

p-AMİNOBENZOİK ASİD TÜREVİ İLAÇLARIN MİKTAR TAYİNİ HAKKINDA

THE DETERMINATION METHODS OF p-AMİNOBENZOİK ACID DERIVATES

Ünal YARS*

SUMMARY

The explanation of various methods which are used for the assay of p-aminobenzoic acid esters, is made in this work.

ÖZET

Bu çalışmada p-aminobenzoik asid esterlerinin miktar tayininde kullanılmış olan değişik yöntemlerin açıklaması yapılmıştır.

Aromatik bir yapıya bağlanmış serbest bir $-NH_2$ grubu, maddelerin miktar tayini için geniş olanaklar sağlar. Genellikle bu yapıdaki ilaçlar p-aminobenzoik- veya p-aminofenilsulfonik asidin türevleri (benzokain, prokain, prokainamid, tetrakain, butakain, nepain, dimetokain, pantezin, sulfanilamid türevleri vb.) olup bunlarda asid grupları ester veya amid halindedir.

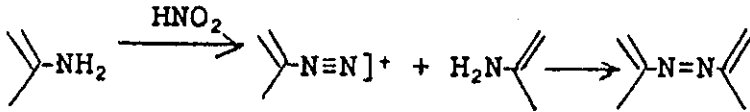
p-Aminobenzoik asid türevi olan ilaçlarda miktar tayini için Farmakopeler nitritometrik metodu vermişlerdir (Benzokain, prokain ve tetrakain içeren injeksiyon çözeltilerinde USP XXI spektrofotometrik metod kullanılmıştır). Ancak bu metodla yapılan tayinlerde bitiş noktasının tesbitinden gelen hatalar, alçak temperatürde çalışma zorunluğu, sodyum nitrit çözeltisinin bozulabilmesi, pomat, tablet gibi preparatlarda titrasyondan önce ekstraksiyonla ilacın ayrılması gibi hususlar miktar tayini sonuçlarını etkiler ve çok hassas bir sonuç vermez.

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Nişantaşı/ İSTANBUL.

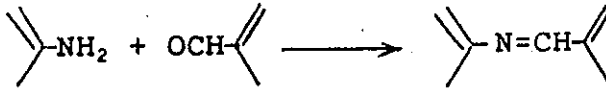
Daha hassas ve daha az miktardaki numunelerle yapılan tayinler yine serbest amin grubunun verdiği reaksiyonlardan yararlanılarak uygulanan diğer metodlardır ki bunlar:

1- Diazolamadan sonra kenetleme ve meydana gelen renkli maddenin spektrofotometrik tayini;

[Etakridin, m-aminofenol, naftiletildiamin vs. ile kenetleme (1-6)]



2- Yine serbest amin grubuna ait geniş uygulama alanı bulmuş bir metod da değişik aldehidlerle elde edilen Schiff bazlarının spektrofotometrik yolla tayini;



En çok kullanılan aldehidler p-dimetilaminobenzaldehid, vanilin, salisil aldehid, p-dimetilaminosinnamaldehyd vb. dir. (7-13)

3- Benzer reaksiyon 1,4-benzokinon (14-15) veya sodyum 1,2 naktokinon sulfonat (16-17) ile yapılmış ve meydana gelen renkli ürünlerden spektrofotometrik miktar tayini olanağı sağlanmıştır.

Yukarıda verilen reaktiflerden başka metil oranj, brom fenol mavisi, brom kresol yeşili (18-21), barbütirik veya tiyobarbütirik asid (22-23), hidroksilamin ve ferri tuzları (24-25) da kullanılmış ve oluşan renkli ürünler yardımıyla spektrofotometrik miktar tayini yapılmıştır.

p-Aminobenzoik asid türevi ilaçlarda gerek tek madde, gerek karışımlar ve gerekse müstahzarlarda miktar tayini UV alanda spektrofotometrik olarak yapılmıştır (26-32). Özellikle birden fazla ilacın bulunduğu karışımlarda veya B₁ ve B₆ vitaminleri içeren preparatlarda spektrofotometrik tayinden sonra absorbanans oranı yardımıyla doğru sonuçlar elde edilmiştir (31-32).

p-Aminobenzoik asid türevi ilaçların miktar tayinleri için kullanılmış metodlar incelendiğinde genellikle Schiff bazları yardımıyla yapılan tayinler pek çok araştırmalara konu olmuştur. Kullanılan aldehide göre sonuçlar kıyaslanacak olursa (benzokain, prokain hidroklorür, prokainamid hidroklorür en fazla denenen ilaçlardır) p-dimetilaminobenzaldehid, vanilin, süksinaldehid, gibi reaktiflerle rengin açık olması, buna karşılık p-dimetilaminosin-namaldehidde daha koyu bir renk elde edilmesi ve reaktifin 3 haftaya kadar bozulmadan buzdolabında saklanabilmesi tercih nedeni olmuştur. p-Dimetilaminosinmaldehidle reaksiyonun sür'atli yürümesi, rengin -kullanılan teknik ve alınan ilaca göre- 5-15 dakika sonra maksimum değeri bulması ve bu değerin 45-70 dakika sabit kalması, ölçülen miktarların çok küçük (0.1-7 mcg/ml) olması ve birçok halde preparatlarda bir ekstraksiyona gerek duyulmadan doğrudan miktar tayini yapılabilmesi bu metodun geniş uygulama ve araştırma alanı bulmasına neden olmuştur.

Salisilaldehid ile yapılan tayinlerde her ne kadar renk daha açık (sarı) ise de bu reaktif ile benzokain, prokain HCl, prokainamid HCl, ortakain HCl ve butakain sulfat için ölçülebilen miktarlar da 0.7-12.5 (ve 21) mcg/ml'dir (12).

Benzokain, prokain hidroklorür, prokainamid hidroklorür, tetrakain hidroklorür ve butakain sulfat'ın B ve B vitamini içeren preparatlarında p-dimetilaminosinmaldehid veya salisilaldehidle yapılan tayinler iyi sonuç vermediğinden spektrofotometrik metod UV alanda ve absorbans oranı uygulanarak yapılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (32).

LİTERATÜR

1. Adeishvili, L.V.: *Farmatsiya (Moscow)*, 29 (2), 32-5 (1980); C.A., 93, 13174 (1980).
2. Ivakhienko, P.N.; Lyasheva, N.N.; Kilyakova, G.M.; Kruglyak, I.V.; Serbina, L.V.; Chigarenko, L.S.; Dorofenko, G.N.: *Farmatsiya (Moscow)*, 30 (2), 58-61 (1981); C.A., 94, 180762 (1981).
3. Sane, R.T.; Karkhanis, P.P.: *Indian Drugs*, 18 (6), 218-9 (1981); C.A., 95, 49511 (1981).
4. Ivakhienko, P.N.; Lyasheva, N.N.; Kilyakova, G.M.; Kruglyak, I.V.; Serbina, L.V.; Chigarenko, L.S.; Dorofenko, G.N.: *Khim-Farm. Zt.*, 13 (10), 97-100 (1979); C.A., 92, 153226 (1980).
5. Sane, R.T.; Dhamankar, A.Y.: *Indian Drugs*, 19 (2), 74-6 (1981); C.A., 96, 57857 (1982).
6. Fayez, M.; El-Terras, M.: *Sheribah, Zeinab: Anal. Lett.*, 15 (B6), 559-72 (1982) C.A., 97, 78994 (1982).

7. Pham Kim Thinh: *Dang Hanh Khoi (Viet Nam), Rev. Med (Hanoi)*, 136-47 (1976); C.A., 88, 79153 (1978).
8. Nakanishi, A: *Eisei Kagaku*, 24 (1), 25-8 (1978); C.A., 89, 80284 (1978).
9. Wang, Keching: *Yaouxue Tongbao*, 16 (9), 38 (1981); C.A., 96, 91729 (1982).
10. Henry S.I.; Tan, Garg A.; Bruemmer, D. Shelton: *J.Pharm. Sci.*, 66, 1037-39 (1977).
11. Henry S.I.; Tan, D.Shelton: *J. Pharm. Sci.*, 63, 916-19 (1974).
12. Yars., Ü.: Doçentlik Tezi (1969).
13. Tan, Henry, S.I.; Doepker, Janice M.; Chia, Swee, K.: *Asian J. Pharm. Sci.*, 1 (1), 51-6 (1979); *Anal. Abst.*, 40, 67 (1981).
14. Rogovskii, D. Yu.: *Farm. Zh. (Kiev)*, 28 (5), 85-6 (1973); C.A., 80, 112714 (1974).
15. Davis, D.R.; Fogg, A.G.; Burns, D.Thorburn; Wragg, J.S.: *Analyst (London)*, 99 (1174), 12-18 (1974); C.A., 81, 6297 (1981).
16. Salama, R.B.; Omer, A.I.H.: *J.Pharm. Sci.*, 69 (3), 346-8 (1980).
17. Gürkan, T.: *Istanbul Üniv. Eczacılık Fak. Mecm.*, 18, 116-22 (1982).
18. Starostanko, V.E.: *Sb. Nauch. Tr. Vitebsk. Gos. Med. Inst.*, 14, 348-9 (1971); C.A., 80, 63902 (1974).
19. Litvin, A.A.; Popov, D.M.; Chernova, S.V.: *Khim Farm. Zh.*, 15 (5), 107-10 (1981); C.A., 95, 49507 (1981).
20. Buga, I.A.; Babilev, F.V.: *Farmatsiya (Moscow)*, 22 (4), 42-6 (1973); C.A., 80, 19626 (1974).
21. Girgis, Ezzat, H.; Mahmoud, Soad: *Egypt J. Pharm. Sci.*, 18 (4), 355-66 (1977); C.A., 93, 245570 (1980).
22. Kudymov, G.I. Kiseleva, A.A.: *Tr. Perm. Farm. Inst.*, 3, 129-32 (1969); C.A., 75, 101340 (1971).
23. Kudymov, G.I.; Kiseleva, A.A.; Mokrouz, M.V.: *Tr. Perm. Farm. Inst.*, 3, 107-9 (1969); C.A., 75, 40532 (1971).
24. Solodova, A.F.; Nikol'skaya, E.V.: *Farmatsiya (Moscow)*, 24 (2), 67-9 (1975), C.A., 83, 48273 (1975).
25. Khanna, S.M.; Agrawal, Y.K.; Banerjee, S.K., *Anal. Lett.*, 15 (B13), 1073-82 (1982); C.A., 98, 22356 (1983).
26. Tatsuzawa, Masaoyshi; Hasbiba, Shigeko; Okawara, Akira: *Bunseki Kagaku*, 17 (9), 1116-18 (1968); C.A., 69, 99461 (1968).
27. Luk'yanchikova, G.I.; Vergeichik, E.N.; Baranova, A.N.; Davydenko, A.S.; Pelekova, E.N.; Turubarova, O.I.; Alfimova, G.V.; Tiraspol'skaya, S.G.: *Aktual. Vop. Farm.*, 71-5 (1968); C.A., 76, 90102 (1972).
28. Kvach, O.S.: *Farm. Zh. (Kiev)*, (4), 79-80 (1976); C.A., 85, 149193 (1976).
29. Hamm, Jeffrey, C.: *J.Assos, off. Anal.Chem.*, 59 (4), 807-10 (1976); C.A., 85, 112798 (1976).
30. Pormale, Milda;Veinberga, E.; Kaskina, N.: *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.*, (6), 666-9 (1976); C.A., 86, 111234 (1977).
31. Sun, Quiying: *Yaowu Fenxi Zazhi*, 5 (3), 172-4 (1985); C.A., 103, 200931 (1985).
32. Yars, Ü.: *Mar. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, 3 (2), (1987).