

## Kafein ve Parasetamolün Farmasötik Preparatlarda Birinci Türev UV Spektrofometrisi ile Miktar Tayinleri

Feyyaz ONUR (\*)  
Nevin ACAR (\*)

**Özet:** Birinci türev UV spektrofotometrisi ile kafein ve parasetamolün birarada bulduklarında herhangi bir ayırma işlemi gerekmeksizin miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir. Yöntem Türkiye ilaç piyasasında yer alan bir tablete uygulanmıştır. Yöntemin seçiciliği ve duyarlılığı tayin edilmiştir.

### DETERMINATION OF CAFFEINE AND PARACETAMOL IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY FIRST DERIVA- TIVE UV SPECTROPHOTOMETRY

**Summary:** The simultaneous determination of caffeine and paracetamol in admixture was realized without any separation by first derivative UV spectrophotometry. Application of the method to a tablet marketing in Turkey was described. The specificity and precision of the method have been assessed.

(\*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan.

**GİRİŞ:**

Kafein ve parasetamol analjezik preparatların içerisinde yer alan iki bileşiktir. Bu iki etken madde çoğunlukla birlikte bulunmaktadır. Böyle karışımlarda her ikisinin miktar tayinini yapabilmek için günümüze kadar değişik yöntemler kullanılmıştır (1-5). Fakat bunlar her zaman alıcı hem de pahalı reaktif ve aksesuarları gerektiren yöntemlerdir. Biz çalışmalarımızda kafein ve parasetamol birarada bulunuyorken aynı anda her ikisinin de hızlı kolay ve duyarlı olarak miktar tayininin yapılabileceği bir yöntem geliştirmeyi amaçladık. Amacımıza ulaşmak için de günümüzde karışım analizleri için çok kullanılan türev spektrofotrisinden yararlandık (6-10).

Araştırmalarımızda örnek olarak Türkiye ilaç piyasasında satılan ve içerisinde 325 mg parasetamol ve 25 mg kafein bulunan bir tableti seçtik.

**DENEYSEL KISIM****Materyal:**

Bu çalışmada kafein (Merck), parasetamol (Atabay İlaç San.) ve etanol (Merck) yeniden saflaştırmaya gerek duyulmadan kullanılmıştır.

Cihaz olarak SHIMADZU UV-160 modeli spektrofotometreden yararlanılmıştır.

**Yöntem:**

Bilindiği gibi UV-görünür alanda elde edilen bir spektrum  $A=f(\lambda)$  fonk-

siyonudur. Bu nedenle 1'den n'e kadar derecede türevi alınabilir:

$$\frac{dA}{d\lambda} \dots\dots\dots \frac{d^n A}{d\lambda^n}$$

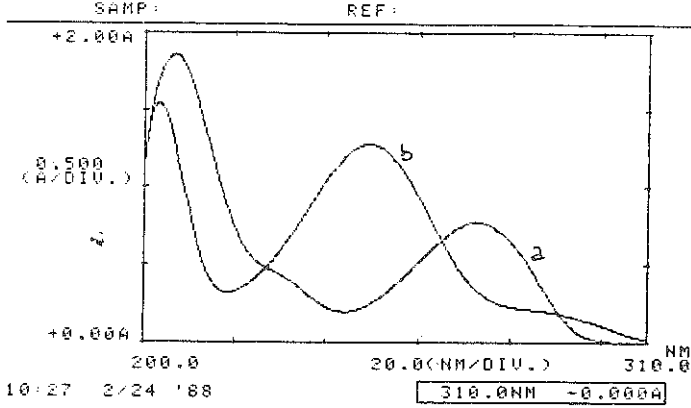
Türev absorpsiyon değerlerinin dalga boyuna karşı grafiğe geçirmekle türev spektrumları elde edilir. Türev spektrumlarını oluşturan temel özellik orijinal absorpsiyon spektrumlarındaki eğrilerin eğimleridir. Gauss eğrisi şeklindeki bir eğri için bu nedenle 1. türevinde: maksimum noktaya karşılık bir "0" noktası, eğrinin yarı yüksekliğine karşılık ise bir maksimum görülecektir. Diğer noktalar için de değişik büyüklükte türev absorpsiyon değerleri ortaya çıkacaktır. Günümüzde ancak 4. türeve kadar türevler anlamlıdır. Çünkü türev derecesi arttıkça aynı dalga boyu aralığı içerisindeki piklerin sayısının artmasına ilave olarak şiddetleri de düşmektedir. Türev alınan iki temel avantajı birbirine çok yakın dalga boylarında absorpsiyon yapan bileşiklerin karışımlarında bunlara ait piklerin bariz olarak ayrılmalrı ve gürültü piklerinin eliminasyonudur. Bu avantajlardan yararlanmak için çalışmalarımızda türev spektrofotometrisi kullanılmıştır.

Bu noktadan hareketle kafein ve parasetamolün etanol içerisinde 200-310 nm arasında ayrı ayrı ve karışım halinde absorpsiyon spektrumları alınmıştır (Şekil 1.1 ve 1.2.). Sonra bunları spektrofotometrede sabit bulunan 3 nm ışık girişi aralığı (slit

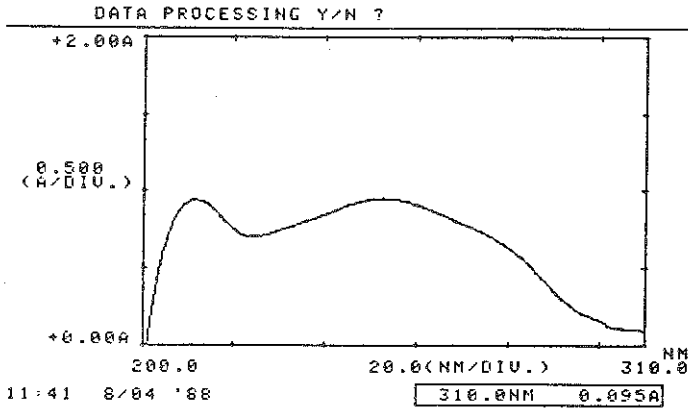
## BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

width) kullanılarak 1. dereceden türev spektrumları çizdirilmiştir. Şekil 2.1

ve Şekil 2.2 ( $\Delta\lambda$ : 2 nm, tarama hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn.).

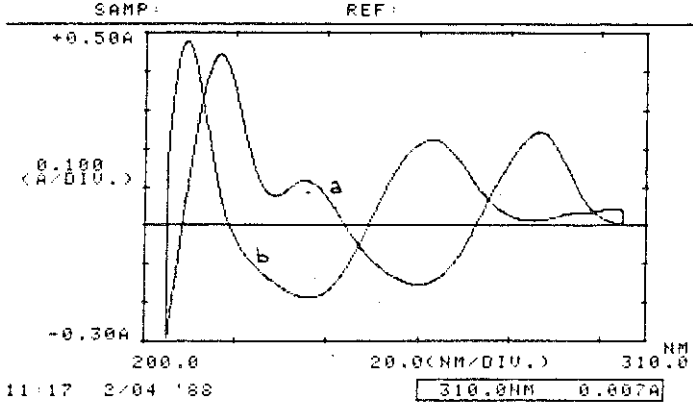


Şekil 1.1. : a) kafeinin etanoldeki 48.5  $\mu\text{g/ml}$  çözeltisinin, b) parasetamolün etanoldeki 15.1  $\mu\text{g/ml}$  çözeltisinin 200-310 nm. arasındaki UV absorpsiyon spektrumları (Kaydedici hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn.).

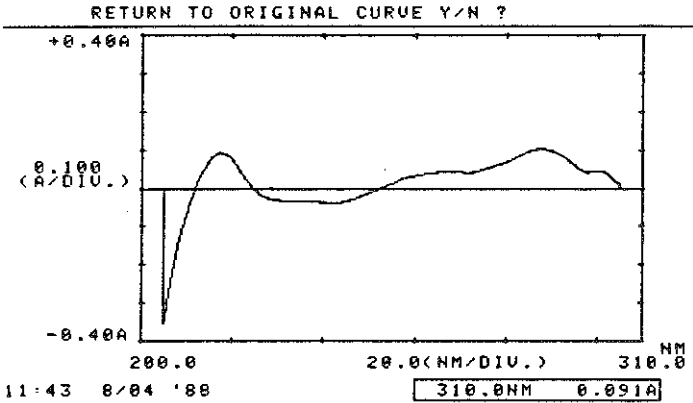


Şekil 1.2. : Kafein ve parasetamolün etanoldeki çözeltilerinin 1:1 karışımının UV absorpsiyon spektrumu.

## BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR



Şekil 2.1 : a) kafeinin etanoldeki 48.5  $\mu\text{g/ml}$  çözeltisinin, b) parasetamolün etanoldeki 15.1  $\mu\text{g/ml}$  çözeltisinin 200-310 nm. arasındaki 1. türev UV spektrumları ( $\Delta\lambda$  : 2 nm, tarama hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn).



Şekil 2.2. : Kafein ve parasetamolün etanoldeki çözeltilerinin 1:1 karışımının 1. türev UV spektrumu.

**Tablet Uygulama:**

20 adet tablet tartıldıktan sonra havanda iyice ezilerek toz edilir. 1 tablete karşılık gelen miktardaki toz madde 100 ml'lik bir balon jojeye konulduktan sonra etanol ile işaretli bölmeye kadar doldurulur. Bir manyetik karıştırıcı yardımıyla yarım saat karıştırılır. Sonra Whatman no 42 kağıdından süzülerek elde edilen çözeltinin 1 ml'si 100 ml'ye etanol ile seyreltildikten sonra 200 - 310 nm arasında UV absorpsiyon spektrumu alınır ve bunun 1. türev spektrumu spektrofotometrede çizdirildikten sonra 218.6 nm ve 244.2 nm'lerdeki türev absorbans değerleri okunur.

**Bulgular:**

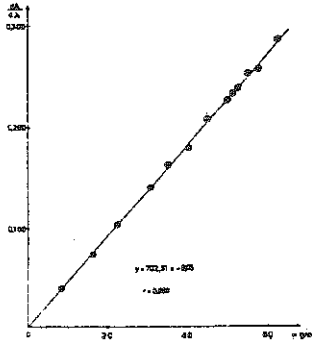
Şekil 1.1 deki UV spektrumları incelendiğinde kafein ve parasetamolün aynı dalga boyu aralığında (200-310 nm) absorpsiyona sahip olmalarına karşılık, bu sepektrumlarının 1. türevlerinde 244.2 nm'de kafeinin hiç eğimsel absorpsiyonunun (sloping absorption) olmamasına karşılık para-

setamolün, 218.6 nm'de parasetamolün hiç eğimsel absorpsiyonunun olmamasına karşılık kafeinin oldukça yüksek eğimsel absorpsiyona sahip olduğu saptanmıştır.

Bu özellikten yararlanılarak kafein + parasetamol karışımında herhangi bir ayırma işlemi yapmaya gerek kalmaksızın hem kafein hem de parasetamolün miktarlarının tayin edilebileceği anlaşılmıştır.

Bu sonuçtan hareketle etanol içerisinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan kafein ve parasetamol çözeltilerinin 3 nm ışık giriş aralığı kullanılarak çizdirilen 1. türev UV spektrumlarındaki (200-310 nm arasında, minimum ve maksimum ordinat değerleri - 0.3 ve 0.5 olarak ayarlanarak): 218.6 nm'de okunan türev absorbans değerlerinden (dA/dλ)

hareketle kafein için (Şekil 3), 244.2 nm'de okunan türev absorbans değerlerinden hareketle parasetamol için (Şekil 4) kalibrasyon eğrileri hazırlanmıştır.



**Şekil 3 : Kafein için 1. türev UV spektrumunda 218.6 nm.'deki türev absorbans değerlerinden hareketle hazırlanan kalibrasyon eğrisi.**

## BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Konsantrasyon ile türev absorban değerleri arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu aralığın kafein için 0.6 - 12.8 µg/ml, parasetamol için 0.9 - 24.3 µg/ml olduğu bulunmuştur.

Bilinen miktarlarda kafein ve parasetamol konularak hazırlanan karışımlarda yöntem uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo I: Bilinen miktarlarda kafein ve parasetamol konularak hazırlanan karışımlarda yöntemimizle tayin edilen miktarlar (mg)**

Konulan		Bulunan		%	
kafein	parasetamol	kafein	parasetamol	kafein	parasetamol
15	275	14.9	274.6	99.3	99.9
20	300	20.1	298.9	100.3	99.6
25	325	25.0	324.9	100.0	99.9
30	350	30.1	350.0	100.2	100.0
35	375	35.1	374.8	100.2	99.9

Herbir karışımdaki tayin 5 kez tekrarlanmış ve tabloya bulunan sonuçların ortalamaları yazılmıştır.

**Tablo II: Tablet üzerinde yazılı olan ve yöntemimizle tayin edilen kafein ve parasetamol miktarları (mg/tablet)**

Numune No.	Tablet üzerinde yazılı olan kafein	Bulunan kafein	Tablet üzerinde yazılı olan parasetamol	Bulunan parasetamol
1	25	24.8	325	324.0
2	25	24.8	325	325.7
3	25	25.6	325	324.0
4	25	24.8	325	324.9
5	25	24.8	325	324.8
6	25	24.8	325	324.0
7	25	24.8	325	324.0
8	25	24.8	325	325.7
9	25	24.8	325	324.5
10	25	24.8	325	324.0
n: 10		$\bar{X}$ : 24.9 mg		$\bar{X}$ : 324.6 mg
standart sapması		0.2		0.7
bağıl standart sapması		% 1.0		% 0.2
güven sınırı (p: 0.05 için)		$\bar{X}$ : 24.9±0.2mg		$\bar{X}$ : 324.6±0.5 mg

## BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Yöntemdeki standart sapmanın kafein için  $\pm 0.2$ , parasetamol için  $\pm 0.3$ , bağıl standart sapmanın kafein için % 0.8, parasetamol için % 0.9 olduğu saptanmıştır.

Kafein kendisinin 15 katına kadar konsantrasyonda parasetamol yanında, parasetamol kendisinin 2 katına kadar konsantrasyonda kafein yanında bu yöntemle tayin edilebileceği bulunmuştur.

Yöntem kafein ve parasetamolün miktar tayini için deneysel bölümde anlatıldığı biçimde örnek olarak seçilen tablete uygulanmış ve sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tabletteki dolgu maddelerinin bu miktar tayinine etki etmediği saptanmıştır.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatür taraması sırasında kafein parasetamol ile birlikte iken miktar tayinleri için hem çok fazla araştırma yapılmadığı hem de günümüze kadar uygulanan yöntemlerde pahalı reaktifler ve değişik HPLC kolonları gibi pahalı yardımcı malzemelerin kullanıldığı anlaşılmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada ise: bu iki etken maddenin karışımı için yalnızca etanolde çözülüp türev spektrumunu çizdirdikten sonra belirlenen dalga boylarındaki türev absorbanları okumak suretiyle hiçbir ayırma işlemine gerek kalmaksızın kolay, ucuz ve duyarlı olarak miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin farmasötik bir preparata uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Herbir karışımdaki tayin 5 kez tekrarlanmış ve tabloya bulunan sonuçların ortalamaları yazılmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Poethke, W., Koehne, H. "Determination of paracetamol by using 2, 4-dinitro halobenzen derivatives" Pharm. Zentralhalle 104 (9-10) 630-5 (1965).

2. Cockaerts, P.R., Hoomartens, J. "Analysis of a complex analgesic formulation by high performance liquid chromatography with column switching." J.Pharm. Biomed. Anal. 4 (3) 367-76 (1986).

3. Peterkova, M. "Determination of prophyphenazone, paracetamol and codeinum dihydrogenphosphate beside each other in the composite analgetic agent vufb" Cesk. Farm. 30 (8) 270-3 (1981).

4. Willems, H.J.J., Van der Horst, A. "Determination of some anticonvulsant, antiarrhythmics, benzodiazepins, xanthines, paracetamol and chloramphenicol by reversed phase HPLC". Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 7 150-7 (1985).

5. Mamolo, M.G., Vio, L. "High pressure liquid chromatographic analysis of paracetamol, caffeine and acetylsalicylic acid in tablets" Farmaco Ed. Prat. 40 111-23 (1985).

6. Davidson, A. G., Elsheikh, H. "Assay of ephedrine or pseudoephedrine in pharmaceutical preparations by second derivative ultraviolet spectrophotometry" Analyst 107 879-84 (1982).

7. Korany, M.A., Wahbi, A.M., Mandour, S. "Determination of certain drugs in multicomponent formulations by first derivative ultraviolet spectro-