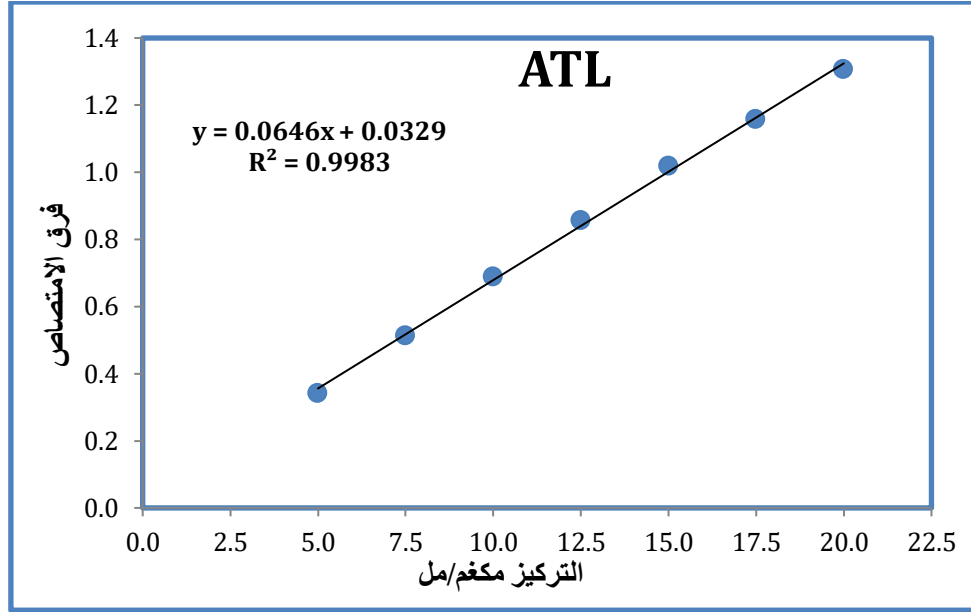
النتائج والمناقشة

أطياف الامتصاص

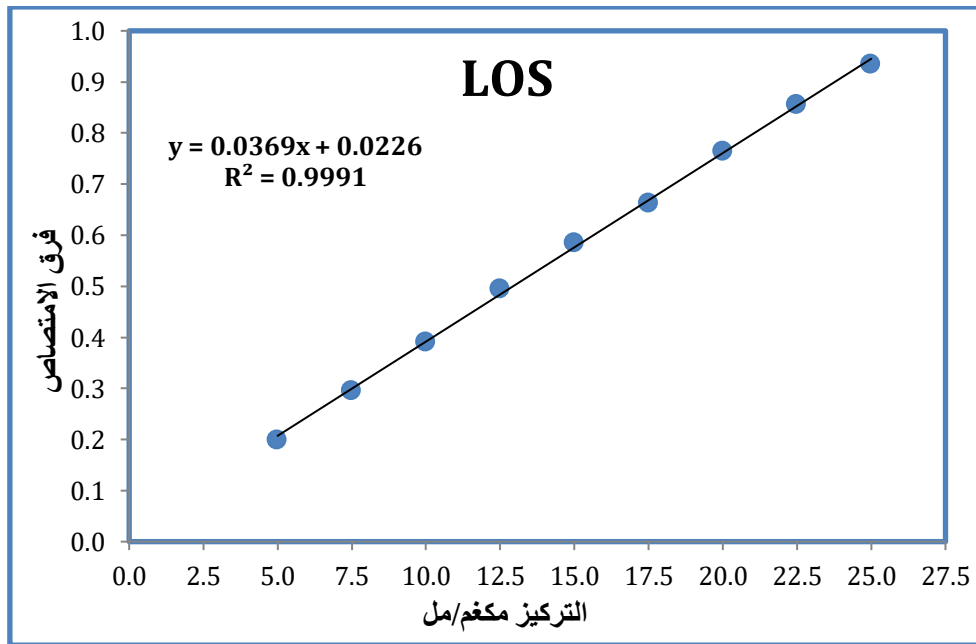
بالاعتماد على مسح الأطوال الموجية لأطياف المنحنيات الصفرية تم اختيار طولين موجيين مختلفين لعقار ATL وهما 199.5 و 210.5 نانومتر و 210 و 230.5 نانومتر لعقار LOS وكما موضح في الشكل (1).

بناء منحنيات المعايرة

حضرت تراكيز 0.5 – 60مكغم/مل في سلسلة من القناني الحجمية سعة 10 مل لكل من محلول عقار ATL ومحلول عقار LOS من محاليل العمل ذات التركيز 100 مكغم/مل والمحصرة مسبقا من محاليل الخزن وحضرت التراكيز من هذين المحلولين كل على حدة وخففت إلى حد العلامة باستعمال الماء المقطر ، وباستخدام جهاز الأشعة فوق البنفسجية - المرئية ثنائي الحزمة وخلايا من الكوارتز تم قياس الامتصاص لكل تركيز مقابل محلول البلانك بعدها رسم طيف المزيج للعقارين معاً وعند الأطوال الموجية المحددة تم رسم منحني المعايرة من خلال الفرق في الامتصاص مقابل التركيز وكما موضح في الشكلين 2 و 3 ، وعند الأطوال الموجية 199.5 و 210.5 نانومتر بالنسبة لعقار ATL كانت خطية الطريقة ما بين 5 - 20مكغم/مل ومعامل الامتصاص المولاري 20298.17×10^3 لتر/مول.سم ودلالة ساندل 0.0154 مكغم/سم² و حد الكشف 0.021641مكغم/مل والحد الكمي 0.065580 مكغم/مل ، وعند الأطوال الموجية 210 و 230.5 نانومتر بالنسبة لعقار LOS كانت خطية الطريقة ما بين 5 - 25مكغم/مل ومعامل الامتصاص المولاري 17.0109×10^3 لتر/مول.سم ودلالة ساندل 0.0271 مكغم/سم² حد الكشف 0.111048مكغم/مل والحد الكمي 0.336509مكغم/مل والمنحنيات موضحة في الشكلين 2 و 3 .



الشكل (2) المنحني القياسي للمزيج عند الأطوال الموجية 199.5 و 210.5 نانومتر بالنسبة لعقار ATL وللتراكيز (20-5) مكغم/مل



الشكل (3) المنحني القياسي للمزيج عند الأطوال الموجية 210 و 230.5 نانومتر بالنسبة لعقار LOS وللتراكيز (25-5) مكغم/مل الدقة والتوافق

تم اختبار الدقة والتوافق لعقار ATL و LOS وبمعدل خمس قراءات بشكل مزيج ، حيث تم الحصول على قيم %Rec تتراوح ما بين 95.3240 – 102.0304% و 102.5040 – 95.8260% و %RSD يتراوح ما بين 0.0822 – 1.3771% و 0.0478 – 1.7129% لكل من ATL و LOS على التوالي كما في الجدول 1 و 2 .

جدول (1) الدقة والتوافق لعقار ATL بوجود عقار LOS

Concentration Taken µg/ml	ΔA^*	Concentration Found µg/ml	Rec %	RSD %
5.000	0.3408	4.7662	95.3240	0.1311
7.500	0.5122	7.4195	98.9266	0.3492
10.000	0.6880	10.1408	101.4080	0.1453
12.500	0.8568	12.7538	102.0304	0.6086
15.000	1.0178	15.2461	101.6406	0.0822
17.500	1.1582	17.4195	99.5400	0.4705
20.000	1.3070	19.7229	98.6145	1.3771

جدول (2) الدقة والتوافق لعقار LOS بوجود عقار ATL

Concentration Taken µg/ml	ΔA^*	Concentration Found µg/ml	Rec %	RSD %
5.000	0.1994	4.7913	95.8260	0.6728
7.500	0.2958	7.4037	98.7160	0.4407
10.000	0.3914	9.9945	99.9450	0.2285
12.500	0.4954	12.8130	102.5040	0.4422
15.000	0.5858	15.2628	101.7520	0.3053
17.500	0.6630	17.3550	99.1714	0.5332
20.000	0.7648	20.1138	100.5690	1.4033
22.500	0.8560	22.5853	100.3791	1.7129
25.000	0.9348	24.7208	98.8832	0.0478

تطبيق الطريقة

طبقت الطريقة قيد الدراسة على المستحضرات الدوائية Tenordin والمنتج من الشركة العامة لصناعة الأدوية في سامراء- العراق SDI و Cozaar المنتج من شركة ميرك شارب ودوم المحدودة MSD - الولايات المتحدة ، اذ تم اخذ ثلاثة تراكيز مختلفة من كل مستحضر من ضمن منحنيات المعايرة وهي 5,10,15مكغم/مل لكلا المستحضرين (ATL و LOS) وطبقت معادلة الخط المستقيم لمنحني المعايرة الخاصة بالمزيج لمعرفة تركيز المادتين الفعاليتين في الحبة الواحدة وكما موضح في الجدول 3 والذي يمثل معدل خمس قراءات .

جدول (3) تطبيق الطريقة لمزيج المستحضرين ATL و LOS

ATL				
Concentration Taken µg/ml	ΔA^*	Concentration Found µg/ml	Rec %	RSD %
5.000	0.3550	4.9860	99.7200	1.0349
10.000	0.7062	10.4226	104.2260	0.1550
15.000	0.9970	14.9241	99.4940	0.0709
LOS				
Concentration Taken µg/ml	ΔA^*	Concentration Found µg/ml	Rec %	RSD %
5.000	0.2072	5.0027	100.0540	0.7929
10.000	0.4064	10.4010	104.0100	0.1348
15.000	0.5842	15.2195	101.4633	0.1432

تأثير المتداخلات

أجريت دراسة لمعرفة تأثير المتداخلات (Talc, Avisel, Mg. Stearate, Aerasil,) المضافة للمستحضرين وذلك من خلال زيادة تركيزها إلى 10 أضعاف تركيز كل من المستحضرين ATL و LOS ولم يحدث اي تأثير ملموس لها على تقدير كل من المستحضرين ، وتم الحصول على قيم استرجاعية مئوية مقبولة تتراوح ما بين 98.6220 – 101.6870% لمستحضر ATL و 99.0780 – 102.9260% لمستحضر LOS .

الاستنتاجات

تم في هذه الدراسة تقدير المواد الفعالة للأتينولول وللوسارتان بوتاسيوم في مستحضراتهما الصيدلانية وذلك بواسطة طريقة الاطوال الموجية المزدوجة وتم الحصول على منحنى معايرة مثالي لكل من المستحضرين . اذ بينت النتائج المستحصلة لقيم الانحراف القياسي النسبي والاسترجاعية المئوية وحد الكشف والحد الكمي بأن الطريقة مناسبة وذات دقة وتوافق جيدين وتمتاز بحساسية عالية ويمكن تطبيق هذه الطريقة بنجاح لتقدير المستحضرين (ATL و LOS).

المصادر

1. Homlesgolbonyi. British Pharmacopeia on CD-Rom, System Simulation Ltd. the Stationary Office London, 2005; (3).
2. British pharmacopeia . Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances 2010; Vol. I & II.
3. Borchard U. Pharmacological Properties of Beta- Adrenoreceptor Blocking Drugs, J. Clin. Bas. Cardio. 1998; 1(1): 5-9.

4. Bankar GS, Anderson NR. Tablets The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1987; (3): 293-99.
5. Majid PA, Vijgh WJF, Feijter PJ. Once Daily Atenolol (Tenormine) in the Treatment of Angina Pectoris. Observations on Clinical Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Eur. J. Cardiol. 1979; 9(6): 419-35.
6. Frishman WH. Atenolol and Timolol, Two New Systemic β -Adrenoceptor Antagonists, New Engl. J. Med. 1982; 306(24): 1456-62.
7. Indian Pharmacopoeia. New Delhi: Controller of Publication, Government of India. 1996: 735-36.
8. British Pharmacopoeia, H.M. Stationery office. London, UK. 2014; (2): 135.
9. British National Formulary (BNF) Royal Pharmaceutical Society. 2016; (70): 134.
10. Sweetman S. Matindale The Complete Drug Reference Book and CD-Rom. Pharmaceutical Press. 2009; (36).
11. Caruso D, Avino DM, Acampora C, Romano L, Bevilacqua N, Caruso G. et al. Effects of Losartan and Chlorthalidone on Blood Pressure and Renal Vascular Resistance Index in Non-Diabetic Patients with Essential Hypertension and Normal Renal Function , J Cardiovasc Pharmacol. 2004; (44): 520-24.
12. العباسي ، بيداء عدنان جاسم و السامرائي ، خلف فارس عطية . التقدير الكمي لعقارات التلميسارتان وهيدروكلوروثايزايد والأتينولول بطرائق تحليلية مختلفة . رسالة ماجستير - جامعة سامراء - كلية التربية ؛ 2017 .
13. Kishore MS, Kumar KK, Krishna KB, Rambabu CH. Spectrophotometric Determination of Losartan Potassium Through Ion Association Reaction, Der Pharm. Chem. 2014; 6(5):171-7.
14. Tabrizi AB, Bahrami F, Badrouj HA. Very Simple and Sensitive Spectrofluorimetric Method Based on the Oxidation with Cerium (IV) for the Determination of Four Different Drugs in Their Pharmaceutical Formulations, Pharm. Sci. 2017; (23): 50-58.
15. Gopi M, Venkateshwarlu G. Oxidative Spectrophotometric Determination of Commercial Drugs Using Potassium Permanganate and Amaranth Dye as A Couple in Acidic Medium, World J Pharm Res. 2018; 7(16): 1127-39.

16. Habibagahi H, Sheibani A, Shishehbore MR. Simultaneous Determination of Atenolol and Propranolol in Pharmaceutical Formulations by Third Derivative Spectrophotometric Method, *Irani J. Anal Chem.* 2016; 3(1): 70-5.
17. Rao PLKM, Venugopal V, Anil KG, Rajesh B, Prasad GAL, Ravindergoud D. Quantitative Estimation of Losartan Potassium in Pharmaceutical Dosage Forms by UV Spectrophotometry, *Int J Res Pharm Chem.* 2011; 1(3): 295-302.
18. Lalitha KV, Kiranjyothi R, Padma B. UV Spectrophotometric Method Development and Validation for the Determination of Atenolol and Losartan Potassium by Q-Analysis, *Int Bull Drug Res.* 2013; 3(4): 54-62.
19. Patel ND, Captain AD. Extractive Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Losartan potassium and Atenolol in Bulk and in Pharmaceutical Dosage Form, *Int J Pharm Res* 2013; 5(2): 629-40.
20. Neelima MS, Gandhi BM, Raju VB, Sumanth KS, Srinivas K, Mounika P. et al. Development and Validation of Stability Indicating Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography Method for Simultaneous Estimation of Atenolol, Hydrochlorothiazide and Losartan in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form, *Asian J Pharm Clin Res* 2016; 9(2): 118-24.
21. Tungenwar PS, Ahmad S, Shastry VM, Mujawar T. Stability Indicating Reproducible High Performance Liquid Chromatographic Method for Determination of Losartan Potassium and Atenolol in Bulk and Tablet Dosage Forms, *J Pharm Bio Sci.* 2017; 5(2): 14-19.
22. Patel ND, Captain AD, Parmar KE. Development and Validation of HPLC Method for Simultaneous Determination of Atenolol and Losartan potassium in Bulk and in Pharmaceutical Dosage Form, *Int J. Pharm Pharm Sci.* 2013; 5(2): 325-31.

Spectrophotometric Determination of Atenolol and Losartan Potassium in Pharmaceutical by Dual-Wavelengths Method.

Suha Abdullah Hussein Al-haddad, Email : suha.abd.hus@uosamarra.edu.iq; Mobile +9647708408144.

Department of Chemistry, College of Education, Samarra University, Samarra, Iraq.

Eman Thiab Ahmed Al-samarrai, Email : eman.t-78@yahoo.com; Mobile +9647703717862;

Department of Chemistry, College of Education, Samarra University, Samarra, Iraq.

Received: 30/5/2022 Accepted: 24/7/2022 Published: August 2022

Abstract:

Atenolol (ATL) and Losartan Potassium (LOS) were determined simultaneous in their pure and pharmaceutical forms in a simple and sensitive spectrophotometric method, based on calculating the difference in absorption at two wavelengths. Two different wavelengths were selected for each drug, namely 199.5, 210.5 nm and 210, 230.5 nm for ATL and LOS, respectively. Linearity ranged between 5-20 $\mu\text{g/ml}$ and 5-25 $\mu\text{g/ml}$ for ATL and LOS, respectively, was obtained. The percentage recovery values were between 95.3240-102.0304% and 95.8260-102.5040%. The relative standard deviation rate is between 0.0822-1.3771% and 0.0478-1.7129%. The molar absorption coefficient was $17.20298 \times 10^3 \text{ L/mol.cm}$ and $17.0109 \times 10^3 \text{ L/mol.cm}$. The Sandell's index is $0.0154 \mu\text{g/cm}^2$ and $0.0271 \mu\text{g/cm}^2$. The detection limit was $0.021641 \mu\text{g/ml}$ and $0.111048 \mu\text{g/ml}$ and the quantitative limit $0.065580 \mu\text{g/ml}$ and $0.336509 \mu\text{g/ml}$ for ATL and LOS, respectively. The method has been successfully applied to determination of ATL and LOS in their pharmaceutical preparations.

Keywords: Atenolol (ATL) , Losartan Potassium (LOS) , Dual-Wavelengths .