

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 86-93, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 86-93, 1989

Efedrin Hidroklorür'ün Alizarin Sarısı ile Spektrofotometrik Miktar Tayini

Feyyaz ONUR (*)
Nevin ACAR (*)

Özet: Bu çalışmada, tablet preparatlarında efedrin hidroklorürün miktar tayini için iyod çifti ekstraksiyonuna dayalı bir yöntem gösterilmektedir. Kloroform ile ekstre edilen moleküler yapının 1:1 iyon çifti şeklinde olduğu görülmüştür. Efedrin hidroklorürün 40.3 - 201.7 µg/ml konsantrasyon aralığında Beer kanununun geçerli olduğu bulunmuştur. Yöntemdeki bağıl standart sapma % 0.81'dir. Yöntemin Türkiye ilaç piyasasında yer alan bir tablete uygulanabilirliği gösterilmiş, elde edilen sonuçlar farmakope yöntemiyle karşılaştırılmıştır.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF EPHEDRINE HYDROCHLORIDE WITH ALIZARIN YELLOW

Summary: In this work, a method based on ion-pair extraction is described for the quantification of ephedrine hydrochloride in tablet preparations. The chloroform-extracted molecular species appeared to be 1:1 ion-pair. Beer's law was valid over the concentration range of 40.3 - 201.7 µg/ml of ephedrine hydrochloride. The relative standard deviation of the method is 0.81 %. Application of this method to a tablet marketed in Turkey was shown and the results obtained were compared with those obtained by using the official method.

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

GİRİŞ

Efedrin, sempatomimetik etkileri nedeniyle çok sayıda farmasötik preparatın içerisinde hidroklorür tuzu halinde tek olarak veya diğer etken maddeler ile birlikte yer alan fenilizopropilamin türevi bir bileşiktir. Bu preparatlardaki miktar tayini için günümüze kadar değişik yöntemlerin kullanıldığı literatürlerde belirtilmektedir: Titrimetri (1, 2), polarografi (3, 4), gaz kromatografi (5,6), HPLC (7), spektrofotometri (8, 12), kondüktometri (14), amperometri (15).

Yaptığımız literatür taraması sırasında THOMIS ve KATIONIS (16, 17)'in titrimetrik olarak efedrin hidroklorür miktarını tayin ederken indikatör alizarin sarısını kullandığı görüldü. Bu indikatör reaksiyonundan hareketle spektrofotometrik bir miktar tayini yöntemi geliştirebileceğimiz düşünüldü. Böylece daha duyarlı ve daha kolay bir yöntemin farmasötik preparatlardaki efedrin hidroklorürün miktar tayininde kullanılmasını sağlamak amaçlandı.

Deneysel Kısım

Materyal:

Bu çalışmada efedrin hidroklorür (Adeka İlaç San.), alizarin sarısı (Merck), kloroform (Merck), potasyum klorür (Merck) ve sodyum hidroksit (Merck) kullanılmıştır.

Cihaz olarak SHIMADZU UV - 160 modeli spektrofotometreden yararlanılmıştır. Ölçümler 1 cm'lik cam küvetlerde yapılmıştır.

Yöntem:

1. Spektrofotometrik yöntem:

Reaktif (a): Alizarin sarısının suda-

ki % 0.04'lük sulu çözeltisi.

Reaktif (b): pH: 9 borat tampon: 50 ml 0.2 M Borik asit + KCl çözeltisi (12.37 g Borik asit + 14.91 g KCl 1000 ml'ye su ile tamamlanır. 20.8 ml 0.2 M NaOH ve 200 ml'ye suyla tamamlanır) (18).

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

Deneyin yapılışı: 5 ml efedrin hidroklorür çözeltisi üzerine 5 ml reaktif (a), 5 ml reaktif (b) ve 10 ml kloroform ilave edilerek 1 dakika kuvvetlice çalkalanır. 5 dakika beklenir. Ayrılan sarı renkli kloroformlu fazın 385.8 nm'de absorbansı okunur.

2. Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması:

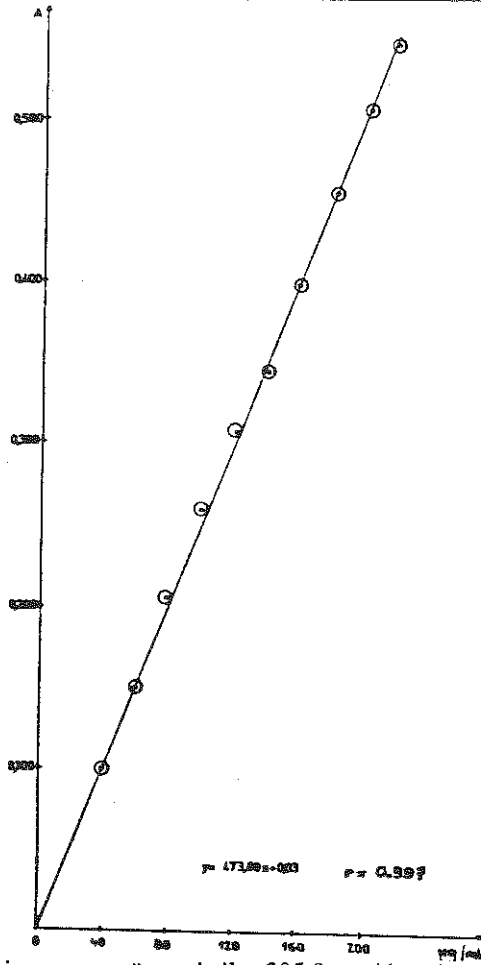
1.'de ayrıntıları açıklanan deney, standart çözeltiden hareketle hazırlanan ve değişik konsantrasyonlarda efedrin hidroklorür içeren 5 ml çözelti üzerine uygulayarak 385.8 nm'de okunan absorbans değerleri konsantrasyona karşı grafiğe geçirilir (Şekil 1).

3. Tablete Uygulama:

20 adet tablet havanda iyice ezilerek toz maddeden bir tablete eşdeğer miktarda tartularak 100 ml'lik bir balon jöjeye konular ve işaretli bölümüne kadar suyla tamamlanır. 20 dakika süreyle bir manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldıktan sonra Whatman No. 42 kağıdından süzülerek alınan 5 ml çözelti üzerine 1.'de anlatılan yöntem uygulanır.

Bulgular

Efedrin hidroklorürün alizarin sarısı ile kloroform fazına ekstraksiyonunda herşeyden önce en iyi çalışma şartlarının saptanması gerektiği orta-

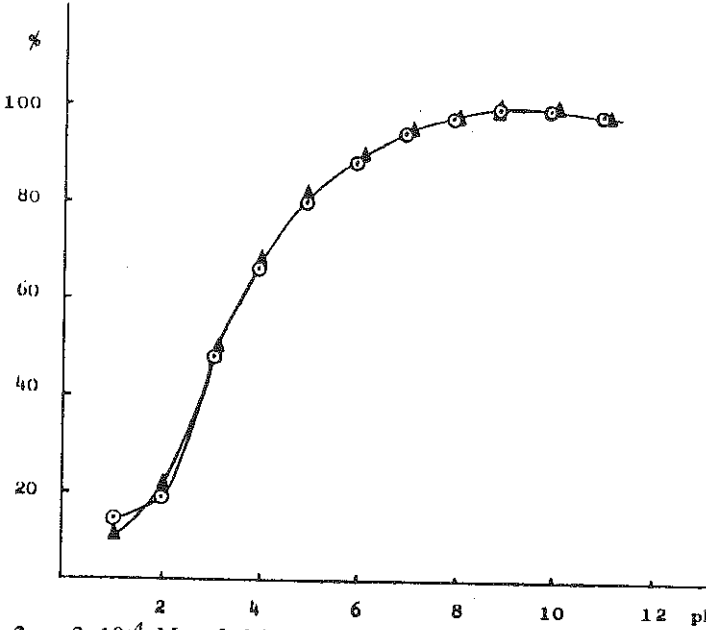


Şekil I: Alizarin sarısı yöntemi ile 385.8 nm'de okunan absorbans değerlerine göre hazırlanmış kalibrasyon grafiği

dadır. Bu konuda yaptığımız çalışmalarda:

Değişik pH'lara sahip ortamlarda hem efedrin hidroklorür, hem de efedrin-alizarin sarısı yapısının ne oranda kloroform fazına geçtiği araştırılmış ve pH: 9'da eşit ve maksimum oranda bu geçişin meydana geldiği görülmüştür (Şekil 2). Bu nedenle çalışmalarımızda pH: 9 tamponu olarak borat tamponu kullanılmıştır.

Şekil 3'de mol oranları yöntemine göre sulu ortamda sabit molar konsantrasyondaki efedrin hidroklorürün üzerine değişen molar konsantrasyonlarda alizarin sarısı ilave edildikten sonra kloroformlu fazda okunan absorbans değerlerinin alizarin sarısı molar konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilmesini göstermektedir. Bu grafikte doğrusal kısımların uzatılması sonucunda kesim noktasının 1:1



Şekil 2 - 2×10^{-4} M efedrin hidroklorür içeren değişik pH'lardaki çözeltilerden, O alizarin sarısı ile iyon çifti şeklinde, ▲ total efedrin olarak kloroform ekstraksiyonu ile alınan efedrin yüzdeleri.

olduğu noktada meydana geldiği görülmektedir ki, bu alizarin sarısı-efedrin yapısının 1:1 mol oranında iyon çifti halinde oluştuğunu göstermektedir (22-27). Mol oranı 1'i geçtiğinde eğrinin eğiminde bir değişiklik olmaması nedeniyle efedrin total ekstraksiyonunu yapabilmek için alizarin sarısı-efedrin mol oranının 1'den büyük olması gerektiği anlaşılmaktadır. Ancak aynı grafikte bu mol oranının 2.5'u geçmemesi gerektiği görülmektedir.

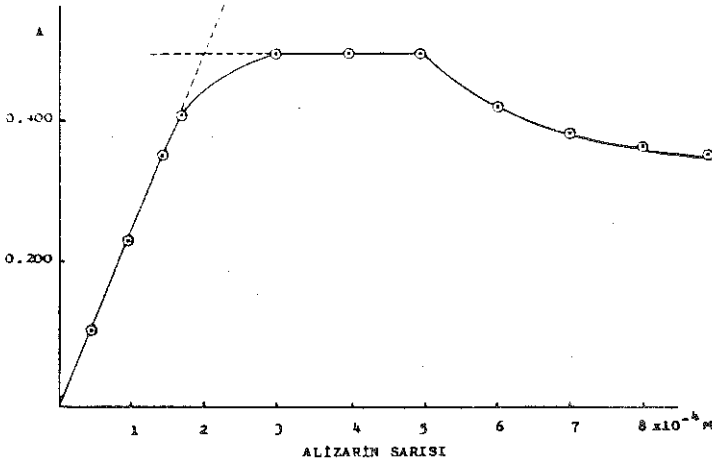
Kloroform fazındaki alizarin sarısı-efedrin iyon çiftinin sarı renginin oda sıcaklığında absorptans ölçümlerine göre 8 saat dayanıklı kaldığı saptanmıştır.

Alizarin sarısının 0.4 mg/ml

çözeltisinin 373.5 nm'de ölçülen absorptans değerlerine göre 1 hafta dayanıklı olduğu görülmüştür.

Kullanılan cam malzemelerde hiçbir yüzey absorpsiyonuna rastlanmadığı için özel bir yıkama ve kullanım şekline gerek olmadığı gözlenmiştir.

Yöntemde efedrin hidroklorürün konsantrasyonunun 40.3-201.7 µg/ml aralığında 385.8 nm'de kloroform fazında okunan absorptans değerleri ile doğrusal ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkiye dayanılarak çizilen kalibrasyon denkleminin y: $473.88x + 0.03$ ve korelasyon katsayısının 0.9997 olduğu hesaplanmıştır (Şekil 1). Yöntemin bağıl standart sapması ise % 0.81 olarak bulunmuştur.



Şekil 3 - Sulu fazda sabit 2×10^{-4} M efedrin hidroklorür varken 385.8 nm'de kloroform fazında okunan absorbans değerlerinin alizarin sarısı konsantrasyonunun fonksiyonu olarak grafiğe geçirilmesi

Yöntemin efedrin hidroklorür için seçici olmadığı, dolayısıyla yalnızca bu etken maddenin tek başına bulunduğu farmasötik preparatlara uygulanabileceği anlaşılmıştır.

Türkiye ilaç piyasasında yer alan ve içerisinde 50 mg efedrin hidroklorür bulunduğu bildirilen bir tablete yöntem deneysel kısımda açıklandığı gibi uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Aynı tablette farmakope yöntemi olan (19) merkürü asetat varlığında asetik asitli ortamda perklorik asit ile titrasyon yöntemi de uygulanmış ve bulunan efedrin hidroklorür miktarları karşılaştırma yapabilmek amacıyla aynı tabloda gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda dolgu maddelerinin reaksiyona katkılarının olmadığı saptanmıştır. Bilinen miktar-

larda efedrin hidroklorür konularak hazırlanan yapay formülasyonlarda yöntemimizde bulunan sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Elde edilen sonuçlara göre yöntemimizin hem farmakope yönteminden daha duyarlı hem de daha düşük konsantrasyonlarda çalışılabilen bir yöntem olduğu anlaşılmıştır. Böylece farmasötik preparatlara rutin olarak uygulanabilecek daha duyarlı ve daha kolay bir analiz yöntemi bulunmuş olmaktadır. Tek dezavantajı efedrin hidroklorürün karışımlarına uygulanamamasıdır.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.

Numune No.	Alizarin Sarısı Yöntemi	Farmakope Yöntemi
1	50.2	49.4
2	49.8	50.6
3	50.6	49.7
4	50.2	48.9
5	49.8	49.2
6	49.4	50.0
7	50.2	50.0
8	49.4	49.4
9	49.4	50.1
10	50.2	49.9
n: 10	X: 49.9 mg	X: 49.8 mg
Standart Sapma	0.4	0.5
Bağlı		
Standart Sapma	% 0.84	% 0.98
Güven Sınırı p: 0.05 için	X: 49.9±0.3 mg	X: 49.08±0.4 mg

F: 1.56 (tablo değeri: 3.18)

Tablo I: Üzerinde 50 mg/tablet efedrin hidroklorür içerdiği bildirilen tablette alizarin sarısı ve farmakope yöntemleri ile tayin edilen miktarlar (mg/tablet)

Numune No	Konulan (mg)	Bulunan (mg)	Geri kazanım (%)
1	19.8	19.9	100.5
2	30.3	30.2	99.7
3	40.3	40.4	100.2
4	50.4	50.2	99.6
5	60.5	60.4	99.8
6	70.5	70.4	99.8
7	80.7	80.5	99.7
8	90.7	90.6	99.9
9	100.8	100.6	99.8
			\bar{x} : 99.9 SS: 0.3

KAYNAKLAR

1. Zakrzewski, T. "Use of arenesulfonic acids in quantitative analysis" *Pharm. Pol.* 26 (9) 749-52 (1970)
2. Kotsy, J. "Utilisation of dioxaneva silver nitrate measuring solution for the determination of alkaloid halides" *Acta Pharm. Hung.* 47 33-7, (1977).
3. Ibragimou, K.P., Rustamou, K.R. "Polarographic determination of ephedrine" *Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSR.* 27 (7) 30-1 (1970) (C.A. vol 74 1971)
4. Marco, A.D., Mecarell, E. "Polarographic determination of ephedrine in solid and liquid pharmaceutical preparations" *Farmaco, Ed. Prat.* 22 (12) 795-9 (1967).
5. Rader, R., Aranda, S., "Quantitative determination of some single and multiple component drugs by gas-liquid chromatography" *Drug Standards* 57 (5) 847-51 (1968).
6. Schultz, H.W., Pauenbampen, C. "Quantitative GLC analysis of theophylline, ephedrine hydrochloride and phenobarbital" *J. Pharm. Sci.* 62 1995-7 (1973)
7. Tan, S.I.H. "Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of theophylline, ephedrine hydrochloride and phenobarbital in tablets" *J. Pharm. Sci.* 70 783-5, (1981).
8. Lui, Y.H., "Spectrophotometric determination of furacilin and ephedrine in nasal drops" *Yaoxue Tognbao* 20, 656-8 (1985).
9. De Fabrizio, F. "UV spectrophotometric determination of aminophylline, amobarbital and ephedrine hydrochloride in antiasthma capsule preparation" *J. Pharm. Sci.* 66 811-3 (1977).
10. Proksova, M. "Determination of ephedrine HCl in antiasthma" *B. Farm. Obz.* 54, 257-63 (1985).
11. Davidson, A.G., Elsheik, H. "Assay of ephedrine or pseudoephedrine in pharmaceutical preparations by second derivative ultraviolet spectrophotometry" *Analyst*, 107, 879-84 (1982).
12. Korany, M.A., Wahbi, A.M., Mandour, S. "Determination of certain drugs by first derivative ultraviolet spectrophotometry" *Analytical Letters* 18 (B1) 21-34 (1985).
13. Marcinkowska, K. "Conductometric determination of some β -phenylethylamine derivatives in a nonaqueous medium" *Gdansk Tow. Nauk., Rozpr. Wydz.* 5, 203-9 (1968) (C.A. vol, 72 1970).
14. Nikolic, K., Popović, R. "Coulometric determination of ephedrine HCl, Na benzoate and betaine HCl" *Arc. Farm.* 16 (3) 159-165 (1966) (C.A. vol, 67 1967).
15. Ming-lien L. "Direct amperometric titration of amines with Na-tetraphenylborate solution" *Acta. Pharm. Sinica* 12, 713-9 (1965).
16. Thomis, G.N., Kotionis, A.Z., "Limite de pH concernant l'emploi des amphi-indicateurs en alcali-acidimétrie biphasée" *Analytica Chimica Acta*, 14 11 (1956).
17. Thomis, G.N., Kotionis, A.Z., "Les indicateurs acides comme réactifs sensibles des alcaloïdes" *Analytica Chimica Acta* 16, 201 (1957).
18. United States Pharmacopoeia XX.
19. British Pharmacopoeia, 1983.

20. Das-Gupta, V., Reed, J.B. "Note on quantitative determination of ephedrine sulphate when compounded with phenobarbital elixir USP" *Amer. J. Hosp. Pharm.* 28, 285-7, (1971).

21. French., W.N., Matsui, F., "Analysis of binary mixtures of pharmaceutical amines by the acid dye technique" *J. Pharm. Sci.* 60, 287-91 (1971).

Eğitimin insanı bozmaması yetmez, daha iyiden yana değiştirmesi gerekir.

MONTAIGNE