

FABAD Farm. Bil. Der.
16, 61-69 1991

FABAD, J. Pharm Sci.
16, 61-69 1991

Meklizin Dihidroklorür - Pridoksin Hidroklorür ve Meklizin Dihidroklorür - Nikotinik Asit Kombinasyonlarını İçeren Tabletlerde Meklizin Dihidro klorürün Spektrofotometrik Miktar Tayini

Feyyaz ONUR(*)
Erdal DİNÇ(*)

Özet: Bu çalışmada, Hom ve Ebert tarafından geliştirilen spektrofotometrik bir yöntem bazı modifikasyonlar yapıldıktan sonra pridoksin hidroklorür ve nikotinik asit varlığında meklizin dihidroklorürün miktar tayini için kullanılmıştır. Bu yöntemde, 0,1 M sülfürik asitli ortamda meydana getirilen metil oranj-meklizin iyon çifti kloroform fazına çekilmiş ve bunun 422 nm'deki absorbansı okunmuştur. Yöntem, meklizin dihidroklorür-ridoksin hidroklorür ve meklizin dihidroklorür-nikotinik asit kombinasyonlarını içeren tabletlere başarıyla uygulanmıştır. Yöntemde Beer kanununa uygun olarak çalışma konsantrasyon aralığı 1,2 - 5,6 µg/ml dir. Yöntemdeki bağıl standart sapmanın %1,21 den küçük olduğu bulunmuştur.

Spectrophotometric Determination of Meclizine Dihydrochloride in Tablets Containing Meclizine Dihydrochloride-Pyridoxine Hydrochloride and Meclizine Dihydrochloride-Nicotinic Acid Combinations

Summary: In this study, a spectrophotometric method developed by Hom and Ebert was used with some modifications for the determination of meclizine dihydrochloride in the presence of pyridoxine hydrochloride and nicotinic acid. In this method, the methylorange-meclizine ion-pair formed in 0,1 M sulphuric acid was extracted into chloroform layer and its absorbance was measured at 422 nm. The method has been successfully applied to tablets containing meclizine dihydrochloride-pyridoxine hydrochloride and meclizine dihydrochloride-nicotinic acid combinations. Beer's law was obeyed for the concentration range 1,2-5,6 µg/ml. The relative standard deviation of the method was found to be <%1,21.

Keywords : Meclizine dihydrochloride, ion-pair extraction, spectrophotometry, pharmaceutical preparations.

Başvuru Tarihi : 15.2.1990

Kabul Tarihi : 17.1.1991

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, Tandoğan Ankara.

GİRİŞ

Meklizin, 2HCl - pridoksin, HCl ve meklizin, 2HCl - nikotinik asit kombinasyonları günümüzde vasıta tutmaları ve gebelik kusmalarına karşı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Farmasötik preparatlarda meklizin, 2HCl in miktar tayini için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunların içinde UV absorpsiyon spektrofotometri (1), 2. türev UV spektrofotometri (2), HPLC (3), gaz kromatografi (4, 5), kondüktometri (6) ve susuz ortamda titrasyon (7) sayılabilir.

Meklizin, 2 HCl - pridoksin, HCl karışımı içinde meklizin, 2 HCl tayini için HPLC (8) ve spektrofotometriye kuadratik ortogonal fonksiyonun uygulanması (9) ve 1. türev UV spektrofotometrisi (10) yöntemlerinden yararlanılmıştır. Meklizin, 2 HCl-nikotinik asit karışımında ise 1. türev UV spektrofotometrisi ile miktar tayini gerçekleştirilmiştir (10).

Bizim bu çalışmamızın hareket noktasını Hom ve Ebert tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntem (11) oluşturmaktadır. Bu yöntemde, pH: 2,8 tamponu içerisinde hazırlanmış metiloranj ile meklizin arasında 1:1 iyon çifti meydana gelmekte ve bu kloroform fazına çekildikten sonra kloroform fazının 422 nm de okunan absorbansı ve bilinen konsantrasyonda meklizin, 2 HCl ile hazırlanan standart için aynı dalga boyunda okunan absorbansı kullanılarak miktar tayini yapılmaktadır. Yaptığımız deneylerde yöntemin literatürde anlatıldığı bu şekliyle pridoksin, HCl ve nikotinik asit yanında meklizin, 2HCl için seçiciliğinin olmadığını

gözledik. Fakat deney şartlarını değiştirerek bu seçiciliği sağlayabileceğimizi düşündük. Böylece hiçbir ayırma işlemi gerekmeksizin pridoksin, 2HCl veya nikotinik asit varlığında meklizin, 2HCl in miktar tayinin yapabilmeyi amaçladık.

DENEYSEL KISIM

Materyal:

Bu çalışmada, meklizin dihidroklorür, pridoksin hidroklorür ve nikotinik asit BİLİM İlaç Sanayiinden temin edilmiştir.

Metiloranj, kloroform ve sülfürik asit MERCK firmasından temin edilmiştir.

Cihaz:

Absorbanslar 1 cm'lik kuartz hücreler içinde ve SHIMADZU UV-160 model çift ışık yollu spektrofotometrede okunmuştur.

Yöntem:

1. Literatürde belirtilen şekli (11):

Reaktifler:

Metiloranj çözeltisi: 250 mg metiloranj distile suda çözülür ve hacmi 1 litreye tamamlanır.

Mac Ilvaine tamponu (pH:2,8) (12): 158 ml 0,2 M disodyum fosfat dodekahidrat çözeltisi 1 litrelik balonjojeye konur ve hacmi 0,1 M sitrik asit monohidrat çözeltisi ile 1 litreye tamamlanır.

Reaktif çözeltisi: 100 ml metiloranj çözeltisi 1 litreye pH: 2,8 tampon çözeltisi ile tamamlanır.

Standart meklizin, 2HCl çözeltisi: eğer gerekiyorsa su banyosu üzerinde ısıtarak 25 mg meklizin, 2HCl

0,1 N HCl içerisinde çözülür ve hacmi 200 ml'ye aynı çözelti ile tamamlanır. Sonra bu çözeltinin 10 ml si 200 ml'ye 0,1 N HCl ile seyreltilir.

Numune meklizin. 2HCl çözeltisi: 25 mg meklizin dihidroklorür içeren miktarda numune 0,1 N HCl içerisinde su banyosu üzerinde ısıtılarak çözülür. Hacim, içerisinde 6,25 µg/ml meklizin. 2HCl olacak şekilde seyreltilerek ayarlanır. Bu çözeltinin pH'ı hidroklorik asit yardımıyla 1 veya daha düşüğüne ayarlanır.

Deneyin yapılışı:

25 ml standart ve numune çözeltisi 2 ayrı ayırma hunisine konur. 25 ml kloroform ile ekstre edilir. Fazlar ayrılmaya bırakılır ve sulu faz daha sonra atılır. Kloroformlu faz 25 ml 1N NaOH ile 1 dakika ile çalkalanır ve kloroformlu faz alınarak 25 ml lik balonjoyeye konur. Hacim eğer gerekiyorsa 25 ml'ye kloroformla tamamlanır. Bunlardan alınan 10 ml kloroform çözeltileri kuru bir ayırma hunisine konur ve üzerlerine 20 ml reaktif çözeltisi ilave edilerek 1'er dakika çalkalanır. Fazlar ayrılmaya bırakılır ve kloroform fazlarının absorbansı 422 nm'de şahite (bir ayırma hunisinde 10 ml kloroform üzerine 20 ml reaktif ilave edildikten sonra çalkalanır ve ayrılan kloroform fazı şahit olarak kullanılır) karşı içlerine 1 gr anhidr sodyum sulfat atılarak kurutulduktan sonra okunur.

Sonra:

$$\text{mg/numune} = \frac{4 C A_{\text{num.}}}{A_{\text{stand.}}}$$

formülüne göre miktar hesaplanır. Burada $A_{\text{num.}}$, numunenin, $A_{\text{stand.}}$ ise stan-

dart çözeltinin absorbansıdır. C ise standart çözeltinin µg/ml cinsinden konsantrasyonudur.

2. Bizim değiştirdiğimiz şekli:

Reaktif çözeltiler:

a. metiloranj çözeltisi: 250 mg metiloranj distile suda çözülür ve hacmi 1 litreye distile su ile tamamlanır.

b. 0,1 M sülfürik asit çözeltisi

Standart çözelti: meklizin dihidroklorürün 0,1 M H₂SO₄ içerisindeki 46,4 µg/ml çözeltisi.

Deneyin yapılışı:

meklizin dihidroklorür içeren 10 ml çözelti üzerine 5 ml reaktif (a) ve 10 ml kloroform ilavesinden sonra 1 dakika kuvvetlice çalkalanır. 5 dakika beklenir. Kloroformlu faz ayrılır ve içerisine 1 spatül ucu kadar susuz sodyum sulfat atılarak kurutulduktan sonra bu fazın 422 nm'deki absorbansı şahite (meklizin dihidroklorür çözeltisi yerine yalnızca 0,1 M sülfürik asit konularak hazırlanan reaksiyonun kloroformlu fazı) karşı okunur ve hazırlanan kalibrasyon grafiği denkleminde yararlanılarak miktar tayini yapılır.

Kalibrasyon grafiğinin hazırlanması:

Standart çözelti olarak hazırlanan 46,4 µg/ml meklizin dihidroklorür içeren çözeltiden hareketle değişik miktarlarda meklizin dihidroklorür içeren çözeltilere yöntem bizim değiştirmiş olduğumuz şekliyle uygulanmış ve 422 nm'de okunan absorbans değerleri konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon grafiği hazırlanmıştır.

Uygulamanın yapıldığı farmasötik preparatlar:**Tablet 1:**

Meklizin dihidroklorür..... 25,0 mg/tablet

Tablet 2:

Meklizin dihidroklorür..... 25,0 mg

Pridoksin hidroklorür..... 50,0 mg/tablet

Tablet 3:

Meklizin dihidroklorür..... 12,5 mg

Nikotinic asit..... 50,0 mg/tablet

Tabletlere uygulama:

20 adet tablet tartılır ve havanda iyice toz edilir. 25,0 mg meklizin dihidroklorüre eşdeğer miktarda toz tartılır ve bir balonjojeye konur. Hacim 100 ml'ye 0,1 M H₂SO₄ ile tamamlanır ve bir manyetik karıştırıcı yardımıyla 30 dakika karıştırılır. Whatman no. 42 kağıdından süzülür. Süzüntüden alınan 1 ml çözelti 100 ml lik bir balonjojede 100 ml'ye 0,1 M H₂SO₄ ile seyreltilir. Bu çözeltiden alınan 10 ml'ye yöntem yukarıda açıklandığı şekliyle uygulanır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmalarımızın temeli pridoksin. HCl veya nikotinic asit varlığında yalnızca meklizin dihidroklorürün literatürde belirtildiği gibi kloroform fazına çekildiğinde sarı renkli olan iyon çifti meydana getireceği deney şartlarını bulmaktı. Bunun için pH, ışık, sıcaklık ve ortama değişik iyonlar ilave edilmesi gibi faktörler incelenmiştir. Yaptığımız çalışmalarda ışık, sıcaklık ve ortama Cl⁻, SO₄⁻² gibi iyonlar ilave edilerek ortamın iyon şiddetinin değiştirilmesi veya olası bir kompleks oluşumunun belirtilen reaksiyonun meklizin için

seçici hale gelmesini sağlayamadığı anlaşılmıştır. Ancak, literatürde açıklandığı gibi deney işlemlerinde pH: 2,8 MacIlvaine tamponunda hazırlanmış metiloranj çözeltisi yerine distile suda hazırlanmış metiloranj çözeltisi ve 0,1 N HCl içerisinde hazırlanan meklizin dihidroklorür çözeltisi yerine 0,1 M H₂SO₄ içerisindeki çözeltileri kullanıldığında pridoksin. HCl veya nikotinic asit yanında yalnızca meklizin dihidroklorürün bu reaksiyonu verdiği böylece hiçbir ayırma işlemi gereksizdir. Miktarının tayin edilebileceği saptanmıştır.

Daha sonra yöntemin tabletlere uygulanabilirliği açısından bu formülasyonlarda sıkça yer alan nişasta, talk, magnezyum stearat ve polivinilpolidon gibi maddelerin reaksiyona etkileri araştırılmış ve bunların yöntemi etkilemedikleri görülmüştür.

Bu sonuçlar ışığında yöntem bizim değiştirdiğimiz şekliyle meklizin. 2HCl- pridoksin. HCl ve meklizin. 2 HCl-nikotinic asit içeren ve Türkiye ilaç piyasasında yer alan tabletlere uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 - Geliştirdiğimiz yöntemin tabletlere uygulanması sonucunda bulunan meklizin dihidroklorür miktarları (mg/tablet)

Dency no	Tablet 2 de	Tablet 3 de
1	25,2	12,7
2	25,4	12,6
3	25,0	12,6
4	25,1	12,6
5	24,5	12,5
6	24,7	12,4
7	24,5	12,6
8	24,7	12,5
9	24,5	12,6
10	24,9	12,5

n: 10	\bar{x}	:	24,9	12,6
	s_t	:	0,3	0,1
	s_{rel}	:	%1,29	%0,63
	Güven sınırı	:	24,9 ± 0,2	12,6 ± 0,1
	(P: 0,05)			

Yöntemde, Beer kanununa uygun olarak çalışma konsantrasyon aralığının 1,2 - 5,6 µg/ml olduğu saptanmıştır. Yöntemdeki bağıl standart sapma yapay olarak hazırlanan meklizin. 2HCl- pridoksin. HCl ve meklizin. 2HCl - nikotinik asit karışımlarına uygulandığında %1,21den küçük olduğu, yüzde geri kazanımın ise %99,4 - 100,4 arasında olduğu bulunmuştur (Tablo 2 ve 3).

Standart çözeltilerden hareketle hazırlanan kalibrasyon grafiğinin denkleminin $y = 0,1076 X - 0,047$ (burada y absorbans, x ise µg/ml cinsinden konsantrasyondur) şeklinde olduğu ve korelasyon katsayısının 0,9992 olduğu hesaplanmıştır.

Bir karşılaştırma olması amacıyla yöntem hem literatürde açıklanan şekliyle hem de değiştirdiğimiz şekliyle içerisinde yalnızca meklizin. 2 HCl bulunan ve Batı Almanya ilaç piyasasında yer alan bir tablete de (tablet 1) uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Yukarıdaki tüm sonuçlara bakarak, literatürde anlatılan yöntemin bizim değiştirdiğimiz şekliyle Türkiye'de imal edilen ve pridoksin. HCl veya nikotinik asit yanında meklizin. 2HCl içeren tablet formülasyonlarının rutin analizlerinde güvenilir, duyarlı ve daha kolay olarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

Tablo 2 - Literatür yönteminin bizim değiştirdiğimiz şekliyle yapay olarak hazırlanan karışımlara uygulandığında elde edilen sonuçlar (mg)
(meklizin. 2HCl miktarı sabit tutulurken pridoksın. HCl miktarı değişmektedir)

<i>Deney no</i>	<i>Konulan pridoksın. HCl</i>	<i>Konulan meklizin. 2HCl</i>	<i>Bulunan meklizin. 2HCl</i>	<i>Geri Kazanım (%)</i>
1	20,0	25,0	24,9	99,6
2	30,0	25,0	24,8	99,2
3	40,0	25,0	25,1	100,4
4	45,0	25,0	24,5	98,0
5	50,0	25,0	25,0	100,0
6	55,0	25,0	25,1	100,4
7	60,0	25,0	24,6	98,4
8	70,0	25,0	24,7	98,8
9	80,0	25,0	25,0	100,0
10	90,0	25,0	24,8	99,2

\bar{x} : 99,4

s_t : 0,8

Tablo 3 - Literatür yönteminin bizim değiştirdiğimiz şekliyle yapay olarak hazırlanan karışımlara uygulandığında elde edilen sonuçlar (mg) (meklizin. 2HCl miktarı sabit tutulurken nikotinic asit miktarı değişmektedir)

<i>Deney no</i>	<i>Konulan nikotinic asit</i>	<i>Konulan meklizin. 2HCl</i>	<i>Bulunan meklizin. 2HCl</i>	<i>Geri kazanım (%)</i>
1	20,0	12,5	12,7	101,6
2	30,0	12,5	12,6	100,8
3	40,0	12,5	12,4	99,2
4	45,0	12,5	12,5	100,0
5	50,0	12,5	12,3	98,4
6	55,0	12,5	12,7	101,6
7	60,0	12,5	12,5	100,0
8	70,0	12,5	12,7	101,6
9	80,0	12,5	12,7	101,6
10	90,0	12,5	12,4	99,2

\bar{x} : 100,4

s_t : 1,2

Tablo 4 - İçerisinde 25 mg/tablet meklizin, 2HCl bulunduğu belirtilen preparatta literatür yöntemi ve bizim değiştirdiğimiz şekli uygulanarak bulunan meklizin, 2HCl miktarları (mg/tablet)

<i>Numune no</i>	<i>Literatür yöntemi</i>	<i>Bizim değiştirdiğimiz şekliyle yöntem</i>
1	25,0	25,1
2	24,3	24,6
3	25,0	24,4
4	25,3	25,3
5	25,8	25,0
6	24,9	24,9
7	24,9	24,8
8	25,3	24,9
9	25,1	25,0
10	25,2	24,8

n: 10	\bar{x}	:	25,1	24,8
	s_t	:	0,4	0,3
	s_{rel}	:	%1,50	%1,06
	Güven sınırı (P:0,05)	:	25,1±0,3	24,8±0,2

KAYNAKLAR

1. Boonen, F., "Quantitative determination of antihistamines in pharmaceutical preparations by ultraviolet spectrophotometry", *J. Pharm. Belg.* 28, 410-6, 1973.
2. Davidson, A.G., Hassan, S.M., "Assay of benzenoid drugs in tablets and capsules by second derivative UV spectrophotometry", *J. Pharm. Sci.*, 73, 413-6, 1984.
3. Hill, D.W., Langner, K.J., "HPLC photodiode array UV detection for toxicological drug analysis", *J. Liq. Chromatogr.*, 10, 377, 1987.
4. Wong, C.K. ve ark., "GLC determination of meclizine hydrochloride in tablet formulations" *J. Pharm. Sci.*, 62, 1340-2, 1973.
5. Lora-Tamayo, C. ve ark., "Gas chromatographic data for 187 nitrogen-or phosphorus-containing drugs and metabolites of toxicological interest analyzed on methyl silicone capillary columns", *J. Chromatogr.*, 374, 73-85, 1986.
6. Nicolic, K.I. ve ark., "Conductometric determination of meclozine hydrochloride", *Pharmazie*, 35, 479-80, 1980.
7. Rink, M., Riemfoter, M., "Determination of common antihistamines in nonaqueous solution", *Mitt. Deut. Pharm. Ges.*, 31, 197, 1961.
8. Takahashi, M. ve ark., "Determination of antiemetics by high-performance liquid chromatography", *Kenkyu Nenpo-Tokyo-Toritsu Eisei Kenkyusho*, 36, 82-6, 1985.
9. Hassan, S.M., "Application of the orthogonal function to spectrophotometric analysis: determination of meclizine and pyridoxine in tablets", *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 292, 400-2, 1978.
10. Onur, F., Dinç, E., "Quantitative determination of meclizine dihydrochloride, pyridoxine hydrochloride and nicotinic acid in their binary mixtures", *G.Ü. Ecz. Fak. Der.*, 7(2), 77-90, 1990.
11. Hom, F.S., Ebert, W.R., "Determination of meclizine hydrochloride by ion-pair extraction with methylorange" *J. Pharm. Sci.*, 66, 710-3, 1977.
12. Lange, N.A., "Lange's Handbook of Chemistry", Mc. Graw Hill, New York, 1967, sayfa 972.

**Değişmez kural,
değişmez kuralın olmayacağıdır.**

B. Shaw