

NAFAZOLİN HİDROKLORÜR VE TETRAKAIN HİDROKLORÜR İLE BİRLİKTE BULUNDUĞUNDA EFEDRİN HİDROKLORÜRÜN MİKTAR TAYİNİ

Feyyaz ONUR*

Nevin ACAR*

ÖZET:

Birden fazla sayıda etken madde içeren formülasyonlarda efedrin hidroklorürün Cu (II) kompleksi yardımıyla spektrofotometrik olarak tayin edilebileceği gösterilmiştir. Yöntem Türkiye ilaç piyasasında yer alan ve içerisinde efedrin hidroklorür, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür bulunan bir burun damlasına başarıyla uygulanmıştır. Yöntemin seçiciliği ve duyarlılığı tayin edilmiştir.

DETERMINATION OF EPHEDRINE HYDROCHLORIDE WHEN COMPOUNDED WITH NAPHAZOLINE HYDROCHLORIDE AND TETRACAINE HYDROCHLORIDE

SUMMARY:

A spectrophotometric method was described for the determination of ephedrine hydrochloride in multicomponent formulations by its copper (II) complex. The method has been applied successfully to a nasal drop containing ephedrine hydrochloride, naphazoline hydrochloride and tetracaine hydrochloride and marketing in Turkey. The specificity and precision of the method have been assessed.

KEY WORDS: Ephedrine hydrochloride, multicomponent formulations, spectrophotometric determination.

GİRİŞ :

Efedrin, mukoza konjesyonu hallerinde özellikle de nezlede ve burun mukozasının konjesyonunun tedavisinde vazokonstriktör olarak, hidroklorür tuzu halinde, pek çok farmasötik preparatın bileşiminde çoğunlukla da tek başına değil diğer etken maddeler ile birlikte yer alır. Bu karışımlar içerisinde miktarın tayin edilebilmesi için günümüze kadar pek çok yöntem kullanılmıştır (1-20). Fakat bu yöntemler önce ayırma sonra tayin şeklindedir. Dolayısıyla hem uzun zaman harcanması hem uzun işlemler hem de bu nedenle oldukça yüksek hatalar meydana gelmektedir. Çalışma-

mızda efedrin hidroklorürün karışımlarında herhangi bir ayırma işlemine gerek duyulmaksızın hızlı ve duyarlı olarak miktar tayinini yapabilmek amaçlandı. Bu amaca da efedrinin bakır (II) kompleksi haline getirerek ulaşılabilceği düşünüldü (21-22).

Araştırmalarımızda örnek olarak içerisinde 150 mg efedrin hidroklorür, 7.5 mg nafazolin hidroklorür ve 6 mg tetrakain hidroklorür bulunan bir burun damlası seçildi: (EPHEDRAMIDE®)

DENEYSEL KISIM:

Materyal:

Bu çalışmada: efedrin hidroklorür

(*) A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan-Ankara 06100

(Adeka): nafazolin hidroklorür (Tems), tetrakain hidroklorür (Tems), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (BDH), NaOH (Merck) ve iso-amil alkol (Merck) kullanılmıştır.

Cihaz olarak SHIMADZU UV-160 model spektrofotometreden yararlanılmıştır.

Yöntem:

1. Spektrofotometrik yöntem:

reaktif (a): $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 'ın sudaki % 2'lik çözeltisi

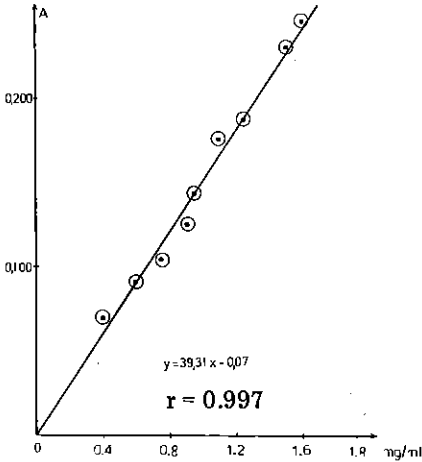
reaktif (b): NaOH in % 20'lik çözeltisi.

standart çözelti: Efedrin hidroklorürün sudaki 5×10^{-2} M çözeltisi.

Deneyin yapılışı: 7 ml efedrin hidroklorür çözeltisi üzerine 1 ml reaktif (a), 1 ml reaktif (b) ve 3 ml iso-amil alkol ilave edilip kuvvetlice 2 dakika çalkalanır. 1 dakika beklenir. Sonra organik faz Whatman 42 kağıdından süzülerek alınır ve çözeltinin 500 nm de absorpsansı okunur.

2. Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması:

1.de ayrıntıları açıklanan yöntem, standart çözeltiden hareketle hazırlanan ve değişik konsantrasyonlarda efedrin hidroklorür içeren 7 ml çözelti üzerine uygulandıktan sonra 500 nm de okunan absorpsans değerleri konsantrasyona karşı grafiğe de geçirilir (Şekil 1).



Efedrin hidroklorürün Cu (II) kompleksi meydana getirildikten sonra 500 nm de okunan absorpsans değerlerine göre hazırlanmış kalibrasyon eğrisi.

Şekil 1

3. Damlaya uygulama:

Burun damlası çözeltisinden gerekli efedrin hidroklorürü içeren kısım pipetle alınır ve hacmin 7 ml olması sağlanır. Bu çözeltinin üzerine 1.de anlatılan yöntem uygulanır.

BULGULAR

Yöntem bölümünde açıklandığı gibi iso-amil alkoldeki bileşiğin rengi kırmızı ve maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu 500 nm dir.

Yöntemde 0.200 absorpsans değeri elde edebilmek için efedrin hidroklorür konsantrasyonununun 1.4 mg/ml olması gerektiği hesaplanmıştır.

Efedrin hidroklorür konsantrasyonununun 0.6 - 1.6 mg/ml aralığında absorpsans ile doğrusal ilişkili olduğu saptanmıştır.

Yöntemdeki yakalama sınırının (detection limit) $165 \mu\text{g/ml}$ olduğu bulundu.

Yapılan araştırmalarda efedrin hidroklorür, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür içeren bir karışımda uyguladığımız yöntemin efedrin hidroklorür için seçiciliğe sahip olduğu saptandı. Çünkü adı geçen diğer iki etken maddenin aynı şartlarda bu yöntemle herhangi bir reaksiyon meydana getirmediği gözlemlendi. Böylece bu karışımda efedrin hidroklorürün herhangi bir ayırma işlemi gerekmeksizin miktar tayininin yapılabilceği anlaşıldı.

Bu sonuçtan hareketle yöntem örnek olarak seçilen burun damlasına deneysel kısımda anlatıldığı şekilde uygulanarak efedrin hidroklorürün miktarı tayin edildi ve elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterildi.

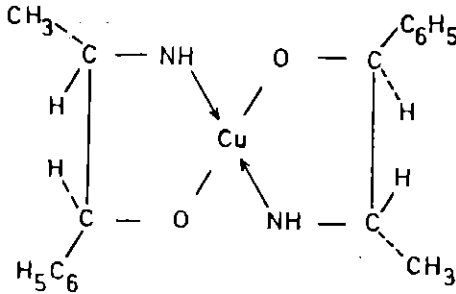
TARTIŞMA VE SONUÇ:

Yöntemimizin temeli efedrin hidroklorürün bazik ortamda Cu (II) ile iso-amil alkol fazına çekilebilen ve Cu (II): efedrin oranı 1:2 olacak şekilde meydana gelen bir kompleks oluşumdur (23) (Şekil 2).

Yaptığımız literatür çalışmalarını sırasınca Cu (II) ile kompleks meydana getirecek efedrin hidroklorürün tek olarak veya

Numune no	Preparat üzerinde yazılı olan	Bulunan
1	150	149.6
2	150	150.3
3	150	149.6
4	150	148.4
5	150	151.5
6	150	150.3
7	150	149.6
8	150	149.6
9	150	150.3
10	150	148.4
n: 10		\bar{x} : 149.8 mg
		Standart sapına : 0.9
		bağıl standart sapma % : 0.64
		güven sınırı
		P: 0.05 için : 149.8 ± 0.7 mg

Tablo 1. Burun damlasındaki efedrin hidroklorür miktarları (mg/15 ml)



Şekil 2

şiklikler yapıldıktan sonra aynı yöntemle nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür yanında ve böyle bir karışımı içeren farmasotik bir preparat içerisinde efedrin hidroklorür miktarının bir ayırma işlemi gerekmeksizin hızlı ve duyarlı olarak yapılabileceği gösterildi.

(**) Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklenmiştir.

LİTERATÜR

1. Chafetz, L., Gosser, L.A., Schrifman, H. "Oxidation of ephedrine or norephedrine to benzaldehyde with alkaline N-bromosuccinimide or hypohalite ion" Anal. Chim. Acta 52 (2) 374-5 (1970)
2. Cardini, C., Ouercia, V. "Application of gas chromatography in pharmaceutical analysis" Bull. Chim. Farm. 106 (4) 215-22 (1967)
3. Chin, T., Eugen, L., Lach, L.J. "Variation in theophylline, ephedrine HCl and phenobarbital tablets manufactured by thirteen firms" American J. Hospital Pharmacy 29 1043-7 (1972)

kafein, antipirin, teofilin, skopolamin, prokain hidroklorür ve luminal yanında ve oluşan kompleksi n-butanol fazına çekerek 504 nm deki absorbanı üzerinden miktarının tayin edilebildiği (21), kodein, dionin, spartein, atropin, novakain, morfin ve amilokain yanında ve oluşan kompleksi amil alkol fazına çekerek bunun 530 nm de okunan absorbanı üzerinden miktarının tayin edilebildiği (22) görüldü.

Yaptığımız çalışmada ise: üzerinde deneysel bölümde ayrıntıları açıklanan deği-

4. Chughtai, N.A., Hashmi, M.H. "Semi-quantitative determination of alkaloids by circular thin layer chromatography" *Microchim. Acta* 3 449-55 (1969)
5. Comer, J.P., Bourne, R.B. "Spectrophotometric assay of capsules of aminophylline, amobarbital and ephedrine hydrochloride" *Drug Standards* 28 9-11 (1960)
6. Csaba, G., Turos J. "New reinecke salt like compound containing p-phenetidine and the solvolysis of bis-(p-phenetidine) tetrakis (isothiocyanato) chromium in ethanol-water mixture" *Acta Chim.* 61 (2) 967-79 (1969)
7. 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)
8. Defabrizio, F. "UV spectrophotometric determination of aminophylline, amobarbital and ephedrine HCl in antiasthma capsule preparation" *J.Pharm.Sci.* 66 811-3 (1977)
9. İbragimov, K.P., Rustamov, K.R. "Polarographic determination of ephedrine" *Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSR* 27 (7) 30-1 (1970) (c.a. vol. 74 1971)
10. Iconomou, N., Büchl, J., Jarpersen, H.P. "Gas chromatographic analysis of combination drug preparations. Quantitative determination of ephedrine in cough syrups" *Pharm. Acta Helv.* 42 394-9 (1967)
11. Kazyak, L., Knoblock, C., "Application of gas chromatography to analytical toxicology." *Anal. Chim.* 35 1448-52 (1963)
12. Karawya, M.S., Wahba, S.K. "A note on a micro and semimicro method for the assay of ephedrine" *J. Pharma. Pharmacy* 19 332-4 (1967)
13. Klosawski, 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)
14. Koch, W.L., Wesselman, H. "Quantitative gas chromatographic determination of methapyrilene fumarate, ephedrine HCl, codeine phosphate in syrup" *J.Pharm. Sci.* 57 (5) 845-7 (1968)
15. Kotsy, J. "Utilisation of dioxane silver nitrate measuring solution for the determination of alkaloid halides" *Acta Pharm. Hung.* 47 33-6 (1977)
16. Proksova, M. "Determination of ephedrine HCl in antasthman" *B.Pharm. OBz.* 54 257-63 (1985) (IPA vol. 24 1987)
17. Roder, R.B., Aranda, S.E. "Ouantitative determination of some single and multiple component drugs by gas-liquid chromatography" *Drug standarts* 57 (5) 847-51 (1968)
18. Stanislaw, R., Sdzislaw Z. "Use of arylsulfonic acids in quantitative analysis" *Farm. Pol.* 25 (1) 263-6 (1969)
19. Taha, M., Ahmad, A.K.S., Gomaa, C.S. "Charge-transfer complexes in alkaloid assay" *J.Pharm.Sci.* 63 1853-7 (1974)
20. 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)
21. Dynakowski, R., Drygieniec, B.D. "Fotometryczne oznaczanie efedryny w gotowych formach receptowych" *Farm. Pol.* 27 327-32 (1971)
22. Stainier, C. "Considerations pratiques sur le dosage alcaloides dans les preparations pharmaceutique" *Ann. Pharm. Françaises* 24 221-34 (1966)
23. Jozsef, M., Gezane, S. "Az efedrin azonositas gyogyszerkes zitmenyekben rez (II)-komplexe alapjan" *Acta Pharm. Hung.* 35 194-8 (1965)