

MAPROTİLİN HİDROKLORÜRÜN 7,7,8,8- TETRASIYANOKİNODİMETAN İLE SPEKTROFOTOMETRİK MİKTAR TAYİNİ

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF MAPROTILINE HYDROCHLORIDE WITH 7,7,8,8-TETRACYANOQUINODIMETHAN

Aysel ÖZTUNÇ*

SUMMARY

A simple and very sensitive spectrophotometric method was developed for the determination of maprotiline hydrochloride. The method was based on the reaction of maprotiline base with the π -acceptor 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane in acetonitrile at 80°C for 20 min. to yield an intensely coloured purple product. Absorbances were measured at 567 nm. A linear relationship existed between absorbance and concentration of maprotiline hydrochloride over the 2-12 $\mu\text{g ml}^{-1}$ concentration range. The proposed method was applied for the determination of the drug in tablets and the results were compared with those obtained by the official NF XVI method through t- and F-tests.

ÖZET

Maprotilin hidroklorürün tayini için, bazının, bir π -akseptörü olan 7,7,8,8-tetrasiyanokinodimetan ile asetonitrilde 80°C de 20 dak. da oluşturduğu şiddetli mor renkli bileşiğin 567 nm de absorpsiyonunun ölçülmesine dayanan kolay ve çok hassas bir spektrofotometrik yöntem geliştirildi. Absorbansla maprotilin hidroklorür konsantrasyonu arasında 2-12 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında doğrusal bir ilişki olduğu saptandı. Yöntem ilacın tabletlerdeki tayinine uygulandı ve bulunan sonuçlar, NF XVI yöntemiyle elde edilenlerle t- ve F- testleri uygulanarak kıyaslandı.

GİRİŞ

Bir trisiklik antidepresan olan maprotilin hidroklorürün özellikle biyolojik sıvılarda tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (1,2), gaz kromatografisi (3-5), gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (6,7), fluorodansitometri (8) ve RIA (9) dahil birçok yöntem yayınlanmıştır. p-Kloranil belirteci kullanılarak tabletlerde spektrofotometrik tayini bildirilmiştir (10).

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İSTANBUL.

7,7,8,8-Tetrasiyanonokinodimetanın (TCNQ) bir π -akseptörü olarak, aminler dahil, elektron donörü olan maddelerle etkileşerek yük transfer kompleksleri ve radikal iyonlar oluşturduğu bilinmektedir (11). Renk şiddeti yüksek olan TCNQ radikal anyonundan yararlanılarak bazı alkaloidlerin (12) ve imidazolin yapısı içeren ilaçların (13) hassas spektrofotometrik tayinleri yapılmıştır.

Bu çalışma maprotilin hidroklorürün TCNQ belirteci kullanılarak yeni bir spektrofotometrik tayinini ve önerilen yöntemin tabletlerde uygulanmasını bildirmektedir.

DENEYSEL BÖLÜM

Alet: Perkin-Elmer 550 SE UV-VIS spektrofotometre kullanıldı.

Kimyasal maddeler: Maprotilin hidroklorür ve tabletleri Ciba-Geigy (İstanbul), TCNQ Riedel-deHaën (Seelze, F. Almanya) firmalarından temin edildi. Deneylerde analitik saf çözücüler kullanıldı.

Standart çözeltiler: Yaklaşık 56 mg maprotilin hidroklorür (\approx 50 mg baz) tam olarak tartılarak suda çözüldü ve hacmi suyla 50.0 ml ye tamamlandı. Bunun 25.0 ml si bir ayırma hunisine aktarıldı, 1 ml der. NH_3 çözeltisiyle kalevilendirilerek üç kez 15 er ml kloroformla ekstre edildi. Birleştirilen kloroform fazları suyla yıkandı, su geçirmeyen özel filtre kağıdından süzülde ve aynı çözücüyle 50.0 ml ye tamamlandı (Çözelti I). Bu çözeltinin 2.0 ml si 10 ml lik bir balonjojeye aktarıldı, çözücü azot akımında uçuruldu ve bakiye asetonitrilde çözülecek, aynı çözücüyle hacmine tamamlandı (Çözelti II).

Örnek çözeltisi: Yirmi tablet tartıldı ve toz edildi. Bundan \approx 56 mg maprotiline hidroklorüre tekabül eden miktar tam olarak tartılarak 40 ml suyla önce ultrason banyosunda 10 dak. tutuldu, sonra mekanik olarak 10 dak. çalkalandı. Süzülde, bakiye iki kez 3 er ml suyla yıkandı ve hacim suyla 50.0 ml ye tamamlandı. Bu çözeltiden 25.0 ml bir ayırma hunisine aktarılarak işleme "Standart çözeltiler" bölümünde anlatıldığı gibi devam edildi.

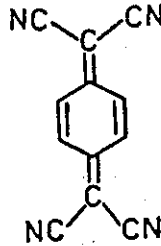
Reaktif çözeltisi: TCNQ nun asetonitrildeki % 0.02 lik çözeltisi kullanıldı.

Yukarıdaki çözeltiler +4°C de en az 1 hafta dayanıklıdırlar.

Tayin işlemi: Ölçü grafiği için standart çözelti II den 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1.0 ml lik hacimler 10 ml lik balonjojelere aktarıldı. Herbirine önce çözelti 2 ml olacak şekilde asetonitril ve sonra 2.0 ml reaktif çözeltisi ilave edildi. Balonjojeler kapatılarak 80°C lik su banyosunda 20 dak. tutuldu. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra asetonitrille hacmine tamamlandı ve mor çözeltilerin absorpsiyonları aynı şekilde hazırlanan (maprotilinsiz) şahit çözeltiye karşı okundu. Tablet analizinde örnek çözeltisi II den 0.5 ml alınarak yukarıda anlatılan işlem uygulandı. Maprotilin hidroklorür miktarı ölçü grafiği denkleminde hesaplandı.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

TCNQ ile yapılan kantitatif çalışmalar reaktifin maddelerle



etkileşmesi sonucu oluşan şiddetli mavi renkli TCNQ radikal-anyonunun 845 nm (12), $\epsilon_{845} = 43\,300$ (11) veya 745 nm de (13), $\epsilon_{745} = 25\,000$, absorpsiyonunun ölçülmesine dayanmaktadır. Maprotilinin (baz) ön deneylerde gene bir π -akseptörü olan 2,3-dikloro-5,6-disiyanop-p-benzokinin (DDQ) ile etkileşerek kırmızı renkli DDQ radikal anyonunu oluşturduğu çözeltinin absorpsiyon spektrumundan saptandı. Maprotilin gibi sekonder bir alifatik amin olan efedrinin TCNQ ile radikal anyon oluşturduğu (12) da göz önüne alınarak maprotilinin TCNQ ile hassas spektrofotometrik tayininin yapılabileceği düşünüldü. Ancak oda sıcaklığında asetonitrilde maprotilinin reaktifle hızlı bir reaksiyona girmediği gözlemlendi. Çözelti uzun süre oda sıcaklığında bekletildiğinde veya 60°-80°C de ısıtıldığında oluşan şiddetli mor rengin TCNQ radikal-anyonundan dolayı olmadığı çözeltinin absorpsiyon spektrumundan ($\lambda_{max} = 567$ nm, $\epsilon_{567} = 23\,700$) anlaşıldı. Hertler ve ark. (14) TCNQ nun bazı primer ve sekonder aminlerle reaksiyona girerek, bir veya iki siyanür grubunun aminlerle yer değiştirmesi sonucu (HCN çıkışıyla) 7-amino-7,8,8-trisiyanokinodimetanları veya 7,7-diamino-8,8-disiyanokinodimetanları oluşturduğunu bildirmişlerdir. Absorpsiyon spektrumundaki batokromik kaymanın ($\lambda_{max} = 567$ nm, TCNQ $\lambda_{max} = 395$ nm) 7-pirrolidino-7,8,8-trisiyanokinodimetanınıkiyle (14) paralellik

gösterdiği dikkate alınarak mor rengin reaktifteki bir siyanür grubunun maprotilinle yer değiştirmesi sonucu oluşan bileşikten dolayı meydana geldiği önerilmektedir.

Tayin için optimal koşulları saptamak amacıyla reaksiyon, çözücü seçimi, ısıtma sıcaklığı ve süresi, reaktif konsantrasyonu ve renk dayanıklılığı yönünden incelendi. Polar olmayan çözücülerde reaktifin çözünmediği, kloroform, metanol, dioksanda bir mor renk oluşmadığı, asetonunda rengin çok yavaş olarak meydana geldiği, en uygun çözücünün asetonitril olduğu saptandı. Reaksiyon 60°C ve 80°C sıcaklıklarda izlendiğinde 80°C de 20 dak. da reaksiyonun hemen hemen tamamlandığı, sonraki 10 dak. içinde absorbansta çok az bir artışın olduğu gözlemlendi. Aynı absorban değeri için 60°C de ısıtıldığında 40 dak. dan fazla bir süreye ihtiyaç vardır. O nedenle 80°C de 20 dak. ısıtma tercih edildi. Reaksiyonun tamamlanması için reaktifin % 0.02 lik çözeltisinden 2 ml nin yeterli olduğu bulundu. Oluşan mor renk, çözelti karanlıkta saklandığında en az 24 saat süreyle dayanıklıdır.

Yukarıda bildirilen koşullarda çalışıldığında, absorbanlarla maprotilin konsantrasyonu arasında 2-12 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında doğrusal bir ilişki olduğu saptandı. Ölçü grafiğinin regresyon denklemi $A = 0.0764C - 0.010$ ($r = 0.9999$) dir.

Önerilen yöntem maprotilin hidroklorürün tabletlerde tayinine uygulandı. Elde edilen sonuçlar, UV-spektrofotometrik ölçmeye dayanan NF XVI yöntemiyle (15) bulunanlarla t- ve F- testleri uygulanarak kıyaslandı (Tablo 1). Görüldüğü gibi, % 95 olasılık düzeyinde her iki yöntem arasında doğruluk ve katililik yönünden belirgin bir fark yoktur. Ancak önerilen yöntem farmakope yöntemine kıyasla çok hassastır ve maddenin mikro seviyede tayinini mümkün kılmaktadır.

Tablo-1: Maprotilin hidroklorürün tabletlerde tayin sonuçları (25 mg/tablet)

	TCNQ yöntemi	NF XVI yöntemi
Tayin sayısı	6	6
Ortalama (%)	22.8 (91.2)	22.6 (90.4)
Standart sapma	0.24	0.27
Relatif standart sapma	1.05	1.21
t-değeri : 1.35 (p= 0.05 t= 2.23)		
F-değeri : 1.29 (p= 0.05 F= 5.05)		

KAYNAKLAR

1. Kuss, H.J., Fleistenauer, E.: *J. Chromatogr.*, **204**, 349 (1981).
2. Salonen, J., Scheinin, M.: *J. Anal. Toxicol.*, **7**, 175 (1983).
3. Sioufi, A., Richard, A.: *J. Chromatogr.*, **221**, 393 (1980).
4. Charette, C., McGilveray, I.J., Midha, K.K.: *J. Chromatogr.*, **224**, 128 (1981).
5. Rifai, N., Howlett, C.M., Levtzow, C.B., Phillips, J.C., Parker, N.C., Cross, R.E.: *Ther. Drug Monit.*, **10**, 194 (1988).
6. Jindal, S.P., Lutz, T. Vestergaard, P.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 684 (1980).
7. Skrinska, V., Ohman, J., Wellstead, C., Hahn, K.: *Clin. Chem.*, **30**, 1276 (1984).
8. Prinoth, M., Mutschler E.: *J. Chromatogr.*, **305**, 508 (1984).
9. Robinson, K., Smith, R.N.: *J. Immunoassay*, **6**, 11 (1985).
10. Ersoy, L., Alpertunga. B.: *Analyst (London)*, **113**, 1745 (1988).
11. Melby, L.R., Harder, R.J., Hertler, W.R., Mahler, W., Benson, R.E., Mochel, W.E.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 3374 (1962).
12. Taha, A., Rucker, G.: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **310**, 485 (1977).
13. Kovar, K. - A., Abdel-Hamid, M.: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **317**, 246 (1984).
14. Hertler, W.R., Hartzler, H.D., Acker, D.S., Benson, R. E.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 3387 (1962).
15. "The National Formulary XVI", Mack Publishing Co.: Easton, Pa., 1985 s.619.