

# Gehaltsbestimmung von Oxybutyninhydrochlorid mittels differentieller Pulspolarographie

A. Michelitsch\*, W. Likussar und M. Schubert-Zsilavec

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, A-8010 Graz, Austria

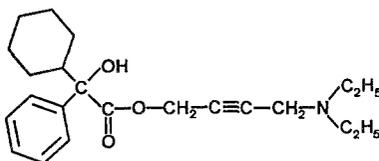
## Determination of Oxybutynine Hydrochloride by Differential Pulse Polarography

**Summary.** A differential pulse polarographic (DPP) method was developed for the determination of oxybutynine hydrochloride in Ditropan® tablets without interference from excipients. Oxybutynine reacts at the dropping mercury electrode resulting in two irreversible peaks. Linearity between the oxybutynine concentration and the peak height was observed in the  $2 \times 10^{-4}$ – $2.5 \times 10^{-6}$  M concentration range. The detection limit is 0.6 µg/ml. The analysis of a series of 10 Ditropan® 5 mg tablets showed a standard deviation of  $\pm 0.076$  mg and a  $S_{rel}$  of  $\pm 1.53\%$ , respectively.

**Keywords.** Oxybutynine; Polarography; DPP.

## Einleitung

Oxybutynin (2-Cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylethansäure-4-diethylaminobut-2-inylester) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Benzilsäureester und besitzt anticholinerge, spasmolytische und lokalanästhetische Eigenschaften [1, 2].



In Ditropan-Tabletten® wird Oxybutynin zur symptomatischen Therapie bei einer Hyperaktivität des Detrusormuskels eingesetzt. Die Verabreichung führt zu einer Abnahme des Tonus der Harnblasenmuskulatur; dies wiederum ist mit einer Steigerung der Harnblasenkapazität und mit einer Verzögerung des Harndranges verbunden [3, 4]. Bislang erfolgte die quantitative Bestimmung von Oxybutynin in galenischen Zubereitungen mit Hilfe von Hochleistungsflüssigchromatographie [5].

In der vorliegenden Arbeit wird eine Methode zur Bestimmung von Oxybutyninhydrochlorid in Tabletten (Ditropan® 5 mg) mittels differentieller Pulspolarographie (DPP) vorgestellt. Dieses DPP-Verfahren hat den Vorteil, daß weder eine Abtrennung der Tablettenhilfsstoffe noch eine Extraktion des Wirkstoffes erforder-

lich ist. Die Bestimmungsmethode ist rasch, genau und empfindlich, Eigenschaften, die besonders in der routinemäßigen Qualitätskontrolle von Bedeutung sind.

## Ergebnisse und Diskussion

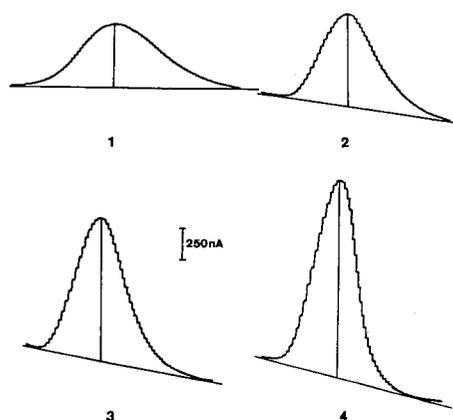
### *Polarographisches Verhalten von Oxybutynin*

Untersuchungen, die sowohl mittels Cyclovoltammetrie (CV) als auch mit Hilfe der differentiellen Puls polarographie (DPP) durchgeführt wurden, zeigten in Abhängigkeit vom *pH* Wert der Leitelektrolyte zwei polarographische Peaks. Während der erste Peak im sauren Milieu (*pH* 2–6) in einem Potentialbereich von  $-0.012$  bis  $-0.130$  V auftrat, erschien der zweite erst ab *pH*-Werten von 7–12 ( $E_p$ :  $-1.30$  bis  $-1.72$  V). Aus den CV-Studien ging weiters hervor, daß die dabei ablaufenden Elektrodenreaktionen irreversibel sind. Die Reaktionsvorgänge, die dem elektrochemischen Verhalten von Oxybutynin zugrunde liegen, sind Gegenstand laufender Untersuchungen [6]. Bei der Analyse der Peakströme (DPP) ließ sich jedenfalls nur für das erste elektrochemische Meßsignal im *pH* Bereich von 2.3–5.0 eine direkte Proportionalität zur Depolarisatorkonzentration feststellen. Deshalb konnte auch nur dieser Peak für eine quantitative Bestimmung von Oxybutynin herangezogen werden [7].

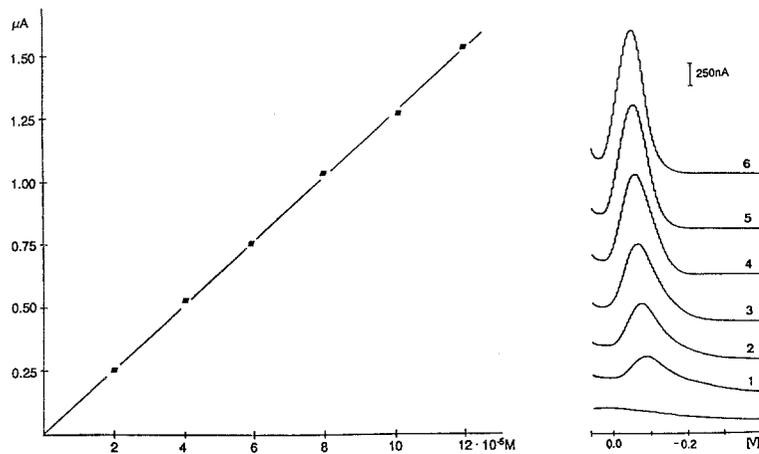
Bei *pH* 3.4 zeigte der analytisch interessante Peak bei derselben Oxybutyninkonzentration ein Höhenmaximum. Die Peakhöhe und somit die Empfindlichkeit der Gehaltsbestimmung wird jedoch auch durch die Art der Leitelektrolyte beeinflusst, das Elektrodenpotential ändert sich dabei hingegen kaum (siehe Abb. 1). *Britton-Robinson* Puffer (*pH* 3.4) erwies sich als optimale Grundlösung zur Bestimmung von Oxybutynin, zumal eine in diesem Leitelektrolytsystem durchgeführte Stabilitätsprüfung ergab, daß innerhalb von 24 Stunden keine Abnahme der Peakhöhe beobachtet werden konnte.

Unter den optimierten Bedingungen (siehe auch *Eichkurve* bzw. *Arbeitsvorschrift*) besteht eine strenge Linearität zwischen Peakhöhe und Oxybutyninkonzentration innerhalb eines Bereiches von  $1$ – $80$   $\mu\text{g/ml}$  ( $2.5 \times 10^{-6}$ – $2 \times 10^{-4}$  M) (Abb. 2). Die Bestimmungsgrenze liegt bei  $0.6$   $\mu\text{g/ml}$ .

Um die Genauigkeit der Gehaltsbestimmung von Oxybutynin zu ermitteln, wurden die Daten der Eichkurve einer linearen Regressionsanalyse unterzogen [8].



**Abb. 1.** Peakhöhen (DPP) einer  $10^{-4}$  M Oxybutyninlösung in Abhängigkeit von der Art des Leitelektrolyten (*pH* 3.4,  $E_p$  von  $-0.06$  bis  $-0.11$ ); 1: Natriumacetat-Essigsäure-Puffer; 2: Ammonium-Citrat-Puffer; 3: MacIlvaine-Puffer, 4: *Britton-Robinson*-Puffer



**Abb. 2.** Abhängigkeit der Peakhöhe (DPP) von der Oxybutyninkonzentration (in BR-Puffer,  $pH$  3.4,  $E_p -0.07 \pm 0.01$  V); 1: 2.0; 2: 4.0; 3: 6.0; 4: 8.0; 5: 10; 6:  $12 \times 10^{-5}$  M; die Polarogramme sind versetzt dargestellt, die Auswertung erfolgte mittels Tangentenmethode

Im Konzentrationsbereich von 5–50  $\mu\text{g/ml}$  ergab sich ein Ordinatenabschnitt von nahezu 0, ein Korrelationskoeffizient von 0.9999 und eine Standardabweichung  $S_K$  von  $\pm 0.178$   $\mu\text{g/ml}$ . Der  $S_K$ -Wert ergibt eine relative Standardabweichung  $S_{rel}$  von  $\pm 0.89\%$  in bezug auf eine Oxybutyninkonzentration von 20  $\mu\text{g/ml}$ , die einer 5 mg Tablette entspricht.

#### Gehalt von Oxybutyninhydrochlorid in Ditropan®-Tabletten

Um die Gewichtskonstanz zu eliminieren, wurden 20 Ditropan® Tabletten aus verschiedenen Packungen gewogen und fein pulverisiert. Das Tabletten-Durch-

**Tabelle 1.** Gehaltsbestimmung von Oxybutyninhydrochlorid in 5 mg Ditropan®-Tabletten

Nr.	Tablettengewicht (mg)	Oxybutynin (mg)
1	179.1	5.06
2	178.0	4.94
3	178.9	4.97
4	178.8	5.07
5	178.5	4.95
6	179.0	4.87
7	179.2	4.93
8	180.1	5.11
9	179.1	4.94
10	180.6	4.93
	$\bar{X} = 179.1$	$\bar{X} = 4.98$
	$S = \pm 0.74$	$S = \pm 0.076$
	$S_{rel} = \pm 0.41\%$	$S_{rel} = \pm 1.53\%$

schnittsgewicht lag bei 179.1 mg. Nun wurden 10 Portionen zu je 179.1 mg gemäß angegebener Arbeitsvorschrift analysiert. Die Gehaltsbestimmung ergab einen Mittelwert von  $4.99 \pm 0.052$  mg Oxybutyninhydrochlorid; dies entspricht einer relativen Standardabweichung von  $\pm 1.04\%$ .

Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung von Oxybutyninhydrochlorid in diversen Ditropan® 5 mg Tabletten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die vorgeschlagene Methode zur Gehaltsbestimmung von Oxybutyninhydrochlorid ist genau, empfindlich, zuverlässig und auch in Anwesenheit der Tablettenmatrix gut reproduzierbar. Eine Bestimmung dauert ungefähr 20 min.

## Experimentelles

### Geräte

Ein polarographischer Analysator Modell 264A (EG&G, PARC, New Jersey/USA), ausgestattet mit einem Tropfstand Modell 303A SMDE (EG&G, PARC) in Verbindung mit einem Dreielektroden-system (Hg-Elektrode, Ag/AgCl Bezugslektrode und Pt-Hilfslektrode), wurde eingesetzt. Zur Erstellung der Eichkurve sowie für die Tablettenanalyse verwendete Parameter: Modus, DPP; Tropfengröße, M; Tropfzeit, 1 s; Potentialbereich, +0.05 bis -0.40 V; Spannungsvorschub, 5 mV/s; Empfindlichkeit, 2  $\mu$ A; Pulsamplitude, 50 mV.

Die cyclovoltammetrischen Untersuchungen an der hängenden Quecksilber-Tropfelektrode wurden mit derselben Geräteeinheit durchgeführt. Neben der Verwendung eines traditionellen X-Y Schreibers wurden die erhaltenen Daten unter Einsatz der Computersoftware von der Fa. ACE (Heidelberg, BRD) ausgewertet. Ein Metrohm pH Meter Modell 632 mit kombinierter Glaselektrode kam zum Einsatz. Alle Glasgeräte wurden zur Reinigung einer 24-stündigen Behandlung mit konz. Salpetersäure unterzogen, sorgfältig mit doppeldestilliertem Wasser gespült und bei 40 °C getrocknet.

### Reagenzien

Sowohl Oxybutyninhydrochlorid (Reinsubstanz) als auch Ditropan® 5 mg Tabletten wurden freundlicherweise von der Fa. Pharmacia AB (Uppsala, Schweden) zur Verfügung gestellt. Die Reagenzien waren von Suprapur®- (E. Merck, Darmstadt, BRD) und das Wasser von Nanopur-Qualität, letzteres aufbewahrt in Nalgene® Behältern.

*Britton-Robinson-Pufferlösung:* je 100 ml 0.04 M Phosphorsäure, 0.04 M Borsäure und 0.04 M Essigsäure werden gemischt und mit 0.2 M Natronlauge auf pH 3.4 eingestellt (pH-Meter). Diese BR-Pufferlösung ist wöchentlich frisch zu bereiten.

Oxybutynin Standard I: 125.0 mg Oxybutyninhydrochlorid (Reinsubstanz) werden in einen 50 ml Meßkolben eingebracht, in BR-Puffer gelöst und aufgefüllt. Diese Lösung enthält 2.5 mg/ml und zeigt während einer Woche keine Gehaltsabnahme.

Oxybutynin Standard II: Standard I wird mit BR-Puffer 1:10 (v/v) verdünnt; die Lösung ist täglich frisch herzustellen (250  $\mu$ g/ml).

Stickstoff: 99.9995% rein.

### Eichkurve

Eine Serie von 1–10 ml von Oxybutynin Standard II wird in einen 50 ml Meßkolben pipettiert und mit BR-Pufferlösung bis zur Marke aufgefüllt. 10 ml der Lösung überführt man in eine polarographische Zelle und spült zur Deoxygenierung 8 min mit Stickstoff. Hernach wird unter den oben angegebenen Geräteparametern polarographiert. Die Peakhöhen werden unter Anwendung der Tangentenmethode ausgewertet (Konzentrationsbereich 50–500  $\mu$ g/10 ml).

*Arbeitsvorschrift zur Tablettenanalyse*

In einem 50 ml Meßkolben wird eine 5 mg-Tablette mit 30 ml *BR*-Pufferlösung versetzt und mit Hilfe eines Magnetrührers 10 min gerührt. Nach Entfernen und Abspülen des Rührstäbchens wird mit *BR*-Pufferlösung bis zur Marke aufgefüllt. Dann wird mit *BR*-Pufferlösung 1:5 (v/v) verdünnt. 10 ml der verdünnten Lösung werden wie unter *Eichkurve* angegeben polarographiert und anhand letzterer der Gehalt an Oxybutynin ermittelt.

**Literatur**

- [1] Diokno A., Lapedes J. (1972) *J. Urol.* **108**: 307
- [2] Dridase<sup>®</sup>, Wissenschaftliche Basisinformation (1988) Pharmacia Arzneimittel GmbH
- [3] Fredericks C. M., Anderson G. F., Kreulen D. L. (1975) *Investigative Urol.* **12**: 317
- [4] Lish P. M., Labudde J. A., Peters E. L., Robbins S. I. (1965) *Arch. Int. Pharmacodyn.* **156**: 467
- [5] De Schutter J. A., De Moerloose P. (1988) *J. Chromatogr.* **450**: 337
- [6] Zellnig K. (1993) Diplomarbeit, Universität Graz
- [7] Likussar W., Michelitsch A., Stiger K., Schubert-Zsilavec M. (1992) *Sci. Pharm.* **60**: 208
- [8] Gottschalk G. (1962) *Statistik in der quantitativen Analyse*. Enke, Stuttgart

*Received September 16, 1993. Accepted October 27, 1993*