

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tdk		Laitos — Institution Farmasian laitos	
Tekijä — Författare Jussi-Pekka Rauha			
Työn nimi — Arbetets titel Bromiheksiinin ja dekstrometorfaanin pitoisuusmääritykset yskänlääkemikstuuroista yhdisteiden erotukseen perustuvien instrumentaalianalyttisin menetelmin			
Oppiaine — Läroämne Farmaseuttinen kemia			
Työn laji — Arbetets art Kokeellinen pro gradu		Aika — Datum Helmikuu 1996	Sivumäärä — Sidoantal 39
Tiivistelmä — Referat <p>Maassamme käytetyin limaa irrottava yskänlääkeaine, bromiheksiini, sekä yskänärsytystä hillitsevä dekstrometorfaani formuloidaan tavallisimmin nestemäisiksi lääkevalmisteiksi. Tällöin ne esiintyvät emäsmuotoa paremmin veteen liukenevina vetyhalogenideina. Yskänlääkemikstuuroiden sisältämien monien yhdisteiden tähden bromiheksiinihydrokloridin (BH) ja dekstrometorfaanihydrobromidin (DX) pitoisuuden määrittäminen mitta-analyttisesti käsittää monia epävarmuustekijöitä. Tämän vuoksi nykyisin käytetään näiden erotukseen perustuvia instrumentaalianalyttisiä menetelmiä, erityisesti kromatografiaa, mutta myös suurin harppauksin kehittyvää kapillarielektroforeesia, vaikka tästä saadut kokemukset BH:n ja DX:n määrittämisessä ovat toistaiseksi vähäiset.</p> <p>Useimmiten BH ja DX kvantitoidaan nestemäisistä valmisteista korkean erotuskyvyn nestekromatografiaa (HPLC) käyttäen. Näytteet HPLC-ajoja varten valmistetaan laimentamalla pieni määrä mikstuuraa määrättilavuuteen ja suodattamalla laimennos kalvosuodattimella. Kromatografisessa ajossa käytetään käänteisfaasikolonnia ja ioniparireagenssin mukana olosta riippuen polaarisuudeltaan vaihtelevia ajoliuoksia. Normaalisti kumpikin analytti detektoidaan UV-spektrofotometrisesti. Näytteiden pitoisuudet lasketaan puhtasainenäytteiden tulosten pohjalta saadun kalibraatiosuoran perusteella.</p> <p>Kaasukromatografisia (GC) pitoisuusmäärittämiä varten näytteiden valmistuksen tulee käsittää BH:n ja DX:n vapauttaminen suolamuodostaan molekyylimuotoon, jolloin ne ovat höyrystettävissä. GC-laitteissa käytetään bromiheksiinin ja dekstrometorfaanin erotuksiin poolittomia tai semipolaarisia kolonneja sekä uunin lämpötilagradienttia. Detektointi tapahtuu liekki-ionisaatiotekijällä. Monista vaihtelutekijöistä huolimatta GC-analyysien tulokset ovat verraten tarkkoja ja toistettavia.</p> <p>Tutkielman kokeellisessa osassa kehitettiin HPLC-menetelmä BH:n ja DX:n pitoisuuden määrittämiseksi yskänlääkemikstuuroista. Valmisteen koostumukset olivat yksityisapteekeissa suunniteltuja.</p> <p>BH:a sisältäneestä mikstuurasta kvantitoitiin myös säilytysaineina mukana olleet metyyli- ja propyyli-<i>p</i>-hydroksibentsoaatti (parabeenit). Määrittämiseen käytettiin C18-käänteisfaasikolonnia sekä ajoliuoksena asetonitrili-vesi -seosta suhteessa 43:57 ja virtausnopeudella 1,0 ml/min. Vesifaasi sisälsi 15 mM trietyyliamiinia ja sen pH oli säädetty ortofosforihapolla 3,9:ksi. HPLC-ajoa varten yskänlääkenäytteen laimennettiin 1/20 pitoisuuteen ajoliuoksella ja suodatettiin kalvosuodattimella. Yhdisteet detektoitiin UV-absorptiospektrofotometrisesti aallonpituudella 245 nm. Tulokset laskettiin puhtasainenäytteillä määritetyn kalibraatiosuoran perusteella. Parabeenien väliseksi resoluutioksi tuli 1,4 sekä propyyli-<i>p</i>-hydroksibentsoaatin ja BH:n väliseksi 2,2. Viimeisenä kolonnista eluoinut BH tuli detektorille alle viiden minuutin kuluttua näytteenäytöstä. Apteekista lähetetyn yskänlääkenäytteen BH-pitoisuudeksi saatiin 103,5 % sekä parabeenien pitoisuuksiksi 107,7 ja 104,0 %.</p> <p>DX:n määrittämiseen sopivimmaksi osoittautui fenyylikäanteisfaasikolonnin käyttö. Mikstuura näytteet laimennettiin kromatografointia varten 0,1 N HCl:lla (aq) ja suodatettiin. Ajoliuokseksi valittiin metanoli-vesi -seos sekoitussuhteella 53:47. Ennen liuottimien yhdistämistä vesifaasiin lisättiin 3 %:n osuus ammoniumformaattipuskuria ja säädettiin pH 3,9:ksi muurahaishapolla. UV-spektrometrisen detektoinnin aallonpituudeksi valittiin 278 nm. 1,0 ml/min eluointinopeudella DX tuli detektorille noin kuudessa minuutissa. Yskänlääkemikstuurasta otettujen näytteiden DX-pitoisuuksiksi osoittautui 96 % ilmoitetusta.</p>			
Avainsanat — Nyckelord Bromiheksiini-HCl, dekstrometorfaani-HBr, yskänlääkemikstuurat, HPLC, GC, CE			
Säilytyspaikka — Förvaringställe Farmasian laitos, farmaseuttisen kemian osasto			
Muita tietoja — Övriga uppgifter			