

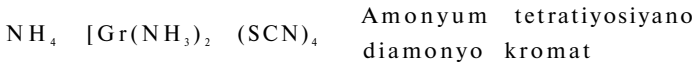
Analjezik İlaçlardaki Alkaloitlerin Amonyum Raynekat ile Miktar Tayinleri*

The Determination of Alkaloids in Analgesic Preparations with
Ammonium Reineckate

Mekin TANKER Feyyaz ONUR*****

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkaloitler, çok az miktarlarda bile büyük fizyolojik aktivite gösterdikleri için tedavide geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda, çoğu da zehirli olan bu maddeler ilaçlarda, çoğunlukla birden fazla sayıda birarada bulunmakta, ayrıca yanlarında çeşitli dolgu maddelerini de taşımaktadırlar. Bu nedenle alkaloitlerin birbirileri yanında miktarlarının tayinleri, farmakopelerde de görüldüğü gibi bir seri ekstraksiyon, çöktürme ve süzme işlemlerini gerektirmektedir. Uygulanan işlemlerin artması ise fazla miktarda madde kaybına neden olmakta, dolayısıyla elde edilen sonuçların duyarlılığı düşmektedir. Çalışmalarımız, alkaloit karışımlarını içeren ilaçlar için uygulanmakta olan bu analiz yöntemlerine kıyasla daha duyarlı bir miktar tayini yöntemi geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaca ulaşmak için, ilk defa 1861 yılında MORLAND tarafından sentezi yapılan ve alkaloitler için iyi bir çöktürme reaktifi olan **Amonyum Raynekat**, reaktif olarak seçilmiştir:



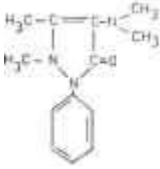
Redaksiyona verildiği tarih: 17 Kasım 1978

* *Ecz. Feyyaz ONUR tarafından Analitik Kimya Kürsüsünde (Kürsü Başkanı= Prof. Dr. Aral OLCAY) hazırlanan aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir. Sınav Tarihi: Şubat 1976*

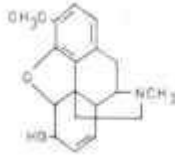
** Farmakognozi ve Farmasötik Botanik Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

*** Analitik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

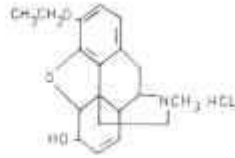
Çalışmalarımızda analjezik ilaçlardaki alkaloitlerin miktar tayinleri esas olarak alınmış ve bu tip pek çok preparatta olduğu gibi içerisinde Kafein, Dionin, Kodein ve Aminopirin bulunduran bir preparat örnek olarak seçilmiştir. Bu örnekte 350 mg Aminopirin, 40 mg Kafein, 15 mg Dionin, 10 mg Kodein ve 500 mg a kadar da dolgu maddesi bulunmaktadır.



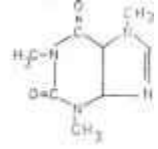
Aminopirin



Kodein



Dionin



Kafein

DENEL KISIM VE BULGULAR

1. Alkaloit Raynekatların Çözünürlüğü:

Bundan önce yapılan çalışmalarda alkaloit raynekatlar değişik çözücülerdeki çözünürlük farklarından yararlanılarak birbirlerinden ayrılabilmişlerdir (1,2,3,4). Yaptığımız çalışmalarda da, üzerinde çalıştığımız alkaloitleri, raynekatları halinde aynı yöntemle birbirlerinden ayırabilmek için değişik çözücülerdeki çözünürlükleri araştırılmış ve bulgular bir tablo halinde gösterilmiştir.

Tabloda gösterilen çözücü hacımdarı alkaloit raynekatların 1 er mg larının çözündüğü miktarları göstermektedir. 20 ml çözücü ilâvesinden sonra çözeltinin renksiz olması halinde çözünürlük yok kabul edilmiş, çok uçuk bir pembe rengin varlığında ise hemen hemen çözünmez denilmiştir. Çalışmalar sonucunda kafein raynekatın sudaki çözünürlüğü hariç, çözünürlükler arasında kesin farklar olmadığı gözlenmiştir. Bu özellikten yararlanılarak kafein raynekat, alkaloit raynekatlar karışımından kantitatif olarak ayrılabilmiştir.

Ayrıca laktik asit ve dioksanda görülen çözünürlük farklılığı nedeniyle alkaloit raynekatların ayrılabilceği düşünülmüş, fakat spektrofotometrik çalışmalar kantitatif bir ayırma işleminin olanaksız olduğunu ortaya koymuştur (Tablo I).

2. Dioninin benzendeki çözünürlüğü ile ilgili herhangi bir bilgi ve çalışmaya rastlanmamıştır. Bunu araştırmak için, gravimetrik

Tablo I. Bazı Alkaloit raynekatlarının değişik çözücülerdeki çözünürlükleri

Çözücü	Aminopirin Raynekat	Kafein Raynekat	Dionin Raynekat	Kodein Raynekat
Su	Çözünmez	4 ml	Çözünmez	Çözünmez
Metanol	3.5 ml	0.5 ml	1.5 ml	1.0 ml
Etanol	6.5 ml	0.5 ml	5.5 ml	6.5 ml
Propanol (2)	h.h.çözünmez	2.0 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
İso-propanol	h.h.çözünmez	2.5 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
n-Butanol	h.h.çözünmez	3.0 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
İso-butanol	h.h.çözünmez	4.0 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Amil alkol	Çözünmez	h.h.çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Etilen glikol	0.1 ml	0.1 ml	0.2 ml	0.2 ml
Benzil alkol	0.4 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.2 ml
Gliserin	Çözünmez	6.0 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Sikloheksanol	h.h.çözünmez	1.5 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Propandiol	2.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Formaldehit	5.0 ml	1.0 ml	3.0 ml	6.0 ml
Asetaldehit	3.0 ml	2.5 ml	0.5 ml	1.0 ml
Benzaldehit	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	1.0 ml
Propion aldehit	h.h.çözünmez	2.0 ml	Çözünmez	h.h.çözünmez
Aseton	kolayca	kolayca	kolayca	kolayca
Sikloheksanon	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Metiletiketone	0.4 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Formik asit	1.5 ml	1.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Asetik asit	1.0 ml	1.5 ml	2.5 ml	4.0 ml
Propoionik asit	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Laktik asit	3.5 ml	2.0 ml	5.5 ml	h.h.çözünmez
Tioglikolik asit	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

Tablo I.'in devamı

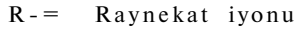
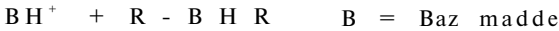
Çözücü	Aminopirin Raynekat	Kafein Raynekat	Dionin Raynekat	Kodein Raynekat
Etil asetat	1.5 ml	5.5 ml	0.5 ml	2.5 ml
Amil asetat	h.h.çözünmez	11.0 ml	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Metil asetat	6.0 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Formamit	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
N,N-Dimetil formamit	0.1 ml	0.2 ml	0.1 ml	0.1 ml
Piridin	0.3 ml	0.3 ml	0.1 ml	0.1 ml
Dietilamin	0.5 ml	1.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Dimetilanilin	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Fenil hidrazin	0.5 ml	0.5 ml	1.0 ml	0.5 ml
Anilin	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Trietanolamin	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Nitro metan	0.4 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
Nitro benzen	3.5 ml	4.5 ml	1.5 ml	3.0 ml
Dioksan	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez	1 ml	h.h.çözünmez
Sikloheksan	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Benzen	h.h.çözünmez	Çözünmez	h.h.çözünmez	h.h.çözünmez
Eter	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Kloroform	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Karbon sülfür	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Toluen	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
n-Heksan	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
% 10 Amonyak	4.0 ml	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

yöntemle yapılan çalışmalar sonucunda dioninin 10 ml benzende 0.4 mg, 20 ml benzende, 0.7 mg çözüldüğü saptanmıştır.

3. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan çalışmalar:

Literatür araştırmalarında alkaloit raynekatlar için bu yöntemle yapılan her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmalar ise alkaloitleri raynekatları halinde ayırdıktan sonra tek tek miktar tayinlerinin yapılmasını amaçlamıştır.

Çalışmalarda karşılaşılan en büyük zorluk alkaloit raynekatların, alkaloit baz ve raynekat iyonuna parçalanmaları olmuştur. Yalnızca kodein ve dionin raynekatı **aseton** : % 1 lik sulu amonyum raynekat (45:30) yürütücü sistemi ile 0.30 mm kalınlığında silika jel GF₂₅₄ ile kaplanmış ve 105°C de aktive edilmiş plâklarda yürütmek mümkün olmuştur. Bu deneyde kodein ve dionin gerek baz, gerekse raynekatı halinde (Asetondaki çözeltisi) plâk üzerine tatbik edildiğinde 13 cm lik ilerleme sonucunda R_f = 0.46 da açık pembe zemin üzerinde biraz daha koyu pembe lekeler halinde gözükmüşlerdir. Elde edilen bu sonuç literatürlerde verilen reaksiyon yürüyüşü formülü = (5,6,7,8)



dengeinde, ortama konulan raynekat iyonu dolayısıyla reaksiyon yönünün BHR (suda çözünmeyen alkaloit raynekat bileşiği) tarafına dönmesi özeliğine dayanmaktadır. Kodein ve dionin bu şekilde diğer alkaloit raynekatlardan ayrılabilmişse, ortamdaki aşırı raynekat-tan dolayı, raynekatları halinde miktar tayinleri yapılamamıştır.

Aminopirinin, benzaldehitte çözüldüğünde mavi renkli bir çözelti meydana getirmesinden hareketle çalışmalarda içerisinde benzaldehit bulunduran yürütücü sistemleri denenmiştir. 0.30 mm kalınlığında silika jel GF₂₅₄ ile kaplanmış ve 105°C da aktive edilmiş plâklara tatbik edilen aminopirin raynekatın **aseton - benzaldehit** (1:1) çözücü sisteminde 14 cm lik ilerlemede R_f = 0.92 de açık mavi renkli bir leke meydana getirdiği gözlenmiştir. Bu şekilde aminopirin raynekat diğer alkaloit raynekatlardan ayrılabilmiş, fakat bu mavi rengin dayanıklı olmaması spektrofotometrik olarak miktar tayini yapılmasını olanaksızlaştırmıştır.

Bu bölümde yapılan diğer çalışmalarda parçalanmanın olduğu gözlenmiştir. Bunun aktive edilmiş silika jelin polarlığının yüksek oluşu, kullanılan alüminyum oksitin bazikliği ile asidik ortamda oluşan (BHR) yapısını bozması, ayrıca bir miktar da katyon değiştirici özelliğinin olması (9):

$Al - O^- + BH^+Cl \rightarrow Al-OH + B + Cl^-$
nedenleriyle meydana geldiği düşünülmüştür.

4- Çöktürme;

Genel olarak sulu ortamda alkaloitler ile amonyum raynekat arasındaki çökeltme reaksiyonunun aşağıdaki şekilde yürüdüğü ileri sürülmektedir (5,6,7,8,10):



Bu reaksiyonlara göre, zayıf asitler için verilen

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad (1)$$

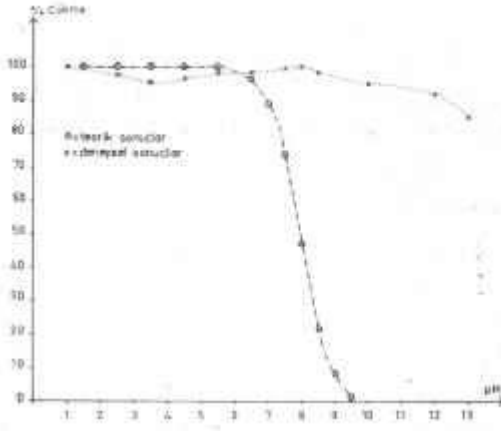
eşitliğine bakıldığında çökmeye pH ve pK_a nın etki ettiği, ortam pH

sı değiştirildiğinde $\frac{[B]}{[BH^+]}$ oranının da değişeceği, dolayısıyla ray-

nekat iyonu ile birleşecek BH⁺ miktarının da değişeceği görülmektedir. Bu noktadan hareketle ortam pH sı değiştirilerek alkaloitlerin fraksiyonlu olarak çöktürülerek birbirlerinden ayrılmaları mümkündür. (5,6)

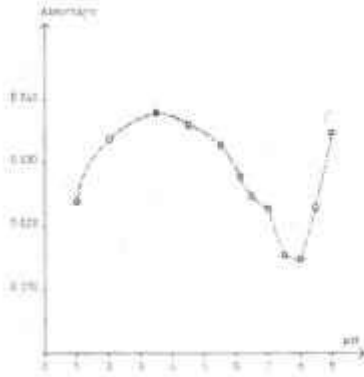
Yaptığımız çalışmalarda bu reaksiyon yürüyüşü formülünün kodein, dionin ve aminopirin ile amonyum raynekat arasındaki reaksiyonu bütünüyle açıklamadığı gözlenmiştir. Şöyleki:

4.1. (1) eşitliğine göre kodeinin pK_a = 7.95 değeri yerine konulduğunda, baz moleküllerinin pH = 10.00 dan sonra BH⁺ şekline dönüşmemesi pH = 8.00 de ise yaklaşık % 50 sinin BH⁺ şekline dönüşmesi ve çökmesi gerekir. Halbuki, çalışmalarımızda kodeinin pH = 10.00 dan yukarı olan ortamda da, kantitatif olmamakla beraber, çökelek meydana getirdiği, pH = 8.00 de ise kantitatif olarak çöktüğü gözlenmiştir.



Grafik 1. Kodein'in değişik pH lardaki çökelme yüzdeleri

4.2. Değişik pH lardaki tampon çözeltileri içinde kodein, amonyum raynekatla çöktürüldüğünde (1) eşitliğine göre, tampondan dolayı ortamın pH sının sabit olmasından yararlanılarak hesaplanan teorik sonuçların deneysel sonuçlara uymadığı gözlenmiştir. Bu sonuç ayrıca kodein raynekatın değişik tampon çözeltilerindeki çözünürlüğü (spektrofotometrik) sonuçları ile de doğrulanmıştır (Grafik 2).

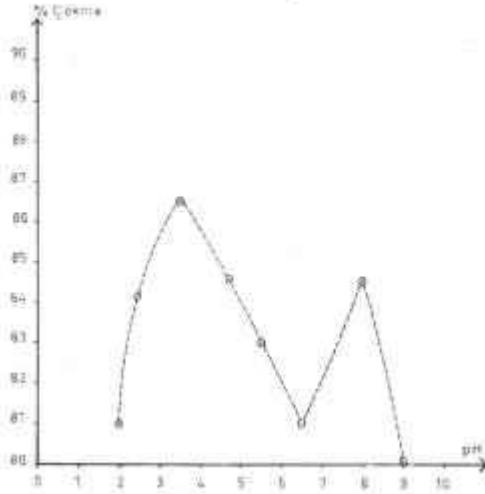


Grafik 2. Kodein raynekatın değişik pH lardaki çözünürlüğü

Çöktürme deneylerinde şöyle bir yol izlenmiştir; Tartılan baz kodein bir beherde tampon çözeltileri içinde çözülmüş ve bir buz banyosuna oturtulmuştur. Üzerine taze süzölmüş hazırlanmış % 1-5

amonyum raynekat çözeltisi ilâve edilerek magnetik karıştırıcı yardımıyla iyice karıştırılmıştır. Oluşan çökelek buzdolabında 2 saat olgunlaşmaya bırakılmış ve sonra 1G4 cam filtresinden süzölmüştür. Çökelek önce litresinde 10 ml % 1.5 amonyum raynekat bulunduran soğuk yıkama suyu sonra buzlu su ile filtrat renksiz olana dek yıkanmıştır. Etüvde kurutulan çökelek tartılarak sonuçlar gravimetrik olarak elde edilmiştir.

4.3. Dioninin, kodein ile benzer yapıya sahip olması nedeniyle amonyum raynekat ile aynen kodein de olduğu gibi reaksiyon vermesi beklenir. Fakat yapılan çalışmalarda, kodeinin en yüksek oranda çökelek verdiği şartlarda; yani 0.1 N HCl li ortamda ve buz banyosu içerisinde taze hazırlanmış reaktif ile çöktürüldüğünde dioninin en fazla % 86 oranında çöktüğü gözlenmiştir. Yine, kodeinde olduğu biçimde çalışıldığında, tamponlu ortamlarda dioninin, kodeine benzer şekilde fakat daha düşük yüzdelerde çöktüğü görölmüştür (Grafik 3).

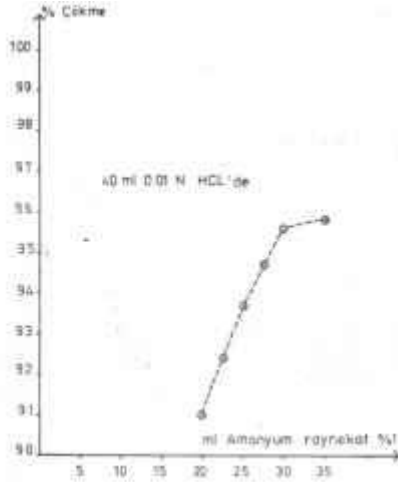


Grafik 3. Dionin'in değişik pH lardaki çökeltme yüzdeleri

Bu durumun dionin (etil morfin klor hidrat) yapısı içindeki azot atomunun (-NH+Cl) şeklinde bloke edilmiş olması dolayısıyla, klor iyonu ile raynekat iyonu arasındaki yer değiştirmenin yeterince ça-

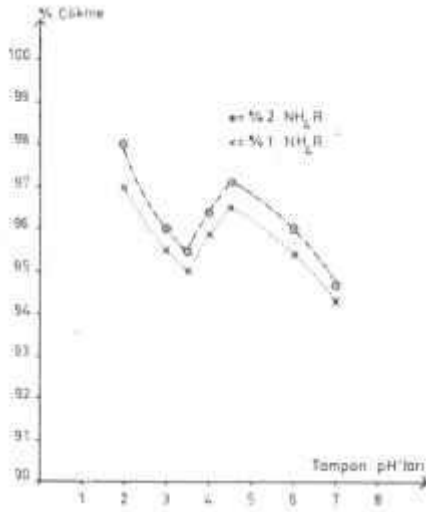
buk olamamasından ileri geldiği yargısına varılmıştır. Ayrıca bu sonuçlara bakarak (kodein + dionin) karışımından alkaloitlerin fraksiyonlu olarak çöktürülerek birbirlerinden ayıramıyacağı anlaşılmıştır.

4.4. Daha önce yapılan çalışmalarda aminopirinin amonyum raynekat ile olan reaksiyonundan iyi sonuçlar alınmadığı (11) ifade edilmektedir. Yaptığımız çalışmalarda aminopirinin mono raynekat halinde çöktürülerek miktar tayininin yapılabileceği ancak, bunun kullanılan amonyum raynekat miktarı (Grafik 4 ve 5), ortama konulan asit miktarı (Grafik 6), ortam sıcaklığı gibi şartlara bağlı bulunduğu gösterilmiştir. Optimum şartların ise:

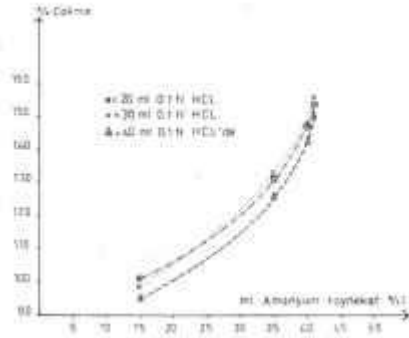


Grafik 4. Aminopirin'in raynekatı halinde çökmesinde ortama konulan amonyum Raynekat miktarının etkisi

Aminopirini, ortamdaki mol sayısının yaklaşık 2400 katı kadar mol sayıda 0.1 N HCl de çözmek; Reaksiyonu buz banyosu içerisinde yapmak; Aminopirin, asit çözeltisi içinde çözüldükten sonra çözelti buz banyosu içerisinde ve bir karıştırıcı yardımıyla karıştırılırken amonyum raynekat çözeltisinden damla damla ilâve etmek ve bu işleme çökeleğin üzerindeki çözeltinin rengi hafif pembe oluncaya kadar devam etmek olduğu saptanmıştır.



Grafik 5. Aminopirin'in raynekatı halinde çökmesinde, ortamın pH'ının etkisi



Grafik 6. Aminopirin'in raynekatı halinde çökmesinde ortama konulan asit miktarının etkisi

4.5. Yine çalışmalarımızda, buz banyosunda pH = 8.00 borat tamponu içerisinde amonyum raynekat ile aminopirin'in çökmediği gözlenmiştir. Aynı şartlarda kodeinin ise kantitatif olarak, çöktüğü 4.1. bölümünde gösterilmiştir. Bu noktadan hareketle, karışımdan kodeinin aminopirinden raynekatı halinde çöktürülerek ayrılması gerçekleştirilmiştir. Yalnız, bu ayırma işleminin gerçekleşmesi için kodein: aminopirin miktarı oranının en düşük 1:5 olması gerektiği

saptanmıştır. Bu oran 1:5 den daha düşük olduğunda kodein yanında bir miktar da aminopirinin çöktüğü gözlenmiştir. Bu nedenle, örnek olarak seçilen preparata uygulanma olasılığının olmadığı ortaya çıkmıştır. (Kodein 10 mg Aminopirin 350 mg, oran 1:35.)

5. Spektrofotometrik çalışmalar:

Daha önce yapılan çalışmalarda Papaverin ve Kotarnin raynekat hariç (8,10) diğer alkaloit raynekatların 350-700 nm arasında yapılarındaki raynekat iyonundan dolayı aynı spektrumu verdiği gözlenmiştir. Alkaloit raynekatların miktar tayinleri de raynekat iyonuna dayalı olarak, asetondeki çözeltilerinin 525 nm deki absorpsiyonundan yararlanılarak spektrofotometrik olarak yapılmaktadır. Fakat bu tayin işleminin alkaloit raynekat karışımlarına uygulanamayacağı açıktır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda alkaloit raynekatların 190-350 nm arasındaki spektrumları alınarak birbirleri ile karşılaştırılmış ve farklılık gösterdikleri dalga boyları araştırılmıştır. Sonuçta kodein ve aminopirin raynekatın 260 ve 293 nm lerde farklı absorpsiyon yaptıkları saptanmıştır (Grafik 7). Bu dalga boylarındaki absorpsiyon katsayıları:

	Aminopirin raynekat	Kodein raynekat
260 nm de	14500	8500
293 nm de	16200	11600

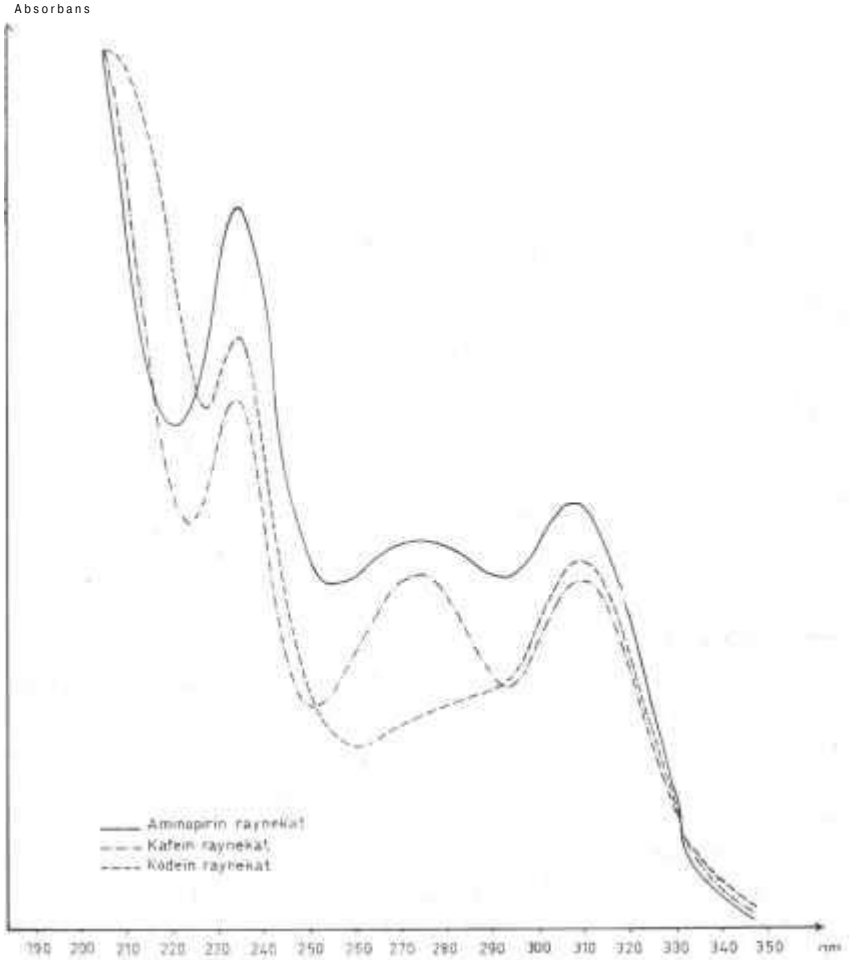
olarak hesaplanmıştır. Bu verilerden hareketle kodein ve aminopirin raynekat karışımından

$$260 \text{ nm} \quad A_1 = 14500 \cdot C_{\text{Aminop. Rayn.}} + 8500 \cdot C_{\text{Kod. Bayn.}}$$

$$293 \text{ nm} \quad A_2 = 16200 \cdot C_{\text{Aminop. Rayn.}} + 11600 \cdot C_{\text{Kod. Rayn.}}$$

(A_1 ve A_2 spektrofotometreden okunan absorpsiyon değerleridir.) 2 bilinmeyenli denklemi yardımıyla kodein ve aminopirin miktarının hesaplanabileceği gösterilmiştir.

5.1. Aminopirin raynekat benzaldehitte çözüldüğünde mavi renkli bir çözelti meydana getirmektedir, bu özellikten yararlanılarak alkaloit raynekat karışımlarında, aminopirinin miktar tayini yapılmaya çalışılmıştır. Fakat elde edilen bu mavi rengin dayanıklı olmadığı, kısa bir sürede önce menekşe, sonra da kırmızı renge dönüştüğü bu nedenle de maksimum absorpsiyon dalga boyunun 570 nm

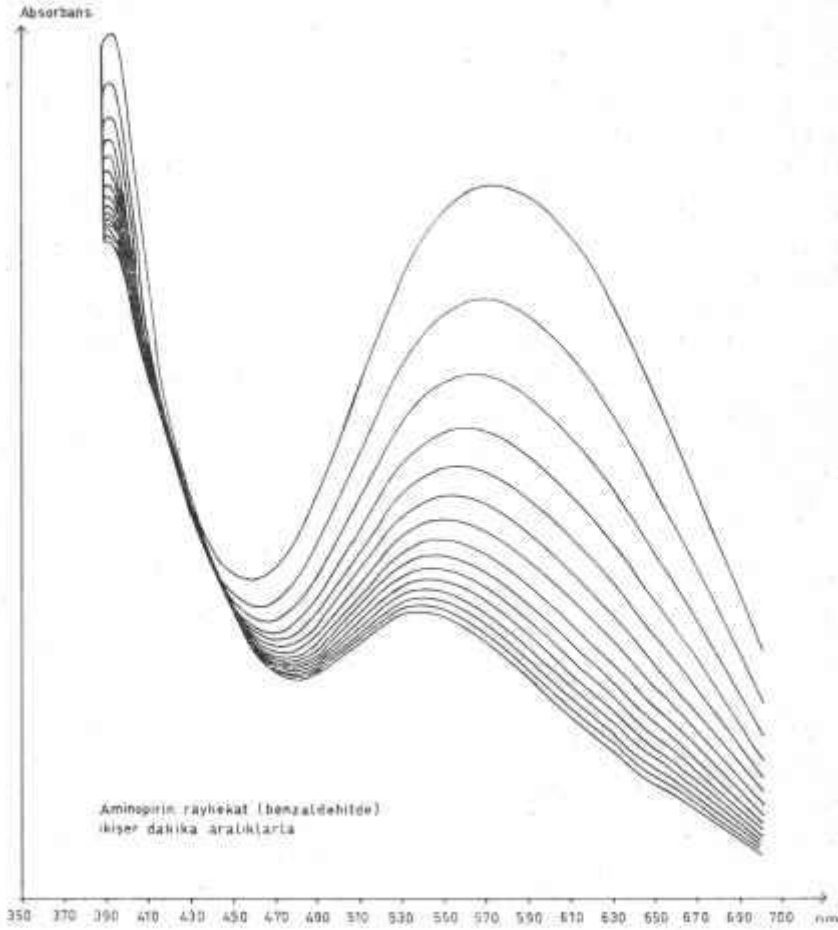


Grafik 7. Kafein, kodein ve aminopirin raynekatların UV sahadaki spektrumları (metanolde)

den 525 nm ye kaydığı gözlenmiştir (Grafik 8). Dolayısıyla bu şekilde bir miktar tayini gerçekleştirilememiştir.

6. Örnek olarak seçilen preparattaki alkaloit karışımına uygulama:

Yapılan tüm çalışmalar sonucunda elde edilen bulgulardan yararlanarak, amonyum raynekat yardımıyla içerisindeki alkaloitlerin



Grafik 8. Aminopirin raynekatın benzaldehit içinde renk dönüşümü,

miktar tayinlerinin yapılabilmesi için şu şekilde bir yöntemin kullanılması gerektiği anlaşılmıştır: Preparatın bileşiminde, 350 mg aminopirin, 40 mg kafein, 15 mg dionin, 10 mg da kodein bulunmaktadır. Bu karışımdan öncelikle dioninin ayrılması gerekir. Bu amaçla karışım 10 ml benzende çözüldükten sonra mavi bant süzgeç kağıdından süzülür, süzüntü bir beherde toplanır. Kalıntı 2 ml benzen ile yıkanarak tüm aminopirin, kafein ve kodeinin süzüntüye geçmesi sağlanır. Süzüntüde, kullanılan benzende çözülmüş miktar (0.5 mg)

kadar dionin de bulunmaktadır. Fakat bu miktar dionin amonyum raynekat ile reaksiyon vermediğinden diğer alkaloitlerin raynekatları meydana gelirken bir hataya sebep olmayacaktır. Daha sonra benzenli süzüntüdeki benzen uçurulur ve kalıntı 40 ml 0.1 N HCl de çözülür. Beher buz banyosu içerisine oturtulur ve manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılır. Karıştırma işlemi devam ederken taze hazırlanıp süzölmüş % 1.5 luk sulu amonyum raynekat çözeltisinden damla damla ilave edilir. Bu işlem çökelek üzerindeki süzöntünün rengi hafif pembe olana dek sürdürölür. Ve bundan sonra yarım saat daha aynı şekilde karıştırılır. Sonra çökelek 3-4 saat buzdolabında olgunlaşmaya bırakılır. Meydana gelen çökelek darası alınmış 1G4 filtresinden süzölür. Çökelek önce litresinde 10 ml % 1.5 amonyum raynekat bulunduran soğuk yıkama suyunun 10 ml si ile daha sonra buzlu su ile süzöntü renksiz olana kadar yıkanır. Böylece hem çökelek yıkanmış hem de Kafein raynekat, karışım çökeleğinden ayrılmış olur. Yıkama suları bir ayırma hunisinde toplanır, sonra çökelek etüvde sıcaklık yavaş yavaş yükseltmek şartıyla kurutulur. Bu çökelekten = 100 mg kadar tartılarak bir balonjojeye konulur ve hacim metanol ile 100 ml ye tamamlanır. Bu çözeltiden alınan 1 ml başka bir balonjojede metanol ile 100 ml ye tamamlanır. Elde edilen bu çözeltinin spektrofotometrede 260 ve 293 nm lerdeki absorbans değerleri okunarak (2) denklemi yardımıyla, kodein ve aminopirin miktarları hesaplanır.

Ayırma hunisinde toplanmış olan yıkama suları 8 x 10 ml kloroform ile ekstre edilir. Bu çözeltide kafein bulunmaktadır. Bu çözeltinin 278 nm deki absorbansı okunarak çizilen standart eğri yardımıyla kafein miktarı hesaplanır.

İlk işlemde benzenden arta kalan, kalıntıda dionin bulunmaktadır. Kalıntı süzgeç kağıdından % 1 lik H_2SO_4 ile alınarak bir balonjojeye konulur. Sonra 286 nm deki absorpsiyonu okunarak standart eğri yardımıyla miktarı hesaplanır. Bu tayin işleminde yalnızca benzende çözünmeyen dionin miktarı tayin edilir ve elde edilen sonuca benzende çözünen miktar (0.5 mg) ilâve edilir.

Bu şekilde bir çalışma ile elde edilen sonuçlar:

Aminopirin miktarı:

Konulan (mg)	Bulunan (mg)	%
350	351.0	100.28
350	350.6	100.17
350	351.2	100.34
350	350.9	100.25
350	351.0	100.28

Kafein miktarı:

40	39.9	99.75
40	39.8	99.50
40	39.9	99.75
40	39.9	99.75
40	40.2	100.50

Dionin miktarı:

15	14.7 + 0.5	101.33
15	14.3 + 0.5	98.66
15	14.4 + 0.5	99.33
15	14.3 + 0.5	98.66
15	14.4 + 0.5	99.33

Kodein miktarı:

10	9.9	99.00
10	10.0	100.00
10	9.8	98.00
10	10.1	101.00
10	9.9	99.00

7. Yöntemin tabletlere uygulanması:

Bu işlem için 20 tablet tek tek tartıldıktan sonra havanda, ışıktan korunarak iyice toz edilir. Çalışmalar tozdan alınan 500 mg lık numuneler üzerine uygulanır. Alınan numune 10 ml benzende iyice karıştırılarak çözüldükten sonra mavi bant süzgeç kağıdından süzü-

lür ve süzüntü bir beherde toplanır. Kalıntı 2-3 ml benzen ile yıkanarak, süzüntü beherdeki çözeltiye ilâve edilir. Daha sonra (6) bölümünde anlatıldığı şekilde çalışarak süzüntüde kodein, kafein ve aminopirin, kalıntıda ise dionin miktarları tayin edilir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonucunda, analjezik ilaçlarda fazla miktarda kullanılan aminopirin, kafein, kodein ve dionin'in tek tek veya karışımlarında amonyum raynekat reaktifi yardımıyla miktar tayinleri için bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem ile, ilaç kontrol laboratuvarlarında uygulanmakta olan yöntemlere kıyasla, uzun zaman almasına ve daha çok çözücü ve reaktife gereksinme duyulmasına karşılık daha duyarlı sonuçların elde edilebileceği saptanmıştır.

SUMMARY

Caffeine, codeine, dionin and aminopyrine is encountered either singly or in combinations in a large number of preparations. In control laboratories, the assay procedures of these drugs are rather long, tedious and usually not always reliable separations and determinations. In this work we have selected a preparation which contains caffeine, codeine, dionin and aminopyrine as an example and have aimed to develop a method which is more sensitive and quicker than the previous ones. As a result, we have found that dionin can be separated from a mixture of alkaloidal bases, by not dissolving in benzene. On the other hand, caffeine reineckate can be separated from alkaloidal reineckates by its solubility in water. It has been showed that codeine and aminopyrine can be assayed in a mixture of reineckates in methanol by their absorptivity differences at 260 and 293 nm. As a result, for the alkaloids in the preparation selected, we have developed a separation and assay method, which requires more operations and reagents, but on the other hand, which is more sensitive than the methods in use.

Analjezik İlaçlardaki Alkaloitlerin Miktar Tayinleri

LİTERATÜR

1. Poethke, W., *Pharm. Zentralhalle* **31**, 116 (1963)
2. Kum-Tatt, L., *J. Pharm, and Pharmacol.* **10**, 427 (1958)
3. Liegeois, R., *Travaux Originaux* (1958)
4. Lehman, R.A., *J. Lab. Clin. Med.* **28**, 787 (1943)
5. Basu, K., *J. Proc. Inst. Chemists* **34**, 142 (1962)
6. Kum-Tatt, L., *Anal. Chim. Acta* **24**, 397 (1964)
7. Kum-Tatt, L., *Nature* **182**, 655 (1958)
8. Levi, L., *Can. J. Chem.* **30**, 748 (1952)
9. Bagbanly, I.L., *İavest. Akad. Nauk. Azerbaidahan* **1**, 100 (1968)
10. Kum-Tatt, L., *J. Pharm, and Pharmacol* **12**, 666 (1960)
11. Csazsar, J., *Altalanos. Szeged.* **29**, (6) 241 (1969)

BİLİMSEL HABERLER

I. Tezler:

1. Ecz. Doğu NEBİOĞLU

"Pregnan türevi D-nor steroidlerin fotolitik sentezi ve yapı aydınlatması üzerine çalışmalar" Doktora Tezi (1978).

2. Ecz. İlker KANZIK

"Bradikininin'den Bradikinin salınmasına etkiyen maddelerle, Bradikinin'in deney hayvanlarındaki in vivo ve in vitro etkilerini antagonize eden maddeler" Doktora Tezi (1978).

II. Ders Kitapları:

1. "Toksikoloji II. baskı" Prof. Dr. Mustafa GÜLEY - Doç. Dr. Nevin VURAL, A.Ü. Ecz. Fak. yayınları No: 48, A.Ü. Basımevi, Ankara 1978.
2. "Farmasötik ve Medisinal Kimya I. baskı" (İlâcın fiziksel, kimyasal ve uzay yapısal özelliklerine bağlı olarak biyolojik sistem ile ilişkilerinin kimyası ele alınmıştır) Doç. Dr. Ningur NOYANALPAN, A.Ü. Ecz. Fak. yayınları No: 49, A.Ü. Basımevi, Ankara 1978.
3. "Biyokimya" (Karbhidratlar, Lipitler, Proteinler, Vitaminler, Enzimler, Hormonlar ele alınmıştır) Prof. Dr. Gazanfer BİNBÖL, A.Ü. Ecz. Fak. yayınları No: 50, A.Ü. Basımevi, Ankara 1978.
4. "Anatomi ve Fizyoloji - Eczacılık Fakültesi Öğrencileri için Kan ve Dolaşım I. baskı" Prof. Dr. Naci AYRAL, A.Ü. Ecz. Fak. yayınları No: 51, A.Ü. Basımevi, Ankara 1978.

III. Seminer, Konferans ve Kongreler:

Fakültemizde, Farmasötik Bilimler Ankara Derneği tarafından düzenlenen bir dizi konferans (10 Nisan, 24 Nisan, 6 Kasım, 20 Kasım, 4 Aralık, 18 Aralık 1978 tarihlerinde) verilmiştir.

Fakültemiz Farmakognozi ve Farmasötik Botanik Kürsüsünce davet edilen Prof. Dr. Robert ANTON (Strazburg Üniversitesi; 25-26 Eylül 1978 tarihlerinde 3 konferans vermiştir).

19-21 Ekim 1978 tarihlerinde İstanbul'da yapılan I. Ulusal İşçi sağlığı Kongresine,
Prof. Dr. Cemal OMURTAG

Doç. Dr. Nevin VURAL birer bildiri ile katılmışlardır.

24-26 Ekim 1978 tarihlerinde İstanbul'da yapılan XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresine,

Prof. Dr. Cemal OMURTAG

Dr. Pharm, Ahmet AKIN birer bildiri ile katılmışlardır.

Fakülte Profesörler Kurulunun 10.3.1970 tarih ve 358 sayılı Kararı ile Fakülte Mecmuasında yayınlanacak yazılar için tesbit edilen esaslar

1) Dergide, başka bir mecmuada aynı isimle ve aynı tarzda neşredilmemiş orijinal çalışmalar yayınlanır.

2) Yazılar Komisyona verildiği tarih sırasıyla yayınlanır.

3) Metin 15 daktilo sayfasını geçmemek üzere Türkçe veya yabancı dilde yazılabilir. Metin başlığı ve özeti Türkçe ve yabancı dilde yazılacaktır.

Yabancı dilde yazılmış başlık, metin ve özetlerin dil kurallarına uygun olmasının temini, yazara aittir.

4) Yazılar, kâğıdın bir yüzüne, daktilo ile ve normal aralıkla yazılmalı, italik yazılacak kelimelerin altı çizilmeli, klişesi yapılacak grafik, şema, formül gibi şekiller, çini mürekkep ile, aydinger kâğıdına çizilmeli; fotoğraflar parlak kâğıda ve kontrastlı olarak çekilmelidir. Şekillerin her biri ayrı kâğıtlarda olmalı ve kâğıdın üzerinde yazarın adı, kaçınıcı şekil olduğu, resim altı yazılması istenen ibare kaydedilmelidir.

5) Yazı plâni aşağıdaki şekilde olmalıdır: Konunun takdimi, bulgular, denel kısım, münakaşa, Türkçe özet, yabancı dilde özet, literatür.

Konunun takdimi 2 daktilo sahifesini geçmemeli; materyal, metot ve yapılan ameliyeler "denel kısım" da yer almalı, "münakaşa" kısmı, gerekli ise konmalıdır.

Literatür, metinde parentez içindeki numaralarla belirtilmesi ve metin sonunda bu numaralara uygun olarak sıralanmalıdır. Sırasıyla yazarın soyadı, adının ilk harfi, mecmuanın milletlerarası kullanılan kısaltılmış ismi, cilt numarası (italik), sayfa ve parentez içinde tarih yazılmalıdır.

6) Tashihler yazar tarafından yapılacaktır.

7) Yazara 50 ayrı baskı verilir.