

## NGHIÊN CỨU XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI TELMISARTAN VÀ HYDROCHLOROTHIAZIDE TRONG DƯỢC PHẨM BẰNG PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ ĐẠO HÀM

Trần Thúc Bình<sup>1\*</sup>, Trần Xuân Quang<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Trang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

<sup>2</sup> Đại học Sài Gòn

\*Email: ttbinh@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 21/6/2019; ngày hoàn thành phản biện: 3/7/2019; ngày duyệt đăng: 02/10/2019

### TÓM TẮT

Bài báo này giới thiệu kết quả nghiên cứu xác định đồng thời telmisartan (TEL) và hydrochlorothiazide (HYD) trong dược phẩm bằng phương pháp quang phổ đạo hàm bậc nhất, sử dụng NaOH 0,1 M làm dung môi hòa tan. Đã tìm được các điều kiện thích hợp để phân tích đồng thời TEL và HYD trong hỗn hợp và áp dụng thành công trong việc xác định hàm lượng của chúng trong thuốc viên nén với độ tin cậy cao, thể hiện qua độ lệch chuẩn tương đối RSD% và độ thu hồi Rev%:  $RSD_{TEL}(\%) = 0,87$ ;  $Rev_{TEL}(\%) = 100,33$ ;  $RSD_{HYD}(\%) = 2,57$ ;  $Rev_{HYD}(\%) = 99,32$ . Kết quả phân tích TEL và HYD trong thuốc viên nén Micardis Plus bằng phương pháp này đồng nhất với kết quả phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC.

**Từ khóa:** Telmisartan (TEL), Hydrochlorothiazide (HYD), phổ đạo hàm bậc nhất.

### 1. MỞ ĐẦU

Telmisartan (4'-[(1,4'-dimethyl-2'-propyl [2,6'-bi-1Hbenzimidazol]-1'-yl) methyl] [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid ) (viết tắt là TEL) và Hydrochlorothiazide (6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4- benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxide). (viết tắt là HYD) là hai thành phần chính trong một số thuốc viên nén. TEL có tác dụng ức chế hoàn toàn tác dụng tăng huyết áp của angiotensin. HYD có tác dụng hạ huyết áp và lợi tiểu. Việc sử dụng ngày càng rộng rãi các loại thuốc kết hợp TEL và HYD đòi hỏi cần phát triển phương pháp định lượng đồng thời hai thành phần này trong thuốc. Ở trong nước hầu như chưa có tài liệu nào công bố quy trình phân tích đồng thời TEL và HYD trong thuốc bằng các phương pháp quang phổ đạo hàm. Một số quy trình phân tích đồng thời TEL và HYD trong thuốc đã được giới thiệu ở các tài liệu nước ngoài như phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) [8], một số phương pháp quang phổ -

chemometric như phương pháp hệ phương trình [7,2,5], phương pháp hồi quy cấu tử chính (PCR) và bình phương tối thiểu riêng phần (PLS-1) [4], phương pháp bình phương tối thiểu cổ điển [3], phương pháp tỷ lệ độ hấp thụ [2], phương pháp phân tích đa thành phần [2], phương pháp phổ đạo hàm bậc nhất sử dụng dung môi Methanol: nước (1:1) [2], phương pháp bước sóng kép [6]. Trong bài báo này chúng tôi trình bày kết quả xác định đồng thời telmisartan và hydrochlorothiazide trong thuốc dạng viên nén bằng phương pháp quang phổ đạo hàm sử dụng dung môi NaOH nhằm góp phần phát triển thêm các phương pháp xác định đồng thời telmisartan và hydrochlorothiazide.

## **2. THỰC NGHIỆM**

### **2.1. Thiết bị và hóa chất**

a) Thiết bị: Máy quang phổ UV – VIS hiệu JASCO V630 với phần mềm UV-Win;

- Các thiết bị và dụng cụ khác: Cân phân tích hiệu Precisa XB 2204 độ chính xác 0,0001 g. Máy cất nước hai lần bằng thạch anh, hiệu Fistreem Cyclon và Aquatron; Máy lắc hiệu KIKA LABORTECHNIK KS 250 basic; Một số dụng cụ thí nghiệm khác.

b. Hóa chất

- Chất chuẩn TEL 98,97% và HYD 98,10%: cung cấp bởi Bộ Y tế - Viện kiểm nghiệm thành phố Hồ Chí Minh.

- Pha dung dịch gốc TEL 1000 µg/mL: cân chính xác 101,0 mg chất chuẩn TEL vào bình định mức 100 mL, thêm NaOH 0,1 M vào, lắc đều, định mức bằng dung dịch NaOH 0,1M.

- Pha các dung dịch gốc HYD 1000 µg/mL: cân chính xác 101,9 mg chất chuẩn HYD vào bình định mức 100 mL, thêm NaOH 0,1 M vào, lắc đều, định mức bằng dung dịch NaOH 0,1M.

- Dùng pipet lấy chính xác 10mL dung dịch gốc cho vào bình định mức 100 mL, định mức đến vạch bằng dung dịch NaOH 0,1M, lắc đều được dung dịch làm việc TEL 100 µg/mL và HYD 100 µg/mL.

### **2.2. Phương pháp phân tích**

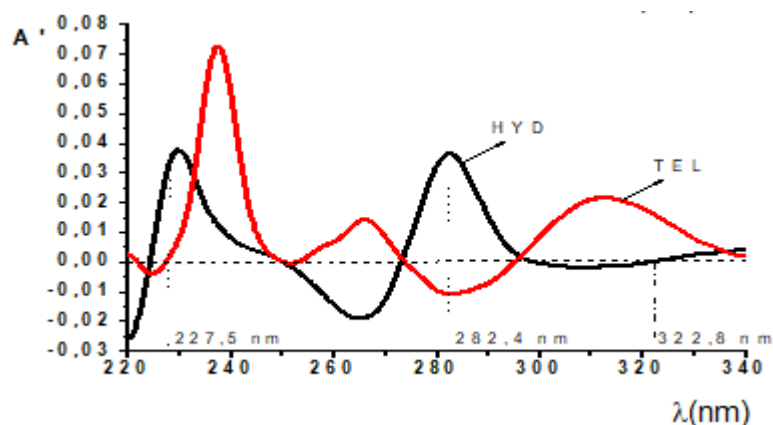
Việc xác định TEL và HYD bằng phương pháp quang phổ đạo hàm dựa trên nguyên tắc phổ hấp thụ quang và phổ đạo hàm của các cấu tử là hàm của bước sóng ánh sáng ( $A = f(\lambda)$ ,  $A' = f'(\lambda)$ ). Tại mỗi bước sóng, phổ hấp thụ cũng như phổ đạo hàm đều có mối quan hệ tuyến tính với nồng độ chất và tính cộng tính trong khoảng nồng độ thích hợp. Quy trình định lượng các chất bằng phương pháp quang phổ đạo hàm gồm các bước:

- Bước 1: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn riêng từng cấu tử và hỗn hợp của chúng.
- Bước 2: Ghi phổ hấp thụ và phổ đạo hàm, tìm bước sóng đo thích hợp mà tại đó giá trị phổ đạo hàm của một chất cần phân tích khác 0 hoặc cực đại, còn giá trị phổ đạo hàm của cấu tử kia bằng 0.
- Bước 3: Sau khi xác định được bước sóng đo ở một bậc đạo hàm nhất định, tiến hành định lượng các chất theo phương pháp đường chuẩn hoặc thêm chuẩn.

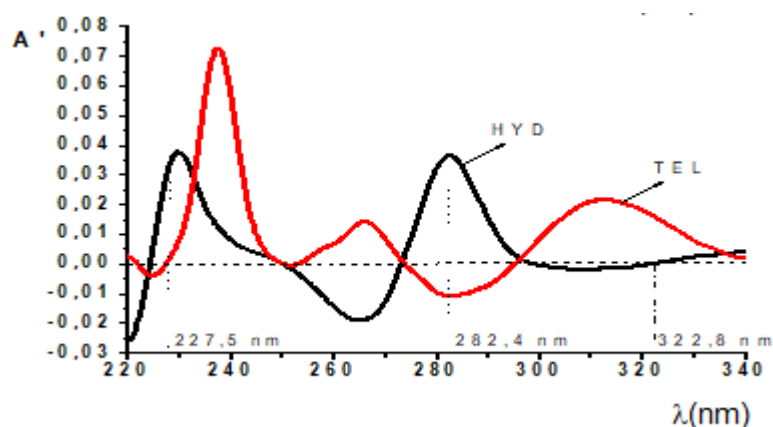
### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Khảo sát phổ hấp thụ và phổ đạo hàm của TEL và HYD

Tiến hành: Pha các dung dịch chuẩn TEL 10,0  $\mu\text{g/mL}$  và HYD 10,0  $\mu\text{g/mL}$ . Quét phổ hấp thụ phân tử của chúng trong khoảng bước sóng 220 ÷ 340 nm, khoảng cách bước sóng ghi giá trị phổ là 0,2 nm. Kết quả đo phổ hấp thụ phân tử của các dung dịch và phổ đạo hàm bậc 1 của chúng được thể hiện ở hình 1a và 1b.



Hình 1a.



Hình 1b.

**Hình 1.** Phổ hấp thụ phân tử (hình 1a) và phổ đạo hàm (hình 1b) của dung dịch chuẩn TEL 10  $\mu\text{g/mL}$  và HYD 10  $\mu\text{g/mL}$  trong dung môi NaOH 0,1 M

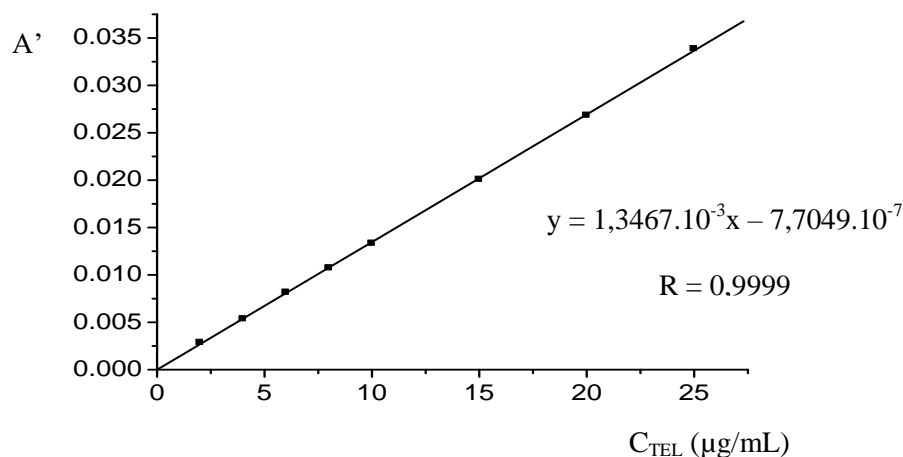
Hình 1a cho thấy phổ hấp thụ phân tử của các dung dịch chuẩn TEL và HYD xen phủ nhau trong khoảng bước sóng 220 ÷ 340 nm. Xét phổ đạo hàm bậc 1 ở hình 1b, trong khoảng bước sóng 220÷340 nm phổ đạo hàm bậc 1 của hai chất xen phủ nhau. Tại bước sóng 322,8 nm giá trị phổ đạo hàm bậc 1 của HYD bằng 0, còn giá trị phổ đạo hàm bậc 1 của TEL khác 0. Do đó có thể chọn bước sóng  $\lambda_1 = 322,8$  nm để định lượng TEL. Có thể chọn bước sóng 227,5 nm, tại đó giá trị phổ đạo hàm bậc nhất của TEL bằng 0, giá trị phổ đạo hàm của HYD khác không để xác định HYD. Tuy nhiên qua khảo sát, tại bước sóng này giá trị phổ đạo hàm của HYD không ổn định do độ dốc của đường phổ của HYD lớn. Do đó để xác định HYD, chúng tôi sử dụng phương pháp hiệu số. Cách xác định HYD bằng phương pháp này như sau: Tại bước sóng 282,4 nm, giá trị phổ đạo hàm bậc 1 của TEL và HYD đạt cực trị, trong đó giá trị phổ đạo hàm của HYD đạt cực đại và của TEL đạt cực tiểu. Do đó có thể chọn bước sóng  $\lambda_2 = 282,4$  nm để định lượng HYD sau khi đã định lượng TEL trước đó và trừ sự đóng góp của giá trị phổ đạo hàm bậc 1 của TEL vào phổ đạo hàm bậc 1 của hỗn hợp hai chất tại bước sóng này.

### 3.2. Đường chuẩn của TEL và HYD

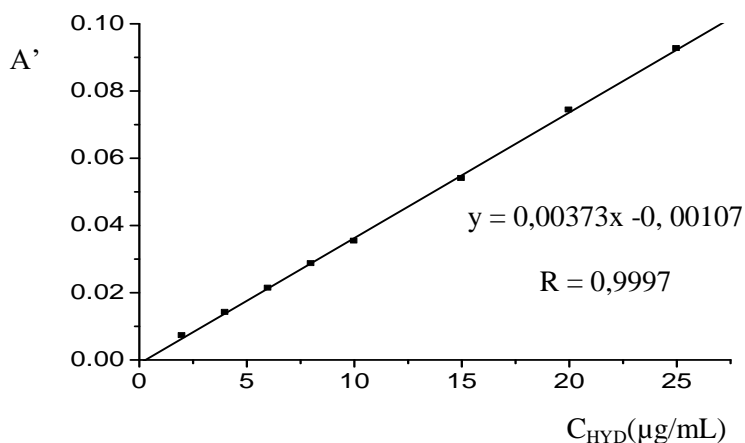
Tiến hành: Pha một dãy dung dịch chuẩn của TEL và một dãy dung dịch chuẩn của HYD có nồng độ tương ứng tăng dần từ 2  $\mu\text{g/mL}$  đến 25,0  $\mu\text{g/mL}$ . Quét phổ đạo hàm bậc 1 của các dung dịch trong khoảng bước sóng 220 ÷ 340 nm, khoảng cách bước sóng ghi phổ là 0,2 nm. Kết quả thu được được trình bày ở bảng 1. Đường chuẩn của TEL tại bước sóng 322,8 nm được thể hiện ở hình 2a. Đường chuẩn của HYD tại bước sóng 282,4 nm được thể hiện ở hình 2b.

**Bảng 1.** Giá trị đạo hàm bậc 1 theo nồng độ TEL tại  $\lambda = 322,8$  nm và HYD tại  $\lambda = 282,4$  nm

C ( $\mu\text{g/mL}$ )	2	4	6	8	10	15	20	25
$dA/d\lambda_{322,8}$	0,00286	0,00535	0,00816	0,01073	0,01333	0,02008	0,02684	0,03386
$dA/d\lambda_{282,4}$	0,00719	0,01412	0,02133	0,02862	0,03532	0,05396	0,07432	0,09261



Hình 2a.



Hình 2b.

**Hình 2.** Đường chuẩn của TEL tại bước sóng 322,8 nm (Hình 2a) và đường chuẩn của HYD tại bước sóng 282,4 nm (Hình 2b).

Qua khảo sát cho thấy, tại bước sóng 322,8 nm: giá trị phổ đạo hàm bậc 1 của TEL tuyến tính tốt với nồng độ của nó trong khoảng nồng độ 2 ÷ 25  $\mu\text{g/mL}$  và cũng tương tự như vậy đối với HYD tại bước sóng 282,4 nm. Phương trình hồi quy tuyến tính của TEL trong khoảng nồng độ 2 ÷ 25  $\mu\text{g/mL}$  tại bước sóng 322,8 nm là:  $y = 1,3476.10^{-3}x - 7,704.10^{-7}$ , hệ số tương quan  $R = 0,9999$  và của HYD trong khoảng nồng độ 2 ÷ 25  $\mu\text{g/mL}$  tại bước sóng 282,4 nm là:  $y = 3,7333.10^{-3}x - 1,06704.10^{-3}$ . Trong đó x là nồng độ của TEL hoặc HYD với đơn vị là  $\mu\text{g/mL}$ , y là giá trị phổ đạo hàm của TEL hoặc HYD tại các bước sóng lựa chọn.

### 3.3. Giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ) của phương pháp phân tích

Để xác định LOD, LOQ chúng tôi tiến hành chọn khoảng nồng độ 2÷2,5 µg/mL để xây dựng đường hồi quy tuyến tính. Áp dụng quy tắc 3σ để xác định LOD, LOQ của phương pháp. Kết quả xác định được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2.** Kết quả xác định LOD, LOQ của TEL và HYD

Chất	Phương trình hồi qui tuyến tính	a	b	Sy	R	LOQ (µg/mL)	LOD (µg/mL)
TEL	$y = 1,3476.10^{-3}x - 7,7049.10^{-7}$	$1,3476.10^{-3}$	$-7,7049.10^{-7}$	$1,40.10^{-4}$	0,9999	1,03	0,31
HYD	$y = 3,7333.10^{-3}x - 1,06704.10^{-3}$	$3,7333.10^{-3}$	$-1,06704.10^{-3}$	$7,29.10^{-4}$	0,9997	1,95	0,59

Bảng 3.2 cho thấy giá trị LOD của TEL và HYD tương ứng là 0,31 và 0,59 µg/mL. Giá trị LOQ của TEL và HYD tương ứng là 1,03 và 1,95 µg/mL.

### 3.4 Xây dựng quy trình phân tích mẫu thực tế

#### 3.4.1. Xử lý mẫu

Tiến hành định lượng TEL và HYD trong thuốc viên nén Micardis Plus được sản xuất bởi công ty Boehringer Ingelheim pharma GmbH & Co.KG.Germany. Thành phần ghi trên nhãn thuốc: TEL 40 mg/viên, HYD 12,5 mg/viên.

Cân 20 viên thuốc, tính được khối lượng trung bình của mỗi viên  $M = 438,2$  (mg). Dùng cối, chày sứ nghiền các viên thuốc thành bột mịn và trộn đều, chia làm 2 phần. Một phần gửi Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Dược phẩm Thừa Thiên Huế để phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC. Phần còn lại đem cân chính xác m (mg) lượng mẫu cho vào cốc thủy tinh, hòa tan mẫu bằng dung môi NaOH 0,1 M, cho vào bình định mức 250 mL. Sau đó định mức bằng dung môi NaOH 0,1 M đến ngang vạch. Lọc mẫu bằng giấy lọc băng xanh, dung dịch thu được cho vào bình tam giác 250 mL. Dùng pipet hút chính xác 5 mL dung dịch lọc cho vào bình định mức 100 mL, định mức đến vạch bằng dung môi NaOH 0,1 M, được dung dịch mẫu. Quét phổ hấp thụ dung dịch mẫu trong khoảng bước sóng 220 ÷ 340 nm. Sử dụng dữ liệu về phổ đạo hàm bậc 1 của dung dịch mẫu, kết hợp với phương trình đường chuẩn của các chất, tính toán nồng độ hai dược chất trong mẫu.

#### 3.4.2. Tính toán hàm lượng các chất

Hàm lượng chất trong một viên được tính theo công thức sau:

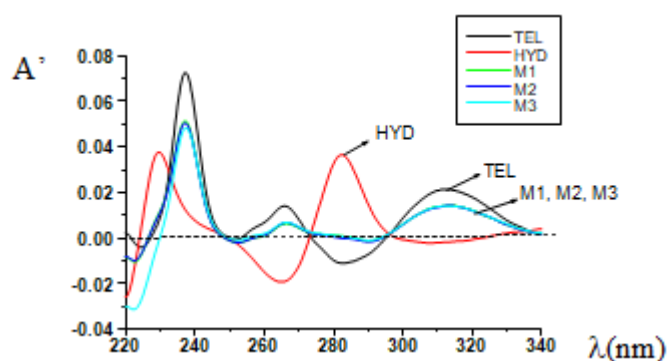
$$A = 5.C.M/m \text{ (mg/viên)}$$

Trong đó: - A: hàm lượng hoạt chất trong thuốc (mg/viên)

- C: nồng độ của chất xác định được trong dung dịch mẫu đo ( $\mu\text{g/mL}$ ).
- M: khối lượng trung bình một viên (mg)
- m: khối lượng bột viên đã cân để định lượng (mg)

### 3.4.3. Định lượng TEL và HYD trong dung dịch mẫu

Tiến hành xử lý mẫu như đã trình bày ở mục 3.4.1 với 3 mẫu lặp lại ký hiệu lần lượt là M1, M2, M3. Đồng thời, pha dung dịch chuẩn TEL  $10 \mu\text{g/mL}$ , HYD  $10 \mu\text{g/mL}$ . Sau đó quét phổ đạo hàm bậc 1 của các dung dịch trong khoảng bước sóng  $220 \div 340 \text{ nm}$ , khoảng cách bước sóng ghi giá trị phổ là  $0,2 \text{ nm}$ . Kết quả ghi phổ được biểu diễn ở hình 3. Kết quả xác định hàm lượng TEL và HYD trong thuốc trên được trình bày ở bảng 3.



Hình 3. Phổ đạo hàm bậc 1 của dung dịch chuẩn TEL  $10 \mu\text{g/mL}$ , HYD  $10 \mu\text{g/mL}$  và các dung dịch mẫu thuốc Micardis Plus M1, M2, M3

Bảng 3. Kết quả xác định TEL và HYD trong dung dịch mẫu, hàm lượng tương ứng trong một viên thuốc Micardis Plus

Mẫu	Khối lượng mẫu thuốc (mg)	Nồng độ trong dung dịch đo ( $\mu\text{g/mL}$ )		Hàm lượng (mg/viên)	
		TEL	HYD	TEL	HYD
M1	438,2	7,70	2,57	38,5	12,85
M2	438,3	7,81	2,31	39,05	11,55
M3	438,2	7,92	2,54	39,6	12,7
Kết quả	m= 438,2	$C_{tb}= 7,81$ ; $S = 0,11$ RSD = 1,4% RSD <sub>Horwitz</sub> = 12,8%	$C_{tb}= 2,47$ ; $S = 0,14$ RSD = 5,7% RSD <sub>Horwitz</sub> = 13,96%	$x_{tb}= 39,05$ $S = 0,55$ RSD = 1,4%	$x_{tb}= 12,37$ $S = 0,71$ RSD = 5,7%

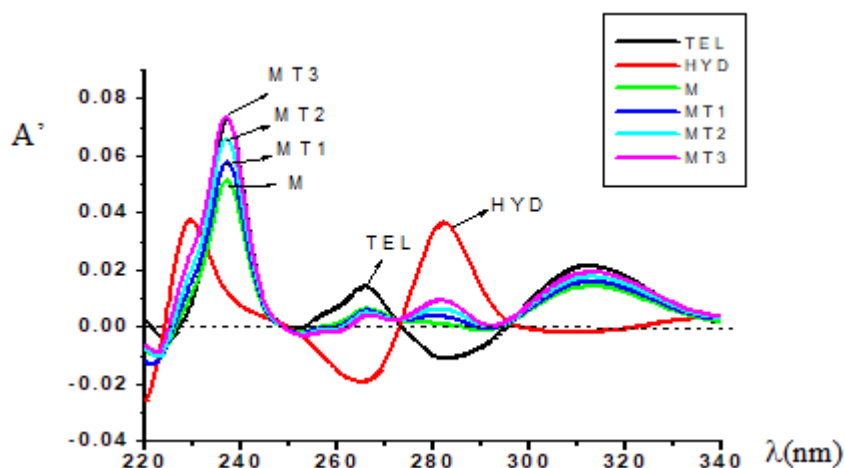
Kết quả thu được cho thấy  $RSD_{(PTN)} < \frac{1}{2} RSD_{Horwitz}$ . Giá trị  $RSD_{Horwitz}$  được tính theo phương trình:

$RSD_{Horwitz} = 2^{(1-0,5.lgC)}$  với C là nồng độ của hoạt chất (được biểu diễn dưới dạng phân số). Khi phân tích chất có nồng độ C trong nội bộ phòng thí nghiệm, nếu đạt được độ lặp lại với  $RSD_{PTN} \leq 1/2 \div 2/3 RSD_{Horwitz}$  là chấp nhận được. Vì vậy phương pháp phân tích có độ lặp lại tốt với cả hai thành phần TEL và HYD trong thuốc Micardis Plus.

### 3.5. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp và quy trình phân tích

#### 3.5.1. Độ thu hồi trong mẫu thực tế

Cách tiến hành: Thêm vào mẫu thuốc những lượng chất chuẩn TEL và HYD khác nhau bằng dung dịch chuẩn hỗn hợp (lần lượt 1  $\mu\text{g/mL}$ ; 2  $\mu\text{g/mL}$ ; 3  $\mu\text{g/mL}$ ). Quét phổ đạo hàm bậc 1 các dung dịch trong khoảng bước sóng 220÷ 340 nm, khoảng cách bước sóng ghi giá trị phổ là 0,2 nm. Phổ đạo hàm bậc 1 ghi được của các dung dịch được thể hiện ở hình 4.



**Hình 4.** Phổ đạo hàm bậc 1 của các dung dịch chuẩn TEL 10  $\mu\text{g/mL}$ , HYD 10  $\mu\text{g/mL}$  và các dung dịch mẫu thuốc Micardis Plus sau khi thêm chuẩn (MT1: Mẫu đo thêm chuẩn TEL 1,0  $\mu\text{g/mL}$ , HYD 1,0  $\mu\text{g/mL}$ ; MT2: mẫu đo thêm chuẩn TEL 2,0  $\mu\text{g/mL}$ , HYD 2,0  $\mu\text{g/mL}$ ; MT3: Mẫu đo thêm chuẩn TEL 3,0  $\mu\text{g/mL}$ , HYD 3,0  $\mu\text{g/mL}$ )

Sử dụng dữ liệu phổ đạo hàm và phương trình đường chuẩn để tính toán, kết quả được biểu diễn ở bảng 4.

**Bảng 4.** Nồng độ và độ thu hồi xác định được của TEL và HYD trong mẫu thuốc đã thêm chất chuẩn

Mẫu	Lần	TEL			HYD		
		$C_{TEL}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Rev (%)	RSD (%)	$C_{HYD}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Rev (%)	RSD (%)
Thuốc (chưa thêm chuẩn)	1	7,70	-	1,40	2,57	-	5,75
	2	7,81	-		2,31	-	
	3	7,92	-		2,54	-	



		TB	7,81	-		2,47	-	
Thêm chuẩn	1 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	8,83	113,00	0,97	3,52	95,00	4,75
		2	8,73	92,00		3,29	98,00	
		3	8,90	98,00		3,61	107,00	
		TB	8,82	101,00		3,47	100,00	
	2 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	9,87	108,50	0,59	4,49	96,00	2,25
		2	9,77	98,00		4,31	100,00	
		3	9,77	92,50		4,33	89,50	
		TB	9,80	99,67		4,38	95,17	
	3 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	10,88	106,00	1,04	5,55	99,33	0,73
		2	10,69	96,00		5,52	107,00	
		3	10,89	99,00		5,60	102,00	
		TB	10,82	100,33		5,56	102,78	

Bảng 4 cho thấy: Độ thu hồi trung bình của phép xác định TEL là 100,33% và HYD là 99,32%. Như vậy quy trình phân tích cả hai thành phần TEL và HYD trong mẫu thuốc này đạt độ đúng tốt. Điều này chứng tỏ tá dược không ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Từ giá trị RSD khi phân tích mẫu thuốc Micardis Plus và mẫu thuốc đã thêm chuẩn theo quy trình có thể thấy rằng các giá trị này đều bé hơn 1/2 RSD tính theo hàm Horwitz (giá trị  $RSD_{\text{Horwitz}} = 2^{(1-0,5\lg C)}$ ). Như vậy, có thể nói rằng, quy trình phân tích có độ lặp lại tốt với cả hai thành phần TEL và HYD.

### 3.5.2. So sánh kết quả của phương pháp nghiên cứu với phương pháp HPLC

Để đánh giá độ đúng của phương pháp nghiên cứu, tiến hành gửi mẫu thuốc như đã trình bày ở mục 3.4.1 cho Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Dược phẩm Thừa Thiên Huế phân tích định lượng bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC. Tiến hành so sánh và đánh giá kết quả phân tích của hai phương pháp bằng phương pháp thống kê. Kết quả được trình bày ở bảng 5.

**Bảng 5.** Hàm lượng TEL và HYD xác định theo hai phương pháp quang phổ đạo hàm và phương pháp HPLC

Thuốc Lần	Micardis Plus			
	Hàm lượng TEL (mg/viên)		Hàm lượng HYD (mg/viên)	
	P/p phổ đạo hàm	HPLC	P/p phổ đạo hàm	HPLC
1	38,5	38,36	12,85	12,90
2	39,05	38,18	11,55	12,76
3	39,6	38,41	12,7	12,97
TB	39,05	38,32	13,37	12,89
S	0,55	0,12	0,71	0,11
So sánh	$F_{\text{TN}} = 20,672; F_{\text{LT}}(0,05;2;2) = 39,00; F_{\text{TN}} < F_{\text{LT}}$		$F_{\text{TN}} = 44,24; F_{\text{LT}}(0,05;2;2) = 39,00; F_{\text{TN}} > F_{\text{LT}}$	
	$t_{\text{TN}} = 2,26; t_{\text{LT}}(0,05;4) = 2,78; t_{\text{TN}} < t_{\text{LT}}$		$t_{\text{TN}} = 1,23; t_{\text{LT}}(0,05;4) = 4,30; t_{\text{TN}} < t_{\text{LT}}$	

Kết quả phân tích và xử lý thống kê ở bảng 5 cho thấy rằng các giá trị  $t_{TN} < t_{LT}$  nên giá trị trung bình của hàm lượng TEL và HYD trong thuốc viên nén Micardis Plus được xác định bằng phương pháp quang phổ đạo hàm và phương pháp tiêu chuẩn HPLC là đồng nhất về mặt thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 4. KẾT LUẬN

- Đã khảo sát, nghiên cứu và chọn các điều kiện thích hợp để xác định đồng thời Telmisartan (TEL) và Hydrochlorothiazide (HYD): Chọn dung dịch NaOH 0,1 M làm dung môi hoà tan; khoảng bước sóng thích hợp quét phổ là 220÷ 340nm; khoảng cách bước sóng ghi giá trị phổ là 0,2 nm; chọn bước sóng thích hợp và dùng phổ đạo bậc nhất để định lượng hai chất dùng phương pháp đường chuẩn, trong đó bước sóng thích hợp đối với TEL là 322,8 nm và HYD là 282,4nm. Phương pháp có LOD và LOQ đối với TEL lần lượt là 0,31  $\mu\text{g/mL}$  và 1,03  $\mu\text{g/mL}$ , LOD và LOQ đối với HYD lần lượt là 0,59  $\mu\text{g/mL}$  1.95  $\mu\text{g/mL}$ , khoảng tuyến tính của phép xác định đồng thời TEL và HYD là 2÷25  $\mu\text{g/mL}$  cho mỗi chất.

- Đã xây dựng được quy trình phân tích TEL và HYD trong thuốc viên nén Micardis Plus bằng phương pháp quang phổ đạo hàm. Phương pháp có độ lặp cao và độ thu hồi tốt với cả hai thành phần trong thuốc nghiên cứu với TEL (RSD = 0,87%, Rev = 100,5%) và HYD (RSD = 2,57%, Rev = 99,3%).

- Kết quả phân tích trên mẫu thực tế thuốc viên nén Micardis Plus đồng nhất với kết quả phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Trần Thúc Bình, Nguyễn Đức Thái (2015), Xác định Paracetamol và axit Ascorbic trong dược phẩm bằng phương pháp quang phổ đạo hàm, *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học* - Tập 20, số 3.
- [2]. Chinmaya C Behera, Vishal Joshi, Sujit Pillai, and Gopkumar P. (2014), Validated Spectrophotometric Methods for Estimation of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Combined Tablet Dosage Form. *RRJPA*, Volume 3, Issue 2, April - June .
- [3]. S. J. Daharwal, Veena D. Singh (2015), Development of chemometric assisted methods for Simultaneous estimation of Ternary mixture of Telmisartan hydrochloride, Amlodipine besylate and Hydrochlorothiazide. *Asian J. Pharm. Tech.* Vol. 5: Issue 2, Pg 122-126.
- [4]. Lakshmi KS, Lakshmi S (2010), Design and Optimization of a Chemometric-Assisted Spectrophotometric Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Dosage Form, Lakshmi and Sivasubramanian. *J Young Pharm.*;2(1): 85-89.
- [5]. A.M Tamboli, M.J Jamadar, N.I Khan, J.Y Manure, R.S. Bathe (2014), UV-Spectrophotometric Determination of Telmisartan and Hydrochlorothiazide in Combined

- Tablet Dosage Form Using Simultaneous Equation Method. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis IJAPA* Vol. 4 Issue 1, p 18-22.
- [6]. 6 Rekha Gangola, Narendra Singh, Anand Gaurav, Mukesh Maithani and Ranjit Singh (2011). Spectrophotometric Simultaneous Determination of Hydrochlorothiazide and Telmisartan in Combined Dosage form by dual wavelength method . Gangola R et al. *Pharmacie Globale (IJCP)*, 2 (04)
- [7]. Rekha Gangola, Sunil Kaushik, Paras Sharma (2011), Spectrophotometric Simultaneous Determination of Hydrochlorothiazide and Telmisartan in Combined Dosage Form. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (01); p: 46-49.
- [8]. Sutirtho Mukhopadhyay, Kiran Kadam, Laxman Sawant, Dhanashree Nachane, and Nancy Pandita (2011), Simultaneous determination of related substances of telmisartan and hydrochlorothiazide in tablet dosage form by using reversed phase high performance liquid chromatographic method. *J Pharm Bioallied Sci.* Jul-Sep; 3(3): 375–383.

## SIMULTANEOUS DETERMINATION OF TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE IN PHARMACEUTICAL PRODUCT BY DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY

Tran Thuc Binh<sup>1\*</sup>, Tran Xuan Quang<sup>1</sup>, Nguyen Thi Quynh Trang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> University of Sciences, Hue University

<sup>2</sup> Saigon University

\*Email: ttbinh@hueuni.edu.vn

### ABSTRACT

An analytical method was developed for simultaneous determination of telmisartan (TEL) and hydrochlorothiazide (HYD) in their combined pharmaceutical product, basing on first order derivative spectrophotometric method, using NaOH 0,1 M as solvent. The suitable experimental conditions for simultaneous determination of TEL and HYD in mixture were defined and the proposed method was successfully applied to quantify the two studied substances in their combined pharmaceutical product with good reliability: repeatability values were  $RSD_{TEL}(\%) = 0,87$ ,  $RSD_{HYD}(\%) = 2,57$ ; recovery values were  $Re_{V_{TEL}}\% = 100,33$ ;  $Re_{V_{HYD}}(\%) = 99,32$ . The results were in good agreement with the measurements achieved from high performance liquid chromatography (HPLC) method.

**Keywords:** Telmisartan (TEL), and Hydrochlorothiazide (HYD), First order derivative spectroscopy.



**Trần Thúc Bình** sinh ngày 22/4/1962. Ông tốt nghiệp Trường Đại học Tổng hợp Huế, chuyên ngành Hóa học Phân tích năm 1988; Năm 2003 bảo vệ Tiến sĩ tại trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, chuyên ngành Hóa phân tích; Được công nhận PGS năm 2010. Từ năm 1989 đến nay, ông là cán bộ giảng dạy tại Trường Đại học Tổng hợp Huế, nay đổi thành Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* phát triển các phương pháp phân tích quang phổ hấp thụ phân tử UV-Vis kết hợp với chemometrics để xác định đồng thời các chất mà phổ hấp thụ của chúng xen phủ nhau trong các mẫu dược phẩm đa thành phần.



**Nguyễn Thị Quỳnh Trang** sinh ngày 18/02/1982 tại Nghệ An. Năm 2004, bà tốt nghiệp cử nhân ngành Hóa tại Trường Đại học Vinh; Năm 2006, tốt nghiệp thạc sĩ chuyên ngành Hóa phân tích tại Trường Đại học Vinh; Năm 2018 bảo vệ luận án tiến sĩ Hóa phân tích tại ĐH Huế. Từ năm 2007 đến nay, bà giảng dạy tại Trường Đại học Sài Gòn, TPHCM.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* hóa phân tích, phân tích môi trường và độc học môi trường.



**Trần Xuân Quang** sinh ngày 8/4/1980. Ông tốt nghiệp Đại học Bách Khoa Hà Nội chuyên ngành Công nghệ Hóa hữu cơ; Năm 2015 bảo vệ luận văn Thạc sĩ chuyên ngành Hóa phân tích tại trường Đại học khoa học, Đại học Huế. Hiện nay ông đang công tác tại Công ty cổ phần Bia Hà Nội - Quảng Bình.