

Efedrin Hidroklorürün Farmasötik Preparatlarda Dördüncü Türev UV Spektrofotometrisi ile Miktar Tayini

Determination of Ephedrine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations by Fourth Derivative UV Spectrophotometry

Feyyaz ONUR*

Nevin ACAR*

ÖZET

Farmasötik preparatlardaki efedrin hidroklorürün miktar tayininin dördüncü türev ultraviyole spektrofotometrisi ile yapılabileceği gösterilmiştir. Yöntem, içerisinde efedrin hidroklorür, luminal ve kodein fosfat bulunan ve Türkiye ilaç piyasasında yer alan bir tablete uygulanmıştır. Yöntemin seçiciliği ve duyarlılığı tayin edilmiştir.

SUMMARY

Fourth derivative ultraviolet spectrophotometric assay procedure is described for the determination of ephedrine hydrochloride in pharmaceutical formulations. The method has been applied successfully to a tablet containing ephedrine hydrochloride, luminal and codeine phosphate and marketing in Turkey. The specificity and precision of the method have been assessed.

Anahtar Kelimeler: Efedrin hidroklorür tayini, türev spektrofotometri, ultraviyole spektrofotometri.

Efedrin, hidroklorür tuzu halinde, semptomimetik etkileri nedeniyle pek çok farmasötik preparat içerisinde yer alan ve çoğunlukla da tek başına değil diğer etken maddeler ile birlikte yer alan fenilzopropilamin türevi bir bileşiktir. Bu etken madde karışımları içerisinde efedrin hidroklorürün miktar tayinini yapmak için günümüze kadar değişik yöntemler kullanılmıştır: İnce tabaka kromatografisi (1), polarografi (2), gaz kromatografisi (3-6), titrimetri (7), HPLC (8), spektrofotometri (9-16). Kullanılan bu yöntemler hem zaman alıcı hem de

Redaksiyona verildiği tarih: 23.3.1988

* Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

pahalı reaktif ve yardımcı malzemelerin kullanılmasını gerektiren yöntemlerdir. Bu nedenle çalışmamızda efedrin hidroklorürün luminal ve kodein fosfat ile üçlü karışım halinde bulunurken hiçbir ayırma işlemine gerek duyulmaksızın hızlı, ucuz, kolay ve duyarlı olarak miktar tayinini gerçekleştirmeyi amaçladık. Bu amaca ulaşabilmek için de daha önce de çeşitli uygulamaları gösterilen (17, 18) türev spektrofotometrisinden yararlandık.

DENEL KISIM

Materyal

Bu çalışmada, efedrin hidroklorür (Adeka), kodein fosfat (TMO) ve luminal (Birleşik Alman) tekrar saflaştırılmaya gerek duyulmaksızın kullanılmışlardır.

Cihaz olarak PHILIPS 8740 PU modeli spektrofotometre ve EPSON kaydediciden yararlanılmıştır. Tarama hızı 60 nm /sn, cevap süresi 2 sn, ve kaydedici range IV dur.

Yöntem

UV-görünür alanda elde edilen bir spektrum $A = f(\lambda)$ fonksiyonudur. Bu nedenle 1 den n'e kadar derecede türevi alınabilir:

$$\frac{dA}{d\lambda} \dots\dots \frac{d^n A}{d\lambda^n} . \text{ Ama günümüzde ancak 4. türeve kadar}$$

türevler anlamlıdır. Çünkü türev derecesi arttıkça aynı dalga boyu aralığındaki piklerin sayısının artmasına ek olarak şiddetleri de düşmektedir. Türev almanın iki temel avantajı: birbirine çok yakın dalga boylarında absorpsiyon yapan bileşiklerin karışımlarında bunlara ait piklerin belirgin olarak ayrılmalrı ve gürültü piklerinin eliminasyonudur. Bu avantajlardan yararlanmak için çalışmalarımızda türev spektrofotometrisi kullanıldı.

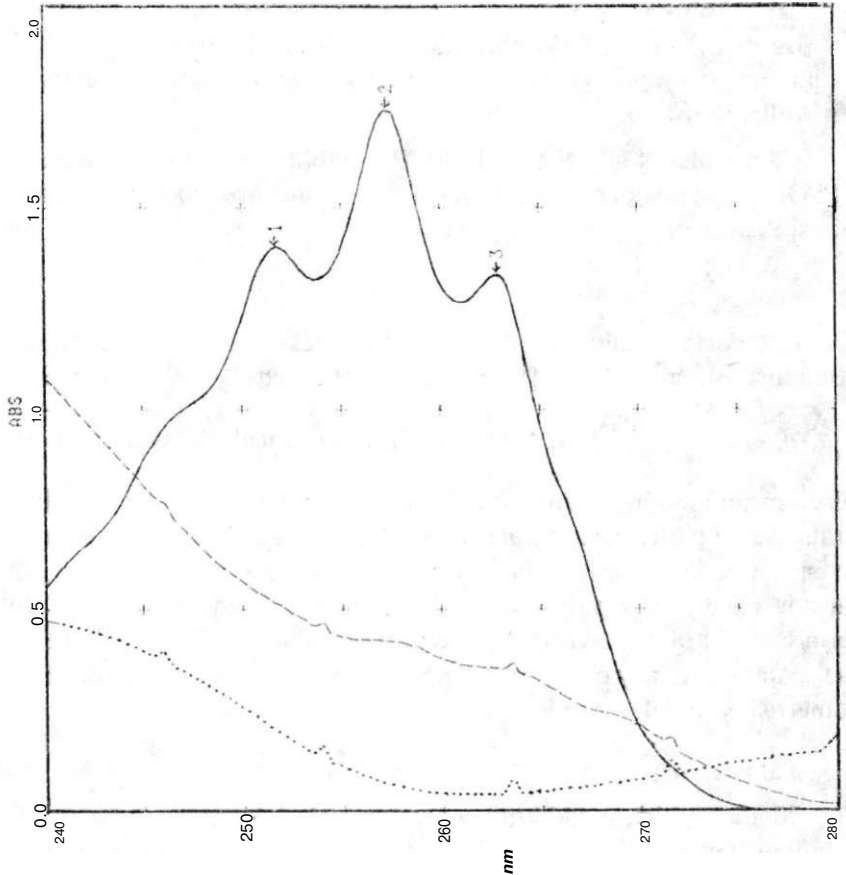
Tablete uygulama:

20 adet tablet tartıldıktan sonra havanda iyice ezilerek toz edilir. 1 tabletlik miktardaki toz madde 100 ml lik bir balonjojeye konulduktan sonra 0.1 N HCl ile işaretli bölmeye kadar doldurulur. Bir manyetik karıştırıcı yardımıyla yarım saat karıştırılır. Sonra Whatman no 42 kağıdından süzülerek elde edilen çözeltinin 200-280 nm arasında spek-

trumu alınır ve bunun 1 nm ışık giriş aralığı (slit width) kullanılarak 4. türev spektrumu çizdirildikten sonra 266.1 nm de türev absorbans değeri $\left(\frac{d^4A}{d\lambda^4}\right)$ okunur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

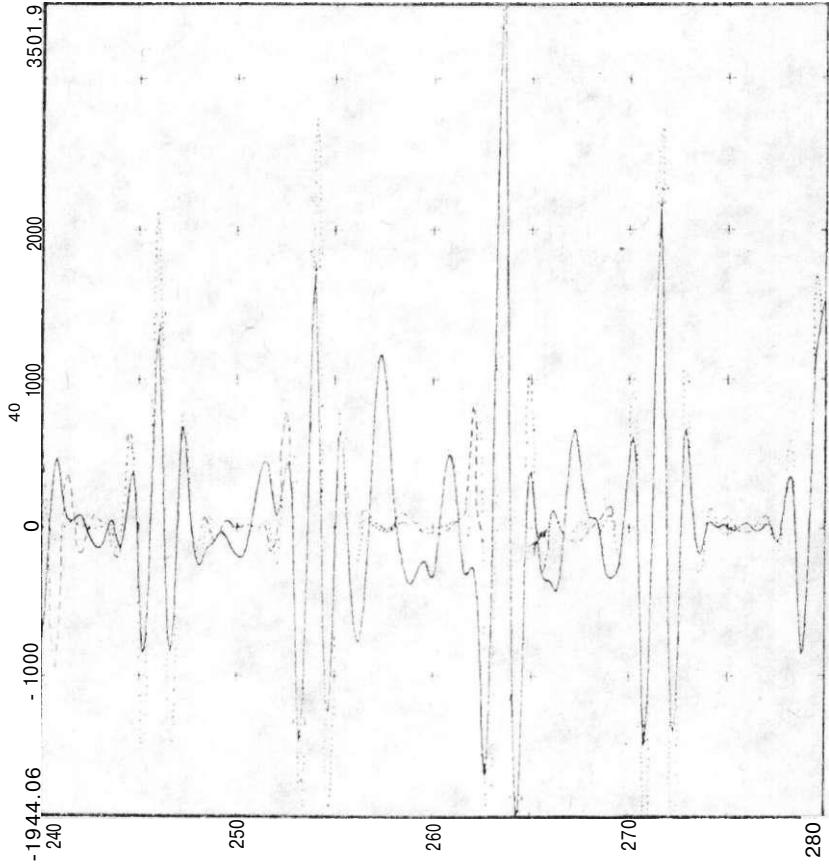
Örnek olarak seçilen preparatta yer alan efedrin hidroklorür, luminal ve kodein fosfatın 0.1 N HCl içerisinde 200-280 nm'ler arasındaki UV spektrumları alınmıştır (Şekil 1). Sonra bunların spektrofotometre



Şekil 1. 0.1 N HCl içerisinde; (—) efedrin hidroklorürün 2 mg/ml, (- - -) luminalin 0.2 mg/ml, (.....) kodein fosfatın 0.04 mg/ml çözeltilerinin UV absorpsiyon spektrumları. (Işık giriş aralığı: 1 nm)

tometrede ışık giriş aralığı 2, 1, 0.5 ve 0.2 nm olarak değiştirilerek 1.-4. dereceden türev spektrumları çizdirilmiştir.

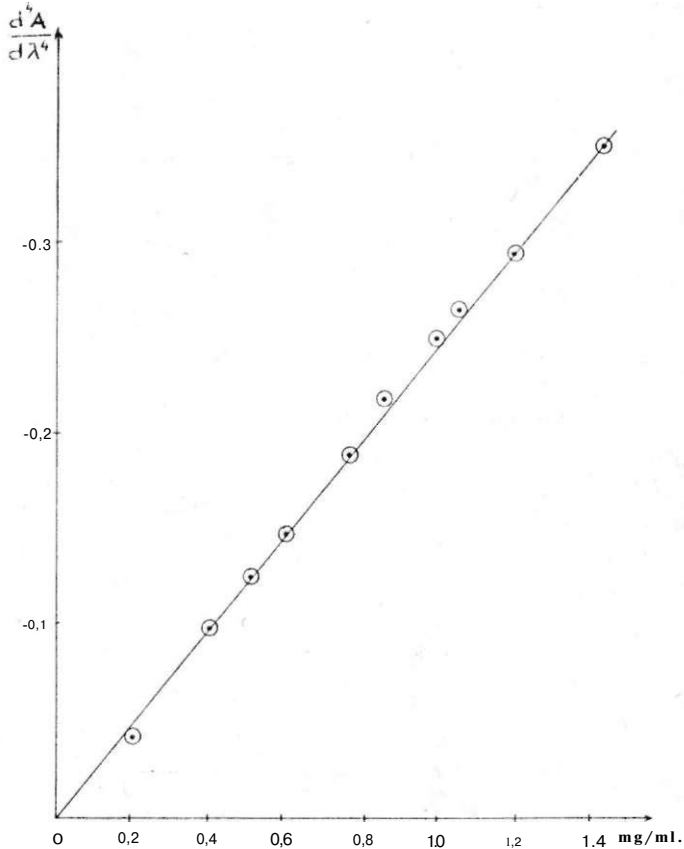
Şekil 1'deki absorpsiyon spektrumları gözden geçirildiğinde adı geçen üç etken maddeninde aynı dalga boyu aralığında (200-280 nm) absorpsiyona sahip olmalarına karşılık bu spektrumların 1 nm ışık giriş aralığı kullanılarak çizdirilen 4 türev spektrumlarındaki 266.1 nm de yalnızca efedrin hidroklorürün eğimsel absorpsiyona (sloping absorption) sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 2). Bu özellikten yararlan-



Şekil 2. 0.1 N HCl içerisinde; (—) efedrin hidroklorürün 2mg/ml, (---)luminalin 0.2 mg/ml, (. . .) kodein fosfatın 0.04 mg/ml çözeltilerinin 4. türev UV spektrumları. (Işık giriş aralığı: 1 nm)

nılarak efedrin hidroklorür, luminal ve kodein fosfat karışımı içerisinde herhangi bir ayırma işlemi yapmaya gerek kalmaksızın efedrin hidroklorürün miktarının tayin edilebileceği anlaşılmıştır.

Bu sonuçtan hareketle 0.1 N HCl içerisinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan efedrin hidroklorür çözeltilerinin 1 nm ışık giriş aralığı kullanılarak alınan 4. türev UV spektrumundaki 266.1 nm de okunan türev absorbans değerleri konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi hazırlanmıştır (Şekil 3). Bu doğrunun denklemi $y: -150.17 x - 0.09$ ve korelasyon katsayısı $r: -0.997$ dir.



Şekil 3. Efedrin hidroklorürün 4. türev UV spektrumundaki 266.1 nm de okunan türev absorbans değerlerine göre hazırlanan kalibrasyon eğrisi.

Konsantrasyon ile türev absorbans değerleri arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu aralığın 0.2 — 2.2 mg/ml olduğu bulunmuştur.

Şunu belirtmemiz gerekir ki; Şekil 2'deki türev spektrumlarına bakıldığında göz yanılması olarak 257.3 nm de de aynı ayırımı yapılabileceği akla gelmesine karşılık bu dalga boyunda kodein fosfat ve luminal için spektrofotometrede "0"dan farklı değerler okunması nedeniyle çalışma dalga boyu olarak 257.3 nm seçilmemiştir.

Bilinen miktarlarda efedrin hidroklorür, luminal ve kodein fosfat konularak hazırlanan karışımlara yöntem uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bilinen ve değişik miktarlarda luminal, kodein fosfat ve efedrin hidroklorür konularak hazırlanan karışımlarda tayin edilen efedrin hidroklorür miktarları (mg/10 ml)

Konulan	Bulunan	%
7.56	7.52	99.5
8.57	8.45	98.6
10.08	10.20	101.2
10.59	10.61	100.2
12.10	12.08	99.8
14.62	14.64	100.1
16.63	16.60	99.8
18.10	18.04	99.7

Bu deneylerin her birisi üç kez tekrarlanmış ve bulunan sonuçların ortalamaları tabloya yazılmıştır.

Tabletlerde dolgu maddesi olarak kullanılanların yönteme etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Yöntem, efedrin hidroklorürün tayini için deneysel kısımda anlatıldığı şekilde örnek olarak seçilen ve içerisinde 15 mg efedrin hidroklorür, 10 mg luminal ve 27 mg kodein fosfat bulunan bir tablete uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 2 de gösterilmiştir.

Efedrin hidroklorürün 2. ve 4. türev spektrofotometrisi kullanılarak aminofilin ve amilobarbital ile ikili karışımlarında (17), ve 1. türev spektrofotometrisi kullanılarak antazolin ve fenilefrin ile üçlü karışımlarında (18) miktarının tayin edilebildiği literatürlerde gösterilmektedir. Bu çalışmamızda yine üçlü bir karışım içerisinde efedrin hidroklorürün 4. türev UV spektrofotometrisi ile miktar tayini amacımıza uygun olarak gerçekleştirilmiş olmaktadır. Ayrıca yöntemin bir tablete uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Tablo 2. Tabletteki efedrin hidroklorür miktarları (mg/tablet)

Numune no	Tablet üzerinde yazılı olan	Bulunan
1	15	15.1
2	15	15.0
3	15	15.0
4	15	15.1
5	15	15.0
6	15	14.9
7	15	15.1
8	15	15.3
9	15	15.2
10	15	15.2
		$\bar{x} = 15.1$ mg
Standart sapma		0.1
Bağıl standart sapma		% 0.72
Güven sınırı (P: 0.05 için)		15.1 ± 0.1 mg

LİTERATÜR

1. Chughtai, N.A., Hashini, M.H., "Semiquantitative determination of alkaloids by circular thin layer chromatography" *Microchim. Acta* 3 449-55 (1969)
2. Ibragimou, K.P., Rustamou, K.R., "Polarographic determination of ephedrine" *Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSSR* 27 (7) 30-1 (1970) (C.A. vol 74 1971)
3. Cardini, C., Quercia, V., "Application of gas chromatography in pharmaceutical analysis" *Bull. Chim. Farm.* 106(4) 215-22 (1967)
4. Iconomou, N., Büchl, J., Jarpersen, H.P., "Gas chromatographic analysis of combination drug preparations" *Pharm. Acta Helv.* 42 394-9 (1967)
5. Kazyak, L., Knoblock, C., "Application of gas chromatography to analytical toxicology" *Anal. Chim.* 35 1448-52 (1963)
6. Koch, W.L., Wesselmen, H., "Quantitative gas chromatographic determination of methapyrilene fumarate, ephedrine HCL, codeine phosphate in syrup" *J. Pharm. Sci.* 57 (5) 845-7 (1968)
7. Kotsy, J., "Utilisation of dioxane silver nitrate measuring solution for the determination of alkaloid halides" *Acta Pharm. Hung.* 47 33-6 (1977)
8. Tan, S.I., Booncong, C., Fine, L.S., "Simultaneous high performance liquid chromatographic determination of theophylline, ephedrine hydrochloride and phenobarbital in tablets" *J. Pharm. Sci.* 70 (7) 783-5 (1981)
9. Chafetz, L., Gosser, L.A., Schriftman, H., "Oxidation of ephedrine or norephedrine to benzaldehyde with alkaline N-bromosuccinimide or hypohalite ion" *Anal. Chim. Acta* 52 (2) 374-5 (1970)

10. Chin, T., Eugen, L., Lach, L.C., "Variation in theophylline, ephedrine HCl and phenobarbital tablets manufactured by thirteen firms" *American J. Hospital Pharmacy* 29 1043-7 (1972)
11. Comer, J.P., Bourne, R.B., "Spectrophotometric assay of capsules of aminophylline, amobarbital and ephedrine hydrochloride" *Drug Standards* 28 9-11 (1960)
12. Das-Gupta, V., Reed, J.B., "Note on the quantitative determination of ephedrine sulphate when compounded with phenobarbital elixir U.S.P." *American J. Hospital Pharmacy* 28 285-7 (1971)
13. Defabrizio, F., "UV spectrophotometric determination of aminophylline, amobarbital and ephedrine HCl in anti asthma capsule preparation" *J. Pharm. Sci.* 66 811-3 (1977)
14. Kłosowski, S., Ludwick, H., "Determination of ephedrine hydrochloride in compound pharmaceutical preparation with the aid of p-toluene sulfonic acid" *Acta Pol. Pharm.* 26(6) 537-41 (1969)
15. Proskova, M., "Determination of ephedrine HCl in antasthman" *B. Pharm. OBz.* 54 257-63 (1985) (IPA vol 24 1987)
16. Taha, M., Ahmad, A.K.S., Goma, C.S., "Charge-transfer complexes in alkaloid assay" *J. Pharm. Sci.* 63 1853-7 (1974)
17. Davidson, A.G., Elsheikh, H., "Assay of ephedrine or pseudoephedrine in pharmaceutical preparations by second derivative ultraviolet spectrophotometry" *Analyst* 107 879-84 (1982)
18. Korany, M.A., Wahbi, A.M., Mandour, S., "Determination of certain drugs in multi-component formulations by first derivative ultraviolet spectrophotometry" *Analytical Letters* 18 (B1) 21-34 (1985)

YAYIM KOŞULLARI

1- Bu dergide aşağıda belirtilen koşullara uyan ve bilimsel danışmanların yayımlanabilir nitelikte bulunduğu, daha önce hiçbir yerde yayımlanmamış olan orijinal makaleler yayımlanır.

2- Metinler, şekiller hariç 10 daktilo sayfasını geçmemelidir. Yazıların dil kurallarına uygunluğundan yazarlar sorumludur.

3- Metinler 3 nüsha olarak A-4 formatta (21.0 x 29.7 cm) kağıdın bir yüzüne normal puntolu daktilo ile 2 aralıklı olarak yazılmalı, kağıdın alt ve üst kenarından 2 cm, sol kenarından 3 cm ve sağ kenarından 1.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Klişesi yapılacak grafik, şema, formül gibi şekiller aydınlatıcı kağıdına çini mürekkebi ile çizilmeli; fotoğraflar parlak kağıda kontrastlı olarak basılmalıdır. Her şeklin arkasına yazar adı, şekil no. su ve küçültme oranı yazılmalı ve 2., 3. nüshalar için şekillerin fotokopisi eklenmelidir.

4- Yazı plânı aşağıdaki şekilde olmalıdır:

Makale başlığı, makalenin yabancı dilde başlığı, yazar adı (yazar adları), Türkçe özet yabancı dilde özet, anahtar kelimeler, giriş, denel kısım, sonuç ve tartışma, teşekkür, literatür.

Özetler türkçe ve yabancı dilde en çok 100'er kelimededen oluşmalıdır.

Giriş bölümü en çok 2 sayfa ve başlıksız olarak yazılmalıdır. Materyal ve Metod alt başlıklar halinde, Denel kısımda bulunmalıdır.

Sonuç ve Tartışma kısmı bulguları da içermelidir.

Literatürler, makalede parantez içindeki numaralarla belirtilmeli ve makale sonunda bu numaralara göre sıralanmalıdır.

Literatürler: Yazarın Soyadı (siyah), adının ilk harfi (siyah), makale adı, derginin adı (italik) veya kitabın adı, cilt no (siyah) sayı (parantez içinde), sayfa numarası ve yıl (parantez içinde) olarak yazılmalıdır.

5- Tashihler yazar tarafından yapılacaktır.

6- Yazara 20 ayrı baskı verilir.