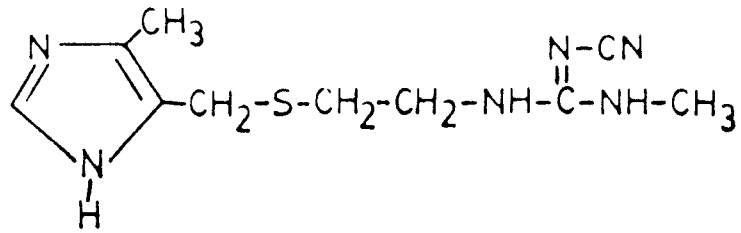


Simetidin'in Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ile Yeni Bir Miktar Tayini Yöntemi

A New Quantitative Determination of Cimetidine By Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Tuncel ÖZDEN* Seçkin ÖZDEN* İsmail YALÇIN* Ningur NOYANALPAN*

Daha önceki çalışmalarımızda Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yöntemi ile ilaç miktar tayinlerine çeşitli örnekler verilmişti (1-3). Bu çalışmada da, simetidin'in Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ile miktar tayini için yeni bir yöntem ve yöntemin piyasada satılan tablet formlarına uygulanışı verilmektedir.



Simetidin

N-Siyao-N'-metil-N''- [2- [[5-metil-1H-imidazol-4-il metil] tiyo] etil guanidin]

Güçlü bir histamin H₂-reseptör antagonisti olan simetidin peptik ülser ve buna bağlı gastrointestinal bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (4-8).

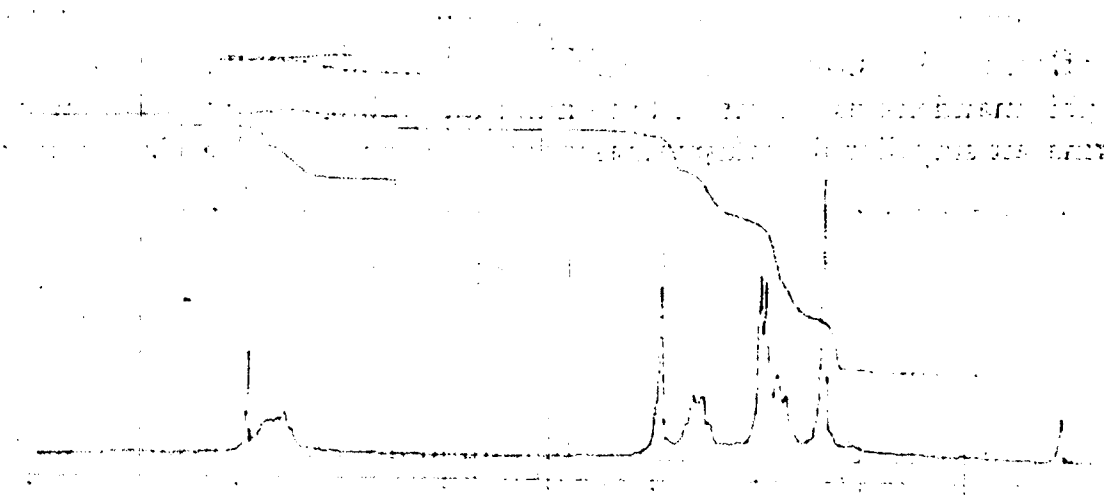
Simetidin etken maddesi taşıyan ve tablet formundaki müstahzarlar Türkiye'de Tagamet, Kıbrıs Türk Federe Devleti'nde ise Sigamet adı altında piyasada bulunmaktadır. Çalışmalar sonucu ortaya

Redaksiyona Verildiği Tarih: 14 Şubat 1983

* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

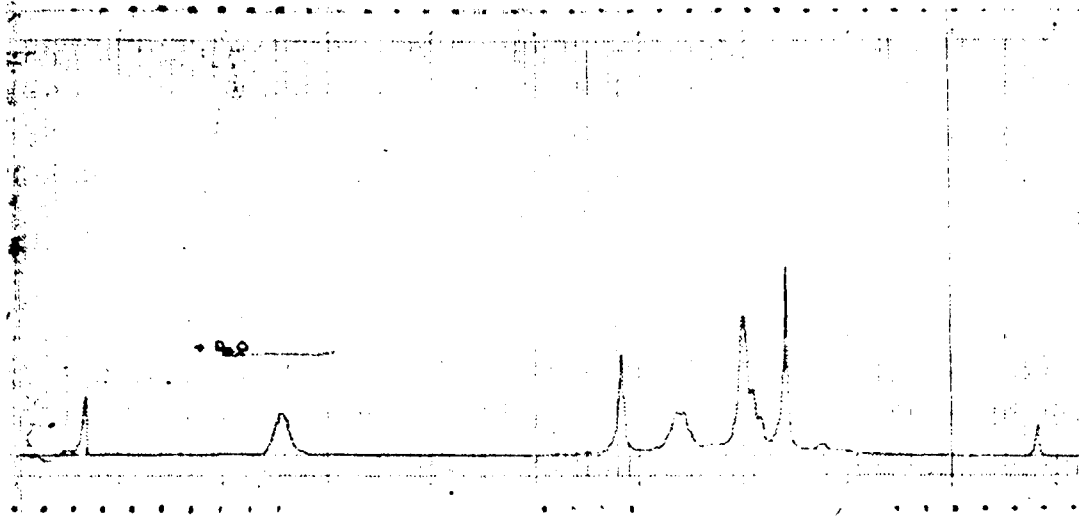
konulan Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ile miktar tayini yöntemi hem laboratuvarımızda hazırlanan ve sadece simetidin ihtiva eden tablet, hem de piyasadan temin edilen ve yukarıda adı geçen müstahzarlara uygulanmıştır. Böylece, piyasada bulunan tablet formlarının taşıdığı yardımcı maddelerin miktar tayinini etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. Gerek alınan spektrumlar, gerekse miktar tayini sonuçları bu bileşiklerin miktar tayinini etkilemediğini göstermiştir.

Simetidin'in dimetilsulfoksit- d_6 içinde çekilen NMR spektrumunda (Spektrum: 1), 2.23 δ ppm de imidazol halkasına bağlı metil protonları (3H, s), 2.43-3.00 δ ppm de yan zincirdeki azot atomuna bağlı metil ve $-S-CH_2-CH_2-N$ zincirinin kükürt atomuna bağlı metilen protonları (5H,m), 3.30-3.70 δ ppm de azot atomuna bağlı metilen protonları (2H,m), 3.82 δ ppm de imidazol halkasına bağlı metilen protonları (2H, s), 7.77 δ ppm de imidazol halkasının protonu (1H,s), 7.50 ve 12.40 ppm de azot atomlarına bağlı protonlar (2H+1H,s) görülmektedir.



Spektr. 1. Simetidin'in 90 MHz NMR Spektrumu.

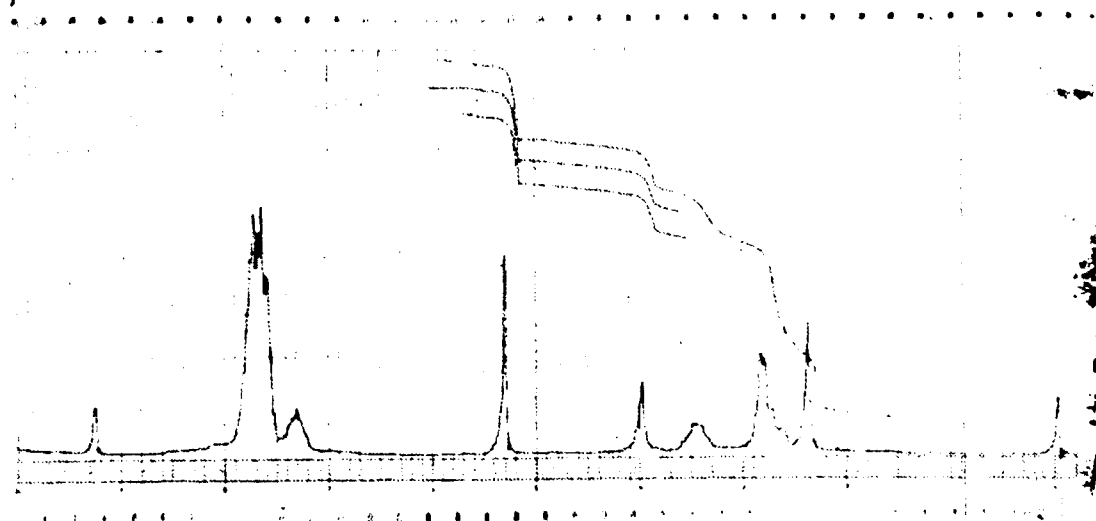
Ortama birkaç damla trifloroasetik asit katıldığında ise bu bileşiğin paramanyetik etkisi nedeniyle sinyaller değişik oranlarda olmak üzere daha düşük alana yani yüksek δ ppm değerlerine kaymaktadır (Spektrum: 2).



Spektr. 2. Simetidin'in DMSO-d₆ + trifloroasetik asit içindeki 90 MHz NMR spektrumu.

Miktar tayini yönteminde standart bileşik olarak mandelik asit kullanılmıştır. Bu bileşiğin spektrumu daha önce yapılan çalışmada verilmiştir(3).

Simetidin ve mandelik asit karışımının dimetilsulfoksit-d₆ ve trifloroasetik asit-d içinde çekilen spektrumda, görüldüğü gibi, mandelik asitin metin protonunun sinyali simetidin'in protonlarına ait sinyaller ile çakışmamaktadır (Spektrum: 3). Yapılan miktar



Spektr. 3. Simetidin ve mandelik asit karışımının DMSO-d₆ ve TFA-d içindeki 90 MHz NMR Spektrumu.

tayininde mandelik asitin metin protonuna ait sinyal ile simetidin'in imidazol halkasına bağlı metilen sinyali kullanılmıştır. Ayrıca, simetidin'in 2.40 δ ppm civarında görülen metil protonlarına ait sinyal çözücünün sinyali ile karışmadığından kullanılabilir.

YÖNTEM

20 adet simetidin tableti tam olarak tartılır ve bir havanda ince toz haline getirilir. Tozdan 60 mg civarında simetidin'e tekabül eden miktar tam olarak tartılır ve bir santrifüj tüpü içine konur. Üzerine 100 mg civarında tam tartılmış mandelik asit ilave edilir. Karışıma, 1 ml dimetilsulfoksit- d_6 ve 3-4 damla trifloroasetik asit- d konur, iyice karıştırılır ve santrifüje edilir. Santrifüj tüpünün üst kısmındaki berrak çözeltiden ucuna pamuk takılmış bir pastör pipeti yardımıyla 0.4 ml civarında alınır ve NMR tüpüne konur. Karışımın NMR spektrumu çekilir ve miktar tayininde kullanılacak sinyallerin integrali birçok kez alınır ve bu integrallerin cm cinsinden ortalama yükseklikleri bulunur.

HESAPLAR

Deney sonunda miktar tayininin yapılabilmesi için gerekli hesaplar daha önceki çalışmalarımızda verilmişti (1-3). Hesaplar literatürde verilen çalışmalarda gibi yapılmaktadır.

Miktar tayini ayrıca susuz ortamda titrasyon yöntemi ile de yapılmıştır (9). Bu yöntemde toz edilen 20 tabletten 400 mg simetidin'e tekabül eden miktar tam olarak tartılmış, 100 ml buzlu asetik asit içinde çözüldükten sonra 2 damla kristal viyole çözeltisi varlığında 0.1 N perklorik asit çözeltisi ile titre edilmiştir. Ayrıca kör deney de yapılmıştır.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yöntemi ve susuz ortamda titrasyonla yapılan miktar tayinlerinde yapılan 5 deneyle bulunan ortalama sonuçlar % hataları ile birlikte Tablo: 1 de gösterilmektedir.

Tablo: 1 den anlaşılacağı üzere Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yöntemi susuz ortamda titrasyon yöntemine nazaran daha hassastır ve sonuç daha kolay ve çabuk elde edilebilmektedir.

Tablo 1: Simetidin'in NMR ve Susuz Ortamda Titrasyon Yöntemleriyle Yapılan Miktar Tayini Sonuçları.

İlaç Adı	Taşıdığı Teorik Simetidin Miktarı (mg)	NMR Yöntemi		Susuz Ortamda Titrasyon Yöntemi	
		Bulunan (mg)	% Hata	Bulunan (mg)	% Hata
Lab.da hazırlanan ve saf simetidin ihtiva eden tablet	200	199.6	% 0.2	193.0	3.5
Tagamet (Fako)	200	199.6	% 0.2	194.2	2.9
Sigamet (ICP)	200	199.0	% 0.5	191.0	4.5

Susuz ortamda titrasyon yönteminde gerek perklorik asit çözeltisinin ayarlanmasında, gerek bileşiğin çözeltisinin titrasyonunda yapılacak hatalar sonuçta önemli değişiklikler meydana getirmektedir. Nükleer Manyetik Rezonans yönteminde ise kişisel hatalar sonuçta önemli bir değişikliğe sebep olmamaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada, kompetitif bir histamin H₂-reseptörü antagonisti olan simetidin'in tablet formlarındaki miktarının tayini için Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yardımıyla yeni bir yöntem ortaya konulmuş ve yöntem piyasada bulunan preparatlara uygulanmıştır. Çalışmada ayrıca, ortaya konulan yöntem, susuz ortamda titrasyonla miktar tayini yöntemi ile sonuçları bakımından karşılaştırılmıştır.

SUMMARY

In this research, a new NMR spectroscopic determination of cimetidine, a specific competitive histamine H₂-receptor antagonist, has been realized and the method is applied to the commercial preparations. The results of the method has also been compared with those obtained from the titration in none-aqueous media.

LİTERATÜR

- 1- Noyanalpan, N., Özden, T.: *J. Fac. Pharm. Ankara* **7**, 96 (1977).
- 2- Noyanalpan, N., Özden, T.: *J. Fac. Pharm. Ankara*, **7**, 189 (1977).
- 3- Özden, S., Özden, T., Yalçın, İ., Noyanalpan, N.: *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **8**, 142-149 1983

- 4- **Brimblecombe, V., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Parsons, M.E.:** *J. Int. Med. Res.*, **3**, 86 (1975).
- 5- **Haggie, S.J., Fermont, D.J., Wyllie, J.H.:** *Lancet*, **1**, 983 (1976).
- 6- **Pounder, R.E., Hunt, R.H., Stekelman, M., Milton-Thompson, G.J., Misiewicz, J.J.:** *Lancet*, **1**, 983 (1976).
- 7- **Bodemar, G., Walan, A.:** *Lancet*, **2**, 161 (1976).
- 8- **Blackwood, W.S., Mandgal, D.P., Pickard, R.G., Lawrenc, D., Northfield, T.C.:** *Lancet*, **2**, 174 (1976).
- 9- **Kajfez, F., Lisini, A., Toso, R., Belin, B., Sunjic, V., Christofis, O.:** *Acta Pharm. Jugoslav.*, **27**, 199 (1977).