

## تقييم طريقة طيفية جديدة في المستحضر الصيدلاني Amlodipine بطريقة الأطياف الجزيئية باستعمال ايون الحديد (II) و (III)

اسماء سوري محمد ايمان وجيه امين نبراس عبد المحسن اكوش رؤى محمد عبوب

هدى عبد الرحمن خلف فيحاء مسير حمزة ايناس محمد علي

وزارة العلوم والتكنولوجيا\ دائرة بحوث المواد

بغداد- العراق

### الخلاصة

يعتبر الأملوديبين من أفضل الادوية الموصوفة لأمراض القلب والاعوية الدموية. طورت تقنية طيفية بسيطة وحساسة لتقدير دواء أملوديبين بيسيلات باستخدام طريقة الأكسدة والاختزال. أتمتد الطريقة على اختزال ايون الحديد الثلاثي بوساطة الدواء إلى ايون الحديد الثنائي في الوسط الحامضي بتفاعله مع الكاشف فيريسيانيد بدرجة حرارة 35 °م والذي يكون معقدا ازرق اللون ويكون أقصى امتصاص له عند الطول الموجي 774 نانومتر. وكانت حدود قانون بير من 5-30 ملغم/ لتر وبلغت الامتصاصية المولارية  $2.02 \times 10^{-4}$  لتر/مول.سم والعلاقة الخطية مع معامل الارتباط جيدة (0.9990). كما درست المتغيرات التجريبية المختلفة التي تؤثر على استقرار المعقد تحت ظروف التفاعل المثلى. كما طبقت الطريقة بنجاح في تقدير الدواء في اقراص صيدلانية بتركيز 5 ملغم. الكلمات المفتاحية: أملوديبين، مطياف الأشعة المرئية - فوق البنفسجية والتحليل الصيدلاني.

## Evaluation of a New Spectrophotometric Method of Amlodipine in Pharmaceutical Formulation by Molecular Spectrum Using Iron (II) Iron (III)

Asmaa Suri Mohammed Eman Wajeh Ammen Nebras Abdul Mohssin Akosh  
Ruaa Mohammed Aboob Huda Abd alrahman Khalaf Fyhaa Mseer Hamza  
Enas Mohammed Ali

Ministry of Science and Technology/ Directorate of Materials Research,

Baghdad-Iraq.

E\_mail: [asmaa.suri@yahoo.com](mailto:asmaa.suri@yahoo.com)

### Abstract

Amlodipine is the best prescribed drug for cardiovascular disease in this research a simple and accurate spectrophotometric method has been developed for the estimation of amlodipine besylate drug via oxidation reduction method which based on the reduction of iron (III) by the amlodipine besyltae to iron (II) in acid medium which gives a blue color complex when reacts with the reagent ferricyanide at temperature 35°C having maximum absorption at 774 nm against reagent blank. Beer's law was obeyed over the concentration range of 5-30 ppm and the Molar absorptivity was  $2.02 \times 10^{-4}$  (L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>) and linear relationship with good correlation coefficients (0.9990). The different experimental parameters affecting the stability of the complex were studied and optimized. Under the optimum reaction conditions. The method was applied successfully to determination of the amlodipine in tablets formulations of 5 mg.

**Keywords:** Amlodipine, UV-Vis Spectrophotometer and Pharmaceutical Analysis.

## المقدمة

يهدف البحث الى تعيين المركب الدوائي الأملوديبين بشكل غير مباشر باستعمال ايون الحديد الذي له القابلية على تكوين معقد فلزي تحت ظروف تجريبية محدودة. استعمل هذا التفاعل لاستحداث طرائق تحليلية سريعة وحساسة وحدود كشفية واطئة لتقدير المادة الدوائية Amlodipine باستعمال الاطياف الجزيئية (مطيافية الاشعة فوق البنفسجية والمرئية).

## المواد وطرائق العمل

أجريت القياسات الطيفية بوساطة جهاز مطياف الاشعة فوق البنفسجية والمرئية نوع UV-Vis. (1650PC) Spectrophotometer Shimadzu وأستعملت خلايا مصنوعة من الكوارتز ذات سمك 1 سم.

## الكواشف والمحاليل

أستعملت المواد الكيميائية عالية النقاوة مجهزة من شركة (EACHIM) و (BDH). والمادة الدوائية القياسية من الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية في سامراء.

حضرت 0.3% (w/v) من محلول  $FeCl_3$  اللامائي عن طريق إذابة (0.3006 غرام) في الماء و 0.2% من محلول  $K_3Fe(CN)_6$  عن طريق إذابة (0.2008 غرام) في الماء مع التحريك لمدة 10 دقائق أكمل الحجم بالماء الأيوني في Volumetric Flask (100 مل) كل على حدة.

## المحاليل القياسية للأملوديبين

الأملوديبين النقي جهاز من معمل ادوية سامراء واستعمل كمحلول قياسي خزين (100 جزء بالمليون) حضر بإذابة (10 ملغرام) من الأملوديبين باستخدام (30 مل) من الإيثانول (95%) وأكمل الحجم بالماء الأيوني في Volumetric Flask (100 مل) استعمل الماء الأيوني (Deionized Water) لتحضير المحاليل.

أملوديبين (Amlodipine) هو دواء يُباع تجارياً تحت اسم (Norvasc) تكون مادة أملوديبين بشكل مسحوق ابيض اللون بلوري ذائب في الميثانول قليل الذوبان في الماء (Sweetman، 2009) و (Sweetman و Blake، 2011) يستعمل هذا الدواء لخفض ضغط الدم ولعلاج الذبحة الصدرية. ينتمي هذا الدواء إلى فئة الأدوية المعروفة باسم محصرات قنوات الكالسيوم من نوع ثنائي هيدرو البيريدين (British Pharmacopoeia، 2020) في الذبحة الصدرية، يزيد الأملوديبين من تدفق الدم إلى عضلة القلب لتخفيف الألم الناجم عن الذبحة الصدرية. الأملوديبين يخفض ضغط الدم عن طريق توسيع الأوعية الدموية (Smith و Cooper-Dehoff، 2019) حيث يتواجد الأملوديبين في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية، وهو من أهم الأدوية التي يحتاجها نظام الرعاية الصحية الأساسي (Angeli و آخرون، 2018) و (Hardman و آخرون، 2001). تحوي الادبيات عدة طرق تحليلية وصفت لتقدير الأملوديبين ومن ضمنها طريقة كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء HPLC (Ashour و آخرون، 2014) (Kasawar و Farooqui، 2014) وطرق LC-MS (Lijuan و آخرون، 2018) فضلا عن ذلك تم تعيينه كذلك بعدة طرق تضمنت الطرق الطيفية وطرق كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC (Patel و Joshi، 2012) (Kavathia و Misra، 2017) و (Hemdan، 2016). كما تم تقدير أملوديبين بواسطة الاشعة فوق البنفسجية والمرئية وبطريقة قياس الفلورة UV-Vis. (Trang و آخرون، 2019) (Sayed و آخرون، 2012) (Abdel-Wadood و آخرون، 2008) (Mahesh و آخرون، 2019). كما وُقدّر الأملوديبين ببزيلات على أساس فيلم الجيلاتين-بوليانيلين أوكسيد الحديد الحيوي بوساطة جهاز الاستشعار البيولوجي الكهروكيميائي (Djaalab و آخرون، 2018).

## استخدام مطيافية الامتصاص الجزيئي طيف الدواء

تمت دراسة طيف محلول الأملوديبين القياسي حيث اخذت (0.25 مل) من المحلول القياسي (100 جزء بالمليون) للأملوديبين الى دورق حجمي سعة 5 مل وخفف بالماء الى العلامة. رسم طيف الامتصاص له في مدى (190-1100) نانومتر مقابل الماء كمحلول بلانك.

### دراسة الظروف المثلى للتفاعل

تمت دراسة الظروف التي تؤثر في شدة الامتصاص للمعدن المتكون وعلى التباين اللوني للحصول على أفضل الظروف تم استخدام (5 جزء بالمليون) من الأملوديبين في حجم نهائي (10 مل) للتجارب اللاحقة.

### تأثير تركيز كلوريد الحديدك

تم تفاعل (0.5 مل) من محلول الدواء (100 جزء بالمليون) ومن ثم أضيف (1 مل) من 0.1-0.5% من محلول الحديد الثلاثي. وفي خطوة لاحقة تم اضافة (1 مل) من الكاشف ثم يكمل الحجم بالماء الى (10 مل) تركيز الدواء (5 جزء بالمليون). أخيراً قيس الامتصاصية ضد محلول البلانك.

### تأثير زمن التفاعل

تفاعل (0.5 مل) من محلول الدواء (100 جزء بالمليون) وذلك باضافة (1 مل) من 0.3% من محلول الحديد الثلاثي ليمت أخيراً اضافة (1 مل) من الكاشف ثم أكمل الحجم بالماء الى (10 مل) تركيز الدواء (5 جزء بالمليون) بفترة زمنية مقدارها (20-2) دقيقة تم قياس تأثير زمن التفاعل حيث قيس الامتصاص كل دقيقتين.

### تأثير درجة الحرارة

تراوحت دراسة تأثير درجات الحرارة المختلفة (25 و30 و40 و45 و50) درجة مئوية على شدة امتصاص المحاليل الحاوية على (5 جزء بالمليون) من الأملوديبين و(1 مل) من محلول أيون الحديدك و(1

مل) من الكاشف وتم تسخينها بوضعها في حمام مائي بدرجات حرارية مختلفة لمدة 16 دقيقة وبعدها خففت المحاليل الى (10 مل) بالماء الأيونية ثم قيست شدة الامتصاص لكل محلول مقابل محلوله البلانك.

### تأثير تركيز فريسيانيد البوتاسيوم

تفاعل (0.5 مل) من محلول الدواء (100 جزء بالمليون) وذلك باضافة 1 مل من (0.3%) من الحديد الثلاثي مع (1 مل) سلسلة من تراكيز الكاشف (0.1-0.5%) ثم يكمل الحجم بالماء الى (10 مل) تركيز الدواء (5 جزء بالمليون). قيس الامتصاصية ضد البلانك.

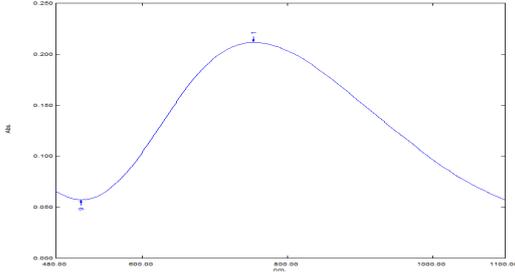
### تأثير الدالة الحامضية

تم إضافة كل من حامض HCl بتركيز (0.1 M) وقاعدة NaOH بتركيز (0.1 M) على ثلاث مجموعات من القناني الحجمية تحوي على (5 جزء بالمليون) من الأملوديبين و(1 مل) من محلول ايون الحديدك الثلاثي 0.3% و(1 مل) من الكاشف فريسيانيد البوتاسيوم قيست شدة الامتصاص عند طول موجي (774 نانوميتر) لكل محلول مقابل محلول البلانك مع قياس الدالة الحامضية.

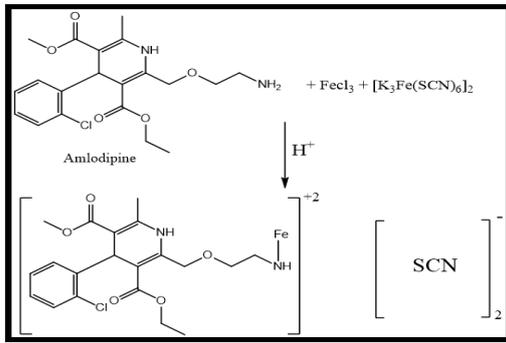
### طريقة العمل المعتمدة والمنحنى القياسي

استخدمت عدة قناني حجمية سعة (10 مل) باستخدام حجوم (1-5) مل من المحلول القياسي للأملوديبين تركيز (100 جزء بالمليون) ثم إضافة (2 مل) كلوريد الحديدك 0.3% يليه اضافة (2 مل) فيروسيانيد البوتاسيوم 0.2% الى كل قنينة ويمزج جيداً ثم يضاف (1 مل) من حامض HCL (12 M) (تم ملاحظة 1 مل) من الحامض كافية لاتمام التفاعل لذا تم اعتماده في التجارب اللاحقة) ويكمل الحجم مع الماء الأيونية. يتم قياس الامتصاص للمحلول الناتج في (774 نانوميتر) ضد كاشف البلانك المحضر بنفس الطريقة.

البوتاسيوم ليتكون معقد أزرق اللون كما موضح في شكل (2).



شكل (1) طيف الامتصاص الجزيئي لمحلول الأملوديبيين القياسي.



شكل (2) تكون المعقد الثلاثي الأزرق.

تم قياس شدة الإمتصاص للمعقد ضد محلوله البلائك في الطول الموجي (774 نانوميتر) والظروف الافضل تثبت مثل تركيز الحديد والكاشف الفيريسيانيد والحامض اذ تم التفاعل بدرجة حرارة 35 °م وتعتمد شدة الامتصاص بشكل غير مباشر على كمية الأملوديبيين الموجودة أصلا في المحلول كما موضح بالشكل (3). تم قياس شدة الإمتصاص للمعقد ضد محلوله البلائك في الطول الموجي (774 نانوميتر) والظروف الافضل تثبت مثل تركيز الحديد والكاشف الفيريسيانيد والحامض اذ تم التفاعل بدرجة حرارة 35 °م وتعتمد شدة الامتصاص بشكل غير مباشر على كمية الأملوديبيين الموجودة أصلا في المحلول كما موضح في الشكل (3). يتم الرسم البياني للمعايرة برسم الامتصاص ضد تركيز الدواء كما موضح في الشكل (4) وتوضح المعطيات التحليلية لمنحني المعايرة بالجدول (1).

تركيز المحلول المجهول بقرأ من الرسم البياني او بحسب باستعمال احتساب الانحدار (Amal، 2021).

### المستحضرات الصيدلانية

طبقت الطريقة المقترحة لتقدير الدواء في أقراص (5 ملغرام) من إنتاج شركة Hikma الاردنية. تم حساب وزن القرص الدوائي الواحد عن طريق وزن خمس اقراص كل على انفراد يلي ذلك طحنها، ووزن مايكافئ المادة الدوائية النقية لتحضير محلول (100 جزء بالمليون) وباستعمال الماء اللأوني.

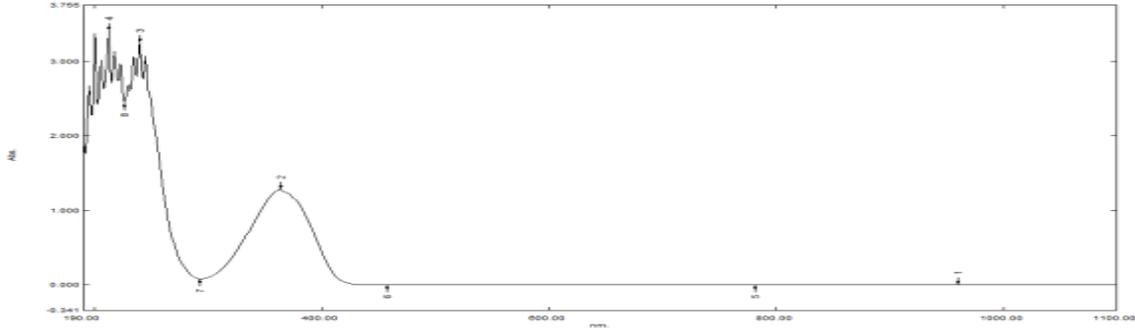
### الطريقة المقارنة (HPLC)

إجري التحليل الكروماتوغرافي بجهاز نوع LCMS- 2010EV SHIMADZU على عمود C18 العمود الأكثر استخدامًا  $4.6 \times 250$  CS مم مع الكاشف U.V، حجم الجسيمات 5 مايكرون كان حجم الحقن 5  $\mu$ L، وكان طول موجة الكشف 239 نانومتر. تم تثبيت نظام HPLC لمدة عشرين دقيقة. بتمرير الطور المتحرك، ومعدل تدفق 1.0 مل /دقيقة للحصول على خط أساسي ثابت.

تم اختيار درجة حرارة العمود 30 درجة مئوية، ونسبة Sodium Dihydrogen (M 0.01) Phosphate30%-Acetonitrile في الطور المتحرك، ثم حقن التخفيف المحضر للمستحضرات الصيدلانية واتباع الإجراء الموصوف للعينات النقية. ثم تم حساب كمية الدواء الموجودة في العينة (Diren واخرون، 2021) و(Liliya، 2020).

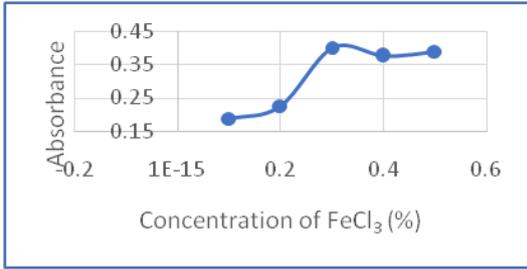
### النتائج والمناقشة

تظهر قمة الامتصاص لمحلول الأملوديبيين القياسي في طول موجي (364 نانوميتر) ضد محلول البلائك كما مبين في الشكل (1). أعتمد في هذه الطريقة الطيفية المقترحة على إجراء تفاعل أكسدة واختزال بين الأملوديبيين وايونات الحديد الثلاثي اذ تختزل ايونات الحديد الثلاثي الى الثنائي نتيجة أكسدة الأملوديبيين ثم تفاعل ايونات الحديد الثنائي مع الكاشف فيريسيانيد



شكل (3) طيف الامتصاص الجزيئي لمحول المعقد.

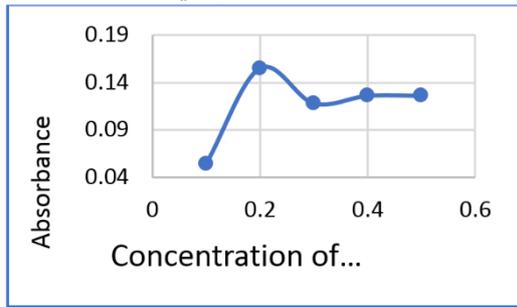
بتثبيت تركيز كلوريد الحديدك والظروف التجريبية الأخرى.



شكل (5) تأثير تركيز كلوريد الحديدك.

تأثير تركيز فريسيانيد البوتاسيوم

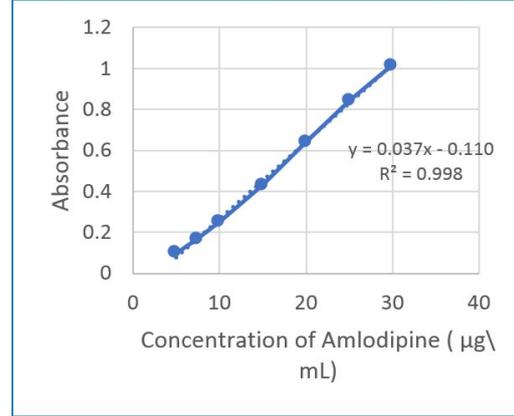
تم دراسة تأثير تركيز فريسيانيد البوتاسيوم على شدة امتصاص المعقد وكما موضح في الشكل (6).  
لوحظ ان اعلى امتصاصية للمعقد عندما يكون تركيز الكاشف 0.2 %.



شكل (6) تأثير تركيز فريسيانيد البوتاسيوم.

تأثير الدالة الحامضية

لوحظ ان اضافة الحامض أدى إلى نقصان في قيمة شدة الإمتصاص 0.24 نانومتر عند pH 2.5 والثانية عند pH 3.5 ليعطي اعلى امتصاص عند 0.40 نانومتر ولم تحسن إضافة القاعدة من شدة



شكل (4) منحنى المعايرة لتعيين الأملوديبين.

جدول (1) المعطيات التحليلية لمنحنى المعايرة لمعقد المادة الدوائية الاملوديبين

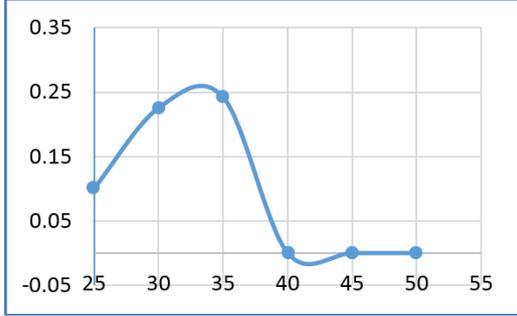
Parameters	Batch Method
Linearity (mg/L)	(5 – 30)
Regression Equation	$Y = 0.0376x - 0.1106$
Correlation of Determination (R2)	0.9981
Correlation Coefficient (r)	0.9990
Standard Deviation	0.016
Wavelength nm	774

دراسة الظروف التجريبية المثلى

تأثير تركيز كلوريد الحديدك

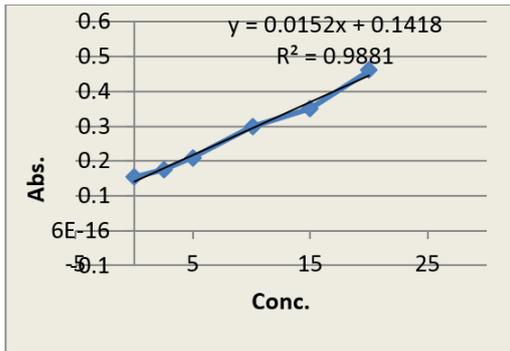
بتثبيت الظروف التجريبية وتغيير تركيز كلوريد الحديدك لوحظ ان اعلى امتصاصية للمعقد المتكون وجدت عند تركيز كلوريد الحديدك 0.3% كما في الشكل (5).

حرارة 35 °م هي الدرجة المثالية في تقدير المادة الدوائية وكما مبين في الشكل (9)، حيث تم الحصول على أعلى امتصاص للصبغة بعد 18 دقيقة من ابتداء التفاعل ونلاحظ في درجة حرارة 40 °م فما فوق يترسب المعقد.



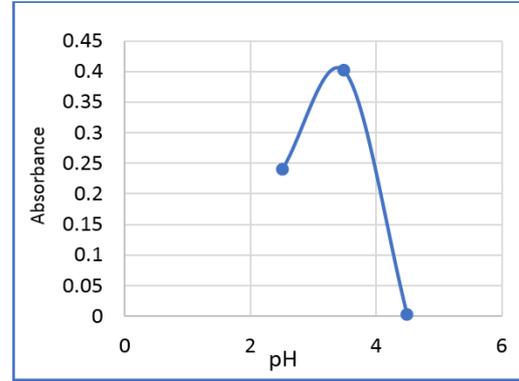
شكل (9) تأثير درجة الحرارة.

تطبيق الطريقة المقترحة في التقدير غير المباشر للأملوديبين على المستحضرات الصيدلانية  
طبقت الطريقة المقترحة لتقدير المركبات الدوائية قيد الدراسة على المستحضرات الصيدلانية كما موضح في الشكل (10) وتوضح النتائج في الجدول (2) ان الطريقة المطورة للتقدير غير المباشر للأملوديبين متفوقة على نحو جيد مع المحتوى الأصيل لهذه الأدوية في المستحضرات الصيدلانية وذات دقة عالية.



شكل (10) تطبيق الطريقة على الأدوية التجارية لتعيين الأملوديبين.

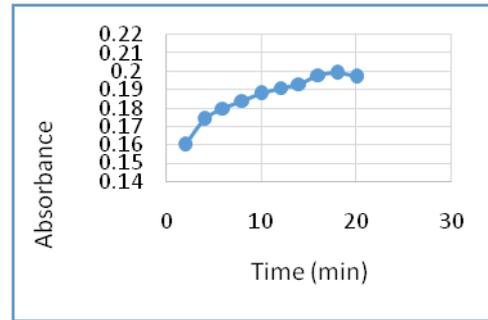
الإمتصاص، فعند pH 4.5 يترسب المعقد لذلك استبعدت إضافة أية قاعدة للمحلول وثبتت قيمة الدالة الحامضية 3.5 وكما مبين في الشكل (7).



شكل (7) تأثير الدالة الحامضية.

#### زمن استقرار المعقد

بفترة زمنية مقدارها (2-20) دقيقة نلاحظ استقرارية المعقد الملون بقياسه عند (774 نانوميتر) بعد كل دقيقتين من التخفيف إلى حد العلامة (بعد ابتداء التفاعل) وفي الظروف المثلى المثبتة من التجارب السابقة، أكدت نتائج قياس زمن استقرار المعقد أن المعقد مستقر لمدة 18 دقيقة بعد ذلك تقل شدة امتصاص المعقد وكما موضح في الشكل (8) قيست شدة الامتصاص لتركيز من الدواء 5 جزء بالمليون.



شكل (8) تأثير الزمن على المعقد.

#### تأثير درجة الحرارة في تفاعل الأكسدة

دُرِس تأثير درجات الحرارة المختلفة (25-50 °م) في تفاعل أكسدة المركب الدوائي وعلى استقرارية المعقد المتكون بقياسه عند (774 نانوميتر) وفي الظروف المثالية المثبتة في التجارب السابقة، لوحظ أن درجة

جدول (2) تقدير المركب الدوائي الاملوبيدين بالطريقة المقترحة في مستحضره الصيدلاني.

Pharmaceutical Company	Sample	Conc. ppm		Recovery%	Error %
		Taken	Found		
Hikma Jordan	Lowvasc Capsules 5 mg	10	9.97	99.78	0.3

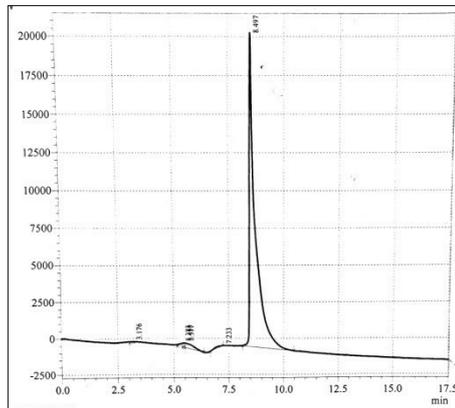
جدول (3) الظروف التشغيلية لفحص الكروماتوغرافية لتقدير الأملوبيدين.

Parameter	Condition	British Pharmacopoeia
Mobil Phase	0.01M Sodium Dihydrogen Phosphate 30%- Acetonitrile	2.3 g/L. Solution of Ammonium Acetate, Methanol (30:70v/v)
Column (C18)	(250×4.6 Id) mm, 5µm particle Size	(250×4.0) mm, 5µm Particle Size
Temp	30°C	30°C
Wavelength (λ)	239 nm	237 nm
Flow rate	1 ml/min	1.5 mL/minz

جدول (4) مقارنة تقدير المركب الدوائي الاملوبيدين بالطريقة المقترحة مع طريقة HPLC.

الطريقة	Sample	Recovery %	Error %
الطريقة الطيفية الحالية	Lowvasc Capsules 5mg	99.78	0.3
الطريقة الكروماتوغرافية	Hikma Jordan	95.7	4.0
British Pharmacopoeia	الطريقة الكروماتوغرافية	99.2	0.8

مراقبة الجودة لمجموعات الأقراص ذات الجرعة الثابتة التي تحتوي على amlodipine besylate.

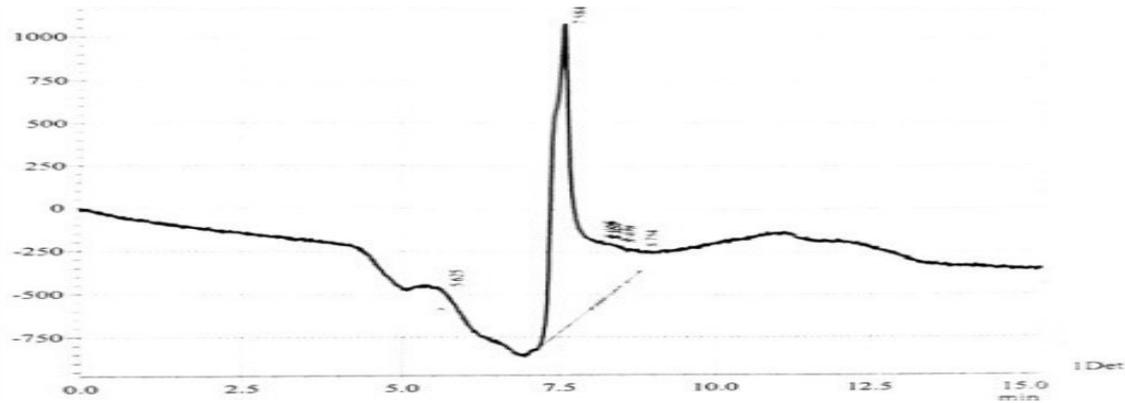


شكل (11) كروماتوغرام أملوبيدين بيسيلات النقي.

مقارنة الطريقة الحالية

وصف ظروف Chromatographic لتقدير أملوبيدين بيسيلات مبينة في الجدول (3). لغرض معرفة مميزات الطريقة الحالية فقد تمت مقارنة قيم تقدير الدواء مع طريقة HPLC وكما مبين في الجدول (4). تم الحصول على ذروة حادة مع فصل خط الأساس في الاملوبيدين النقي الشكل (11).

اما المستحضر الصيدلاني فقد تم الحصول على القمم المتداخلة وذلك من تداخل المضافات للمستحضر الصيدلاني وكما مبين في الشكل (12). النتائج تبين ان الطريقة المقترحة الحالية تمتلك حساسية اعلى مقارنة مع الطريقة الكروماتوغرافية. يمكن استخدام الطريقة المقترحة في اختبارات الأداء في المختبر واختبارات



شكل (12) كروماتوغرام اقراص المستحضر الصيدلاني أملوديبيين التجاري.

of Hypertension and Osteoarthritis Pain. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 11,1073–1084.

**Ashour, S.;** Sakur, A. A. and Kudemati, M. A. (2014). Validated Stabilityindicating Liquid Chromatographic Method for The Simultaneous Determination of Amlodipine and Benazepril in Capsules Dosage Form. *Can Chem. Trans.* 2(4), 33-418 .

**British,** Pharmacopoeia. (2020). CD-ROM. London, the Stationery Office Ltd., Norwich NR3 1GN.

**Diren, S.Y.;** Alev, A. B.; Alptuğ, K. and Zeynep, S. T. (2021). Development and Validation of an HPLC Method Using an Experimental Design for Analysis of Amlodipine Besylate and Enalapril Maleate in a Fixed-dose Combination. *Turk. J. Pharm. Sci.*18(3), 306-318.

**Djaalab, E.;** Mohamed, E.; Samar, H.; Zougar, S. and Kherrat, R. (2018). Electrochemical Biosensor for the Determination of Amlodipine Besylate Based on Gelatin–polyaniline Iron Oxide Biocomposite Film. *Catalysts.*8(6) 233.

**Hardman, J.G.;** Limbird, L. E. and Gilman, A. G. (2001). Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition, McGraw-Hill, New York, USA. pp 857- 894.

### الاستنتاجات والتوصيات

تميزت الطريقة المقترحة الطيفية بأنها بسيطة وسريعة حيث استغرقت وقت قصير للتحليل ودقة عالية وذات حساسية كبيرة، والتي تفوق حساسية HPLC. وجد ان الطريقة هي أداة فعالة لتحديد الأملوديبيين بنجاح في تقدير المركب بالمقارنة مع مستحضراته الصيدلانية وبلغت الامتصاصية المولارية  $2.02 \times 10^4$  لتر/مول. سم وكانت حدود قانون بير من 5–30 ملغم/ لتر والعلاقة الخطية مع معامل الارتباط جيدة (0.9990). والخطأ النسبي 0.3% وبالتالي فهي مناسبة للتحليل الروتيني في مراقبة جودة الأملوديبيين في أفراسه الدوائية وفي ضوء ذلك يمكن استخدام الطريقة الطيفية المقترحة للتحليل لعقارين في أشكال جرعات مجمعة.

### References

**Abdel-Wadood, H.;** Mohammed, N. and Mahmoud, A. (2008). Validated Spectrofluorometric Methods for Determination of Amlodipine Besylate in Tablets. *Spectrochimica Acta Part A.* 70, 564–570.

**Amal, H. M.** (2021). Determination of Metoprolol and Atenolol by Iron (III) and Ferricyanide. *Sys Rev Pharm.* 12(1), 34-39

**Angeli, F.;** Trapasso, M.; Signorotti, S.; Verdecchia, P. and Reboldi, G. (2018). Amlodipine and Celecoxib for Treatment

- Hemdan**, A. (2016). Development and Validation of Different Methods Manipulating Zero Order and First Order Spectra for Determination of The Partially Overlapped Mixture Benazepril and Amlodipine. A Comparative Study. *Spectrochim Acta Part A*. 164, 52-60.
- Joshi**, H. V. and Patel, J. K. (2012). New Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Benazepril in Tablet Dosage Forms. *Int J Adv Pharm Biol Chem*. 1(1), 8-35.
- Kasawar**, G. B. and Farooqui, M. (2014). Stability-indicating RP-UPLC Method for The Simultaneous Determination of Potential Degradation and Process Impurities of Amlodipine Basylate and Benazepril Hcl in Pharmaceutical Dosage Form. *Orbital Electron. J. Chem*. 6(3), 41-130.
- Kavathia**, A. and Misra, M. (2017). Development and Validation of RP-HPLC and UV-Spectrophotometric Methods for Rapid Simultaneous Estimation of Amlodipine and Benazepril in Pure and Fixed Dose Combination. *Arabian J. Chem*. 10, 21-30.
- Lijuan**, W.; Wenxia, L.; Zunjian, Z. and Yuan, T. (2018). Validated LC-MS/MS Method for the Determination of Amlodipine Enantiomers in Rat Plasma and Its Application to A Stereoselective Pharmacokinetic Study. *J Pharm. Bio. Analysis* 58(5), 74-81.
- Liliya**, L. (2020). Efficient Validated Method of HPLC to Determine Dosage Form Containing Amlodipine in Combinated Amlodipine, Enalapril and Bisoprolol and Invitro Dissolution Studies with Invitrol Invivo Correlation. *Pharmacia*, 67(2), 55-61.
- Mahesh**, A.; Essa, A. and Nagaraja, S. (2019). Development of UV Spectrophotometry Methods for Concurrent Quantification of Amlodipine and Celecoxib by Manipulation of Ratio Spectra in Pure and Pharmaceutical Formulation. *PLOS ONE/J*. p. 220-226 .
- Sayed**, M. D.; Hassan, F. A.; Osama, H. A. and Mohamed, E. (2012). Spectrophotometric Determination of Amlodipine and Nicardipine in Pharmaceutical Formulations Via Binary Complex Formation with Eosin Y. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2 (6), 84-89.
- Smith**, S. M. and Cooper-DeHoff, R. M. (2019). Fixed-dose Combination Amlodipine/ Celecoxib (Consensi) for Hypertension and Osteoarthritis. *Am J Med*. 132(2), 172-174.
- Sweetman**, S. C. (2009). *Martindale. The Complete Drug Reference*. 36th ed. London UK: The Pharmaceutical Press.
- Sweetman**, S. C., and Blake, P. S. (2011). *Martindale. The Complete Drug Reference*. 37th ed. London, UK: The Pharmaceutical Press.
- Trang**, N.; Hop, N.; Chau, N. and Tran, T. (2019). Simultaneous Determination of Amlodipine, Hydrochlorothiazide, and Valsartan in Pharmaceutical Products by a Combination of Full Spectrum Measurement and Kalman Filter Algorithm. *Adv Mater Sci. Eng.*, Article ID 5719651, 9 pages.