

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 157-163, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 157-163, 1989

Nafazolin Hidroklorür ve Tetrakain Hidroklorür Varlığında Efedrin Hidroklorürün Üçüncü Türev Ultraviyole Spektrofotometrisi İle Miktar Tayini

Feyyaz ONUR (*)
Nevin ACAR (*)

Özet: Bu araştırmada; üç etken madde içeren bir formülasyonda efedrin hidroklorürün üçüncü türev UV spektrofotometrisi ile hiçbir ayırma işlemi gerekmeksizin miktar tayininin yapılabileceği gösterilmiştir. Yöntem efedrin hidroklorür, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür içeren bir burun damlasına başarıyla uygulanmıştır. Yöntemin bağıl standart sapması % 0.25 olarak bulunmuştur.

DETERMINATION OF EPHEDRINE HYDROCHLORIDE IN THE PRESENCE OF NAPHAZOLINE HYDROCHLORIDE AND TETRACAINE HYDROCHLORIDE BY THIRD DERIVATIVE UV SPECTROPHOTOMETRY

Summary: In this research, third derivative UV spectrophotometric assay procedure is described for the determination of ephedrine hydrochloride in a three-component formulation without any separation procedures. The method has been applied successfully to a nasal drop containing ephedrine hydrochloride, naphazoline hydrochloride and tetracaine hydrochloride. The relative standard deviation of this method was found to be % 0.25.

Keywords: Ephedrine hydrochloride, three-component formulations, derivative spectrophotometry.

Başvuru Tarihi: 10.12.1988
Kabul Tarihi: 5.7.1989

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya A.B.D. Tandoğan-Ankara.

GİRİŞ

Sempatomimetik etkileri nedeniyle efedrin, hidroklorür tuzu halinde gerek tek başına gerekse diğer etken maddeler ile birlikte pek çok farmasötik preparatın bileşiminde yer almaktadır. Diğer etken maddeler ile birlikte bulunduğu efedrin hidroklorürün miktar tayinini yapabilmek için günümüze kadar HPLC (1), gaz kromatografisi (2-5), polarografi (6), ince tabaka kromatografisi (7), titrimetri (8) ve spektrofotometri (9-16) gibi değişik yöntemler uygulanmıştır. Bu yöntemler hem zaman alıcı hem de pahalı reaktif ve yardımcı malzemelerin kullanılmasını gerektirmektedirler.

Bu çalışmamızda efedrin hidroklorürün, tetrakain hidroklorür ve nafazolin hidroklorür ile birlikte bulunurken hiçbir ayırma işlemine gerek duyulmaksızın hızlı, ucuz ve duyarlı olarak miktarını tayin etmeyi amaçladık. Bu amaca ulaşabilmek için de günümüzde özellikle karışım analizlerinde yaygın olarak kullanılan türev spektrofotometrisinden (17-19) yararladık.

Gereç ve Yöntem Materyal:

Efedrin hidroklorür (Sigma Chemical Co.) ADEKA ilaç firmasından, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür (Sigma Chemical Co.) ise TEMS ilaç firmasından sağlanmıştır. Bu maddeler, yapılan analizlerinin sonuçları USP XXI'de belirtilenlere uygunluk gösterdiği için deneylerde yeniden saflaştırılmadan kullanılmışlardır.

Cihaz:

3. türev spektrumları 1 cm'lik kuartz küvette PHILIPS 8740 PU model UV-görünür alan spektrofotometresi ve EPSON kaydedicisi yardımıyla 3. türev konumunda çalışılarak alınmıştır. Işık giriş aralığı (slit width) 2 nm, tarama hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn ve maksimum ve minimum ordinat değerleri ± 210 dur.

Farmasötik preparat:

Çalışmalarımızda örnek olarak Türkiye ilaç piyasasında bulunan ve üzerinde aşağıdaki gibi etken madde karışımına sahip olduğu belirtilen bir burun damlası seçilmiştir:

Efedrin hidroklorür 150.0 mg
Nafazolin hidroklorür 7.5 mg
Tetrakain hidroklorür 6.0 mg

Yöntemin farmasötik preparata uygulanması:

Burun damlası çözeltisinden pipetle alınan belli bir kısım, efedrin hidroklorür miktarı yaklaşık 1 mg/ml oluncaya kadar 0.1 N HCl ile seyreltilir. Bu çözeltinin 2 nm ışık giriş aralığı kullanılarak alınan üçüncü türev spektrumunda 242.6 nm'deki türev absorpsiyon değerleri $\left(\frac{d^3A}{d\lambda^3}\right)$ okunur.

Bulgular

Efedrin hidroklorür, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorürün 0.1 N HCl içerisindeki çözeltilerinin 2 nm ışık aralığı kullanılarak 200 - 280 nm arasında alınan absorpsiyon spektrumlarında (0. derece absorpsiyon spektrumu) yeterince yüksek absorpsiyon değerlerine sahip olmaları nedeniyle bunların karışımında efedrin hidroklorürü ayırt edebilmenin

mümkün olmadığı görülmüştür (Şekil 1). Ama bu üç etken maddenin aynı dalga boyu aralığında ve aynı ışık giriş aralığı kullanılarak spektrofotometrede çizdirilen üçüncü türev spektrumlarında 242.6 nm'de nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorürün "0" değerine sahip olmalarına karşın efedrin hidroklorürün türev absorbans değerlerine $\frac{d^3A}{d\lambda^3}$ sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2). Bu sonuç, adı geçen etken maddelerin karışımında hiçbir ayırma işlemi gerekmeksizin efedrin hidroklorürün miktar tayininin yapılabilirliğini göstermektedir. Çünkü "0" absorbans değeri, birlikte bulunan diğer bileşiklerin bu spektruma o noktada katılmadıklarını ifade etmektedir.

Yapılan araştırmalarda tetrakain hidroklorür ve nafazolin hidroklorür

miktarının, efedrin hidroklorür konsantrasyonunun % 101 ine ulaşmıca kadar bu tayin işlemini etkilemediği saptanmıştır.

Geliştirilen bu tayin yönteminde türev absorbans değerleri ile efedrin hidroklorür konsantrasyonu arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu aralığın 0.3 - 1.5 mg/ml olduğu bulunmuştur. Bu ilişkiye dayanılarak çizilen kalibrasyon grafiği denklemi $y = 15.4x - 8.4 \times 10^{-4}$ ve korelasyon katsayısı 0.9997 olarak hesaplanmıştır.

Yöntemdeki bağıl standart sapmanın % 0.25 olduğu hesaplanmıştır.

Bilinen miktarlarda efedrin hidroklorür, nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür konularak hazırlanan karışıma yöntem uygulanmış ve sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Bilinen ve değişik miktarlarda efedrin hidroklorür konularak hazırlanan karışımlarda tayin edilen efedrin hidroklorür miktarları (mg/15 ml) (karışımdaki nafazolin hidroklorür ve tetrakain hidroklorür miktarları sabit ve sırasıyla 7.5 ve 6.0 mg/15 ml'dir)

Konulan	Bulunan	%
72.41	72.45	100.05
86.40	86.55	100.17
99.64	99.45	99.80
109.32	109.16	99.85
116.38	116.36	99.96
129.49	129.48	100.00
154.90	154.30	99.61
164.51	164.62	100.06
180.25	180.08	99.91
193.60	193.61	100.000
$\bar{x} : 99.99$		

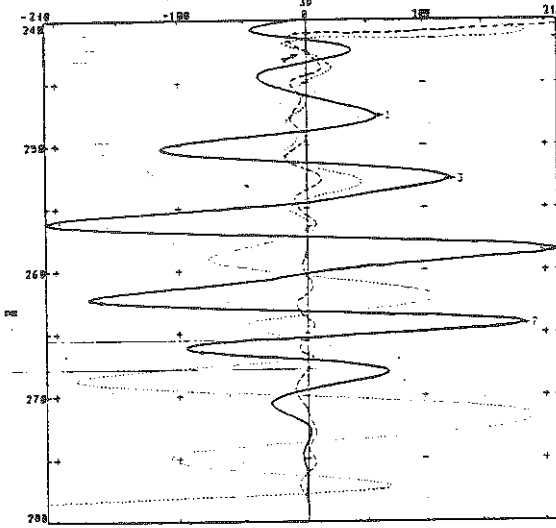
Yöntem, örnek olarak seçilen burun damlasına uygulanmış ve elde edilen sonuçlar tarafımızdan geliştirilen bir başka selektif yöntemle (20) elde edilenler ile birlikte Tablo 2'de gösterilmiştir ki bu yöntemde aynı üçlü karışım içerisinde yalnızca efedrin, Cu (II) iyonu ile kırmızı renkli bir kompleks meydana getirmekte ve buna dayanılarak kolorimetrik olarak miktar tayini gerçekleştirilmektedir.

Davidson ve Elsheikh (21) aminofilin ve amilobarbital varlığında 2. türev, triprolidin ve kodein fosfat varlığında 4. türev UV spektrofotometrisi ile, Korany ve ark. (22) an-tazolin hidroklorür ve fenilefrin hidroklorür varlığında 1. türev UV spektrofotometrisi ile efedrin hidroklorürün miktarının tayin edilebileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmalarımızın sonucunda da tetra-kain hidroklorür ve nafazolin hidroklorür varlığında efedrin hidroklorürün 3. türev UV spektrofotometrisi ile miktar tayininin basit, ucuz, hızlı ve herhangi bir ayırma işlemi gereksiz yapılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yöntemin ticari preparatların rutin analizlerinde kullanılabileceği anlaşılmıştır.

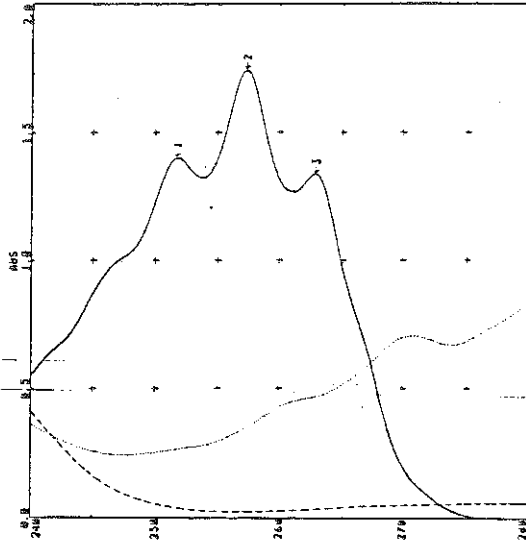
Tablo 2: Burun damlasındaki efedrin hidroklorür miktarları (mg/15 ml)
(preparatın üzerinde yazılı olan miktar 150.0 mg/15 ml)

Numune No.	3. Türev spektroskopik yöntemiyle bulunan	Cu (II) kompleksi yöntemiyle bulunan
1	149.6	149.6
2	149.7	150.3
3	149.9	149.6
4	149.6	148.4
5	150.1	151.5
6	149.8	150.3
7	150.0	149.6
8	149.8	149.6
9	150.2	150.3
10	150.0	148.4
n: 10	\bar{x} : 149.8	149.8
	St. sap : 0.4	0.9
	Bağıl st. sap. : % 0.27	% 0.64
	Güven sınırı : 149.8 ± 0.3	149.8 ± 0.7
	(P : 0.05)	

Şekil 1: 0.1 N HCl içerisinde; (—) efedrin hidroklorürün 2 mg/ml, (.....) nafazolin hidroklorürün 24.6 µg/ml, (-----) tetrakain hidroklorürün 15 µg/ml çözeltisinin doğrudan absorpsiyon spektrumu (0. derece absorpsiyon spektrumu) (ışık giriş aralığı 2 nm, tarama hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn)



Şekil 2: 0.1 N HCl içerisinde; (—) efedrin hidroklorürün 2 mg/ml, (.....) nafazolin hidroklorürün 24.6 µg/ml, (-----) tetrakain hidroklorürün 15 µg/ml çözeltisinin 3. türev spektrumu (ışık giriş aralığı 2 nm, tarama hızı 60 nm/sn, cevap süresi 2 sn)



Kaynaklar

1. Tan, S.I., Booncong, C. and 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.
2. Cardini, C. and Quercia, V.; "Application of Gas Chromatography in Pharmaceutical Analysis", *Bull. Chim. Farm.*, 106 (4), 215-22, 1967.
3. Iconomou, N., Büchl, J. and Jaspersen, H.P.; "Gas Chromatographic Analysis of Combination Drug Preparations", *Pharm. Acta Helv.*, 42, 394-9, 1967.
4. Kazyak, L. and Knoblock, C.; "Application of Gas Chromatography to Analytical Toxicology", *Anal. Chim.* 35, 1448-52, 1963.
5. Koch, W.L. and Wesselmen, H.; "Quantitative Gas Chromatographic Determination of Methapyrilene Fumarate, Ephedrine Hydrochloride, Codeine Phosphate in Syrup", *J. Pharm. Sci.* 57 (5), 845-7, 1968.
7. Chughtai, N.A. and Hashmi, M.H.; "Semiquantitative Determination of Alkaloids By Circular Thin Layer Chromatography", *Microchim. Acta.*, 3, 449-55, 1969.
6. Ibragimou, K.P. and Rustamou, K.R.; "Polarographic Determination of Ephedrine", *Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSSR* 27 (1), 30-1, 1970 (CA vol 74, 1971).
8. Kotsy, J.; "Utilisation of Dioxane Silver Nitrate Measuring Solution for the Determination of Alkaloid Halides", *Acta. Pharm. Hung.*, 47, 33-6, 1977.
9. Chafetz, L. and Gosser, L.A.; "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. and 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. and Bourne, R.B.; "Spectrophotometric Assay of Capsules of Aminophylline, amobarbital and Ephedrine Hydrochloride", *Drug Standards*, 28, 9-11, 1960.
12. Das-Gupta, V. and Reed, J.B.; "Note on The Quantitative Determination of Ephedrine Sulphate When Compounded With Phenobarbital Elixir USP", *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. Klosawski, S. and Ludwick, H.; "Determinaton 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. O Bz.*, 54, 257-63, 1985

(IPA vol 24, 1987).

16. Taha, M., Ahmad, A.K.S. and Gomaa, C. S.; "Charge - transfer Complexes in Alkaloid Assay", J. Pharm. Sci., 63, 1853-7, 1974.

17. Levillain, P. et Fompeydie, D.; "Spéctrophotometrie Dérivée", Analisis, 14, 1-20, 1986.

18. Onur, F. ve Yücesoy, C.; "Türev Spektrofotometrisi", FABAD, 13 (3), 462-70, 1988.

19. Martinez, D. and Gimenez, M.; "Determination of Benzodiazepines by Derivative Spectroscopy", J. Anal. Toxycol., 5, 10, 1981.

20. Onur, F. ve Acar, N.; "Nafazolin hidroklorür ve tetrakain hi-

droklorür ile birlikte bulunduğunda efedrin hidroklorürün miktar tayini", Farmacia 1989 (Baskıda)

21. Davidson, A.G., and El sheikh, H.; "Assay of Ephedrine or Pseudoephedrine in Pharmaceutical Preparations by Second and Fourth Derivative Ultraviolet Spectrophotometry", Analyst, 107, 879-84, 1982.

22. Korany, M.A., Wahbi, A.M. and Mahdour, S.; "Determination of Certain Drugs in Multicomponent Formulations by First Derivative Ultraviolet Spectrophotometry", Analytical Letters, 18 (B1), 21-34, 1985.

*Ahenk küçük şeylerin büyümesini sağlar,
ahenksizlik ise büyük şeylerin yok olmasını.*