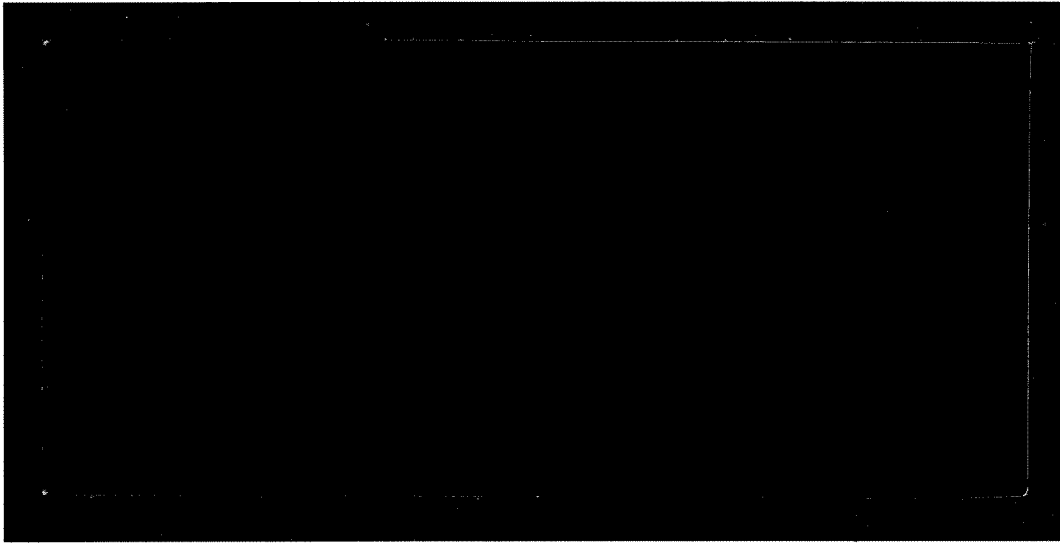


2005-228



**TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU**

THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Temel Bilimler Araştırma Grubu

Basic Sciences Research Grant Committee

**BAZI İLAÇ AKTİF MADDELERİN FARMASÖTİK
PREPARATLARDA VE İNSAN SERUMU GİBİ
BİYOLOJİK SIVILARDA ELEKTROANALİTİK
METOTLAR (VOLTAMETRİK VE POLAROGRAFİK
TEKNİKLER) İLE TAYİNİ**

70152

PROJE NO : TBAG-2173 (102T062)

**PROF. DR. SİBEL ÖZKAN
DOÇ.DR. SELAHATTİN YILMAZ
DOÇ. DR. BENGİ USLU
YRD. DOÇ. DR. YUSUF DİLGİN
ARAŞ.GÖR. SULTAN YAĞMUR
ESİN SÜREN
NUR AKGÜN**

**KASIM 2005
ÇANAKKALE**

**BAZI İLAÇ AKTİF MADDELERİN FARMASÖTİK PREPARATLARDA VE İNSAN
SERUMU GİBİ BİYOLOJİK SIVILARDA ELEKTROANALİTİK METOTLAR
(VOLTAMETRİK VE POLAROGRAFİK TEKNİKLER) İLE TAYİNİ**

PROJE NO : TBAG-2173 (102T062)

**PROF. DR. SİBEL ÖZKAN
DOÇ. DR. SELAHATTİN YILMAZ
DOÇ.DR. BENGİ USLU
YRD. DOÇ.DR. YUSUF DİLGİN
ARAŞ. GÖR. SULTAN YAĞMUR
ESİN SÜREN
NUR AKGÜN**

**KASIM 2005
ÇANAKKALE**

ÖNSÖZ

İlaç aktif maddeler ; Etodolak : non-steroidal anti-inflammatör(iltahap giderici),etkili bir ağrı kesici ve romatizmal hastalıkların tedavisinde ve prostaglandin hormonunun büyümesini önlemekte kullanılır. Sodyum olsalazin (azo bağı ile bağlı iki mesalazin molekülünden oluşur) kemiklerdeki iltihap gidereci, ülser ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Formoterol Fumarat (Formoterol) (benzen halkasına bağlı asetilamino grupları içerir) bronşit astım hastalığı ve allerjik solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Bu ilaç çok yaygın olarak kullanıldığından farmasötik araştırmalarda analizi oldukça önemlidir. Famatodin (antiülseratif), Natamisin (antibakteriyel), Zopiklon (sedatif hipnotik),Trifloridin (oftalmik antiviral,göz damlası), Loratidin (antihistaminik), Asiklovir (antiviral), Prednisolone(glukokortikoid) Flukonazol (antifungal), Pridium(fenazopridin hidroklorür:analjezik)ve Amoksisilin trihidrat (antimikrobik) gibi bazı ilaç etken maddelerin ve bunların karışımlarının elektroanalitik tekniklerle rutin analizlerinin kısa sürede ve hassas bir şekilde yapılmasıyla tıp bilimine dolayısı ile insan sağlığına büyük katkıda bulunacaktır. Bu maddelerin farmasötik preparalarda ve biyolojik sıvılarda tayini genellikle Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi ve bazende Spektrometrik yöntemlerle yapılmaktadır. Ancak bu maddelerin eser miktarlarının bu tekniklerle tayininin, ayırma ve girişim etkileri yüzünden zor olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu metodlar pahalı ve zaman alıcıdır. Bu yüzden elektroanalitik tekniklerin geliştirilmesiyle bu problemler ortadan kalkmakta, özellikle tıp alanındaki rutin analizlerin yapılması kolaylaşmakta ve çok sayıda analiz kısa sürede yapılabilmektedir. Çok önemli bir noktada, sıvı kromatografisi ve spektroskopik yöntemlerle tayinleri yapılamayan maddelerinde elektroanalitik tekniklerle tayinleri çok kolay bir şekilde yapılabilmektedir. Aynı zamanda önerilen bu teknikler daha az zaman alıcı ve ekonomiktir. Yapılan literatür araştırmalarında bu maddelerin farmasötik preparatlarda ve biyolojik sıvılarda elektrokimyasal yükseltgenme ve indirgenme metodlarıyla tayinine rastlanmamıştır. Bu maddelerin elektrokimyasal yükseltgenme ve indirgenme özelliklerinin araştırılması bunların klinik aktiviteleri hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca elektrot reaksiyonunun açıklanması ilaç arareaksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
ÖZ.....	VII
ABSTRACT	VIII

1. GİRİŞ	1
----------------	---

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	1
-----------------------------	---

2.1. Voltametri	1
-----------------------	---

2.2. Voltametrinin Çalışma Prensibi	2
---	---

2.3. Voltametrik Yöntemler.....	3
---------------------------------	---

2.3.1. Puls voltametrisi.....	3
-------------------------------	---

2.3.1.1. Diferansiyel Puls voltametrisi (DPV).....	3
--	---

2.3.1.2. Kare Dalga Voltametrisi (SWV).....	3
---	---

2.3.1.3. Dönüşümlü Voltametri (CV).....	3
---	---

2.4. Çalışılan Maddelerin ilaç ve serumda analizleri ile ilgili literatür taraması....	3
--	---

3. METARYEL VE YÖNTEM	6
-----------------------------	---

3.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	6
--	---

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	6
--	---

3.1.2. Kullanılan Cihazlar	6
----------------------------------	---

3.2. Yöntem.....	6
------------------	---

4. DENEYSEL BÖLÜM	7
4.1. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması ve pH Ayarlamaları.....	7
4.1.1. Britton-Robinson (BR) Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları....	7
4.1.2. Asetat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları.....	8
4.1.3. Fosfat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları.....	8
4.2. İlaç Etken Maddelerin Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi , İlaçlarda ve İnsan Serumda Voltametik Tayinleri.....	9
4.2.1.1. Famotidin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	9
4.2.1.2. Famoser Tabletlerinde Famotidin'in Voltametik Tayini.....	11
4.2.1.3. Famoser Tabletlerinden Famotidin'in Geri Kazanımı.....	11
4.2.2.1. Natamisin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	11
4.2.2.2. Fungamisin Tabletlerinden Natamisin'in Geri Kazanımı.....	13
4.2.3.1. Asiklovir'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	13
4.2.3.2. Hernovir Tabletlerinde Asiklovir Miktarının Belirlenmesi.....	13
4.2.3.3. Hernovir Tabletlerinden Asiklovirin Geri Kazanımı.....	16
4.2.4.1. Prednislon'un Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	16
4.2.4.2. Deltakortril Tabletlerinde Prednisolon Miktarının Belirlenmesi.....	18
4.2.4.3. Deltakortril Tabletlerinden Prednisolon'un Geri Kazanımı.....	18
4.2.4.4. İnsan serumuna dışardan eklenen(vitro)Prednisolonun Geri Kazanımı.	18
4.2.5.1. Pridium'un Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi.....	19
4.2.5.2. Azo-Gantrisin Tabletlerinde Piridium Miktarının Belirlenmesi.....	21
4.2.5.3. Azo-Gantrisin Tabletlerinden Pridium'un Geri Kazanımı.....	22
4.2.5.4. İnsan serumuna dışardan eklenen (vitro) Pridium'un Geri Kazanımı...22	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	22
ÖNERİLER.....	30
KAYNAKLAR	31
EKLER	33
PROJE ÖZET BİLGİ.....	41

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 4.1.1.	0.04 M BR Tamponunda pH Ayarlamaları.....	8
Tablo 4.1.2.	0.2 M Asetat Tamponunda pH Ayarlamaları.....	8
Tablo 4.1.3.	0.067 M Fosfat Tamponunda pH Ayarlamaları.....	9
Tablo 4.2.	Famatodinin DPV Yöntemi ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri.....	11
Tablo 4.3.	Natamisin'in DPV Yöntemi ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri	13
Tablo 4.4.	Asiklovirin DPV Yöntemi İle Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri	15
Table 4.5.	Prednisolon'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 0.56) kalibrasyon grafiğinden elde edilen analitik tayin parametreleri	17
Table 4.6.	Pridium'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 1.80) kalibrasyon grafiğinden DPV tekniği ile elde edilen analitik tayin parametreleri... ..	20
Table 4.7.	Pridium'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 1.80) kalibrasyon grafiğinden QSWV tekniği ile elde edilen analitik tayin parametreleri.....	21
Tablo 5.1.	6×10^{-5} M ve 8×10^{-5} M Famotidin Konsantrasyonlarında 1 Tabletteki Famotidin Miktarı (10 deneyin ortalaması).....	24
Tablo 5.2.	Famoser Tabletlerinden Famotidin'in Geri Kazanım Çalışmaları (5 Deneyin Ortalaması).....	25
Tablo 5.3.	Fungamisin Tabletlerinden Natamisin'in Geri Kazanım Çalışmaları (5 Deneyin Ortalaması).....	25
Tablo 5.4	8×10^{-5} M asiklovir konsantrasyonlarında 1 g tabletteki asiklovir miktarları (10 deneyin ortalaması).....	27
Tablo 5.5.	Hernovir tabletlerinden asiklovirin geri kazanımı (5 deneyin ortalaması).....	27
Tablo 5.6	(Deltakortril®) tabletlerindeki ve dışardan (vitro) eklenen prednisolon miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı.....	28
Tablo 5.7.	İnsan serumuna dışardan eklenen (vitro) prednisolon miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı.....	28
Tablo 5.8	Azo-Gantrisin tabletlerindeki ve dışardan (vitro) eklenen pridium'un miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 4.1.a.	5×10^{-5} M Famotidinin pik potansiyeline pH etkisi.....	10
Şekil 4.1.b.	5×10^{-5} M Famotidinin pik akımına pH etkisi.....	10
Şekil 4.2.a.	8×10^{-5} M Natamisin'in pik potansiyeline pH etkisi.....	12
Şekil 4.2.b.	8×10^{-5} M Natamisin'in pik akımına pH etkisi.....	12
Şekil 4.3.a.	5×10^{-5} M Asiklovirin pik potansiyeline pH etkisi.....	14
Şekil 4.3.b.	5×10^{-5} M Asiklovirin pik akımına pH etkisi.....	14
Şekil 4.4.1.	1.0×10^{-4} M prednisolon'un a) pik potansiyeline ; b) pik akımına pH etkisi.....	16
Şekil 4.5	1.0×10^{-4} M pridium'un a) pik potansiyeline ; b) pik akımına pH etkisi.....	19
Şekil 5.1.	Famatodin'in Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması.....	24
Şekil 5.2.	Natamisin'in Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması.....	25
Şekil 5.3.	Asiklovirin Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması.....	26

ÖZ

Bu çalışmada, elektroaktif grup içeren bazı ilaçaktif maddelerin camı karbon disk ve karbon pasta elektrotlarda farklı tampon ortamında voltametrik davranışları araştırıldı. Pik potansiyeline ve pik akımına, konsantrasyonun, pH 'nın tarama hızının etkisi incelendi. Alt tayin sınırı (LOD) ve Kantitatif tayin sınırı (LOQ) belirlendi. Çalışılan bazı bileşikler için yükseltgenme veya indirgenme mekanizmaları da önerildi.

Bu teknikler ile maksimum pik akımının gözlemlendiği ortamda ilaçaktif maddelerin farmasötik preparatlarda ve serum gibi biyolojik sıvılarda tayini yapıldı. Ayrıca kesinlik ve geri kazanım çalışmaları yapıldı. Bazı etken maddelerin önerilen elektroanalitik teknikler ile yapılan ilaçlardaki miktarı , UV-Spektrofotometrisininki ile karşılaştırıldı. Böylelikle önerilen elektroanalitik metodların doğruluğu ve üstünlüğü araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Voltametrik Tayinler, Farmasötik Analizler, İnsan Serumu Analizleri

ABSTRACT

In this work, the voltammetric behaviour of some drug-active materials contained electroactive group were investigated at the glassy carbon disc and carbon pasta electrodes in different buffer systems. The dependence of intensities of currents and potentials on pH, concentration, scan rate was investigated. Limit of detection and limit of quantification were determined. This techniques were applied to the determination of drug-active materials in the pharmaceuticals and biological samples such as human serum. Also the recovery and precision studies were done. The amount of some active materials in drugs obtained by proposed electroanalytical techniques were compared with UV spectrophometric methods. In this way, the advantage and accuracy of the proposed electroanalytical methods were investigated.

Keywords : Voltammetric Determinations, Pharmaceutical analyses, Human serum analyses

1. GİRİŞ

İlaç aktif maddeler ; Etodolak : non-steroidal anti-inflammatör(iltihap giderici),etkili bir ağrı kesici ve romatizmal hastalıkların tedavisinde ve prostaglandin hormonunun büyümesini önlemekte kullanılır. Sodyum olsalazin (azo bağı ile bağı iki mesalazin molekülünden oluşur) kemiklerdeki iltihap giderici, ülser ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Formoterol Fumarat (Formoterol) (benzen halkasına bağı asetilamino grupları içerir) bronşit astım hastalığı ve allerjik solunum yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Bu ilaç çok yaygın olarak kullanıldığından farmasötik araştırmalarda analizi oldukça önemlidir. Famatodin (antiülseratif), Natamisin (antibakteriyel), Zopiklon (sedatif hipnotik),Trifloridin (oftalmik antiviral,göz damlası), Loratidin (antihistaminik), Asiklovir (antiviral), Prednisolone(glukokortikoid), Flukonazol (antifungal), Pridium(fenazopridin hidroklorür:analjezik)ve Amoksisilin trihidrat (antimikrobik) gibi bazı ilaç etken maddelerin ve bunların karışımlarının elektroanalitik tekniklerle rutin analizlerinin kısa sürede ve hassas bir şekilde yapılmasıyla tıp bilimine dolayısı ile insan sağlığına büyük katkıda bulunacaktır. Bu maddelerin farmasötik preparalarda ve biyolojik sıvılarda tayini genellikle Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi ve bazende Spektrometrik yöntemlerle yapılmaktadır. Ancak bu maddelerin eser miktarlarının bu tekniklerle tayininin, ayırma ve girişim etkileri yüzünden zor olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu metodlar pahalı ve zaman alıcıdır. Bu yüzden elektroanalitik tekniklerin geliştirilmesiyle bu problemler ortadan kalkmakta, özellikle tıp alanındaki rutin analizlerin yapılması kolaylaşmakta ve çok sayıda analiz kısa sürede yapılabilmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Voltametri

Elektrokimyasal bir hücrede, analizlenen çözeltinin elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesine dayanan metotlara Elektroanalitik Kimya denir. Elektroanalitik yöntemler incelenen elemente daha kolay uygulanması, kullanılan aletlerin daha ucuz olması ve genellikle kimyasal türlerin analitik konsantrasyonunu belirtmesi gibi üstünlükler taşır (Henden ve ark., 2001).

Voltametri; yükseltgenebilen ve/veya indirgenebilen (elektroaktif, elektrot tepkimesine giren) organik ve inorganik maddelerin çeşitli ortamdaki çözeltilerinden uygun koşullarda elde edilen akım şiddeti – potansiyel eğrilerinin (voltamogram) özelliklerini inceleyen ve değerlendiren analiz tekniğidir (Bockris ve ark., 1970; Yıldız ve ark., 1993).

Tarihsel olarak, voltametri Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından 1920' lerin başında voltametrimin özel bir tipi olan polarografi tekniğine dayanarak geliştirilmiş ve bu buluş kendisine 1959 yılında Kimya Nobel Ödülünü kazandırmıştır. Elektrokimyanın önemli bir dalı olan polarografide, diğer tekniklerden farklı olarak, damlayan cıva çalışma elektrodu kullanılmaktadır (Bond, 1980).

1960'lı yılların ortalarında ise klasik voltametrik tekniklerde yapılan pek çok değişiklik, yöntemin duyarlılığını ve seçiciliğini büyük ölçüde arttırmış ve özellikle tıp, eczacılık, biyokimya ve çevre çalışmalarında yonteme geniş ve giderek artan bir uygulama alanı sağlamıştır (Patriarche ve ark., 1979; Brezina ve Zuman, 1958; Greef ve ark., 1990; Özkan ve ark., 1997; Şentürk ve ark., 1996).

Günümüzde ise; voltametrik ve polarografik yöntemler, eczacılık alanında ve klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun nedeni; düşük derişimlerde farmasötik analizlerin yapılabilmesi, numunelerin kolayca ve çok kısa bir sürede hazırlanabilmesi, analiz süresinin kısa olması, ortamda bulunan katkı maddelerinin veya safsızlıkların analiz sonucunu etkilememesi, bu tekniklerin ürün kalite kontrolünde kullanabilmesidir. Tablet, kapsül, süspansiyon, şurup v.b. ilaç formülasyonlarının çözünmeyen kısımlarının veya katkı maddelerinin genelde elektroaktiviteleri bulunmadığı için herhangi bir ayırma işlemine gerek olmadan analizleri yapılabilir. Ayrıca bu yöntemlerin diğer bir avantajı da, daha ekonomik ve ilaçların analizinde çok az miktarda numuneye ihtiyaç duyulmasıdır (Zuman ve Brezina, 1962).

2.2. Voltametrimin Çalışma Prensibi

Voltametrimin çalışma prensibi; elektrokimyasal hücrede bulunan, polarize olabilen bir çalışma (indikatör) elektrodu ile karşılaştırma (referans) elektrodu arasında potansiyel uygulanarak; üç elektrotlu hücrelerde çalışma elektrodu ile yardımcı (karşıt) elektrot, iki elektrotlu hücrelere ise çalışma elektrodu ile karşılaştırma elektrodu arasındaki akımın ölçülmesi ilkesine dayanır (Yıldız ve Genç, 1993; Bond, 1980).

2.3. Voltametrik Yöntemler

2.3.1. Puls Voltametrisi

2.3.1.1. Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV)

Diferansiyel puls voltametrisinde akım, puls uygulamasından önce ve puls uygulamasının sonuna doğru ölçülür. İkisi arasındaki fark potansiyele karşı grafiğe geçirildiği için voltamogram pik şeklinde çıkar. Pikin tepe noktasındaki potansiyel pik potansiyelidir ve E_p şeklinde gösterilir.

2.3.1.2. Kare Dalga Voltametrisi (SWV)

Kare dalga voltametrisi son derece hızlı ve duyarlı olma üstünlüğü olan bir puls polarografi tekniğidir. Voltamogramın tamamı 10 ms'den daha kısa bir sürede elde edilir. Damlayan cıva elektrodu ile tarama, bir damla ömrünün son birkaç saniyesi içinde, yükleme akımı hemen hemen sabitken gerçekleştirilir. Kare dalga voltametrisi asılı cıva damla elektrodu ve kromatografik dedektörler ile kullanılmaktadır.

2.3.2. Dönüşümlü Voltametri (CV)

Normal polarografide potansiyel tarama hızı damla ömrüne göre çok yavaştır. Mesela 5 mV/s tarama hızında damla süresi 1 s ise bir damla ömrü esnasında potansiyeldeki değişim 5 mV kadardır. Tarama hızı bir damla ömrü için 100–200 mV/s civarında tutulursa ve belli bir potansiyelden sonra ilk tarama yönünde tarama yapılırsa bu voltametrik metot dönüşümlü voltametri (CV) adını alır.

CV' de tarama hızı değiştirilerek pik yüksekliklerinin tarama hızı ile değişmesinden adsorbsiyon, difüzyon ve elektron aktarım reaksiyonuna eşlik eden kimyasal reaksiyon olaylarının varlığı ve tabiatı belirlenebilir. Ayrıca ileri ve geri tarama piklerinden reaksiyon mekanizması hakkında fikir edinilebildiği gibi ileri taramadan kinetik veriler de bulunabilir. CV'

de genellikle katodik ve anodik yöndeki tarama hızları eşit alınır. Ancak özellikle hızlı homojen kimyasal reaksiyonların varlığında anodik ve katodik tarama hızları farklı da alınabilir.

2.4. Çalışılan maddelerin ilaç ve serumda analizleri ile ilgili literatür taraması

Etodolak'ın elektrokimyasal yükseltgenmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada, camısı karbon elektrot kullanarak dönüşümlü, doğrusal taramalı, diferansiyel puls ve kare dalga voltametrileri ile etodolak'ın elektrokimyasal yükseltgenmesini incelenmiştir. Buna dayanarak, etodolak'ın ilaçlar ve insan serumunda tayini için basit, hızlı seçici ve hassas iki voltametrik yöntem geliştirmiştir (Yılmaz ve arkadaşları , 2001),

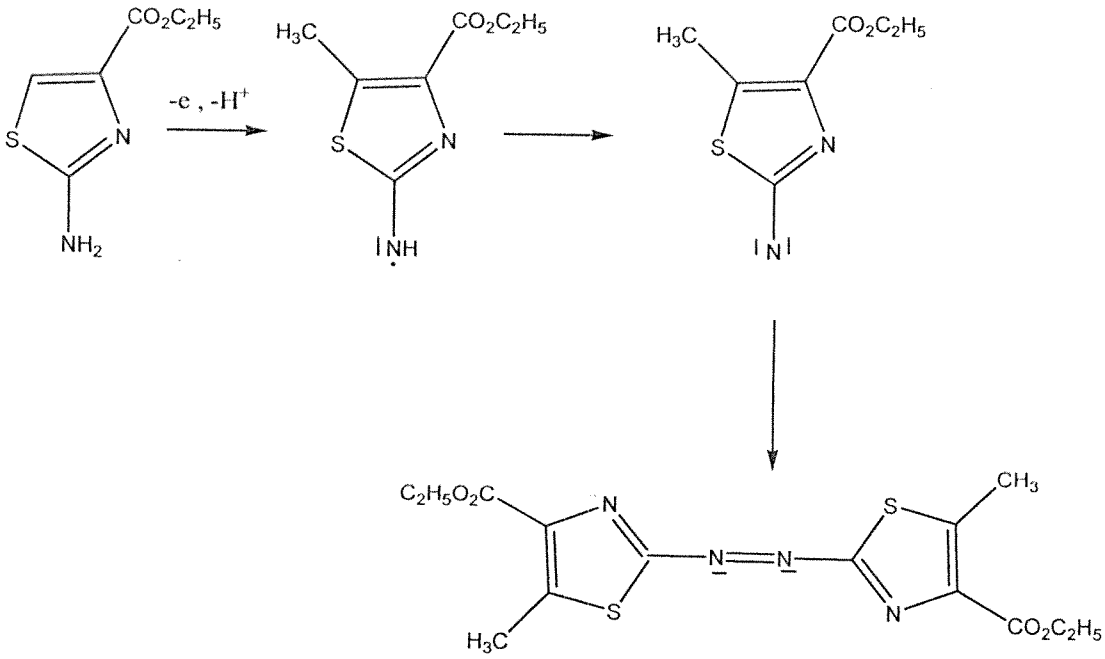
Famotidinin elektrokimyasal indirgenme özelliği dönüşümlü, doğrusal taramalı, kare dalga ve adsorptif sıyırma voltametri teknikleri ile incelenmiştir. Geliştirilen bu teknik ile ile famotidinin idrarda tayinini de gerçekleştirmiştir (Slawomira ve ark., 2005).

Famotidin ile ilgili yapılan başka bir çalışmada Sorensen - fosfat tamponunda, -1350 V' da katalitik proton indirgenme piki ile polarografik olarak tayin edilmiş ve geliştirilen teknik ilaçlara uygulanmıştır (Squella ve ark.,1990).

Ayrıca famotidinin camısı karbon elektrotta tersinmez olarak yükseltgenebileceğini söylemişler ve ilaç karışımlarında diferansiyel puls voltametri tekniği ile tayini için bir metot önermişlerdir. Squella ve ark.,(1990),.

Famotidin karedalga voltametrisi ile de ilaçlarda tayin edilmiştir (Mirceski ve ark., 1980).

Süstitüe Tiyazollerin Elektrokimyasal Yükseltgenmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; azot, oksijen ve kükürt hetero atomlarını içeren moleküllerde elektrokimyasal yükseltgenmenin azot atomu üzerinden gerçekleştiğini belirtilmiştir. Süstitüe tiyazol molekülündeki amino grubunun elektrokimyasal yükseltgenerek azo bileşiğine dönüştüğünü ifade edilmiştir. 2-amino tiyazol bileşiğinin aşağıda verilen elektokimyasal yükseltgenme mekanizması incelendiğinde yükseltgenmenin amino grubu üzerinden iki basamakta yürüdüğü gösterilmiştir. Birinci basamakta amin azotundan bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $\cdot\text{NH}$ radikali oluştuğu ikinci basamakta ise $\cdot\text{NH}$ radikalinden bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $-\text{N}\cdot$ oluştuğu ve oluşan bu gruplardan iki tanesi biraraya gelerek dimerik bir azo ($-\text{N}=\text{N}-$) bileşiğine dönüştüğü ifade edilmiştir (Cauquis ve ark. 1979).



Yapılan literatür taramalarında, çalışmamızın ikinci ilaç etken maddesi olan natamisin'in elektrokimyasal davranışına rastlanmadı.

Yapılan literatür taramalarında asiklovir ile ilgili sadece bir tane yükseltgenme çalışmasına rastlanmıştır. Bu çalışmada asiklovirin farklı pH ve konsantrasyonlarda diferensiyel ve dönüşümlü voltametri teknikleri ile yükseltgenmesini araştırılmıştır. Camı karbon elektrotta bir tane yükseltgenme piki gözlenmiş ancak akım türü gibi önemli bir parametre belirlenmemiştir. Yükseltgenmenin guanin grubu üzerinden olduğunu söylemişler ancak detaylı bir mekanizma önerilmemiştir. Bu metodu ile ilaçlarda asiklovirin miktarı da belirlenmiştir (AlvarezLueje,1996).

Yapılan literatür taramasında prednisolon'un sadece bir tane elektrokimyasal indirgenme özelliğine dayanılarak ilaçlarda miktarının belirlenmesi çalışması olmasına rağmen (Yadav ,1978), elektrokimyasal yükseltgenme özelliği ve voltametik tayini ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. METARYEL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

H₂SO₄ (Reidel de Haen, % 96), HNO₃ (Merck, % 65), CH₃COOH (Reidel de Haen, % 100), H₃PO₄ (Carlo Erba, % 35), H₃BO₃ (Merck), NaOH (Reidel de Haen), NaH₂PO₄ (Reidel de Haen), Na₂HPO₄ (Reidel de Haen), alümina, Famoser Tablet ve Famotidin (İlsan İlaç Firması), Fungamisin Tablet ve Natamisin (Santafarma İlaç Firması), İmovone Tablet ve Zopiklon (Eczacıbaşı İlaç Firması) Hernovir Tablet ve Asiklovir (Nobel İlaç Firması), Deltacortril Tablet ve Prednisolone (Fako ve pfizer İlaç Firmaları) Flukan , fluzole tabletleri ve Flukonazol (pfizer ve Biofarma ilaç firmaları), Azogantisin tablet ve Pridium:fenazopridin hidroklorür (Roche İlaç Firması) Augmentin ve Amoksisilin trihidrat (GlaxoSimit kline İlaç Firması),argon gazı (% 99.99 saflıkta) ve deiyonize su.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Voltamogramlar, Metrohm 693 VA Trace Analyzer ve 757 VA Trace Analyzer cihazları ile alındı. (Ek 1). Voltametik ölçümler; karbon pasta elektrot ($\phi = 3$ mm) ve camsı karbon elektrot ($\phi = 3$ mm) çalışma elektrotları, platin tel yardımcı elektrot Ag/AgCl (KCl 3 M) referans elektrotlarından oluşan üçlü elektrot sisteminde yapıldı. (Ek 1). pH ölçümleri, Jenway 3040 model ve Metrohm 744 model pH-metreler ile yapıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan deiyonize su, Sartorius Arium model Ultra Pure Water Systems'den elde edildi.

3.2. Yöntem

Öncelikle çalışılan ilaç etken maddelerin utlar deiyonize su, metanol ve etanol gibi çözücülerde çözünürlüğü araştırıldı ve seçilen çözücülerde günlük 1×10^{-3} M' lık stok çözeltileri hazırlandı. Britton-Robinson (BR) tamponu, asetat tamponu, fosfat tamponu ve 0.5 M H₂SO₄

çözeltisi gibi destek elektrolit çözeltileri hazırlanarak, tampon çözeltilerin pH ayarlamaları yapıldı. Hazırlanan destek elektrolitlerde, etken maddelerin yükseltgenme veya indirgenme özelliği; diferansiyel puls (DPV), Osteryoung karedalga voltametri (OSWV) ve dönüşümlü voltametri (CV) teknikleri ile incelendi. Voltamogramlar, oksijeni uzaklaştırmak için çözeltiden 3 dakika argon gazı geçirildikten sonra alındı. Pik akımına ve pik potansiyeline pH etkisi araştırıldı. pH-akım ve pH-potansiyel grafiklerinden çalışma ortamı belirlendi.

Seçilen çalışma ortamında; pik akımına ve pik potansiyeline tarama hızının etkisi ise, dönüşümlü voltametri (CV) tekniği ile incelendi. Elde edilen CV sonuçlarına göre, tarama hızının kare kökü ile pik akımı ($v^{1/2}-i_p$); tarama hızı ile pik akımının logaritmik ($\log v -\log i_p$) ve tarama hızı ile pik potansiyeli ($v -E_p$) değişim grafikleri çizilerek, bu grafiklerin eğimlerinden akım türü belirlendi.

Aynı ortamda, DPV ve OSWV tekniği ile konsantrasyon-pik akımı (C-i); değişimi incelendi. Elde edilen sonuçlara göre kalibrasyon grafiği çizilerek, doğrusallığın gözlemlendiği konsantrasyon aralığı belirlendi.

Kalibrasyon grafiğindeki en düşük konsantrasyonun bir üstündeki konsantrasyonda tekrarlanan ölçümler alındı. Buradan elde edilen sonuçlara göre; standart sapma değeri (s) hesaplandı. Bu değer uygun eşitliklerde kullanılarak, belirme sınırı (LOD) ve tayin alt sınırı (LOQ) bulundu.

Yöntemin geçerliliği için; etken maddeleri içeren ticari tabletlerden ve insan serumundan etken maddelerin geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca bir tabletteki etken madde miktarları da belirlendi.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

4.1.1. Britton-Robinson (BR) Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

Litrelik balonjojeye, 2.47 g H_3BO_3 konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü. Üzerine 2.3 ml CH_3COOH ve 2.71 ml H_3PO_4 ilave edildi ve hacim deiyonize su ile litreye tamamlandı.

Bu şekilde hazırlanan 0.04 M BR tamponundan 100 ml' lik örnekler alındı ve Tablo 4.1.1' deki hacimlerde 0.2 M NaOH ilave edilerek istenilen pH' lardaki BR tamponları hazırlandı.

Tablo 4.1.1. 0.04 M BR Tamponunda pH Ayarlamaları

BR Tamponu (ml)	NaOH (ml)	pH	BR Tamponu (ml)	NaOH (ml)	pH
100	8.0	2.09	100	61	8.04
100	19	3.06	100	69	9.05
100	24	4.01	100	79	10.05
100	35	5.07	100	83	11.02
100	42	6.06	100	100	12.00
100	53	7.02	100	-	-

4.1.2. Asetat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

100 ml' lik balonjojeye, bir miktar deiyonize su konularak üzerine 1.14 ml CH_3COOH ilave edildi ve hacim deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlandı. Hazırlanan 0.2 M CH_3COOH çözeltisinden 20 ml' lik kısımlar alındı ve Tablo 4.1.2' deki hacimlerde 0.2 M NaOH ilave edilerek istenilen pH' lardaki asetat tamponları hazırlandı.

Tablo 4.1.2. 0.2 M Asetat Tamponunda pH Ayarlamaları

CH_3COOH (ml)	NaOH (ml)	pH
20	1.5	3.60
20	9.5	4.52
20	18.0	5.60

4.1.3. Fosfat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

100 ml' lik balonjojeye 0.092 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Sodyum Di-hidrojen Fosfat) konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü ve hacim deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlandı. Başka bir 100 ml' lik balonjojeye 1.19 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Di-sodyum Hidrojen Fosfat) konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü ve hacim yine deiyonize su ile 100 ml' ye tamamlandı. Hazırlanan 0.067

M' lık çözeltilerden Tablo 4.1.3' deki hacimlerde $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ karıştırılarak istenilen pH' lardaki fosfat tamponları elde edildi.

Tablo 4.1.3. 0.067 M Fosfat Tamponunda pH Ayarlamaları

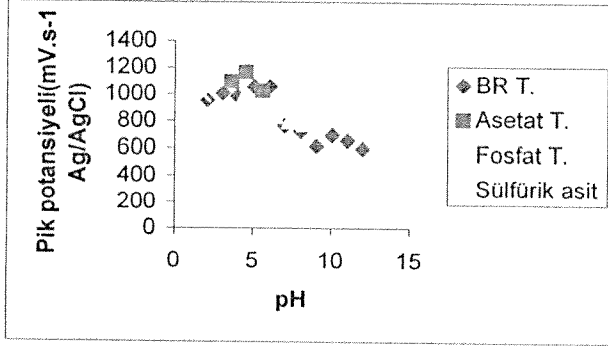
NaH_2PO_4 (ml)	Na_2HPO_4 (ml)	pH
10.0	0.00	4.41
9.50	0.50	5.57
7.00	3.00	6.42
2.00	8.00	7.28
0.25	9.75	8.19

4.2. İlaç Etken Maddelerin Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi , İlaçlarda ve İnsan Serumda Voltametrik Tayinleri

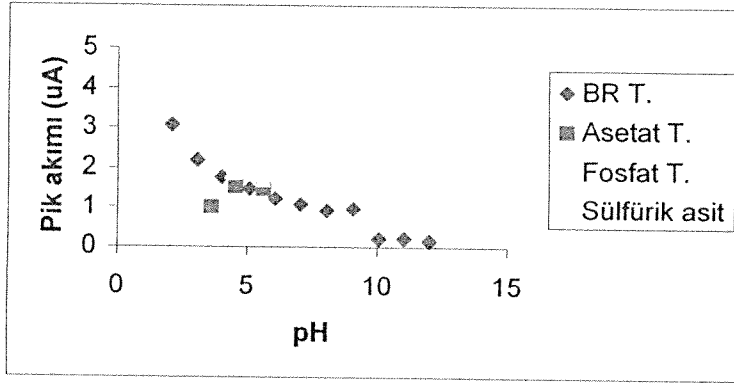
4.2.1.1. Famotidin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Famotidin'in 10 ml' de 20 μl HNO_3 içeren ultra deiyonize su ile günlük 1×10^{-3} M' lık stok çözeltileri hazırlandı stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiden uygun hacimler alınarak famotidin istenilen konsantrasyonlarda seyreltik çözeltileri hazırlandı. Famotidin yükseltgenip yükseltgenmediğini araştırmak amacı ile; 5×10^{-5} M' lık famotidin asidik, nötr ve bazik bölgede seçilen farklı destek elektrolitlerde, 0 ile +1.5 V arasındaki anodik bölgede camı karbon elektrot kullanarak ve çözeltiden 3 dakika argon gazı geçirildikten sonra DPV ve CV voltamogramları alındı (Ek 2,3).

Famotidin yükseltgendiği tespit edildikten sonra, optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde DPV tekniği kullanarak pik akımının ve pik potansiyelinin pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil 4.1.a ; Şekil 4.1.b). Çalışma ortamı olarak maksimum akımın ve keskin pikin gözlemlendiği 0.5 M H_2SO_4 çözeltisi seçildi.



Şekil 4.1.a. 5×10^{-5} M Famotidin'in pik potansiyeline pH etkisi



Şekil 4.1.b 5×10^{-5} M Famotidin'in pik akımına pH etkisi

1×10^{-4} M famotidin'in 0.5 M H_2SO_4 çözeltisinde, CV tekniği ile $10-1000$ mVs^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramları alındı (Ek 4). Pik akımına ve pik potansiyeline tarama hızının etkisi incelendi. Akımın difüzyon ya da adsorpsiyon kontrollü olup olmadığını belirlemek için, $v^{1/2}-i_p$; $\log v-\log i_p$; $v-E_p$ grafikleri çizildi Grafiklerin eğimlerinden akımın difüzyon kontrollü olduğu bulundu ve diğer çalışmalar buna göre yapıldı.

Famotidin'in 0.5 M H_2SO_4 çözeltisinde, $4 \times 10^{-6}-8 \times 10^{-4}$ M konsantrasyon aralığında, her bir konsantrasyon için aynı çözelti içinde DPV tekniği ile 3'er tekrar yapılarak voltamogramları

alındı. Elde edilen C ve i değerlerine göre doğrusallığın gözlemlendiği kalibrasyon grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak analitik tayin parametreleri belirlendi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Famotodin DPV Yöntemi ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri

Yöntem	Konsantrasyon aralığı (M)	Eğim	Korelasyon katsayısı (r)	Standart sapma	Belirme sınırı (LOD)	Tayin alt sınırı (LOQ)
DPV	4×10^{-6} - 8×10^{-5}	6.23×10^4	0.998	6.86×10^{-3}	3.3×10^{-7}	1.1×10^{-6}

4.2.1.2. Famoser Tabletlerinde Famotidin'in Voltametik Tayini

Geliştirilen yöntem ile famoser tabletlerinde famotidin miktarını belirlemek için, kalibrasyon grafiğindeki yüksek famotidin konsantrasyonlarında (6×10^{-5} M ve 8×10^{-5} M) 5 ayrı famoser çözeltisinde voltamogramlar alındı ve elde edilen akım değerlerinden 1 tabletteki famotidin miktarı hesaplandı. Bu değer gerçek değerle karşılaştırıldı (Tablo 5.1).

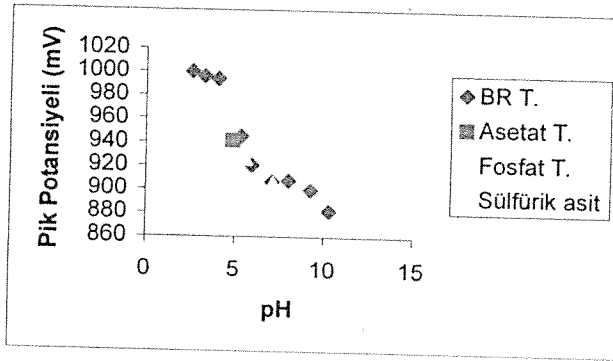
4.2.1.3. Famoser Tabletlerinden Famotidin'in Geri Kazanımı

Geri kazanım çalışmaları, geliştirilen yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacıyla yapıldı. Bunun için; famotidin'in piyasa preparatı olan famoser tabletlerinden (Her bir tablet 40 mg famotidin içerir) 10 tablet tartılıp bunların ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı hesaplandı (205.68 mg). Tabletler toz haline getirilerek famoserin 1×10^{-3} M famotidin içeren stok çözeltisi hazırlandı ve 8×10^{-5} M (kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyon) famotidin içeren çözeltiye, konsantrasyonu yine 8×10^{-5} M olacak şekilde famoser ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Ölçüm sonunda eklenen famotidin miktarı ile bulunan famotidin miktarları kıyaslanarak, famotidin'in % geri kazanımları hesaplandı. 5 deneyin ortalaması alındı (Tablo 5.2).

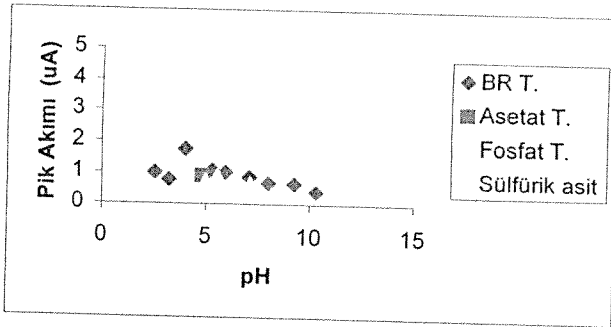
4.2.2.1. Natamisin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Natamisin'in günlük 1×10^{-3} M'lık metonoldeki stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden uygun hacimler alınarak natamisin'in istenilen konsantrasyonlarda seyreltik çözeltileri hazırlandı. Natamisin'in yükseltgenip yükseltgenmediğini araştırmak amacıyla, 8×10^{-5} M'lık natamisin'in

asidik, nötr ve bazik bölgede -0.2 ile +1.5 V potansiyel aralığında seçilen farklı destek elektrolitlerde karbon pasta elektrot kullanarak, DPV (Ek 5) ve CV voltamogramları alındı. Bu destek elektrolitlerde, natamisinin pik akımına ve pik potansiyeline pH etkisi de DPV tekniği ile araştırıldı (Şekil 4.2.a; Şekil 4.2.b). Grafiklerden çalışma ortamı olarak asidik pH' daki pik akımının daha yüksek olduğu 0.5 M H₂SO₄ çözeltisi seçildi (Şekil, 4.2.a ; Şekil, 4.2.b).



Şekil 4.2.a. 8×10^{-5} M Natamisinin pik potansiyeline pH etkisi



Şekil 4.2.b. 8×10^{-5} M Natamisinin pik akımına pH etkisi

Akım türünü belirlemek amacı ile 1×10^{-4} M natamisin, 0.5 M H_2SO_4 çözeltisinde pik akımına ve pik potansiyeline tarama hızının etkisi CV tekniği ile incelendi. Yükseltgenme pik akımının, hızın karekökü ile doğrusal olarak artmasından elde edilen $v^{1/2}$ - i_p grafiğinin eğimi (m), 0.93 (korelasyon katsayısı, $r= 0.987$) olarak bulundu. Korelasyon katsayısının 1' e yakın olmasından ve $\log v$ - $\log i_p$ grafiğinin eğiminin 0.66 (0.5 civarında) bulunmasından akımın difüzyon kontrollü olduğu belirlendi.

Analitik konsantrasyon aralığını belirlemek için; natamisin 2×10^{-6} - 8×10^{-4} M konsantrasyon aralığında, 0.5 M H_2SO_4 çözeltisinde DPV tekniği ile alınan voltamogramlarından (Ek 6) elde edilen C ve i_p değerlerine göre doğrusallığın gözlemlendiği kalibrasyon grafiği çizildi. Kalibrasyon grafiğinden analitik tayin parametreleri bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Natamisin'in DPV Yöntemi ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri

Yöntem	Konsantrasyon aralığı (M)	Eğim (m)	Korelasyon katsayısı (r)	Standart sapma (s)	Belirleme sınırı (LOD)
DPV	2×10^{-6} - 8×10^{-5}	1.46×10^4	0.990	7×10^{-3}	1.5×10^{-6}

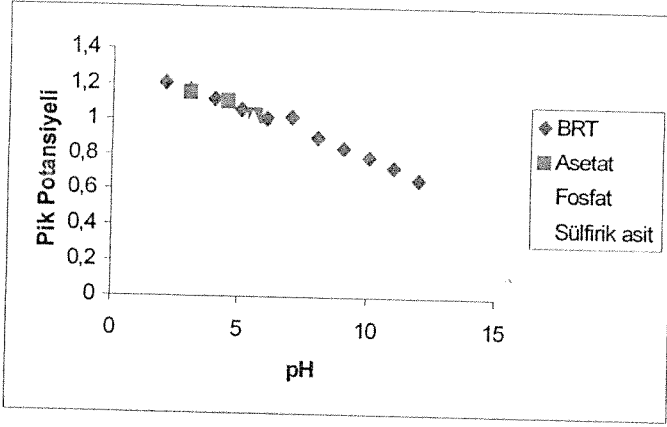
4.2.2.2. Fungamisin Tabletlerinden Natamisin Geri Kazanımı

Natamisin piyasa preparatı olan fungamisin tabletlerinden (Her bir tablet 25 mg natamisin içerir) geri kazanım çalışmaları için, famotidinde olduğu gibi tabletler toz haline getirildikten sonra fungamisin 1×10^{-3} M natamisin içeren stok çözeltisi hazırlandı ve 8×10^{-5} M (kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyon) natamisin içeren çözeltiliye, konsantrasyonu yine 8×10^{-5} M olacak şekilde fungamisin ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Ölçüm sonunda eklenen natamisin miktarı ile bulunan natamisin miktarları kıyaslanarak natamisin % geri kazanımları hesaplandı. 5 deneyin ortalaması alındı (Tablo 5.3.).

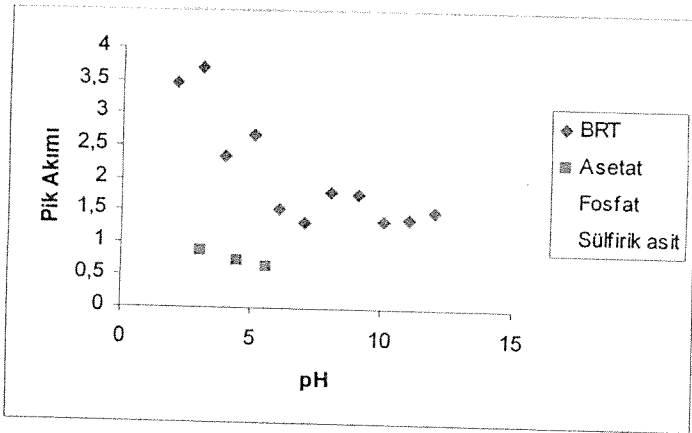
4.2.3.1. Asiklovir'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Asiklovir'in 10 ml' de 20 μ l HNO_3 içeren deiyonize su ile çözeltileri hazırlandı. Asiklovirin CV ve DPV tekniği (Ek 7,8) ile yükselttiği belirlendikten sonra, optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde DPV tekniği kullanarak pik akımının ve pik potansiyelinin

pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil, 4.3a ; Şekil, 4.3b). Akım pH grafiğinden çalışma ortamı olarak maksimum akımın gözlendiği pH=3.06, BR tamponu seçildi.



Şekil 4.3.a 5×10^{-5} M Asiklovirin pik potansiyeline pH etkisi



Şekil 4.3b 5×10^{-5} M Asiklovirin pik akımına pH etkisi

$5 \cdot 10^{-5}$ M asiklovir'in pH=3.06 olan BR tamponunda, CV tekniği ile 10-1000 mVs^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramları alındı (Ek 9). $v^{1/2}-i_p$ grafiğinin eğimi, 0.4432 (korelasyon katsayısı, $r= 0.998$) olarak bulundu. Eğimin 1' e yakın olması ve $\log v-\log i_p$ grafiğinin eğiminin 0.4739 (0.5 civarında) bulunması akımın difüzyon kontrollü olduğunu gösterdi.

Asiklovirin pH=3.06 olan BR tamponunda, 2×10^{-6} - 1×10^{-4} M konsantrasyon aralığında, DPV tekniği ile 3'er tekrar yapılarak voltamogramları alındı (Ek 8). Voltamogramlardan elde edilen C ve i_p değerlerine göre doğrusallığın gözlemlendiği kalibrasyon grafiği çizildi. Kalibrasyon grafiğinden analitik tayin parametreleri bulundu (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Asiklovirin DPV Yöntemi İle Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri

Yöntem	Konsantrasyon aralığı (M)	Eğim	Standart sapma	Korelasyon katsayısı (r)	Tayin sınırı (LOD)	Kantitatif tayin sınırı (LOQ)
DPV	4×10^{-6} - 8×10^{-5}	0.0515	7.38×10^{-9}	0.998	3.3×10^{-7}	1.433×10^{-6}

4.2.3.2. Hernovir Tabletlerinde Asiklovir Miktarının Belirlenmesi

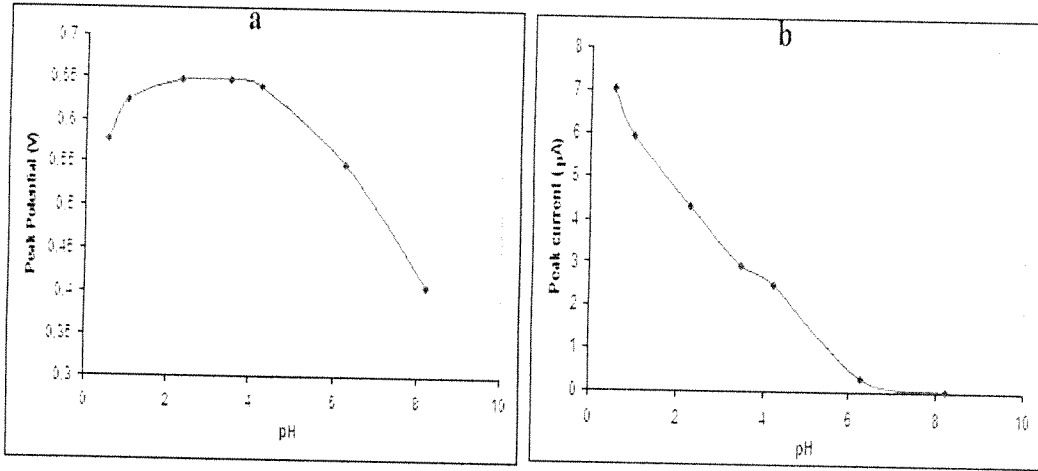
Uygulanan yöntemin geçerliliği için, 1 tabletinde 200 mg asiklovir içeren ticari hernovir ilaçlarında, asiklovir miktarı belirlendi. Bu amaç ile 10 tablet tartılıp bunların ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı hesaplandı (205.68 mg). Tabletler toz haline getirilerek hernovirin 1×10^{-3} M asiklovir içeren stok çözeltisi hazırlandı ve 8×10^{-5} M (kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyon) asiklovir içeren çözeltiliye, konsantrasyonu yine 8×10^{-5} M olacak şekilde hernovir ilave edildi. Bunun için kalibrasyon grafiğindeki yüksek asiklovir konsantrasyonlarında (4×10^{-5} , $6 \cdot 10^{-5}$ M ve $8 \cdot 10^{-5}$ M) 5 ayrı çözeltide voltamogramlar alındı ve elde edilen akım değerlerinden 1 g tabletteki asiklovir miktarları hesaplandı. Bu değerler gerçek değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 5.4).

4.2.3.3. Hernovir Tabletlerinden Asiklovirin Geri Kazanımı

Hernovir tabletlerinden asiklovir geri kazanımı için, 8.10^{-5} M (kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyon) asiklovir içeren çözeltiliye, konsantrasyonu yine 8.10^{-5} M olacak şekilde hernovir ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Ölçüm sonunda eklenen asiklovir miktarı ile bulunan asiklovir miktarları kıyaslanarak, asiklovirin % geri kazanımları hesaplandı (Tablo 5.5).

4.2.4.1. Prednisolon'un Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Prednisolon'un 1.0×10^{-2} M lık etanoldaki stok çözeltileri hazırlandı. Prednisolon'un Camsı karbon elektrotta CV tekniği (Ek 9) ile elektrokimyasal yükseltgendliği belirlendikten sonra, optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde osteryoung karedalga voltametri (OSWV) tekniği kullanarak pik akımının ve pik potansiyelinin pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil, 4.4a ; Şekil, 4.4b). Akım pH grafiğinden çalışma ortamı olarak maksimum akımın gözlemlendiği $\text{pH}=0.56$, $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi seçildi.



Şekil 4.4 1.0×10^{-4} M prednisolon'un a) pik potansiyeline ; b) pik akımına pH etkisi

1×10^{-4} M prednisolon'un ($\text{pH } 0.56$ sülfürik asit ortamında) $10-1000 \text{ mV/s}$ tarama hızındaki CV voltamogramlarından elde edilen tarama hızının karekökü ile pik akımı arasındaki doğrusal ilişkiden ($I_{p1}(\mu\text{A}) = 0.33975v^{1/2} - 1.8063$) korrelasyon 0.986 olarak bulunması akımın difüzyon kontrollü olduğunu gösterdi ve bundan sonraki çalışmalar buna göre yapıldı (Ek 10).

Prednisolon'un pH=0.56 olan sülfürik asit çözeltisinde, 1.0×10^{-6} - 2.0×10^{-5} M konsantrasyon aralığında, OSWV tekniği ile 3'er tekrar yapılarak voltamogramları alındı (Ek 11). Voltamogramlardan elde edilen C ve i_p değerlerine göre doğrusallığın gözlemlendiği kalibrasyon grafiği çizildi. Kalibrasyon grafiğinden analitik tayin parametreleri bulundu (Tablo 4.5)

Table 4.5. Prednisolon'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 0.56) kalibrasyon grafiğinden elde edilen analitik tayin parametreleri

	Destek elektrolit
Ölçülen potansiyel (mV)	590 mV
Doğrusal konsantrasyon aralığı (M)	1.0×10^{-6} - 2.0×10^{-5}
Eğim ($\mu A M^{-1}$)	2.00917×10^5
Eğimin standard hatası	0.11358×10^5
Kayma (nA)	-0.062
Kaymanın standard hatası	-0.050
Korrelasyon katsayısı, r	0.996
Ölçüm sayısı (n)	4
LOD (M)	1.4×10^{-7}
LOQ (M)	4.5×10^{-7}
Pik akımının tekrarlanabilirliği (% R.S.D)	3.8 for 1.0×10^{-5} and 2.2 for 2.0×10^{-5}

4.2.4.2. Deltakortril Tabletlerinde Prednisolon Miktarının Belirlenmesi

Uygulanan yöntemin geçerliliği için, 1 tabletinde 5 mg prednisolon içeren ticari deltakortril ilaçlarında, prednisolon miktarı belirlendi. Bu amaç ile 10 tablet tartılıp bunların ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı hesaplandı. Tabletler toz haline getirilerek prednisolon'un 1×10^{-3} M prednisolon içeren stok çözeltisi hazırlandı kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyondaki prednisolon içeren çözeltiliye, konsantrasyonu yine konsantrasyonu aynı olacak şekilde prednisolon ilave edilerek OSWV tekniği ile voltamogram alındı. Elde edilen akım değerlerinden 1 g tabletteki prednisolon miktarları hesaplandı. Bu değerler gerçek değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 5.4).

4.2.4.3. Deltakortril Tabletlerinden Prednisolon'un Geri Kazanımı

Deltakortril tabletlerine eklenen prednisolon miktarının geri kazanımı için kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyonda prednisolon içeren çözeltiliye, konsantrasyonu aynı olacak şekilde prednisolon ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Ölçüm sonunda eklenen prednisolon miktarı ile bulunan prednisolon miktarları kıyaslanarak, prednisolon'un % geri kazanımları hesaplandı (Tablo 5.5).

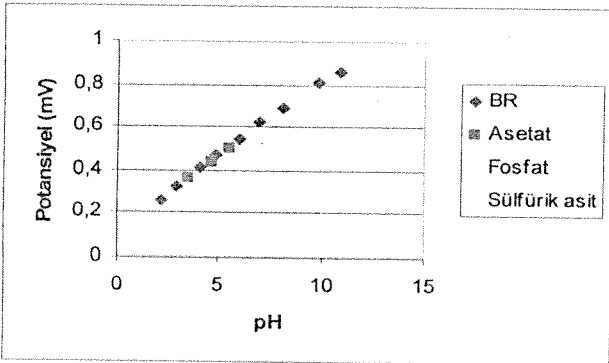
4.2.4.4. İnsan serumuna dışardan eklenen (vitro) Prednisolon'un Geri Kazanımı

Gönüllü ve sağlıklı bir insandan alınan yaklaşık 10 mL ilaç içermeyen kan 20 dakika (4000 rpm de) santrifüjlenerek serum ayrıldı. Bu serumdan iki tür numune hazırlandı. Birinci numune için 1 mL serum alınarak üzerine 3 mL aseto nitril (proteinleri çötmek için) ve 1 mL 5.0×10^{-2} M prednisolone eklendi. İkinci numundeye ise prednisolon yerine 1 mL ultra deiyonize su kondu. İkinci numunedeyi 10 dakika (4000 rpm de) santrifüjlendi. Yüzeydeki her iki çözeltilerden 1'er mL alınarak 50 mL'lik balonjojeye kondu ve ultra deiyonize su ile seyreltildi. Bu çözeltilerden 0.6 mL alınarak üzerlerine 9.4 mL sülfurik asit eklenerek OSWV voltamogramları alındı (Ek 12).

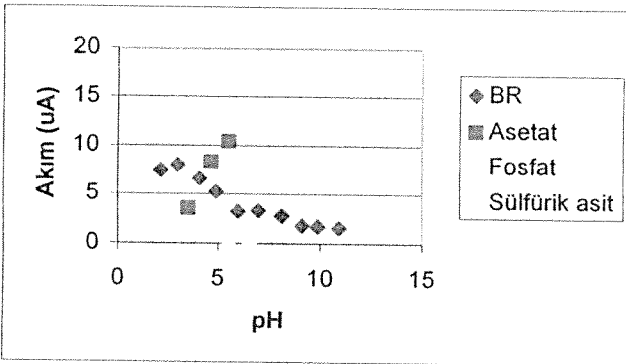
Ölçüm sonunda eklenen prednisolon miktarı ile bulunan prednisolon miktarları kıyaslanarak, prednisolon'un % geri kazanımları hesaplandı (Tablo 5.6).

4.2.5.1. Pridium'un Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Pridium 1.0×10^{-3} M lık ultardeiyonize sudaki stok çözeltileri hazırlandı. Pridium'un karbon pasta elektrotta elektrokimyasal olarak indirgendiği belirlendikten sonra, optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde, diferensiyel pulse (DPV) ve osteryoung karedalga voltametrisi (OSWV) tekniği kullanarak pik akımının ve pik potansiyelinin pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil, 4.5a ; Şekil, 4.5b). Akım pH grafiğinden çalışma ortamı olarak maksimum akımın gözlemlendiği $\text{pH}=1.80$, $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi seçildi.



a)



b)

Şekil 4.5 1.0×10^{-4} M pridium'un a) pik potansiyeline ; b) pik akımına pH etkisi

2.5×10^{-5} M pridium'un (pH 1.80 sülfürik asit ortamında) 10-1000 mV/s tarama hızındaki CV voltamogramlarından (Ek 13) elde edilen tarama hızının karekökü ile pik akımı arasındaki doğrusal ilişkiden ($I_{p1}(\mu A) = 0.0827v^{1/2} - 0.1198$) korrelasyon 0.998 olarak ve logv-logi grafiğinin eğiminin 0.54 ($r=0.995$) olarak bulunması akımın difüzyon kontrollü olduğu belirlendi ve bundan sonraki çalışmalar buna göre yapıldı.

Pridium'un pH=1.80 olan sülfürik asit çözeltisinde, 1.0×10^{-6} - 2.0×10^{-5} M konsantrasyon aralığında, DPV ve OSWV tekniği ile 3'er tekrar yapılarak voltamogramları alındı (Ek 14). Voltamogramlardan elde edilen C ve i_p değerlerine göre doğrusallığın gözlemlendiği kalibrasyon grafiği çizildi. Kalibrasyon grafiğinden analitik tayin parametreleri bulundu (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7)

Table 4.6. Pridium'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 1.80) kalibrasyon grafiğinden DPV tekniği ile elde edilen analitik tayin parametreleri

	Destek elektrolit
Ölçülen potansiyel (mV)	-40 mV
Doğrusal konsantrasyon aralığı (M)	1.0×10^{-7} - 1.0×10^{-5}
Eğim ($\mu A M^{-1}$)	121883,3
Eğimin standard hatası	$\pm 8056,9$
Kayma (nA)	0,032
Kaymanın standard hatası	$\pm 0,006$
Korrelasyon katsayısı, r	$0.9980 \pm 0,0047$
Ölçüm sayısı (n)	5
LOD (M)	1.55×10^{-8}
LOQ (M)	5.16×10^{-8}
Pik akımının tekrarlanabilirliği (% R.S.D)	3.4 for 2.5×10^{-6} and 2.2 for 1.0×10^{-6}

Table 4.7. Pridium'un 0.5 M sülfürik asit ortamında (pH 1.80) kalibrasyon grafiğinden QSWV tekniği ile elde edilen analitik tayin parametreleri

	Destek elektrolit
Ölçülen potansiyel (mV)	-60 mV
Doğrusal konsantrasyon aralığı (M)	2.5×10^{-8} - 2.5×10^{-6}
Eğim ($\mu\text{A M}^{-1}$)	477984,8
Eğimin standard hatası	$\pm 41213,9$
Kayma (nA)	0,03655
Kaymanın standard hatası	$\pm 0,001$
Korrelasyon katsayısı, r	$0.996 \pm 0,00208$
Ölçüm sayısı (n)	5
LOD (M)	8.4×10^{-9}
LOQ (M)	2.8×10^{-8}
Pik akımının tekrarlanabilirliği (% R.S.D)	4.1 for 7.5×10^{-8} and 3.1 for 1.0×10^{-6}

4.2.5.2. Azo-Gantrisin Tabletlerinde Piridium Miktarının Belirlenmesi

Uygulanan yöntemin geçerliliği için, 1 tabletinde 50 mg pridium içeren ticari azo-gantrisin ilaçlarında, pridium miktarı belirlendi. Bu amaç ile 10 tablet tartılıp bunların ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı hesaplandı. Tabletler toz haline getirilerek prednisolon'un 1×10^{-3} M pridium içeren stok çözeltisi hazırlandı kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyondaki pridium içeren çözeltiliye, konsantrasyonu yine konsantrasyonu aynı olacak şekilde pridium ilave

edilerek OSWV tekniği ile voltamogram alındı. Elde edilen akım değerlerinden 1 g tabletteki pridium miktarları hesaplandı. Bu değerler gerçek değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 5.7).

4.2.5.3. Azo-Gantrisin Tabletlerinden Pridium'un Geri Kazanımı

Pridium tabletlerine eklenen pridium miktarının geri kazanımı için kalibrasyon grafiğindeki en yüksek konsantrasyonda pridium içeren çözeltiliye, konsantrasyonu aynı olacak şekilde pridium ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Ölçüm sonunda eklenen pridium miktarı ile bulunan pridium miktarları kıyaslanarak, pridium'un % geri kazanımları hesaplandı (Tablo 5.8).

4.2.5.4. İnsan serumuna dışardan eklenen (vitro) Pridium'un Geri Kazanımı

Gönüllü ve sağlıklı bir insandan alınan yaklaşık 10 mL ilaç içermeyen kan 20 dakika (4000 rpm de) santrifüjlenerek serum ayrıldı. Bu serumdan iki tür numune hazırlandı. Birinci numune için 1 mL serum alınarak üzerine 3 mL aseto nitril (proteinleri çötmek için) ve 1 mL 5.0×10^{-2} M prednisolone eklendi. İkinci numundeye ise prednisolon yerine 1 mL ultra deiyonize su konu. İki numunede 10 dakika (4000 rpm de) santrifüjlendi. Yüzeydeki her iki çözeltiden 1'er mL alınarak 50 mL'lik balonjojeye konu ve ultra deiyonize su ile seyreltildi. Bu çözeltilerden 0.6 mL alınarak üzerlerine 9.4 mL sülfurik asit eklenerek OSWV voltamogramları alındı. Ancak pridium 'un için iyi geri kazanım elde edilemedi.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Bu çalışmada ilaç etken maddelerin, BR, asetat fosfat tamponları ve 0.5 M H_2SO_4 çözeltisi gibi destek elektrolitlerde, camı karbon elektrot ve karbon pasta elektrot kullanarak DPV, OSWV ve CV teknikleri ile elektrokimyasal davranışları incelendi.

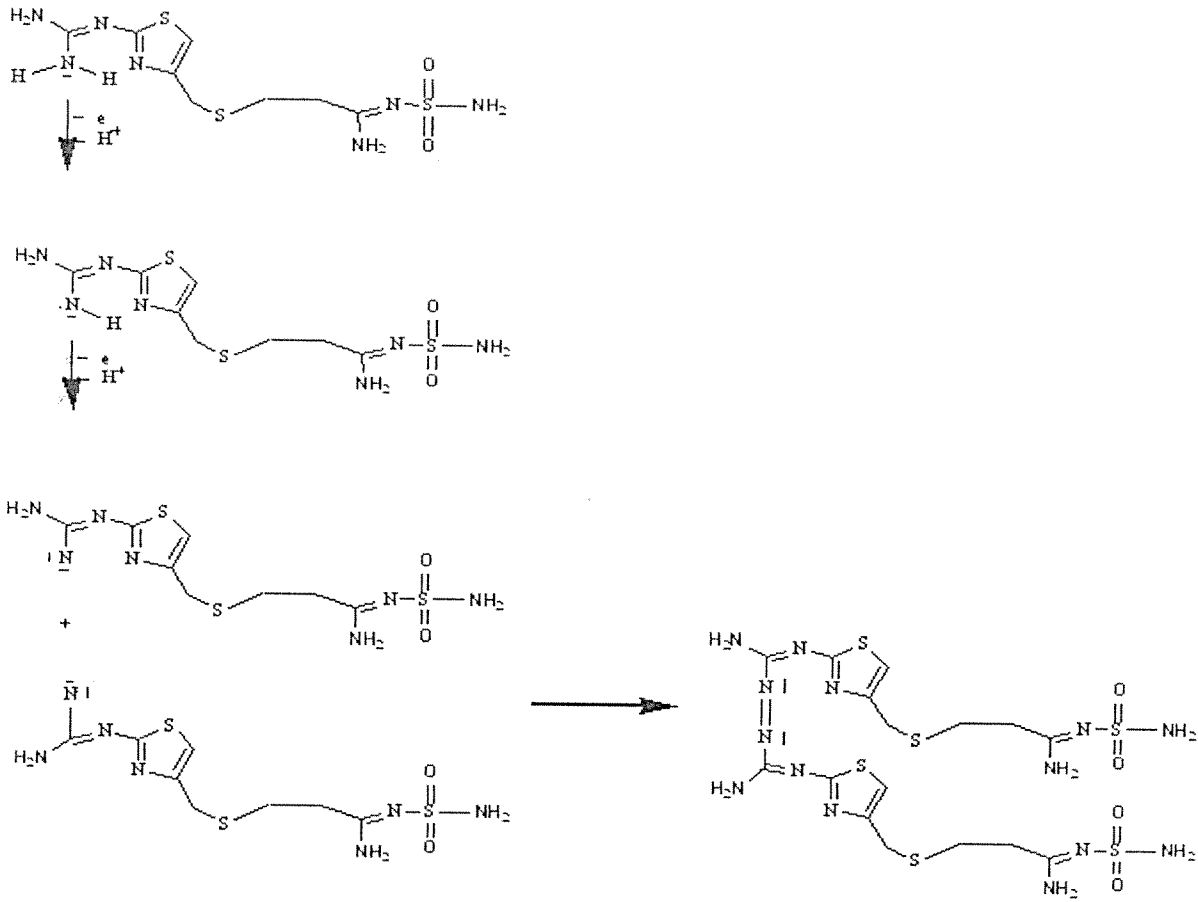
Daha önce famotidinle ilgili yapılan yükseltgenme çalışmalarında detaylı bir çalışma yapılmamış (Squella ve ark., 1990; Mirceski ve ark., 1980), çözücü, akım türü, tayin alt sınırı ve belirme sınırı gibi önemli analitik parametreler belirlenmemiş sadece tayin için uygun pH ve

doğrusallığın gözleendiği analitik konsantrasyon aralığı belirlenmiştir. Daha da önemlisi yapılan çalışmalarda yükseltgenme mekanizmasından bahsedilmemiştir.

Bu çalışmada ise famotidinin yükseltgenme özelliği mekanizması ile birlikte detaylı olarak araştırıldı.

E_p -pH grafiğine bakıldığında; BR, asetat ve fosfat tamponlarında, pH arttıkça pik potansiyelinin negatif değerlere kaydığı gözleendi. pH arttıkça pik potansiyelinin negatife kayması, yükseltgenmenin zorlaştığını ve elektrot reaksiyonunda hidrojen iyonlarının da yer aldığını göstermektedir (Solak, 1995). i_p -pH grafiğine göre; çalışılan tamponlarda pH arttıkça, pik akımının azalması da asidik bölgede yükseltgenmenin kolaylaştığını, dolayısı ile elektrot reaksiyonunda hidrojen iyonlarının yer aldığının diğeri bir göstergesidir (Solak,1995). $v-E_p$ grafiğinde, pik potansiyelinin tarama hızı ile kaymasından ise elektrot reaksiyonunun tersinmez olduğu anlaşıldı (Solak 1995).

Famatodin elektrokimyasal yükseltgenmesinin mekanizması aşağıda verildiği gibi amino grubu üzerinden iki basamakta yürüdüğü düşünölmektedir (Cauguis,1979; Özkan 2002). Birinci basamakta amin azotundan bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $\cdot\text{NH}$ radikali oluşmaktadır. İkinci basamakta ise $\cdot\text{NH}$ radikalinden bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $-\text{N}\cdot$ oluşmaktadır. Oluşan bu gruplardan iki tanesi biraraya gelerek dimerik bir azo ($-\text{N}=\text{N}-$) bileşiğine dönüşmektedir.



Şekil 5.1. Famotidin'in Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması

Geliştirilen yöntem ile, famoser tabletlerinde famotidin miktarında belirlendi (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. 6×10^{-5} M ve 8×10^{-5} M Famotidin Konsantrasyonlarında

1 Tabletteki Famotidin Miktarı (10 deneyin ortalaması)

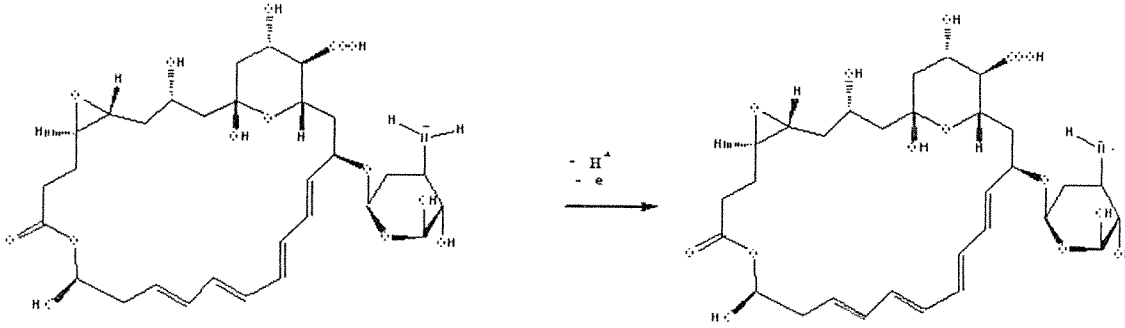
Yöntem	mg famotidin/1 tablet (gerçek)	mg famotidin/1 tablet (bulunan)
DPV	40	39.4

Geliştirilen yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile yapılan, famoser tabletlerinden famotidin'in geri kazanım çalışmaları Tablo 5.2' deki sonuçlar elde edildi.

Tablo 5.2. Famoser Tabletlerinden Famotidinin Geri Kazanım Çalışmaları (5 Deneyin Ortalaması)

Yöntem	Eklene famotidin (mg)	Bulunan famotidin (mg)	Geri kazanım (%)
DPV	3.15	3.11	98.7

Natamisininde de, aynen famotidinde olduğu gibi amino grubu üzerinden iki basamakta yükseltildiği düşünülmektedir (Cauguis,1979; Özkan 2002).



Şekil 5.2. Natamisinin Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması

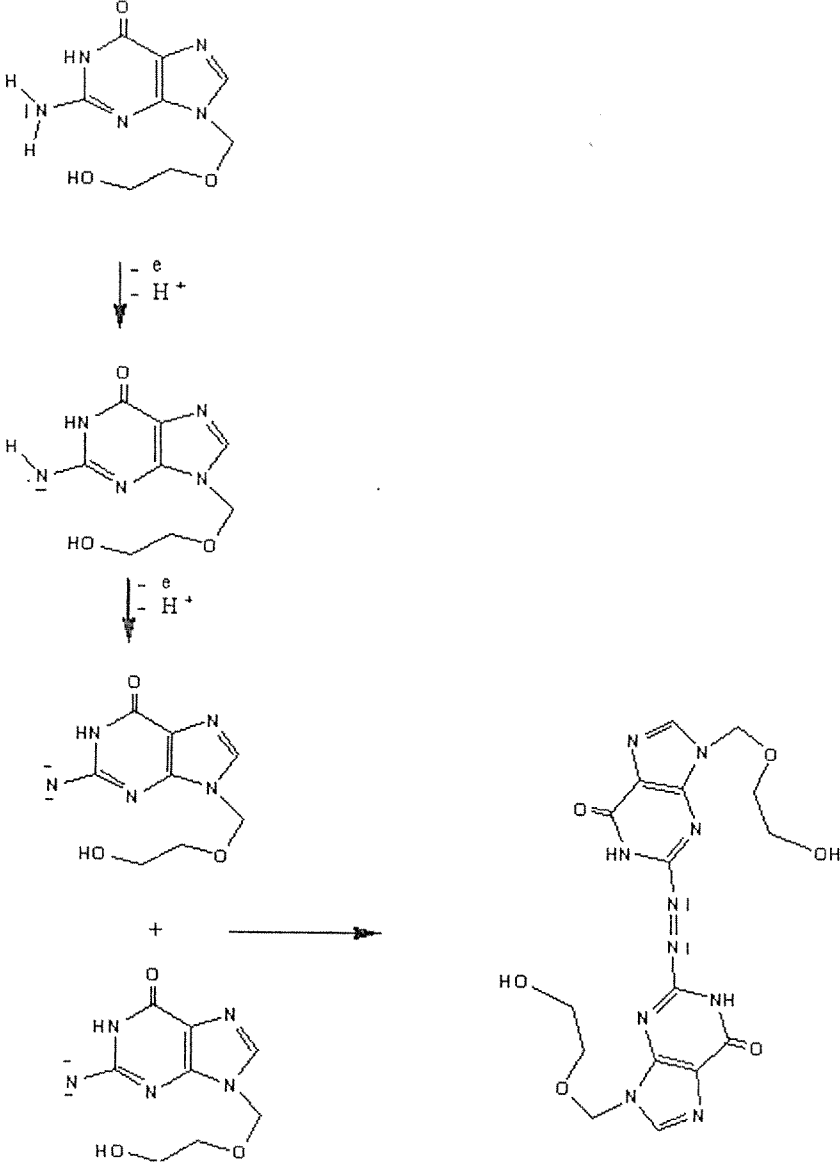
Uygulan yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile yapılan, fungamisin tabletlerinden natamisin geri kazanım çalışmaları yapıldı (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Fungamisin Tabletlerinden Natamisin Geri Kazanım Çalışmaları (5 Deneyin Ortalaması)

Yöntem	Eklene natamisin (mg)	Bulunan natamisin (mg)	Geri kazanım (%)
DPV	6.27	6.32	100.88±0.29
UV	4.45	4.52	101.60±0.29

Bu çalışmada, asiklovirin BR, asetat, fosfat tamponları ve 0.5 M H_2SO_4 çözeltisi gibi destek elektrolitlerde, camı karbon elektrot kullanarak DPV ve CV teknikleri ile elektrokimyasal davranışları incelenerek ticari bir ilaçtaki miktarı belirlendi.

Asiklovirin elektrokimyasal yükseltgenmesinin mekanizması aşağıda verildiği gibi amino grubu üzerinden iki basamakta yürüdüğü düşünülmektedir. (Caugus,1979; Özkan 2002) Birinci basamakta amin azotundan bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $\cdot\text{NH}$ radikali oluşmaktadır. İkinci basamakta ise $\cdot\text{NH}$ radikalinden bir hidrojen ve bir elektron ayrılarak $-\text{N}\cdot$ oluşmaktadır. Oluşan bu gruplardan iki tanesi biraraya gelerek dimerik bir azo ($-\text{N}=\text{N}-$) bileşiğine dönüşmektedir.



Şekil 5.3. Asiklovirin Elektrokimyasal Yükseltgenme Mekanizması

Geliştirilen yöntem ile, hernovir tabletlerinde asiklovir miktarıda belirlendi (Tablo 5.4).

Tablo 5.4 8×10^{-5} M asiklovir konsantrasyonlarında 1 g tabletteki asiklovir miktarları (10 deneyin ortalaması)

Yöntem	Konsantrasyon (M)	mg asiklovir/1 tablet (gerçek)	mg asiklovir/1 tablet (bulunan)
DPV	8×10^{-5}	195.12	190.8

Uygulanan yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile yapılan, hernovir tabletlerinden asiklovirin geri kazanım çalışmaları yapıldı (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Hernovir tabletlerinden asiklovirin geri kazanımı (5 deneyin ortalaması)

Yöntem	Eklenen (mg)	Bulunan Asiklovir(mg)	Geri kazanım (%)
DPV	200	195.57	98.3

Geliştirilen yöntem ile, deltakortril tabletlerindeki prednisolon miktarıda belirlendi (Tablo 5.6).

Tablo 5.6 (Deltakortril®) tabletlerindeki ve dışardan (vitro) eklenen prednisolon miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı

Gerçek (mg)	5
Bulunan (mg) ^a	5.02
% Bağlı standard hata	1.59
Bias (%)	-0.40
Eklenen (mg)	2.162
Bulunan (mg) ^a	2.179
Geri kazanım (%)	100.79
Geri kazanımın % Bağlı standard hatası	2.78
Bias (%)	-0.79

^a Each value is the mean of ten experiments.

Uygulanan yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile yapılan, detlakortril tabletlerine ve insan serumuna dışardan eklenen (vitro olarak) prednisolon miktarının geri kazanım çalışmaları yapıldı (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. İnsan serumuna dışardan eklenen (vitro) prednisolon miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı

Ortam	Serum
Eklenen Prednisolon (M)	1.0×10^{-5}
Ölçüm sayısı (n)	8
Bulunan Prednisolon (M)	9.89×10^{-6}
Ortalama geri kazanım (%)	98.9
Bağlı standard hata (%)	3.23
Bias (%)	+ 1.1

Tablo 5.8 Azo-Gantrisin tabletlerindeki ve dışardan (vitro) eklenen pridium'un miktarının OSWV tekniği ile geri kazanımı

Gerçek (mg)	50.00
Bulunan (mg) ^a	50.70
% Bağlı standard hata	1.88
Bias (%)	1.48
Eklenen (mg)	2.50
Bulunan (mg) ^a	2.53
Geri kazanım (%)	101.2
Geri kazanımın % Bağlı standard hatası	3.3
Bias (%)	1.20

^aEach value is the mean of ten experiments.

Flukonazol ve Amoksisilin trihidrat adlı etken maddelerin ise çalışılan ortamda indirgenme ve yükseltgenme piki gözlenmedi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; bazı etken maddelerin elektrokimyasal yükseltgenme özelliklerinden yararlanılarak ilaçlarda ve insan serumunda miktarlarının belirlenmesi için voltametrik bir yöntem başarılı bir şekilde geliştirildi. Çalışılan maddeler için uygun yükseltgenme mekanizmaları da önerildi.

Geliştirilen voltametrik yöntem ile ilaçlardan ve insan serumundan ilaç etken maddelerin geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca bazı ilaç etken maddelerin ilaçlardaki miktarı da başarılı bir şekilde belirlendi. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlardan ilaç katkı maddelerinin uygulanan yöntemleri etkilemediği sonucuna varıldı. UV spektrometresi ile natamisin için elde edilen sonuçlarda yöntemimizi desteklemektedir. Ancak UV teniği ile elde edilen sonucun eklenen etken maddeden fazla bulunması, ilaç katkı maddelerinin UV tekniğini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma amaca ve kapsama uygun olarak sonuçlandı. Başlangıçta önerilen metotlar başarı ile uygulanarak ilaç analizleri gerçekleştirildi.

Geliştirilen voltametrik yöntemler ekonomik, hızlı ve duyarlı olması, az miktarda numune ile çalışılması ve ayırma gibi zaman alıcı işlemlere gerek duyulmadan analiz yapılabilmesi gibi üstünlükleri nedeni ile HPLC, UV gibi spektroskopik yöntemlere göre tercih edilebilir. Ayrıca geliştirilen voltametrik yöntemler ilaçların ve insan serumu gibi biyolojik sıvıların rutin analizlerinde de rahatlıkla uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- Alvarezlueje, A, Nunezvergara LJ, Vicuna M, Squella JA.1996. Acyclovir:voltammmetric behaviour and analitical application to pharmaceutical forms.Boletin De La Sociedad Chilena De Quimica 41,301-306
- Bocris, J.O.M., Reddy, A.K.N., 1970. Modern Electrochemistry. Vol:2 London : Mc Donald Co Ltd.
- Bond, A.M., 1980. Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry. Marcel Dekker Inc. N.Y.
- Brezina, M., Zuman, P., 1958. Polarography in Medicine. Biochemistry and Pharmacy, Interscience Publishers, New York, 351 - 380
- Cauquis, G., Fahmy, H.M., Pierre, G., Elnagdi, M.H., 1979. Electrochemical Oxidation Of Thiazoles. Electrochimica Acta, 24, 391 - 394
- Greef, R., Peat, R., Peter, L.M., Pletcher, D., Robinson, J., 1990. Instrumental Methods in Electrochemistry, London, Ellis Harwood Series in Physical Chemistry.
- Henden, E., Gökçel, H.İ., Ertas, F.N., 2001. Eser Analiz Yaz Okulu, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilimdalı, İzmir, 151 - 160
- Mirceski, V., Jordanoski, B. and Komorsky – Lovric, S., 1998. Portugaliac Electrochim. Acta. 16, 43.
- Özkan, S.A., Şentürk, Z., Biryol, İ., 1997. Voltammetric Determination of Ornidazole in Pharmaceutical Dosage Forms Based on Reduction at An Activated Glassy Carbon Electrode. International J. of Pharm., 157, 137 – 144
- Özkan, S.A., Uslu, B., Zuman, P., 2002. Electrochemical Reduction and Oxidation of The Antibiotic Cefepim on a Carbon Electrode. Anal. Chim. Acta, 457, 265 – 274
- Patriarche, G.J., Chateau – Gosselin, M., Vandenbalck, J.L., 1979. Polarography and Related Electroanalytical Techniques in Pharmacy and Pharmacology. Electroanalytical Chem., Vol. 11 Ed. J.A. Bard, New York: Marcel Dekker, 141 – 189
- Skrzypek, S., Ciesielski, W., Sokolowski, A., Yılmaz, S., Kazmierczak, D., 2005. Talanta, (In Press)
- Solak, A. O., Yılmaz, S., Kılıç, Z., 1996. J. Electroanal. Chem., 408, 119-124
- Squella, J. A., Valencia, G., Lemus, I., Nunez-Vergara, L. J., 1989. Elektrochim. Acta, 4, 72

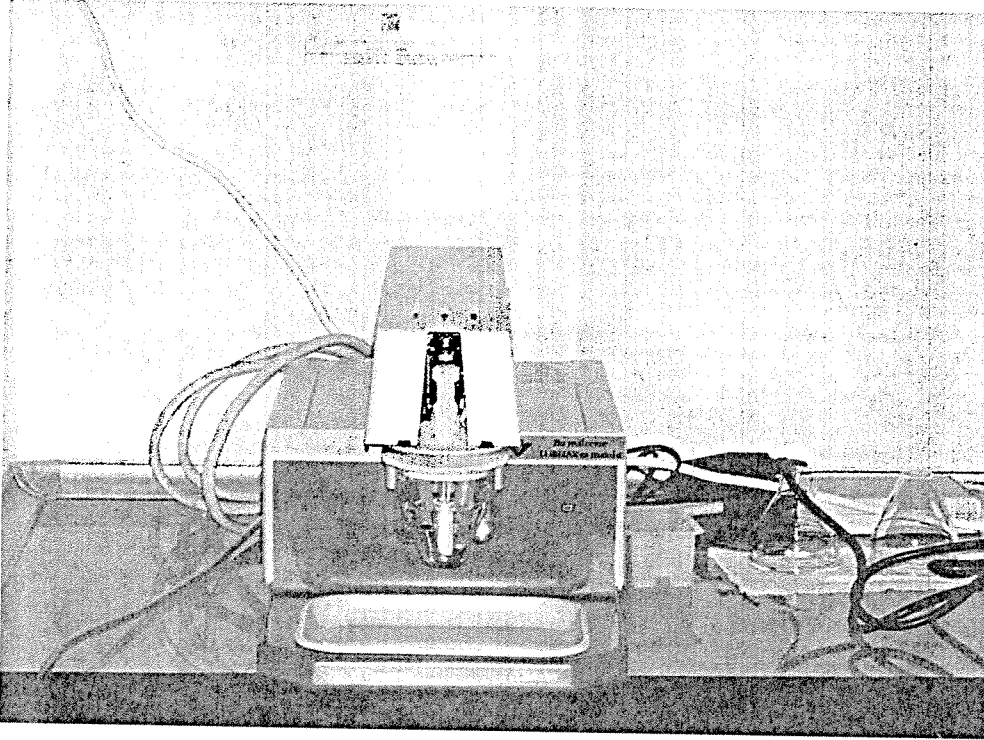
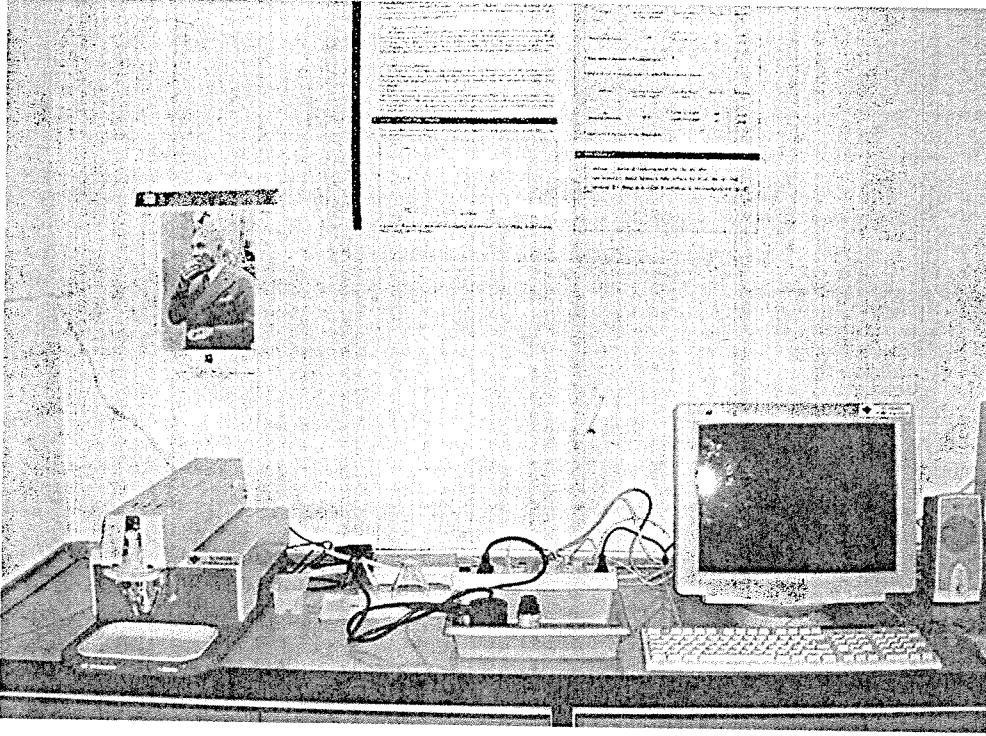
Şentürk, Z., Özkan, S.A., Uslu, B., Biryol, İ., 1996. Anodic Voltammetry of Fluphenazine at Different Solid Electrodes. J. Pharm. Biomed. Anal., 15, 365 – 370

Yadav, N., Teare, F.W., 1978. Journal of Pharmaceutical Sciences 67, 436.

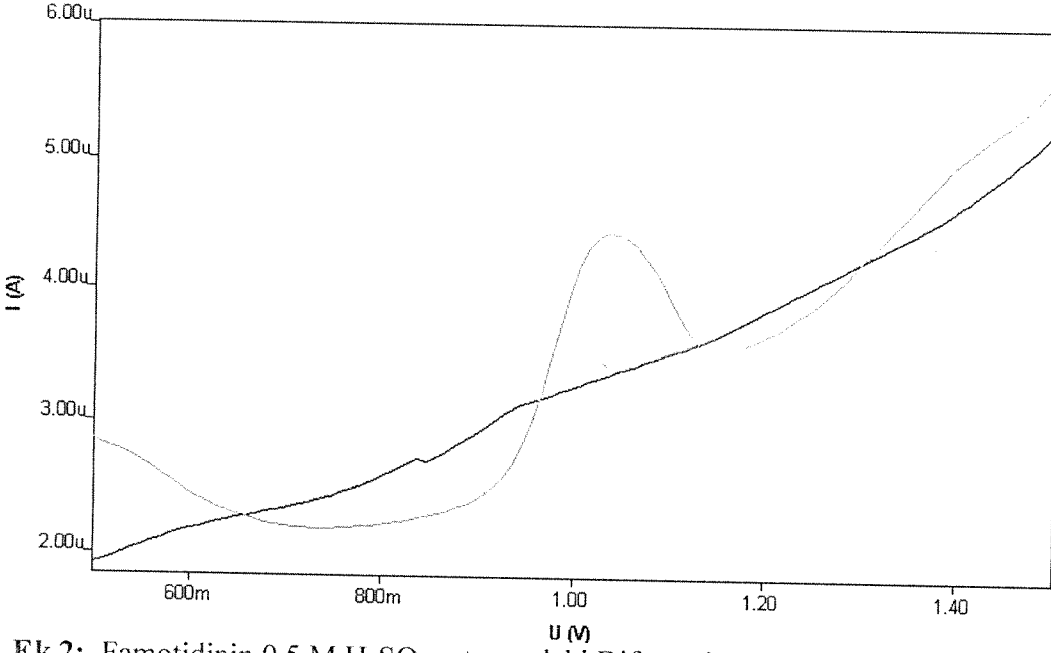
Yıldız, A., Genç, Ö., 1993. Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1.Baskı, 352

Zuman, P., Brezina, M., 1962. Polarographic Analysis in Pharmacy. Progress in Polarography. Vol. 2th Ed. P. Zuman, I.M. Kolthoff, New York, Interscience Publishers.

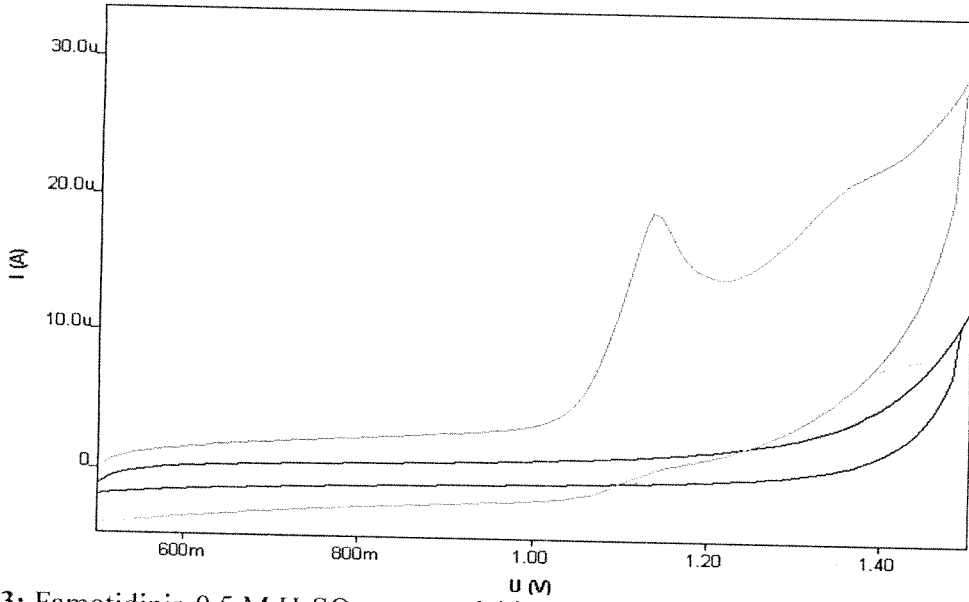
EKLER



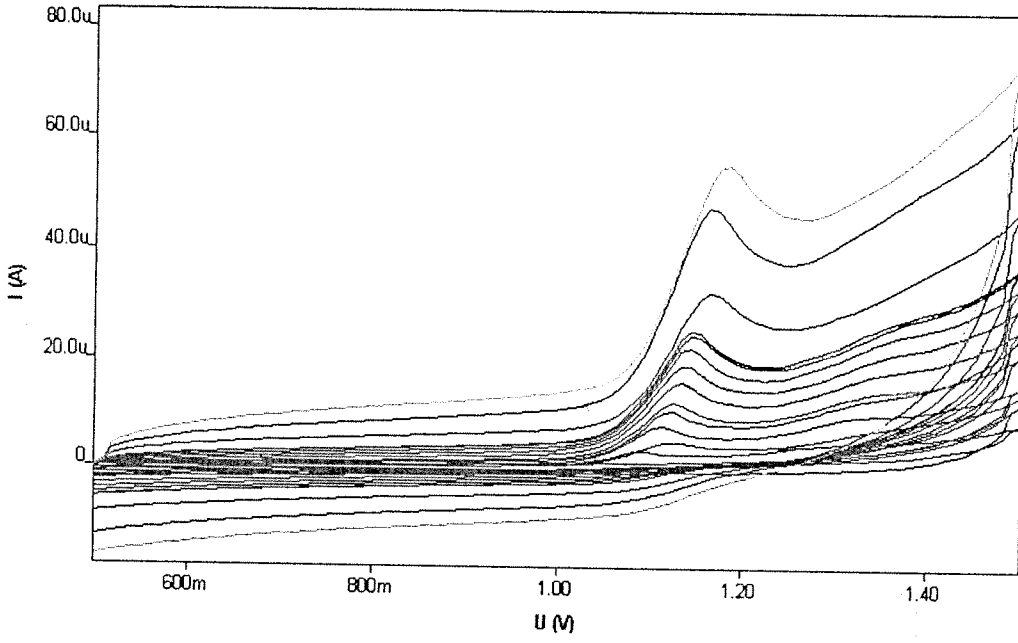
Ek1: Metrohm 757 VA Model Voltametri cihazı ve hücresinin şekli



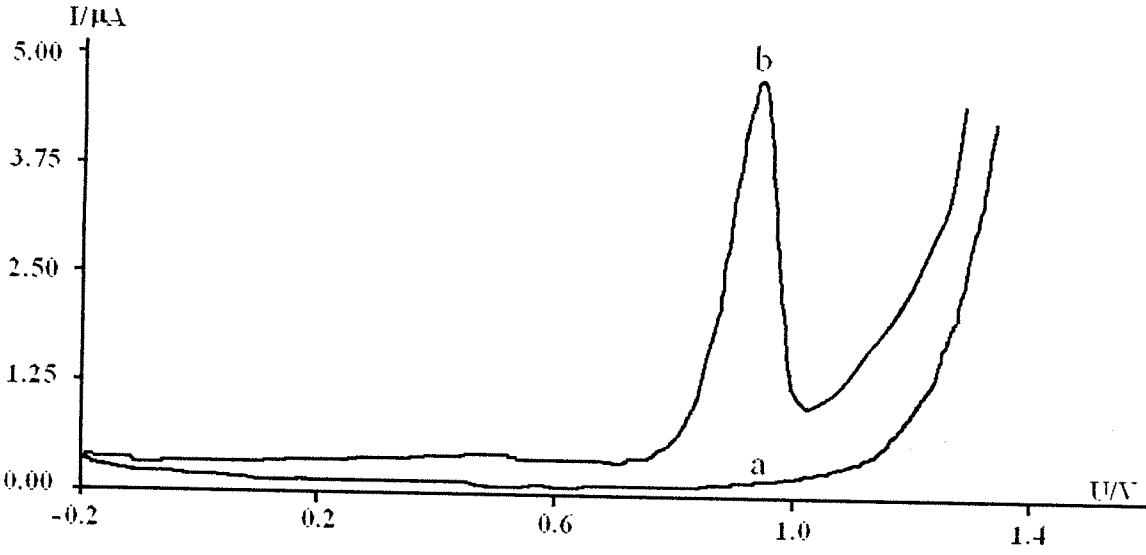
Ek 2: Famotidinin 0.5 M H_2SO_4 ortamındaki Diferansiyel Puls Voltamogramı
 a. H_2SO_4 b. 5×10^{-5} M Famotidin



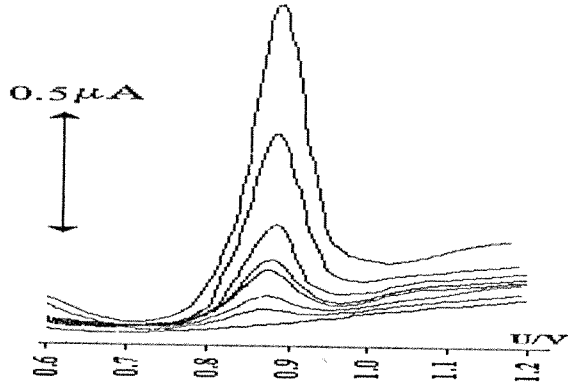
Ek 3: Famotidinin 0.5 M H_2SO_4 ortamındaki Dönüşümlü Voltamogramı
 a. H_2SO_4 b. 5×10^{-5} M Famotidin



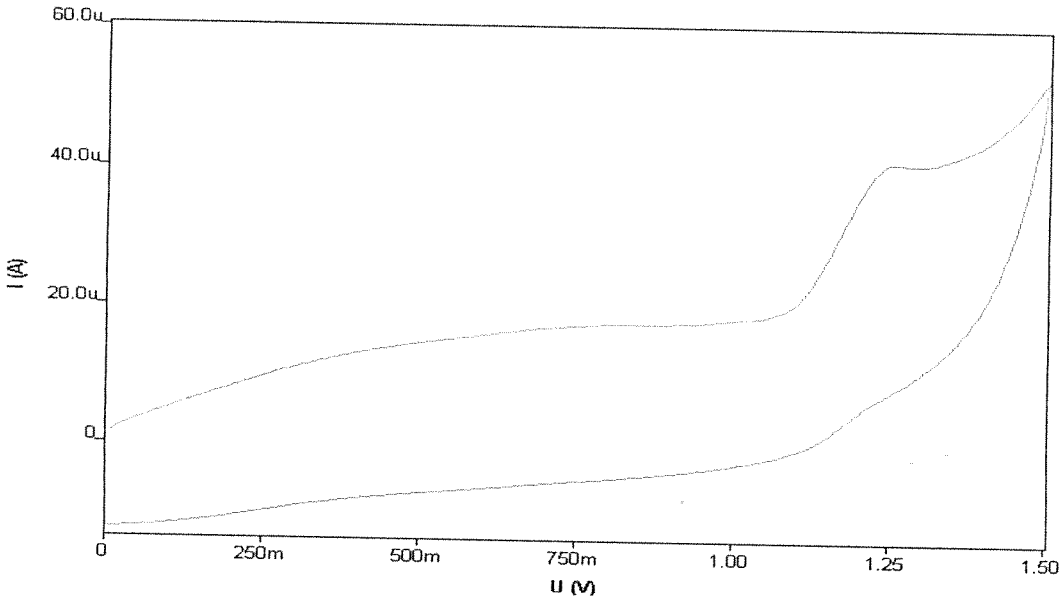
Ek 4: 1×10^{-4} M Famotidinin 0.5 M H_2SO_4 (pH: 1.82) ortamında farklı tarama hızlarındaki ($10 - 1000 \text{ mV s}^{-1}$) CV voltamogramları



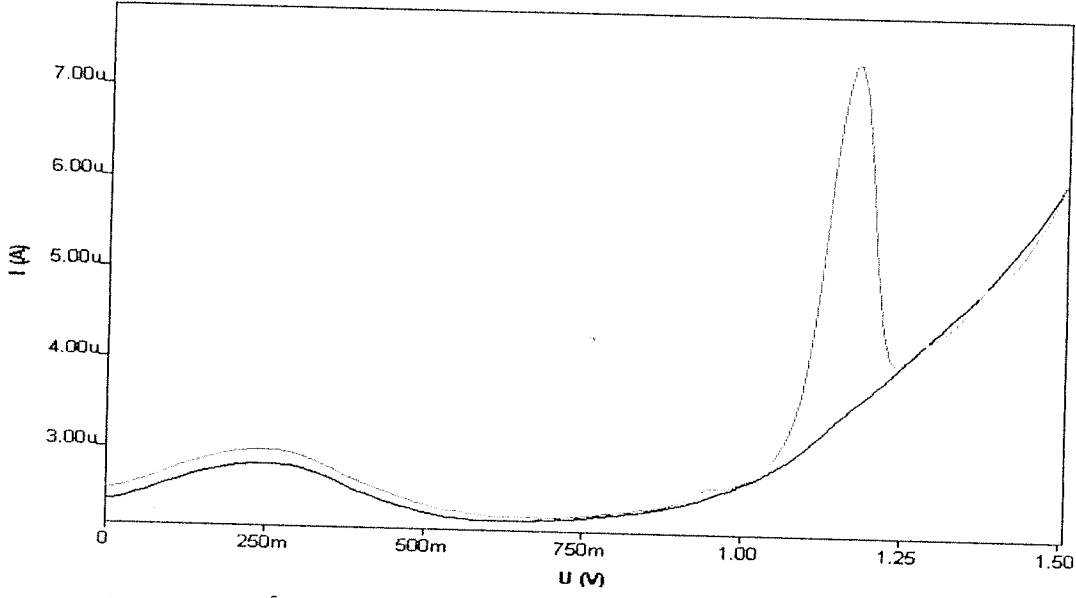
Ek 5: Natamisin 'in 0.5 M sülfürik asit (20 % metanol, pH: 1.82) ortamındaki diferansiyel puls voltamogramı a) blank b) 8×10^{-5} M natamycin



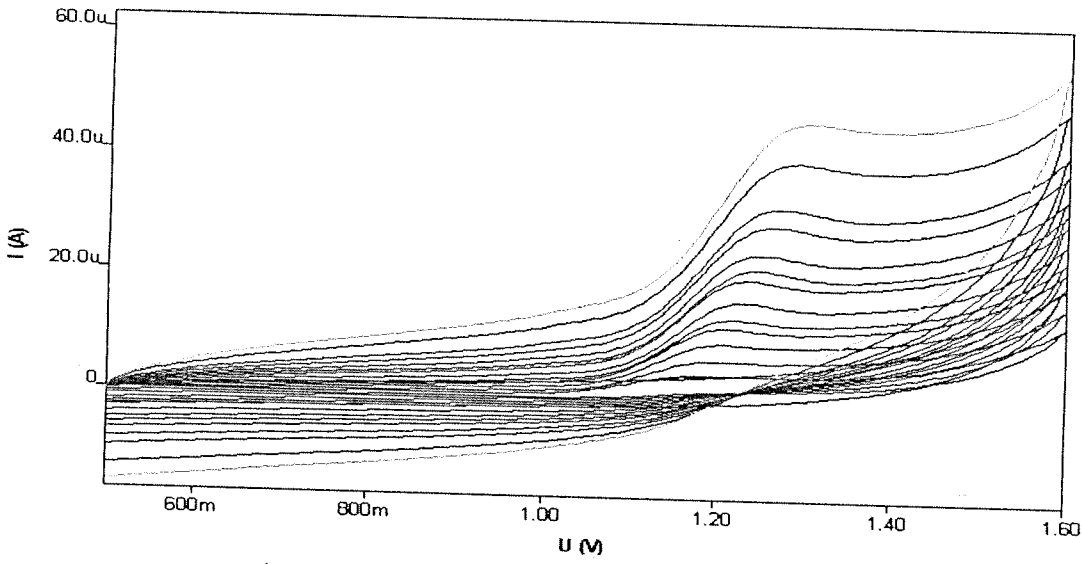
Ek 6: 2×10^{-6} M- 8×10^{-5} M Natamisin'in 0.5 M H_2SO_4 çözeltisindeki DPV voltamogramları



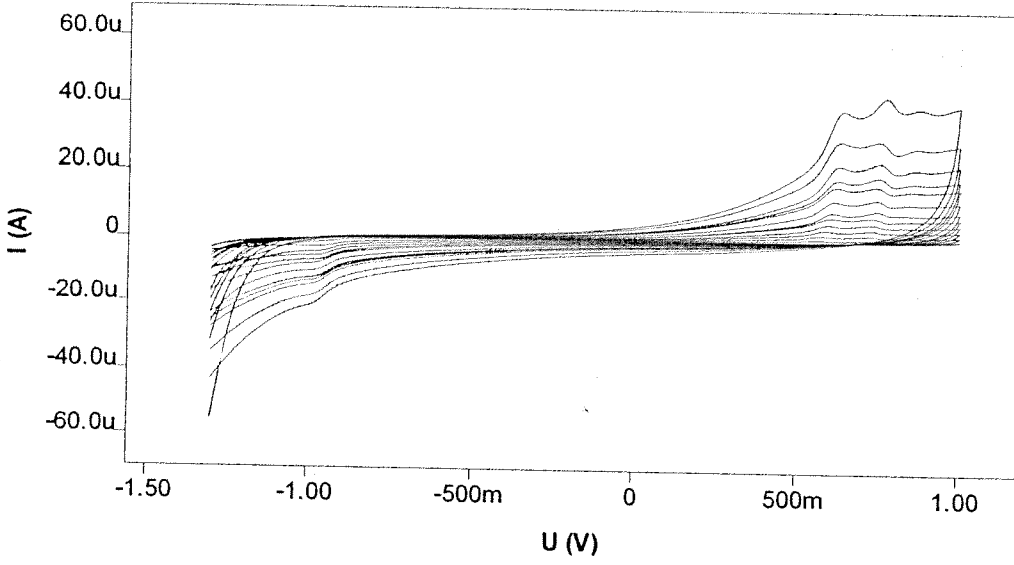
Ek 7: 1×10^{-4} M Asiklovirin pH= 3.06 BR Tamponundaki CV Voltamogramı



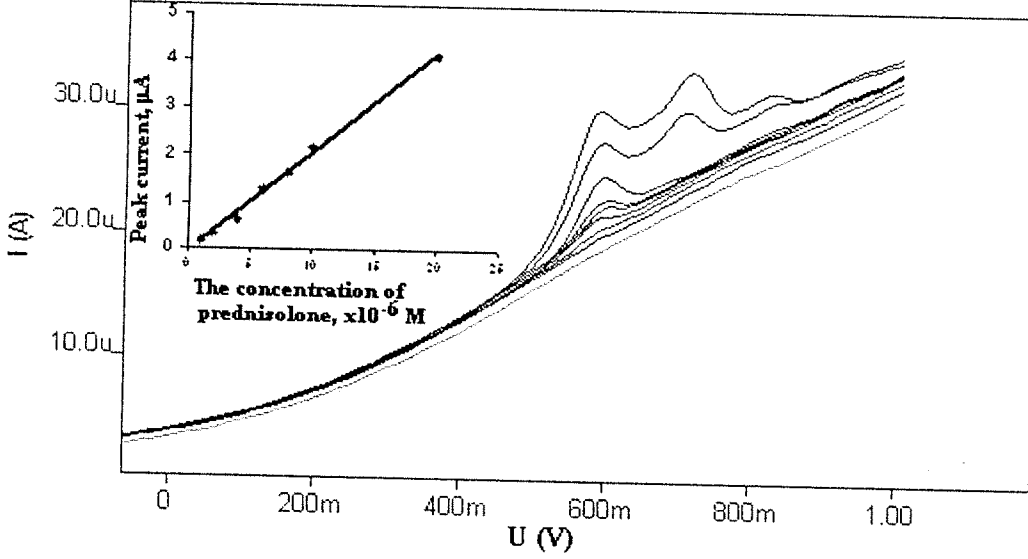
Ek 8: 5×10^{-5} M Asiklovirin pH= 3.06 BR Tamponundaki DPV Voltamogramı



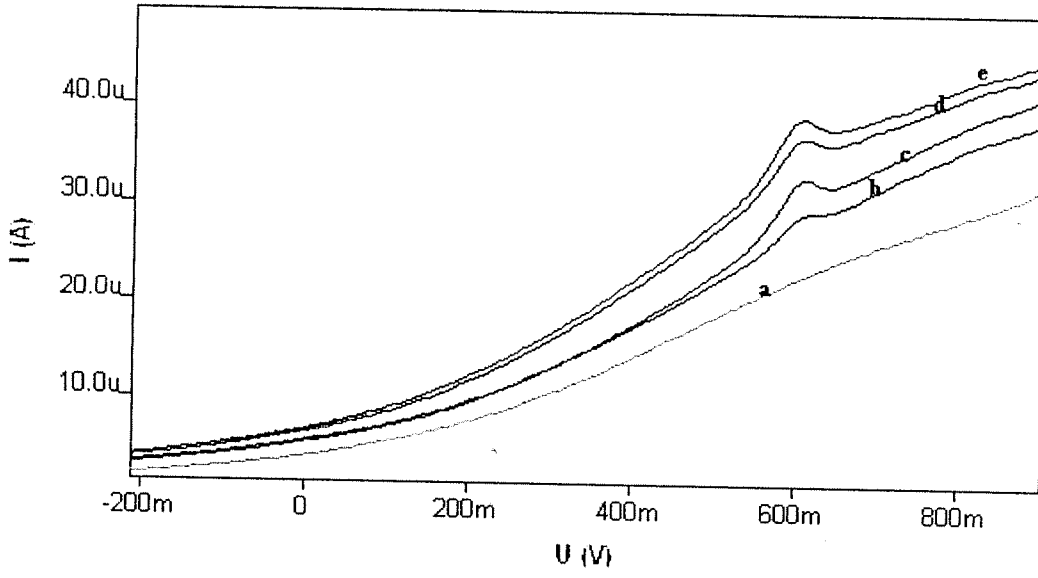
Ek 9: 1×10^{-4} M Asiklovirin pH=3.06 BR tamponunda tarama hızı ile pik akımının ve pik potansiyelinin değışimi



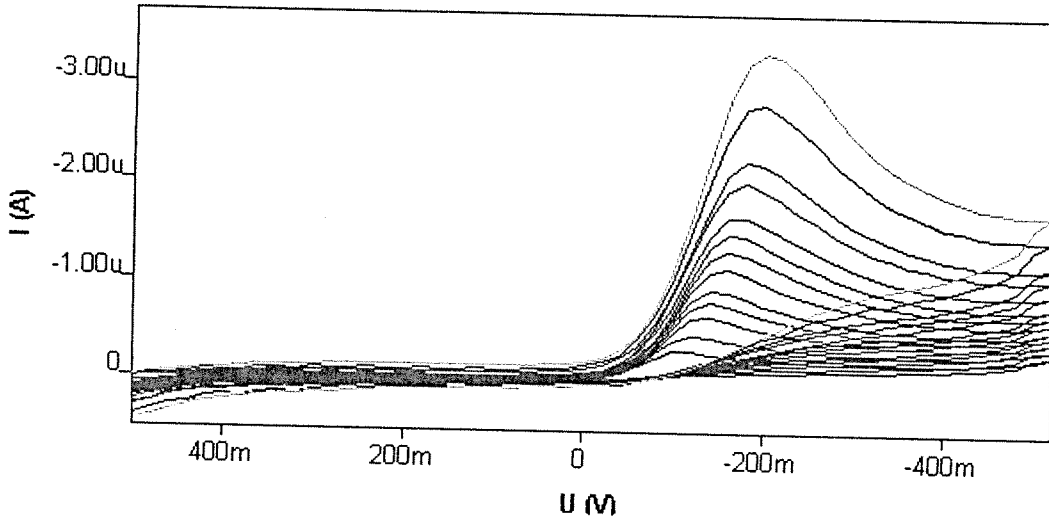
Ek 10: 1.0×10^{-4} M prednisolon'un camısı karbon elektrotta $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltilisindeki dönüşümlü voltamogramları (pH 0.56). Tarama hızı: 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 750, 1000 mV.s^{-1}



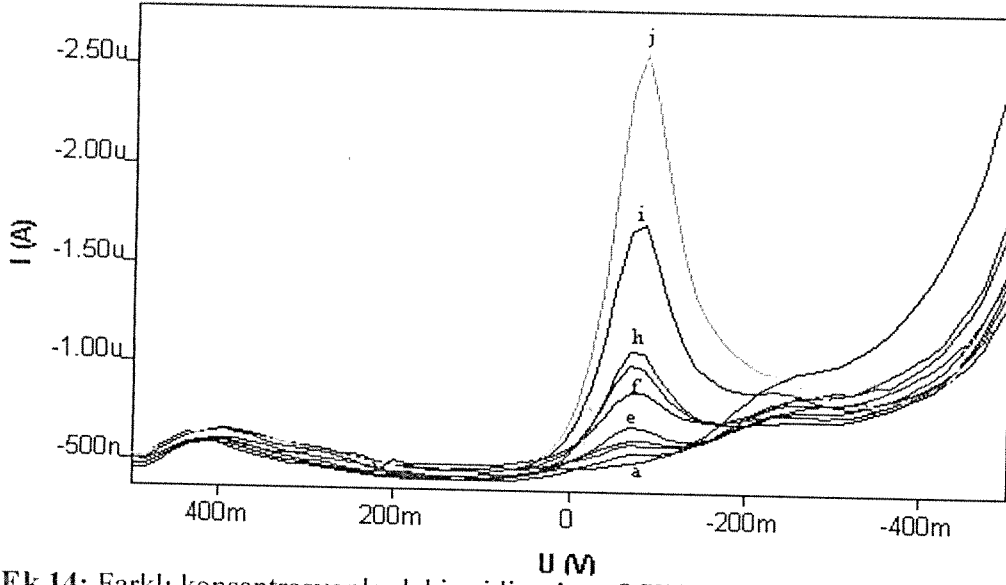
Ek 11. Farklı konsantrasyonlardaki prednisolon'un OSW Voltammogramları a) $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltilisi (destek elektrolit) b) 2.0×10^{-6} c) 4.0×10^{-6} d) 6.0×10^{-6} e) 8.0×10^{-6} f) 10.0×10^{-6} g) 20.0×10^{-6} h) 40.0×10^{-6} i) 60.0×10^{-6} M prednisolon; İçteki: Asıl yükseltgenme pik akımının konsantrasyon ile değişim grafiği (0.5 M sülfürik asitte pH pH 0.56).



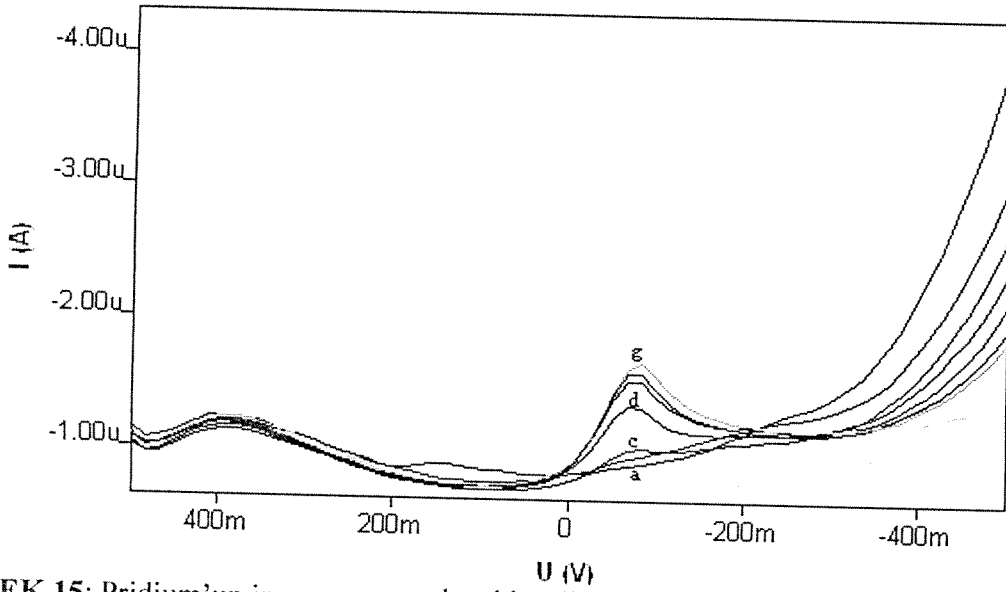
Ek 12: Prednisolon'un insan serumunda elde edilen kare dalga voltamogramları a) destek (0.5 M H₂SO₄+serum); b) 1.0x10⁻⁶ M; c) 6.0x10⁻⁶ M; d) 12.0x10⁻⁶ M; e) 18.0x10⁻⁶ M; prednisolon'un 0.5 M H₂SO₄ (pH 0.56), çözetisindeki ekstrakt.



Ek 13: 2.5x10⁻⁵ M Pridium'un 10-1000 mV/s tarama hızı aralığındaki dönüşümlü voltamogramı



Ek 14: Farklı konsantrasyonlardaki pridium'un OSW Voltammogramları a) Destek
 b) 2.5×10^{-8} c) 5.0×10^{-8} d) 7.5×10^{-8} e) 1.0×10^{-7} f) 2.5×10^{-7} g) 5.0×10^{-7} h) 7.5×10^{-7}
 i) 1.0×10^{-6} j) 2.5×10^{-6} M pridium



EK 15: Pridium'un insan serumunda elde edilen kare dalga voltammogramları a) destek (sadece $0.5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$) b) a + 6.0×10^{-2} M serum c) 1.0×10^{-6} M pyridinium içeren serum örneği d) 2.5×10^{-6} M e) 5.0×10^{-6} M f) 7.5×10^{-6} M g) 1.0×10^{-5} M standart

(18)

1-30

Proje No : TBAG-2173 (102T062)
2- İlgili Araştırma Grubu : Temel Bilimler (Analitik Kimya)
3- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri : 01/09/2002 01/11/2005
4- Projenin Adı : Bazı İlaç Aktif Maddelerin Farmasötik Preparatlarda ve İnsan Serumu Gibi Biyolojik Sıvılarda Elektroanalitik Metotlar (Voltametrik ve Polarografik Teknikler) İle Tayini
5- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar : PROF. DR. SİBEL ÖZKAN DOÇ. DR. SELAHATTİN YILMAZ DOÇ.DR. BENGİ USLU YRD. DOÇ.DR. YUSUF DİLGİN ARAŞ. GÖR. SULTAN YAĞMUR ESİN SÜREN NUR AKGÜN
6- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya bölümü 17100-ÇANAKKALE
7- Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi :

8- Özet (Abstract) :

ÖZET

Bu çalışmada, elektroaktif grup içeren bazı ilaçaktif maddelerin camı karbon disk ve karbon pasta elektrotlarda farklı tampon ortamında voltametrik davranışları araştırıldı. Pik potansiyeline ve pik akımına, konsantrasyonun, pH 'nın tarama hızının etkisi incelendi. Alt tayin sınırı (LOD) ve Kantitatif tayin sınırı (LOQ) belirlendi. Çalışılan bazı bileşikler için yükseltgenme veya indirgenme mekanizmaları da önerildi.

Bu teknikler ile maksimum pik akımının gözlendiği ortamda ilaçaktif maddelerin farmasötik preparatlarda ve serum gibi biyolojik sıvılarda tayini yapıldı. Ayrıca kesinlik ve geri kazanım çalışmaları yapıldı. Bazı etken maddelerin önerilen elektroanalitik teknikler ile yapılan ilaçlardaki miktarı , UV-Spektrofotometrisindeki ile karşılaştırıldı. Böylelikle önerilen elektroanalitik metodların doğruluğu ve üstünlüğü araştırıldı.

ABSTRACT

In this work, the voltammetric behaviour of some drug-active materials contained electroactive group were investigated at the glassy carbon disc and carbon pasta electrodes in different buffer systems. The dependence of intensities of currents and potentials on pH, concentration, scan rate was investigated. Limit of detection and limit of quantification were determined. This techniques were applied to the determination of drug-active materials in the pharmaceutcals and biological samples such as human serum. Also the recovery and precision studies were done. The amount of some active materials in drugs obtained by proposed electroanalytical techniques were comparied with UV spectrophometric methods. In this way, the advantage and accuracy of the proposed electroanalytical methods were investigated.

9- Anahtar Kelimeler :

Voltametik Tayinler, Farmasötik Analizler, İnsan Serumu Analizleri

Keywords:

Voltammetric Determinations, Pharmaceutical analyses, Human serum analyses

10- Projede Yapılan Çalışmaların Sonuçları ile İlgili Yayınlar (makale, tebliğ) :

Makaleler

- 1- C. Akı, S. Yılmaz, Y. Dilgin, S. Yagmur and E. Süren ,Electrochemical study of natamycin (Pimaricin)-analytical application to pharmaceutical dosage forms by differential pulse voltammetry, Die Pharmazie,60, 747-750 (2005)
- 2- S. Yılmaz, S. Skrzypek, Y. Dilgin, F. Baycan, S.Yagmur, M. Coşkun,Electrochemical oxidation of prednisolone at glassy carbon electrode and its quantitative determination in human serum and tablets by osteryoung square wave voltammetry, Die pharmazie(2005, yayına gönderildi).
- 3- M. Cıtak, S. Yılmaz, Y. Dilgin, S.Yagmur, H. Erdugan, Osteryoung square wave voltammetric determination of phenazopyridine hydrochloride in human urine and tablet dosage forms based on electrochemical reduction at carbon paste electrode, Die pharmazie (2005, yayına gönderildi)

Tebliğler

- 1- S.Yılmaz, Y. Dilgin, S. Yağmur, E.Süren, Natamisin (Pimarisin) Elektrokimyasal Davranışı ve İlaçlarda Voltametik Tayini,(sözel bildiri) IV.Elektrokimya Günleri, 11-13 Haziran,Adana,2003
- 2-, S. Yağmur, S.Yılmaz, Y. Dilgin, S. Özkan, B. Uslu, Famotidin'in Elektrokimyasal davranışı ve ilaçlarda voltametik yöntem ile tayini,(poster bildiri, AKP88)XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kuşadası, 2005
3. G. Haskılıç, S.Yılmaz, Y. Dilgin, S. Özkan, B. Uslu, Voltametik metotlar ile Asiklovir'in İlaçlarda tayini(poster bildiri, AKP89)XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kuşadası, 2005
- 4- F. Baycan, S. Yılmaz, Y. Dilgin, S. Özkan, B. Uslu, Zopiklon'un Voltametik Metotlar ile Yükseltgenmesi Özelliğinin İncelenmesi ve İlaçlarda Tayini, (poster bildiri) VI. Elektrokimya Günleri, Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Eskişehir-2005.

11- Proje Sonuçlarının Gizlilik Durumu :

Gizli

x Gizli Değil