

PARASETAMOL VE KLORZOKSAZONUN ABSORBANS ORANLARI YÖNTEMİ İLE SPEKTROFOTOMETRİK MİKTAR TAYİNİ

Cem YÜCESOY (*)

ÖZET

Bu çalışmada parasetamol ve klorzoksazon içeren karışımların analizine absorbands oranları tekniği uygulandı. Tayin işlemi karışım bileşenleri ortamdan izole edilmeden gerçekleştirildi. Etken maddelerin ticari müstahzarlardan analizinde güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlar elde edildi. Metodun bağlı standart sapması parasetamol ve klorzoksazon için sırası ile % 0.73 ve % 1.39 dur.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PARACETAMOL AND CHLORZOXAZONE USING ABSORBANCE RATIO TECHNIQUE

SUMMARY

In this study, absorbance ratio technique is applied to the analysis of mixtures containing paracetamol and chlorzoxazone. The analysis is carried out without prior isolation of the compounds of the mixture. Good recoveries of the drugs were obtained in the analysis of commercial preparations. The RSD of the method is 0.73 % and 1.39 % for paracetamol and chlorzoxazone, respectively.

Key Words: Analysis, paracetamol chlorzoxazone mixture, absorbance ratio technique.

GİRİŞ

Parasetamol, analjezik etkisi dolayısıyla değişik farmasötik şekillerdeki çok sayıda müstahzarda tek başına veya diğer etken maddelerle kombine olarak kullanılmaktadır.

Miyorölsan etkili klorzoksazon ile kombine kullanımı da iskelet kaslarının ağrılarında aspirin, fenasetin veya kafein içeren müstahzarlardan daha etkili olmasından ileri gelmektedir.

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan Ankara

Yapılan literatür araştırmasında, geniş kullanımının doğal sonucu olarak, parasetamol ve klorzoksazon için değişik prensiplere dayanan çok sayıda miktar tayini yöntemi bulunduğu görülmüştür (1-8). Bu çalışmada her iki maddenin tayini için teorisi Pernarowski (9) tarafından ortaya koyulan ve ikili karışımlarda bulunan maddelerin birarada tayini için kullanılan "Absorbans Oranları Yöntemi"nden yararlanılmıştır (10-12).

MATERYAL ve YÖNTEM

Ölçümler, SHIMADZU UV-160 model kaydedicili bir spektrofotometre ile yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan parasetamol, Atabay İlaç Sanayiinden; klorzoksazon, Refik Saydam Merkez Hıfızısıhha Enstitüsü Başkanlığı'ndan; metanol ise Merck firmasından temin edilmiştir.

Stok Çözeltilerin Hazırlanması :

60.0 mg parasetamol hassas olarak tartılır, metanolla 100 ml ye tamamlanır. (P-çözeltisi : 6 µg/ml).

50.0 mg klorzoksazon hassas olarak tartılır, metanolla 100 ml ye tamamlanır (K-çözeltisi : 5 µg/ml).

Kalibrasyon eğrisinin çizimi için P- ve K-çözeltilerinden Tablo 1 de gösterilen miktarlarda karıştırılır, hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlanır ve karışımların 243.0 nm, 270.7 nm ve 279.8 nm deki absorbans değerleri ölçülür.

Numunelerin Hazırlanması:

20 tablet hassas olarak tartılır, havanda iyice toz haline getirilir. Bu toz karışımından 60.0 mg parasetamole karşılık gelen miktar (aynı zamanda 50.0 mg klorzoksazon içermektedir) hassas olarak tartılır, metanolla 100 ml ye seyreltilir ve manyetik karıştırıcı ile 15 dak. karıştırılır. Çözelti Whatman No.42 filtre kağıdından süzülür. Çözelti 600 µg/ml parasetamol ve 500 µg/ml klorzoksazon içerir. Bu çözeltinin distile su ile değişik oranlarda seyreltilmesi ile 3-18

µg/ml parasetamol ve 2.5-15 µg/ml klorzoksazon içeren numune çözeltileri hazırlanır.

Hesaplar :

Hesaplamalarda Pernarowski (9) tarafından verilen aşağıdaki formül kullanılır.

$$C_{\text{madde}}(\mu\text{g/ml}) = \frac{Q}{m} \cdot \frac{A_{\text{iso}}}{a_{\text{iso}}} \cdot 1000$$

Formülde,

C_{madde} = Karışımdaki etken madde miktarı

$Q = A_{\text{madde}} / A_{\text{iso}}$. Etken maddenin maksimum absorbansının karışımının izosbestik noktasındaki absorbansa oranıdır. Bu değer, parasetamol için 243.0 ve 270.7 nm de ($A_{243} / A_{270.7}$), klorzoksazon için 279.8 ve 270.7 nm. de ($A_{279.8} / A_{270.7}$) ölçülen absorbansların oranıdır.

n = Kesişim. Değişik oranlarda karıştırılan P- ve K-çözeltilerinin absorbanslarının ölçümüyle elde edilen kalibrasyon denkleminin kesişim değeri.

m = Eğim. Kalibrasyon denkleminin eğimi.

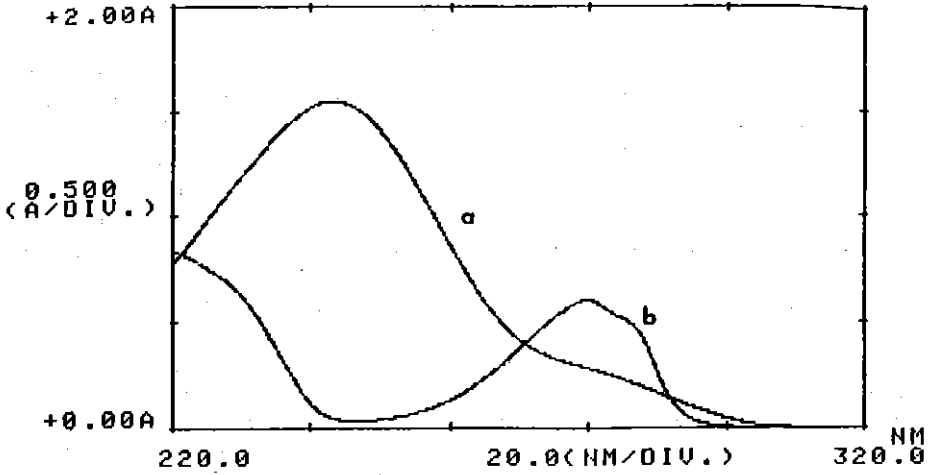
A_{iso} = İzosbestik noktadaki absorbans.

a_{iso} = İzosbestik noktadaki absorptivite değeri. Bu değer standard karışım çözeltilerinin izosbestik noktada ölçülen absorbanslarının (A_{iso}), karışım çözeltilerinin toplam konsantrasyonlarına ($C_p + C_k$) bölünmesiyle elde edilen değerlerin ortalamasıdır.

Eğer denkleme ($A_{\text{iso}}/a_{\text{iso}}$) faktörü ilave edilmezse maddenin ortamdaki % oranı bulunmuş olur.

BULGULAR:

Parasetamol ve klorzoksazonun absorptiviteilerinin ve kombine preparatlardaki konsantrasyonlarının çok farklı olmaması , bu iki etken maddenin



Şekil 1: Parasetamolun (12 µg/ml), b) Klorzoksazonun (10 µg/ml) absorpsiyon spektrumları.

absorbans oranları yöntemiyle tayinine imkân vermektedir (Şekil 1) Her iki maddenin karışımlarındaki oranları ($C_X/(C_X + C_Y)$) ile absorbans oranları (A_X/A_{ISO}) arasında lineer bir bağıntı olduğu Tablo 2 den anlaşılmaktadır. Standart karışım

çözeltilerinin seyreltilmesiyle bu bağıntının parasetamol için 3-18 µg/ml, klorzoksazon için 2.5-15 µg/ml aralığında geçerli olduğu bulunmuştur. Çalışmada elde edilen verilerden $a_{ISO}+18.63$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1: Parasetamol (P) ve Klorzoksazonun (K) Karışım Çözeltilerindeki Bağıntılar

| HACİM (ml/100 ml) | | KONSANTRASYON (µg/ml) | | KONSANTRASYON ORANLARI | | ABSORBANS ORANLARI | |
|----------------------|--------|--------------------------|-------|------------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| Stok P | Stok K | P | K | $C_P/(C_P+C_K)$ | $C_K/(C_K+C_P)$ | P(243/270.7) | K(279.8/270.7) |
| 2.00 | 3.00 | 12.0 | 15.00 | 0.4444 | 0.5556 | 1.6043 | 1.1831 |
| 2.00 | 2.50 | 12.0 | 12.50 | 0.4898 | 0.5102 | 1.7691 | 1.1481 |
| 2.00 | 2.25 | 12.0 | 11.25 | 0.5161 | 0.4839 | 1.8598 | 1.1264 |
| 2.00 | 2.00 | 12.0 | 10.00 | 0.5455 | 0.4545 | 1.9729 | 1.1034 |
| 2.25 | 2.00 | 13.5 | 10.00 | 0.5745 | 0.4255 | 2.0801 | 1.0801 |
| 2.50 | 2.00 | 15.0 | 10.00 | 0.6000 | 0.4000 | 2.1717 | 1.0579 |
| 3.00 | 2.00 | 18.0 | 10.00 | 0.6429 | 0.3571 | 2.3282 | 1.0232 |

Tablo 2 : Parasetamol ve Klorzoksazonun Kalibrasyon Verileri

| | PARASETAMOL | KLORZOKSAZON |
|-------------------------------|-------------|--------------|
| Eğim (m) | 3.6560 | 0.8076 |
| Kesişim (n) | -0.0221 | 0.7355 |
| Korelasyon katsayısı (r) | 0.99996 | 0.99989 |
| Konsantrasyon aralığı (µg/ml) | 12.0-18.0 | 10.0-15.0 |
| Ölçülen nokta sayısı | 7 | 7 |

Standart karışım çözeltilerinde bulunan parasetamol ve klorzoksazon miktarları, kalibrasyon denkleminde yararlanarak hesaplanmıştır. Parasetamol ve klorzoksazonun müstahzarlarda bulunan oranıyla (1.2:1) karşılaştırıldığında, etken

maddelerden herhangi birinin konsantrasyonunun % 50 artırılması tayin sonuçlarında hataya neden olmamaktadır (Tablo 3).

Ölçüm çözeltilerinin incelendikleri 20 saat boyunca stabil kalmaları yöntemin diğer bir avantajı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3: Parasetamol ve klorzoksazonun standart karışım çözeltileri için tayin sonuçları

| PARASETAMOL | | | KLORZOKSAZON | | |
|----------------|-----------------|-------|----------------|-----------------|-------|
| Alınan (µg/ml) | Bulunan (µg/ml) | % | Alınan (µg/ml) | Bulunan (µg/ml) | % |
| 12 | 12.13 | 101.1 | 15 | 15.07 | 100.5 |
| 12 | 12.06 | 100.5 | 12.5 | 12.56 | 100.5 |
| 12 | 11.99 | 99.9 | 11.25 | 11.30 | 100.4 |
| 12 | 11.90 | 99.2 | 10 | 9.95 | 99.5 |
| 13.5 | 13.50 | 100.0 | 10 | 10.01 | 100.1 |
| 15 | 15.01 | 100.1 | 10 | 9.97 | 99.7 |
| 18 | 17.90 | 99.4 | 10 | 9.89 | 98.9 |
| ORTALAMA: | | 100.3 | | | 99.9 |

Tablo 4a : Parasetamol için ticari müstahzarlarda yapılan tayinlerin sonuçları

| PARASETAMOL | | | |
|---------------------------|--------------|-------------------|-----------|
| Etikette Yazılı olan (mg) | Bulunan (mg) | İlave edilen (mg) | Bulunan % |
| 300 | 297.5 | 75 | 99.7 |
| 300 | 297.5 | 75 | 96.3 |
| 300 | 296.0 | 75 | 98.0 |
| 300 | 301.3 | 150 | 100.8 |
| 300 | 298.8 | 150 | 97.5 |
| 300 | 302.0 | 150 | 96.8 |
| 300 | 296.8 | 225 | 98.3 |
| 300 | 300.8 | 225 | 97.0 |
| 300 | 297.0 | 225 | 98.2 |
| 300 | 300.5 | 225 | 97.5 |
| Ortalama : | 298.8 | | 98.0 |
| Standart Sapma : | 2.16 | | 1.36 |
| % bağıl stan.sapma: | 0.73 | | 1.39 |

Bir piyasa preparatının değişik serilerinde yapılan tayinlerinde elde edilen sonuçlar Tablo 4 de verilmiştir. Bağıl standart sapmanın parasetamol için % 0.73, klorzoksazon için % 1.39 olması, yöntemin tekraredilebilir sonuçlar verdiğini

göstermektedir. Yine aynı tablodan görüldüğü gibi her iki etken madde için de geriye kazanımın % 98 - % 100.5 arasında olması, tablet basımında kullanılan yardımcı maddelerin tayin üzerine bozucu etkisi olmadığını kanıtlamaktadır.

Tablo 4b : Klorzoksazon için ticari müstahzarlarda yapılan tayinlerin sonuçları

KLORZOKSAZON

| Etikette Yazılı olan (mg) | Bulunan (mg) | İlave edilen (mg) | Bulunan % |
|------------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| 250 | 248.8 | 62.59 | 9.6 |
| 250 | 252.8 | 62.5 | 100.4 |
| 250 | 247.5 | 62.5 | 100.4 |
| 250 | 251.5 | 125 | 101.0 |
| 250 | 249.0 | 125 | 99.4 |
| 250 | 252.0 | 125 | 100.2 |
| 250 | 248.0 | 187.5 | 102.3 |
| 250 | 251.3 | 187.5 | 101.1 |
| 250 | 247.5 | 187.5 | 101.1 |
| 250 | 249.0 | 187.5 | 100.8 |
| Ortalama : | 249.8 | | 100.5 |
| Standart Sapma : | 1.96 | | 0.83 |
| % bağıl stan.sapma: | 0.78 | | 0.83 |

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmada elde edilen verilen geliştirilen "Absorbans Oranları Yöntemi"nin kısa zamanda doğru ve hassas sonuçlar verdiğini ve piyasada bulunan kombine preparatlara uygulanabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sallem, E., İbrahim, H.(1989) : The use of differential scanning calorimetry for direct determination of drug content in dosage forms, Part 1.Paracetamol suppositoires, *Congr.Int. Technol.Pharm.* 5 th. 5, 489-500.
2. Öztunç, A.(1986) : Fluorometric determination of acetaminophen in pharmaceuticals, *Sci.Pharm.*, 54 (2), 111-113.
3. Poethke, W., Koehne, H.(1965): Determination of paracetamol by using 2,4-dinitro halobenzen derivatives, *Pharm. Zentralhalle*, 104 (9-10), 630-635.
4. Korany, M.A., (1986) et al : Second derivative spectrophotometric determination of acetaminophen and phenacetin in presence of their degradation products, *J.Assoc. Off. Anal. Chem.*, 69 (4), 608-611.
5. Sisco, W.R., (1985) et al: Simultaneous high-performance liquid chromatographic stability-indicating analysis of acetaminophen and codein phosphate in tablets and capsules, *J.Chromatogr.*, 348(1), 253-263.
6. El Kheir, A.A., (1986) et al.: Spectrophotometric determination of acetaminophen, oxyphenbutazone and salicylamide by nitration and subsequent complexation reactions, *Analyst*, 111 (3), 319-321.
7. Stewart, J.T., Janicki, C.A. (1987): Chlorzoxazone, *Analytical Profiles of Drug Substances*, Amsterdam, Pergamon Press, 16, 119-144.
8. U.S.P. XXI, (1985), 212-213, Mack Printing Company, Washington.
9. Pernarowski, M., Kneveil, A.E., Christian, J.E. (1961): Application of absorbancy to the analysis of pharmaceuticals. Theory of the analysis of binary mixtures, *J.Pharm. Sci.*, 50 (II), 943-957.
10. Pernarowski, M., Searl, R.O., Taylor, J. (1969): Analysis of tetracycline HCl in presence of anhydrotetracycline and epianhydrotetracycline, *J.Pharm. Sci.*, 58(4), 470-473.

11. Atay, O., Gümüş, F. (1988): İzopropilfenazon-kafein içeren analjezik ilaçlarda absorban oranları yöntemi ile spektrofotometrik miktar tayini çalışmaları, FABAD, 13, 500-508.
12. Atay, O., Çakır, B. (1988): Spectrophotometric quantitative determinations of thiamine HCl and pyridoxine HCl in vitamine combinations using absorbance ratio method, J.Fac. Pharm. Gazl, 5 (2), 147-156.