

**BAZI KİNOLONLARIN İYONLAŞMA SABİTLERİNİN SU-
METANOL VE SU-ASETONİTRİL İKİLİ KARIŞIMLARINDA
POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ**

**Tuğba SARDOHAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİMDALI
ISPARTA – 2006**

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI KİNOLONLARIN İYONLAŞMA SABİTLERİNİN SU-
METANOL VESU-ASETONİTRİL İKİLİ KARIŞIMLARINDA
POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ**

Tuğba SARDOHAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİMDALI
ISPARTA – 2006**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vi
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KURAMSAL TEMELLER.....	3
1.1.1. Antibiyotikler	3
1.1.2. Kinolonlar.....	4
1.1.2.1. Florokinolonlar.....	5
1.1.3. Kinolonların Kimyasal Yapıları.....	7
1.1.4. Kinolonların Sentezi.....	9
1.1.5. Kinolonların Antibakteriyel Etkinlikleri.....	13
1.1.6. Kinolonların Etki Mekanizmaları.....	13
1.1.7. Kinolonların Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri.....	17
1.1.8. Kinolonların Yan Etkileri.....	19
1.1.9. Potansiyometrik Analiz Metotları.....	20
1.1.9.1. Potansiyometride Kullanılan Cam Elektrot.....	21
1.1.9.2. Potansiyometrik Titrasyon.....	24
1.1.10. Su-Organik Çözücü Karışımlarında pKa Tayini	24
1.1.10.1. Potansiyometrik Yöntemler	25
1.1.10.2. Gran Metodu Kullanılarak Karbonat Hatasının Hesaplanması.....	26
1.1.10.3. Kuvvetli Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri.....	27
1.1.10.4. Zayıf Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri.....	30
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	34
3. MATERYAL VE METOT.....	45
3.1. Kullanılan Cihazlar.....	45
3.1.1. pH/ iyon Metre.....	45

3.1.2. Kullanılan Diğer Cihazlar.....	45
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	45
3.3. Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltiler.....	46
3.3.1. %40 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı	46
3.3.2. %50 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı	46
3.3.3. %60 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı	46
3.3.4. %70 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı	46
3.3.5. %40 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı	47
3.3.6. %50 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı	47
3.3.7. %60 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı	47
3.3.8. İyonik Şiddet Ayarlayıcı.....	47
3.3.9. Hücre Kalibrasyon Çözeltisi.....	47
3.3.10. Baz Çözeltisi	47
3.3.11. Asit Çözeltisi	48
3.3.12. Kinolonların Çözeltileri.....	48
3.3.3.12.1. Siprofloksasin Çözeltisi.....	48
3.3.3.12.2. Enoksasin Çözeltisi.....	48
3.3.3.12.3. Norfloksasin Çözeltisi.....	48
3.4. Metot.....	48
3.4.1. Hücre Kalibrasyonu.....	48
3.4.2. Bazın Derişiminin Belirlenmesi.....	50
3.4.3. Florokinolonların Potansiyometrik Titrasyonları.....	53
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	54
4.1. Metanol-Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	54
4.1.1. Siprofloksasinin Metanol–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	54
4.1.2. Norfloksasinin Metanol–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	71
4.1.3. Enoksasinin Metanol–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	88
4.2. Asetonitril-Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	105

4.2.1. Siprofloksasinin Asetonitril–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	105
4.2.2. Norfloksasinin Asetonitril–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	122
4.2.3. Enoksasinin Asetonitril–Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	139
5. SONUÇ.....	157
5.1. Kinolonların pK_a Değerlerinin Yapıları ile İlişkisi	157
5.1.1. Siprofloksasinin pK_a Değerlerinin Değerlendirilmesi	157
5.1.2. Norfloksasinin pK_a Değerlerinin Değerlendirilmesi	159
5.1.3. Enoksasinin pK_a Değerlerinin Değerlendirilmesi	160
5.2. Kinolonların Metanol-Su ve Asetonitril-Su İkili Karışımlarında Potansiyometrik Yöntemle Elde Edilen pK_a Değerleri	164
5.3. Yorum.....	174
6. KAYNAKLAR.....	175
ÖZGEÇMİŞ.....	180

ÖZET**BAZI KİNOLONLARIN İYONLAŞMA SABİTLERİNİN SU-METANOL VE SU-ASETONİTRİL İKİLİ KARIŞIMLARINDA POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ****Tuğba SARDOHAN**

Antibiyotikler, bakteri, mantar ve aktinomisetler gibi canlı mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentezle hazırlanan, düşük yoğunlukta bile bakterilerin gelişmesini etkileyen ya da onları öldüren maddelerdir. Bu ilaçlardan özellikle de kinolon grubu antibiyotikler, ürünleri gıda maddesi olarak kullanılan hayvanlarda hastalıkların önlenmesi, büyümenin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu grup antibiyotiklerin antibakteriyal aktiviteleri, pH' ya bağımlıdır ve iyonlaşma sabitleri, biyolojik aktivite ve biyolojik geçiş gibi kimyasal davranışlarını anlamamız için anahtar bir parametredir. Bileşiklerin ayırmadaki davranışlarında iyonlaşma sabitlerinin etkin olmasından ve ayırmanın optimizasyonunda gerekli olduklarından dolayı bu ortamlardaki iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasinin pK_a değerleri, % 40, % 50 ve % 60 (v/v) ve % 70 (v/v) metanol-su ikili karışımlarında ve % 40, % 50 ve % 60 (v/v) asetonitril-su ikili karışımlarında 25°C de potansiyometrik yöntemle IUPAC önerilerine uygun olarak tayin edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde PKPOT bilgisayar programı ve Gran metodundan yararlanılmıştır. Çalışılan tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dahil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı temel alan non-lineer regresyon programları da pK_a hesaplanmasında kullanılmıştır. Belli bir derişim aralığında su-metanol ve su-asetonitril ikili karışımlarındaki özellikleri ile iyonlaşma sabitleri arasında gerekli bağıntılar türetilmiştir. pK_a değerleri ile metanol-su ve asetonitril-su ikili karışımlarına özgü solvatokromik parametreler arasındaki ilişkiler, bu bileşiklerin herhangi bir metanol-su ve asetonitril-su ikili karışımlarındaki pK_a değerlerinin hesaplanmasına yardımcı olmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Metanol-su, Asetonitril-su, Kinolonlar, Potansiyometri, pK_a değerleri

ABSTRACT
DETERMINATION OF THE IONIZATION CONSTANTS OF SOME
QUINOLONES IN METHANOL-WATER AND ACETONITRILE-WATER BINARY
MIXTURES BY POTENTIOMETRIC METHOD

Tuğba SARDOHAN

Antibiotics are the chemical substances which are synthesized or derived from various living microorganisms such as bacteria, fungus, and actinomycetes that prevent the growth of the microorganisms even at a low density or kill them. Of these drugs, particularly, quinolone group of antibiotics is used for the purpose of preventing the diseases and enhancing the growth in animals, the products of which are consumed as food stuff. Antibacterial activities of this group of antibiotics depend upon pH, and the ionization constants are a key parameter to our understanding of such chemical behaviors as biological activity and biological passage. Since the ionization constants are very effective in the separation of the compounds and essential for the optimization of the separation, they are required in these media.

pK_a values of enoxacin, ciprofloxacin and norfloxacin have been determined in 40 %, 50 % and 60 % (v/v) and 70 % (v/v) methanol-water binary mixtures and in 40 %, 50 % and 60 % (v/v) acetonitrile-water binary mixtures at 25°C by potentiometric method in accordance with the IUPAC recommendations. The software program PKPOT and the Gran method have been employed for the evaluation of the data obtained. Non-linear regression programs, which are based on the systematic approach and take into consideration all of the titration conditions studied including the ionic strength, were also used in the calculations of pK_a values. The required correlations between the characteristics in water-methanol and water-acetonitrile binary mixtures at low concentration range and the ionization constants were derived. The correlations between the solvatochromic parameters which are specific to pK_a values as well as methanol-water and acetonitrile-water binary mixtures are of great use for the calculation of the pK_a values in any methanol-water and acetonitrile-water binary mixtures.

KEY WORDS: Methanol -water, Acetonitrile-water, Quinolones, Potentiometry, pK_a values

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Esengül KIR yönetiminde hazırlanarak, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu tez 1097-YL-05 nolu Yüksek Lisans Tez Projesi kapsamında S.D.Ü. Araştırma Projeleri yönetim birimince de desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı S.D.Ü. Araştırma Projeleri yönetim birimine teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı bana öneren, çalışmalarım süresince danışmanlığımı yürüten ve her zaman ilgi, destek ve katkılarını esirgemeyen, bana sabrı ve mücadeleyi öğreten, değerli danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Esengül KIR'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Güleren ALSANCAK'a ve Kimya Bölüm Başkanı Prof.Dr. Mustafa CENGİZ hocam başta olmak üzere S.D.Ü. Kimya Bölümü hocalarına teşekkür ederim.

Ayrıca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan aileme, bana her zaman destek olan ve tez çalışmalarımın emeği geçen arkadaşlarım Esin ALKAN, Arş.Gör. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY, Öğr. Gör. Nurullah ŞANLI, Arş. Gör. Senem ŞANLI'ya ve tüm yakın çevreme de sonsuz şükranlarımı sunarım.

SİMGELER DİZİNİ

Φ	Nötralizasyon kesri
X	Mol kesri
ϵ	Dielektrik sabiti
E°	Standart elektrot potansiyeli
E	Deney sırasında ölçülen mV değeri
ACN	Asetonitril
MeOH	Metanol
pK_a	İyonlaşma sabiti
SD	Standart sapma
SPARC	SPARC Performans Automated Reasoning in Chemistry
PKPOT	Potansiyometrik pK_a tayini
IUPAC	Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Klorokinin saflaştırılmasıyla nalidiksik asidin elde edilmesi.....	5
Şekil 1.2. Kinolonların genel gösterimi.....	7
Şekil 1.3. Oksolinik asidin elde edilişi.....	9
Şekil 1.4 . Flumekinin elde edilişi.....	9
Şekil 1.5. Pipemidik asidin elde edilişi.....	10
Şekil 1.6. Norfloksasinin elde edilişi.....	10
Şekil 1.7. Pefloksasinin elde edilişi.....	11
Şekil 1.8. Ofloksasinin elde edilişi	11
Şekil 1.9. Siprofloksasinin elde edilişi.....	12
Şekil 1.10. Levofloksasinin elde edilişi.....	12
Şekil 1.11. Florokinolonların etki mekanizmaları.....	14
Şekil 1.12. DNA replikasyonundaki iki enzimin işleyişi.....	15
Şekil 1.13. Florokinolonların DNA'ya etkisi.....	15
Şekil 1.14. Florokinolonların farmokimyası.....	16
Şekil 1.15. pH ölçümlerinde kullanılan hücre (elektrot sistemi).....	21
Şekil 1.16. Kombine Cam pH Elektrodu.....	23
Şekil 2.1. Yapılan çalışmada florokinolonların pKa değerlerine uygun grupların gösterimi.....	37
Şekil 2.2. Siprofloksasinin için elde edilen titrasyon eğrisi.....	38
Şekil 2.3. Siprofloksasinin için elde edilen ikinci türev eğrisi.....	38
Şekil 2.4. Piperazin gruplu kinolonların protonasyon/deprotonasyon dengesi.....	39
Şekil 3.1. Hücre kalibrasyonundan elde edilen $V_{tot} * 10^{-E/g} - mL$ titrant ile değişimi.....	49
Şekil 3.2. %70 metanol-su ikili karışımında KOH'in HCl ile ayarlanmasındaki mL titrant-mV eğrisi.....	51
Şekil 3.3. %70 metanol-su ikili karışımında KOH'in HCl ile titrasyonunda asidik bölge için gran fonksiyonunun mL titrant ile doğrusal değişimi	52

Şekil 3.4. %70 metanol-su ortamında KOH'in HCl ile titrasyonunda bazik bölge için gran fonksiyonunun mL titrant ile doğrusal değişimi.....	53
Şekil 4.1. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	55
Şekil 4.2. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	55
Şekil 4.3. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	56
Şekil 4.4. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	56
Şekil 4.5. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	57
Şekil 4.6. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	57
Şekil 4.7. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği grafiği.....	58
Şekil 4.8. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	58
Şekil 4.9. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	59
Şekil 4.10. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	59
Şekil 4.11. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	60
Şekil 4.12. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	60
Şekil 4.13. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	61
Şekil 4.14. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	61

Şekil 4.15. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	62
Şekil 4.16. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	62
Şekil 4.17. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	63
Şekil 4.18. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	63
Şekil 4.19. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	64
Şekil 4.20. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	64
Şekil 4.21. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	65
Şekil 4.22. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	65
Şekil 4.23. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	66
Şekil 4.24. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	66
Şekil 4.25. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	67
Şekil 4.26. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	67
Şekil 4.27. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	68
Şekil 4.28. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	68
Şekil 4.29. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	69

Şekil 4.30. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	69
Şekil 4.31. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	70
Şekil 4.32. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	70
Şekil 4.33. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	71
Şekil 4.34. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	72
Şekil 4.35. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	72
Şekil 4.36. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	73
Şekil 4.37. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	73
Şekil 4.38. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	74
Şekil 4.39. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	74
Şekil 4.40. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	75
Şekil 4.41. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	75
Şekil 4.42. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	76
Şekil 4.43. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	76
Şekil 4.44. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	77

Şekil 4.45. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	77
Şekil 4.46. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	78
Şekil 4.47. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	78
Şekil 4.48. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	79
Şekil 4.49. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	79
Şekil 4.50. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	80
Şekil 4.51. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	80
Şekil 4.52. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	81
Şekil 4.53. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	81
Şekil 4.54. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	82
Şekil 4.55. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	82
Şekil 4.56. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	83
Şekil 4.57. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	83
Şekil 4.58. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	84
Şekil 4.59. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	84

Şekil 4.60. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	85
Şekil 4.61. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	85
Şekil 4.62. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	86
Şekil 4.63. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	86
Şekil 4.64. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	87
Şekil 4.65. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	87
Şekil 4.66. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	88
Şekil 4.67. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	89
Şekil 4.68. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	89
Şekil 4.69. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	90
Şekil 4.70. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	90
Şekil 4.71. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	91
Şekil 4.72. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	91
Şekil 4.73. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	92
Şekil 4.74. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	92

Şekil 4.75. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	93
Şekil 4.76. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	93
Şekil 4.77. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	94
Şekil 4.78. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	94
Şekil 4.79. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	95
Şekil 4.80. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	95
Şekil 4.81. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında Φ -pH grafiği.....	96
Şekil 4.82. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	96
Şekil 4.83. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	97
Şekil 4.84. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	97
Şekil 4.85. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	98
Şekil 4.86. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	98
Şekil 4.87. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	99
Şekil 4.88. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	99
Şekil 4.89. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	100

Şekil 4.90. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	100
Şekil 4.91. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	101
Şekil 4.92. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	101
Şekil 4.93. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	102
Şekil 4.94. 1 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	102
Şekil 4.95. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	103
Şekil 4.96. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	103
Şekil 4.97. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	104
Şekil 4.98. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	104
Şekil 4.99. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	105
Şekil 4.100. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	106
Şekil 4.101. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	106
Şekil 4.102. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	107
Şekil 4.103. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	107
Şekil 4.104. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	108

Şekil 4.105. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	108
Şekil 4.106. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	109
Şekil 4.107. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	109
Şekil 4.108. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	110
Şekil 4.109. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	110
Şekil 4.110. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	111
Şekil 4.111. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	111
Şekil 4.112. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	112
Şekil 4.113. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	112
Şekil 4.114. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	113
Şekil 4.115. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	113
Şekil 4.116. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	114
Şekil 4.117. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	114
Şekil 4.118. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	115
Şekil 4.119. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	115

Şekil 4.120. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	116
Şekil 4.121. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	116
Şekil 4.122. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	117
Şekil 4.123. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	117
Şekil 4.124. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	118
Şekil 4.125. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	118
Şekil 4.126. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	119
Şekil 4.127. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	119
Şekil 4.128. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	120
Şekil 4.129. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	120
Şekil 4.130. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	121
Şekil 4.131. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	121
Şekil 4.132. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	122
Şekil 4.133. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	123
Şekil 4.134. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	123

Şekil 4.135. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	124
Şekil 4.136. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	124
Şekil 4.137. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	125
Şekil 4.138. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	125
Şekil 4.139. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	126
Şekil 4.140. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	126
Şekil 4.141. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	127
Şekil 4.142. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	127
Şekil 4.143. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	128
Şekil 4.144. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	128
Şekil 4.145. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	129
Şekil 4.146. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	129
Şekil 4.147. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	130
Şekil 4.148. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	130
Şekil 4.149. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	131

Şekil 4.150. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	131
Şekil 4.151. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	132
Şekil 4.152. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	132
Şekil 4.153. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	133
Şekil 4.154. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	133
Şekil 4.155. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	134
Şekil 4.156. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	134
Şekil 4.157. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	135
Şekil 4.158. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	135
Şekil 4.159. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	136
Şekil 4.160. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	136
Şekil 4.161. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	137
Şekil 4.162. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	137
Şekil 4.163. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	138
Şekil 4.164. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	138

Şekil 4.165. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	139
Şekil 4.166. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	140
Şekil 4.167. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	140
Şekil 4.168. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	141
Şekil 4.169. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	141
Şekil 4.170. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	142
Şekil 4.171. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	142
Şekil 4.172. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	143
Şekil 4.173. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	143
Şekil 4.174. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	144
Şekil 4.175. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	144
Şekil 4.176. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	145
Şekil 4.177. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	145
Şekil 4.178. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	146
Şekil 4.179. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	146

Şekil 4.180. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	147
Şekil 4.181. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	147
Şekil 4.182. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	148
Şekil 4.183. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	148
Şekil 4.184. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	149
Şekil 4.185. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	149
Şekil 4.186. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	150
Şekil 4.187. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	150
Şekil 4.188. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	151
Şekil 4.189. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	151
Şekil 4.190. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	152
Şekil 4.191. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	152
Şekil 4.192. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi.....	153
Şekil 4.193. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği	153
Şekil 4.194. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonytril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği.....	154

Şekil 4.195. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği.....	154
Şekil 4.196. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği.....	155
Şekil 4.197. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği.....	155
Şekil 4.198. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi.....	156
Şekil 5.1. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	158
Şekil 5.2. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	158
Şekil 5.3. 1 kez protonlanmış norfloksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması.....	159
Şekil 5.4. 1 kez protonlanmış norfloksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması	160
Şekil 5.5. 2 kez protonlanmış enoksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması	161
Şekil 5.6. 2 kez protonlanmış enoksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması	161
Şekil 5.7. 2 kez protonlanmış enoksasinin pK_{a3} ile ilgili iyonlaşma aşaması	162
Şekil 5.8. Siprofloksasinin için α -pH grafiği.....	163
Şekil 5.9. Norfloksasinin için α -pH grafiği.....	163
Şekil 5.10. Enoksasin için α - pH grafiği..	164

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Kinolonların yapıları.....	8
Çizelge 2.1. Yapılan çalışmada bulunan pKa değerleri.....	36
Çizelge 2.2. Kinolonların çalışmada elde edilen pKa değerleri.....	39
Çizelge 2.3. Florokinolonların çalışmada tayin edilen protonasyon sabitleri.....	41
Çizelge 2.4. Kinolonların çalışmada tayin edilen pK _a değerleri.....	43
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasallar ve özellikleri.....	45
Çizelge 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	46
Çizelge 3.3. %70 metanol-su ikili karışımında hücre kalibrasyonu verileri.....	49
Çizelge 3.4. %70 metanol-su ikili karışımında KOH'in HCl ile ayarlanmasındaki titrasyon verileri.....	50
Çizelge 3.5. Ayar titrasyonunun asidik bölgesi için elde edilen veriler.....	51
Çizelge 3.6. Ayar titrasyonunun bazik bölgesi için elde edilen veriler.....	52
Çizelge 5.1. 2 kez protonlanmış Sipprofloksasinin %70 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	165
Çizelge 5.2. 1 kez protonlanmış Sipprofloksasinin % 70 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	165
Çizelge 5.3. 2 kez protonlanmış Sipprofloksasinin %60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	165
Çizelge 5.4. 1 kez protonlanmış Sipprofloksasinin % 60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	165
Çizelge 5.5. 2 kez protonlanmış Sipprofloksasinin %50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	166
Çizelge 5.6. 1 kez protonlanmış Sipprofloksasinin % 50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	166
Çizelge 5.7. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	166
Çizelge 5.8. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	166
Çizelge 5.9. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	167

Çizelge 5.10. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	167
Çizelge 5.11. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %40 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	167
Çizelge 5.12. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 40 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	167
Çizelge 5.13. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	168
Çizelge 5.14. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 60 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	168
Çizelge 5.15. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	168
Çizelge 5.16. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 50 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	168
Çizelge 5.17. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %40 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	169
Çizelge 5.18. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 40 MeOH- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	169
Çizelge 5.19. 2 kez protonlanmış Siprofloksasin %60 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	169
Çizelge 5.20. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 60 ACN-H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	169
Çizelge 5.21. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	170
Çizelge 5.22. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	170
Çizelge 5.23. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	170
Çizelge 5.24. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	170
Çizelge 5.25. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %60 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	171

Çizelge 5.26. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 60 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	171
Çizelge 5.27. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	171
Çizelge 5.28. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	171
Çizelge 5.29. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	172
Çizelge 5.30. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	172
Çizelge 5.31. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %60 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	172
Çizelge 5.32. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 60 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	172
Çizelge 5.33. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	173
Çizelge 5.34. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 50 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	173
Çizelge 5.35. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	173
Çizelge 5.36. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 40 ACN- H ₂ O ikili karışımındaki pK _a değerleri.....	173

1. GİRİŞ

Antibakteriyel ilaçlar içinde önemli bir yeri olan antibiyotikler, bakteriler, funguslar gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Geniş spektrumlu, etkili ve bakterisid özellikte olan florokinolonlar, antibiyotiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır.

Antibiyotikler, mikrobiyolojik olarak sentez edilen en önemli biyoaktif ve kemoterapik bileşiklerdir. Çoğunlukla insan ve hayvan hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılırlar. Bu ilaçların önemi, tıbbi kimya, ziraat, yiyecek endüstrisi ve veterinerlik gibi çeşitli alanlarda kanıtlanmıştır. Bu ilaçlardan özellikle de kinolon grubu antibiyotikler, ürünleri gıda maddesi olarak kullanılan hayvanlarda da hastalıkların önlenmesi, büyümenin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır. Veteriner ilaçlar olarak antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması, hayvansal gıdalarda ilaç kalıntılarına sebep olabileceğinden bunları tüketenlerde potansiyel tehlike oluşturmaktadır. Bu nedenle bu bileşiklerin tayinlerinde ayırma tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Florokinolonların kantitatif tayinlerinde ters faz sıvı kromatografi ve kapiler elektroforez gibi ayırma yöntemlerinden yararlanılır. Bileşiklerin ayırmadaki davranışlarında iyonlaşma sabitlerinin etkin olmasından ve ayırmanın optimizasyonunda gerekli olduklarından dolayı bu ortamlardaki iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Florokinolonlar, nalidiksik asitin florlanmış sentetik benzerleridir. Nalidiksik asit, dokularda yeterli konsantrasyon oluşturmadığı için enfeksiyonlarda etkili değildir. Bundan dolayı nalidiksik asitin florlanmış analogları olan florokinolonlar sentezlenmiştir. Florokinolonlar, insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu sentetik antibakteriyel ajanlardır. Bu grup antibiyotiklerin antibakteriyel aktiviteleri, pH' ya bağlıdır ve iyonlaşma sabitleri, biyolojik aktivite ve biyolojik geçiş gibi kimyasal davranışlarını anlamamız için anahtar bir parametredir .

İyonlaşma sabitlerinin tayininde çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler arasında olan potansiyometrik yöntemler çok eski yıllardan bu yana oldukça fazla kullanılan yöntemlerdir. Yöntem, pratik olması ve sonuçlarının yorumlanabilmesindeki kolaylık nedeniyle tercih edilmektedir. pK_a tayini için su ortamı öncelikli ortamdır. Ancak su-organik çözücü karışımları veya susuz organik çözücüler, suda çözünmeyen bileşiklerin asitlik ve bazlık sabitlerinin tayinlerinde tercihli olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasinin iyonlaşma sabitleri, potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Ortam olarak su-metanol ve su-asetonitril ikili karışımları kullanılmıştır. Bileşiklerin yaklaşık 3 mM lık çözeltileri metanol-su ve su-asetonitril ikili karışımlarında hazırlanmış, iyonik şiddet KCl ile ayarlanmıştır. Su-organik çözücü karışımlarında asitlerin titrasyonunda IUPAC'ın önerdiği titrant KOH'dir. Kinolonların tirasyonlarından önce titrant olarak kullanılacak KOH çözeltisinin derişimi, iyonik şiddeti 0,1 M olan 10 mL 0,003 M HCl çözeltisinin KOH ile potansiyometrik yöntemle titrasyonu ile belirlenmiştir. pK_a tayinlerine geçmeden önce bazın derişimi ve karbonat hatası Gran metodu kullanılarak tespit edilmiştir. Potansiyometrik pK_a tayinleri azot atmosferinde sabit sıcaklıkta çift cidarlı hücrelerde gerçekleştirilmiştir. Her koşulda çalışmaya başlamadan önce elektrot, çalışılan ortamda bir süre bekletilerek şartlanmış ve bu ortamda kalibre edildikten sonra bileşik titrasyonuna geçilmiştir.

Titrasyon verileri, mV-mL titrant; pH - mL titrant, ϕ - pH grafiklerinde gösterilmiştir. Zayıf bazların protonasyon sabitlerinin hesaplanmasındaki Gran fonksiyonları pK_a sabitlerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Çalışılan tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dahil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı temel alan non-lineer regresyon programları da pK_a hesaplanmasında kullanılmıştır. Belli bir derişim aralığında su-metanol ve su-asetonitril ikili karışımlarındaki özellikleri ile iyonlaşma sabitleri arasında gerekli bağıntılar türetilmiştir.

1.1. Kuramsal Temeller

1.1.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler, bakteri, mantar ve aktinomisetler gibi canlı mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentezle hazırlanan, düşük yoğunlukta bile bakterilerin gelişmesini etkileyen ya da onları öldüren maddelerdir. Bütün bakterilerde yavaş gelişme, hızlı gelişme ve dinlenme dönemlerinden oluşan üç çoğalma devresi vardır. Antibiyotikler bakterilerin hızlı ve yavaş gelişme dönemlerinde etki gösterirler. Bu etkileşim ya bakterilerin öldürülmesi (bakterisid etki) ya da bakterilerin gelişimi ve üremesinin durdurulması (bakteriostatik etki) şeklinde olur. Örneğin penisilinler, aminoglikozidler, sefaloprinler, vankomisin, florokinolonlar ve basitrasin, bakterisid etkiye ; tetrasiklinler, makrolidler ve sülfonamidler ise bakteriostatik etkiye sahiptirler. Antibiyotikler ;

1. Hücre duvarı sentezini engelleyerek
2. Sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirerek
3. Nükleik asit sentezini önleyerek
4. Ara metabolizmayı bozarak
5. Protein sentezini engelleyerek bakteri hücresi üzerinde etkilerini gösterirler (Akkan vd., 2003; Dökmeci vd., 1992; Kayaalp, 1991).

Ara metabolizmanın bozulmasına neden olan ilaçlar, bakteriler için gerekli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler. Bu grup ilaçlara örnek olarak sülfonamidler, kinolonlar, sülfonlar, trimetoprim, p-salisal asit ve izoniazid gösterilebilir.

Florokinolonlar, kemik gelişimini olumsuz etkilediği için genç hayvanlarda kullanılmamalıdır. Penisilinler, florokinolonlar, nalidisik asit ve sikloserinin çırpınmalara, aminoglikozidlerin işitme ve denge kaybına, izoniazid ve etambutolun ise çevre sinirlerin iltihabı ile görme bozukluklarına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kloramfenikol, tetrasiklinler, sülfonamidler, sefalosporinler, ampisilin, florokinolonlar ve izoniazid hayvanlarda bulantı, kusma ve ishale neden

olabilir, vitamin K ve B sentezini engelleyebilirler (Akkan vd., 2003; Şanlı vd., 1994; Kayaalp, 1991).

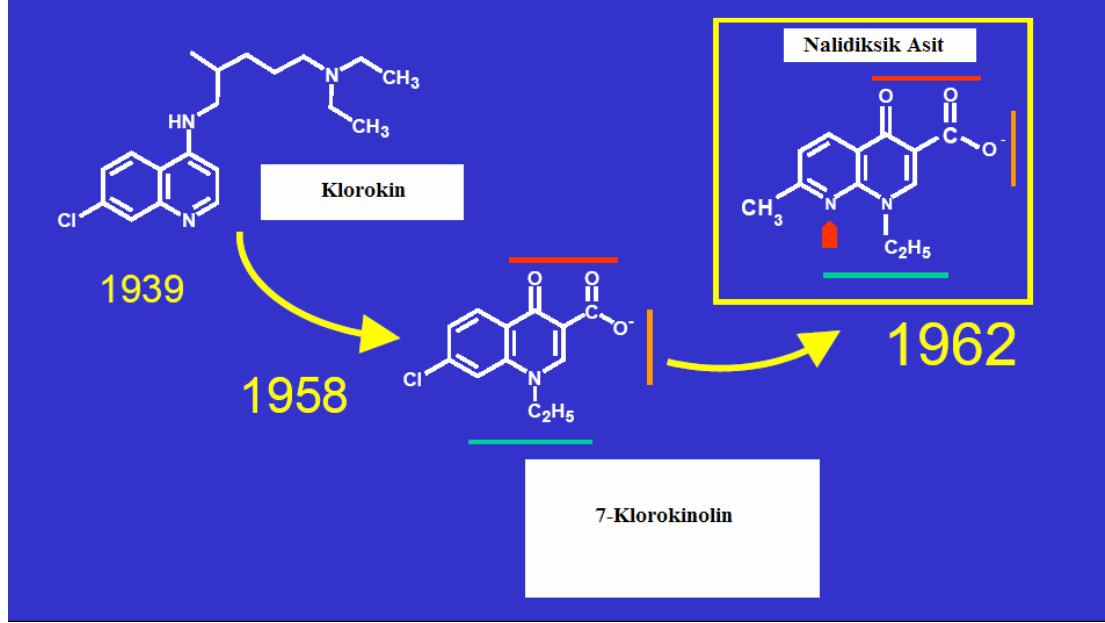
Antibakteriyel etkinlik sağlamak amacıyla kullanılan antibiyotikler, vücuda verilme yolları, vücutta meydana gelen atık maddeler, fizyolojik durum ve canlıda bulunan doğal engellerden etkilenebilir. İstenen antibakteriyel etkinin sağlanması için antibiyotiklerin seçiminde bu önemli koşullara dikkat edilmesi yerinde olur. Penisilinler ise irin varlığından etkilenmezler. Oral kullanılan tetrasiklinler mide-barsak içeriğinin kalsiyumdan zengin olması durumunda gerekli antibakteriyel etkilerini gösteremezler. İki değerli mineraller ise florokinolonların etkisini önemli ölçüde azaltırlar.

Vücutta bulunan doğal bariyerler antibiyotiklerin kullanımını önemli ölçüde kısıtlayabilirler. Seroz zarlar, penisilinlerin geçişine izin vermezken, tetrasiklinler ve florokinolonlar bu zarları kolayca aşabilirler. Plasenta antibiyotiklerin geçişinde önemli bir engel oluşturmaz. Çoğu antibiyotikler plasentadan kolayca penetre olurlar. Sülfonamid-trimetoprim karışımları, florokinolonlar ve ampisilin göz sıvısına yüksek oranda geçebilir. Kan-beyin bariyerini florokinolonlar, sülfonamidler, rifampin, izoniazid ve metronidazol kolayca geçerken penisilinler, sefalosporin, tetrasiklinler ve kanamisin iltihablı durumlarda geçebilir (Akkan vd., 2003; Şanlı vd., 1994).

1.1.2. Kinolonlar

Kinolonlar sentetik olarak üretilen kimyasal maddelerdir. Bu grup antibakteriyel ajanların ilk üyesi olan nalidiksik asit 1960'lı yıllarda antimalaryal bir ilaç olan klorokin saflaştırılması sırasında elde edilen bir ara üründen üretilmiştir(şekil 1.1) (www.sbimc.org). Daha sonra 1980'li yıllarda florlanmış kinolonlar, 4-kinolonlar, kinolon karboksilik asitler de denilen yeni kinolon türevleri klinik kullanıma girmiş ve çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Özalp, 2002; www.omu.edu.tr; Dökmeçi, 1992;). Kinolonlarda yapılan yapı değişiklikleri ile yeni jenerasyon kinolonlar geliştirilmiştir. Nalidiksik asitle yapısal ilişkisi

bulunan yeni kinolon türevleri nalidiksik aside benzer şekilde bakterisidal, oral alındığında iyi absorbe olan, kullanımı kolay ilaçlardır. Nalidiksik asitten farklı olarak in vitro daha etkin, daha geniş antibakteriyel etki spektrumuna, daha üstün farmakokinetik özelliklere sahip, dirençli bakteri gelişimine de daha az neden olmaktadır (Park vd., 2002).



Şekil 1.1. Klorokin saflaştırılmasıyla nalidiksik asitin elde edilmesi

Yeni kinolonların binlerce türevi elde edilmiş ve halen üretilmekte iken bunlardan ancak bazıları insan infeksiyonlarında kullanılır durumdadır. En çok uygulananların başında norfloksasin, enoksasin, ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin gelmekte; bunları fleroksasin, lomefloksasin, temafloksasin, amifloksasin, difloksasin, tosufloksasin, sparfloksasin izlemektedir (www.infeksiyon.org)

1.1.2.1. Florokinolonlar

Florokinolonlar, geniş spektrumlu ve bakterisid etkili antimikrobiyal ilaçlardır. Kimyasal olarak diğer antimikrobiklerle ilişkili olmayan bu ilaçlar nalidiksik asidin florlanmış sentetik benzerleridir. Nalidiksik asit 1960'lı yıllarda kinolonların ilk üyesi olarak kullanıma girmiş olmasına karşın sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanım alanı bulabilmiştir. Nalidiksik asit ve pipemidik asit gibi kinolonlar dokularda yeterli konsantrasyon oluşturamadıkları için sistemik enfeksiyonlarda

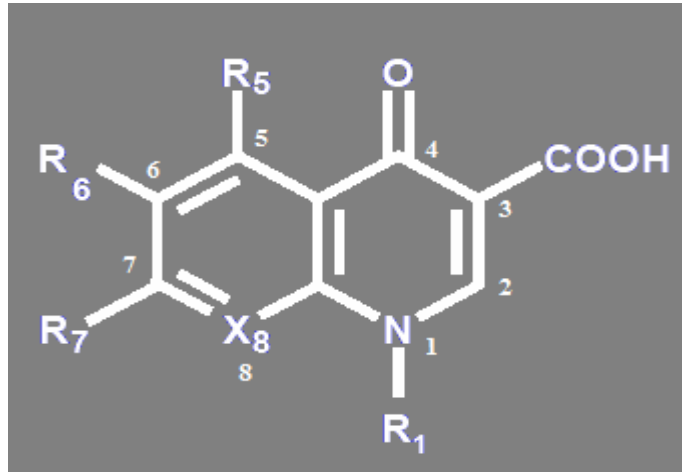
etkili değildirler. Spektrumları dardır. Bunlara ek olarak tedavi sırasında çok çabuk direnç gelişir. Bu olumsuzlukların giderilmesi amacıyla nalidiksik asit üzerine yapılan araştırmalar sonucunda 1980'li yıllarda nalidiksik asitin florlanmış analogları olan florokinolonlar sentez edilmiştir (Özalp, 2002). Florokinolonlar yapıca nalidiksik aside benzeyen 6-floro-4-kinolon karboksilik asit türevleridir. 7 numaralı karbon atomuna bağlanmış bir piperazin halkası içerirler. Esas olarak, 1 numaralı karbon atomuna ve/veya piperazin halkası üzerindeki substituentleri değiştirmek suretiyle birçok florokinolon ilaç türü üretilmiştir. Bunlardan halen en fazla incelenenler siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, pefloksasin ve fleroksasin'dir. Diğer türevler arasında amifloksasin, lomefloksasin, sparfloksasin, temafloksasin ve florsuz atipik bir türev olan pipemidik asit bulunur (Kayaalp 2000; Barbosa vd., 2001; Espinosa-Mansilla vd., 2005).

Florokinolonlar, nalidiksik aside göre üstünlük sağlayan özelliklere sahiptirler. Geniş antimikrobik spektrum, üstün antibakteriyal etki, sistemik etki oluşturabilecek konsantrasyon ve yavaş direnç gelişimi gibi özellikleri nedeniyle tedaviye girişlerinden bu yana terapötik değerleri üzerine en fazla çalışılan antimikrobik ilaçlardır. Florokinolonların ilk üyesi ve en az etkili olanı norfloksasindir. Daha sonra siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin, amifloksasin, pefloksasin, lomefloksasin, sparfloksasin gibi yeni kinolonlar bu grupta yerlerini almışlardır. Bunların içinde en fazla kullanım alanı bulunanı siprofloksasindir (Özalp, 2002).

Moleküllerinde 8 numaralı atom genel olarak karbon fakat enoksasin ve pipemidik asitte azottur. 6 numaralı pozisyonda flor bulunması gram-pozitif bakterilere karşı etkinlik sağlar. 7 numaralı karbona bağlı piperazin halkası gram-negatif bakterilere karşı etkinliği artırır. Molekülün karboksil grubu ve keto grubu olasılıkla enol şekline geçerek Ca^{+2} ile bağlanma sağlar ve böylece ilacın gram-negatif bakterilerin dış duvarından içeri geçişini kolaylaştırır. Florokinolonlar suda çözünen fazla lipofilik bileşiklerdir. Geniş spektrumlu, hızlı etkili ve bakterisid olmaları en önemli üstünlükleridir (Kayaalp, 2000; Cross, 2001).


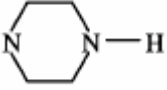
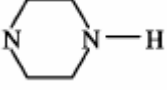
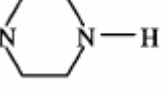
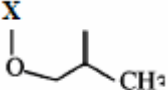
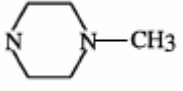
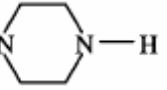
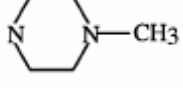

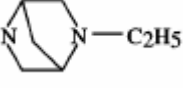

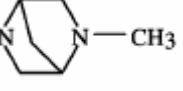
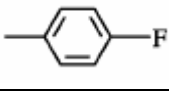
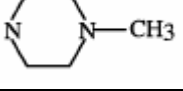
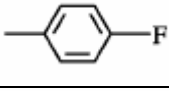
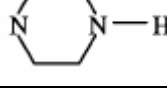
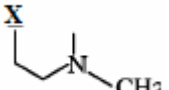
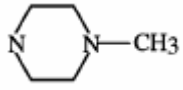
1.1.3. Kinolonların Kimyasal Yapısı

Kinolonlar mantarlardan elde edilmeyip, tamamen sentetik olarak üretilen saf kimyasal maddelerdir. Yani antibakteriyel etkili kemoterapötiklerdir. Kinolonların temel yapısı iki halkadan oluşmaktadır. Birinci pozisyonda (N), üçüncü pozisyonda (COOH) ve dördüncü karbon atomuna çift bağla bağlı (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır. Şekil 1.2’de kinolonların temel yapısı gösterilmektedir. Son 15-20 yılda bu temel yapıdan üretilen çok sayıda kinolon klinik kullanıma girmiş, çok daha fazlasının da klinik öncesi çalışmaları devam etmektedir (www.omu.edu.tr). Kinolonlar arasındaki antibakteriyel etkinlik ve farmakokinetik farklılıklar, kimyasal yapılarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (www.infeksiyon.org). Çizelge 1.1’de kinolonların kimyasal yapıları gösterilmektedir.



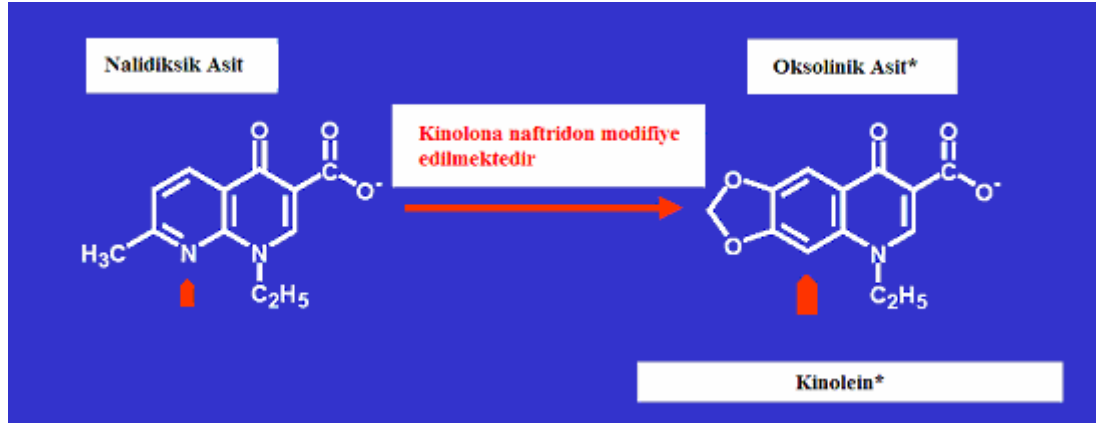
Şekil 1.2. Kinolonların genel gösterimi

Çizelge 1.1. Kinolonların yapıları

KİNOLONLAR	R ₁	R ₅	6	R ₆	R ₇	X ₈
Siprofloksasin		H	C	F		CH
Norfloksasin	-C ₂ H ₅	H	C	F		CH
Enoksasin	-C ₂ H ₅	H	C	F		N
Ofloksasin		H	C	F		CH
Pipemidik Asit	-C ₂ H ₅	H	N	-		N
Fleroksasin	-CH ₂ -CH ₂ F	H	C	F		CF
Enrofloksasin		H	C	F		CH
Danofloksasin		H	C	F		CH
Difloksasin		H	C	F		CH
Sarafloksasin		H	C	F		CH
Marbofloksasin		H	C	F		-R ₁

1.1.4. Kinolonların Sentezi

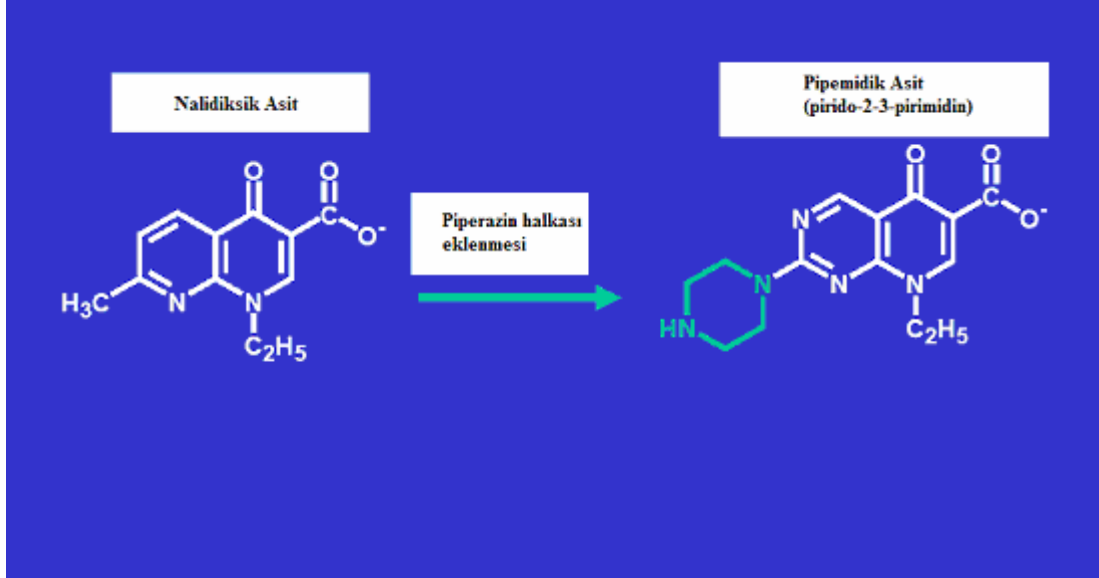
Kinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asitten yeni kinolon türevleri elde edilmiştir. Şekil 1.3, şekil 1.4, şekil 1.5 ve şekil 1.6’da nalidiksik asitten kinolonların elde edilişi gösterilmektedir.



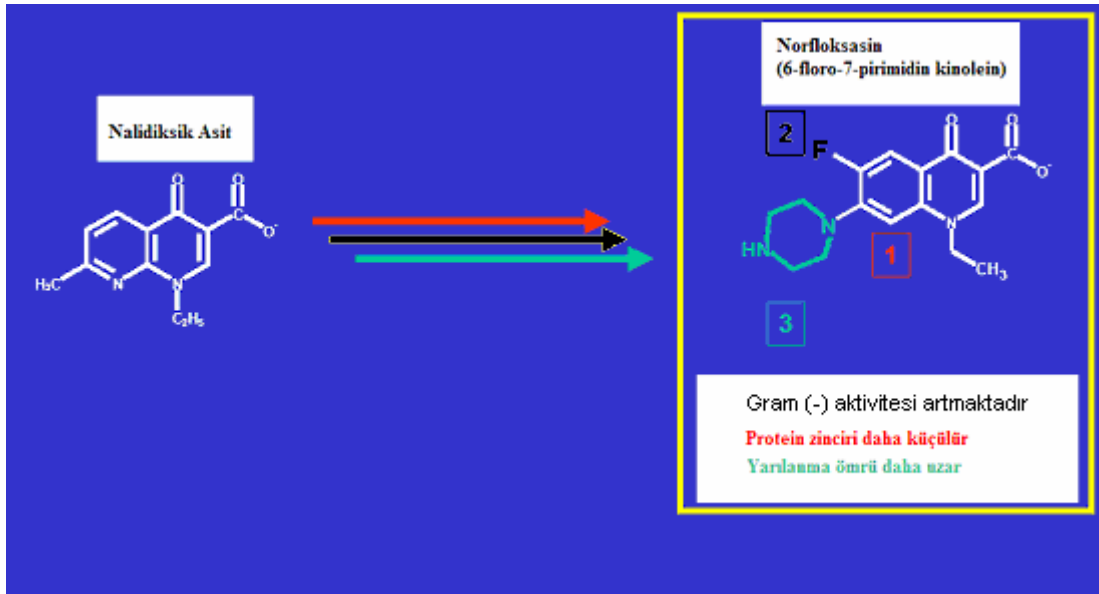
Şekil 1.3. Oksolinik asidin elde edilişi



Şekil 1.4. Flumekininin elde edilişi

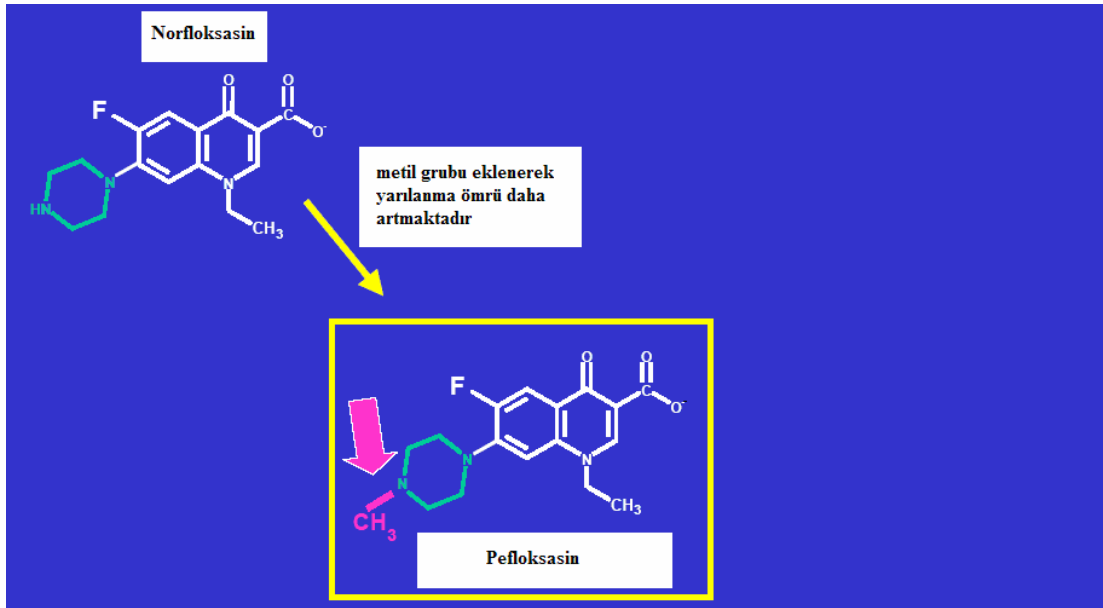


Şekil 1.5. Pipemidik asidin elde edilişi

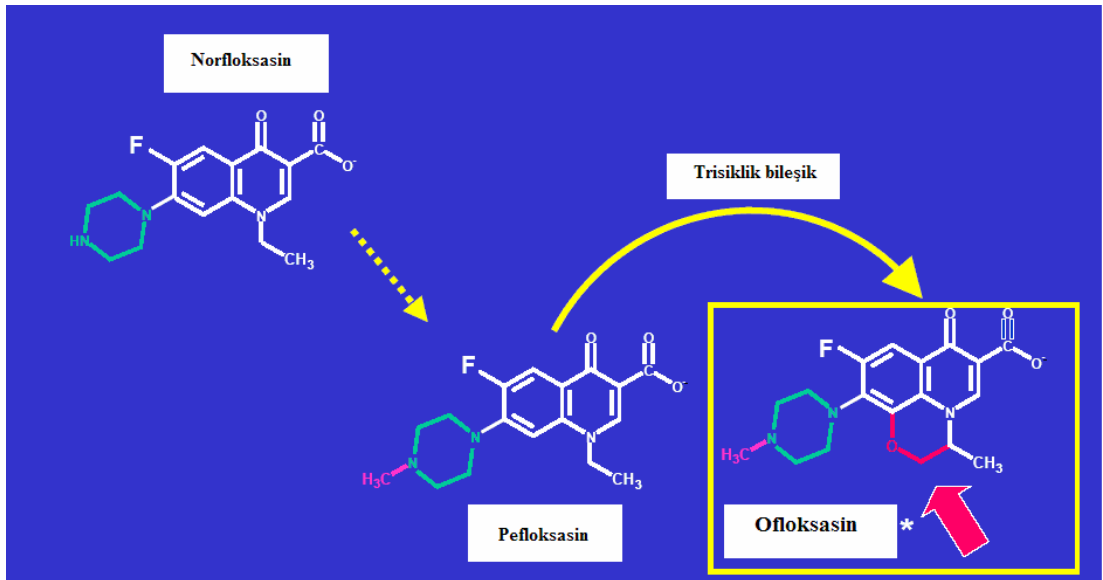


Şekil 1.6. Norfloksasinin elde edilişi

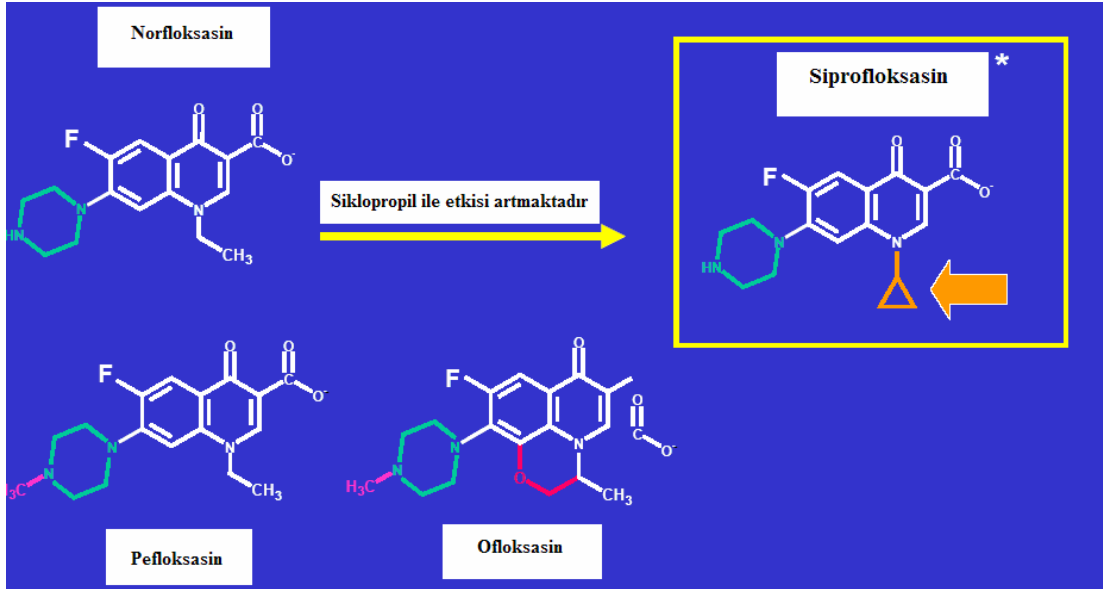
Şekil 1.7, 1.8, 1.9 ve 1.10'da diğer kinolonların elde edilişleri gösterilmektedir.



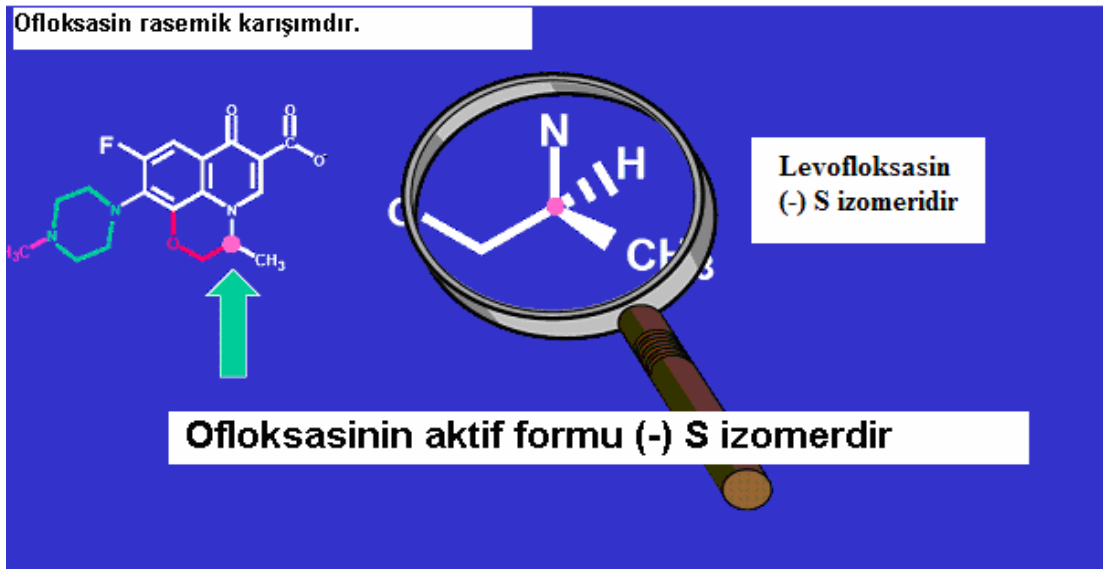
Şekil 1.7. Pefloksasinin elde edilişi



Şekil 1.8. Ofloksasinin elde edilişi



Şekil 1.9. Siprofloksasinin elde edişi



Şekil 1.10. Levofloksasinin yapısı

(www.sbimc.org)

1.1.5. Kinolonların Antibakteriyel Etkinlikleri

Genel olarak yeni kinolonlar Enterobacteriaceae ailesinin üyelerine, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, gonokoklar, menengokoklar, *L. pneumophila* gibi gram negatif bakterilere son derece düşük konsantrasyonlarda in vitro etkilidirler. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve stafilokoklara etkinlikleri orta derecededir. Anaerob bakterilere, pnömokoklar da dahil streptokoklara, enterokoklara, diğer pseudomonas türlerine, *Mycobacterium tuberculosis* dışındaki mikobakterilere, *Nocardia* ve *Actinomyces*'lere pratik anlamda etkisizdirler.

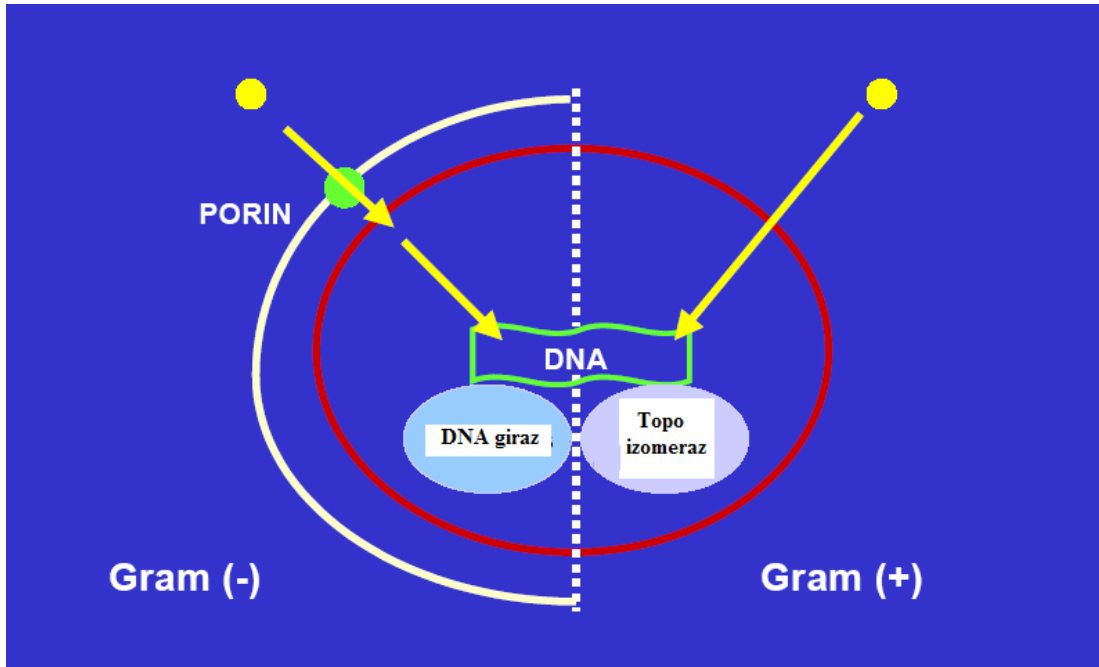
Kinolonlar arasında in vitro etkinlik açısından bireysel farklılıklar az da olsa olabilir. Siprofloksasin, gram negatif enterik basillere 2-8 misli daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir. Yeni kinolon türevleri olan tosufloksasin, sparfloksasin, *P. aeruginosa*'ya; *Acinetobacter* türlerine, pnömokoklar da dahil streptokoklara ve diğer gram pozitif koklara olduğu kadar anaeroplara da diğerlerine göre in vitro daha etkili olan kinolonlardır (www.infeksiyon.org).

Florokinolonlar, geniş spektrumlu kemoterapötiklerdir. İnfeksiyonlara karşı terapötik etkinlikleri bakımından ikinci veya üçüncü sırada yer alırlar ve ilk alternatif olan ilaç yerine duruma ve koşullara göre kullanılabilirler (Appelbaum ve Hunter, 2000).

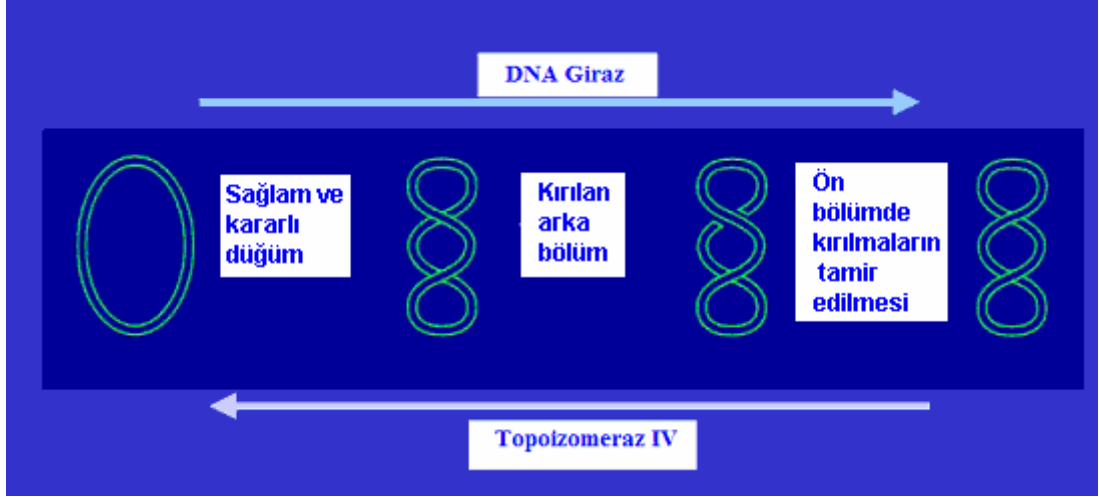
1.1.6. Kinolonların Etki Mekanizmaları

Kinolonlar bakterisidal antibiyotiklerdir, etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Kinolonların bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA-giraz (Topoizomeraz II) enzimidir. Şekil 1.11'de kinolonların etki mekanizması gösterilmektedir. Şekil 1.14'de kinolonların etki grupları belirtilmektedir. DNA giraz enzimi *gyrA* tarafından kodlanan A ve *gyrB* tarafından kodlanan B olmak üzere 2 alt bölümden oluşur. Florokinolonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak etki gösterirler. Kinolon ile karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini kaybederler, boyuna uzarlar ve sonuçta ölürler (www.infeksiyon.org). Bakteri sitoplazmasında DNA giraz enzimini inhibe ederek bakteriyal DNA'nın replikasyonunu bozarlar (şekil 1.13). Bunun sonucunda bakteri kromozomlarında DNA'nın bakteri hücresi içine yerleşebilmesini sağlayan negatif süper sarmal oluşturma işlemi (süper coiling)

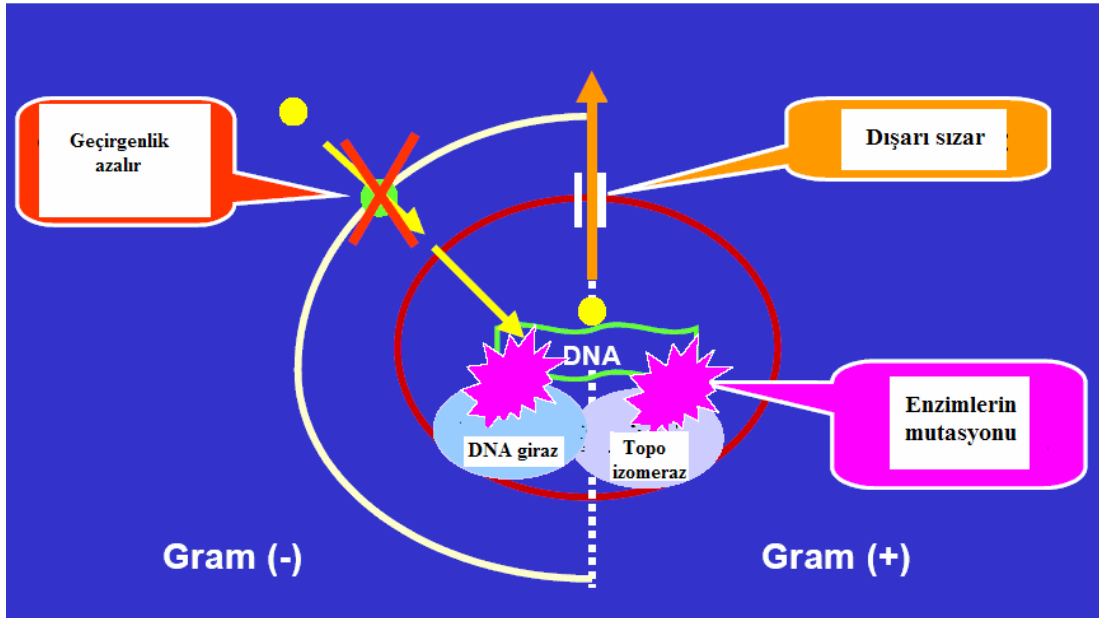
engellenir. DNA fonksiyonlarının yapılabilmesi için çok önemli olan bu olayın engellenmesiyle bakteri bölünemez ve anormal şekilde uzayarak ölür. Bakteri DNA'sının fazla kıvrımlı negatif süper sarmal şeklini almasını DNA giraz enzimi sağlar (şekil 1.12). Kinolonlar ayrıca topoizomeraz IV *gyrA* ve *gyrB*'ye benzeyen *parC* ve *parE* genlerinden oluşur. Nalidiksik asid türevi olan florokinolonlar, DNA'yı negatif süpersarmal hale getiren DNA- giraz (topoizomeraz II) enzimini, alfa- alt birimine bağlanarak inhibe ederler. Böylece bakteriler bölünemezler ve uzayıp ölürler. Novobiosin, DNA- girazın beta- alt birimini etkiler. Siprofloksasin ve ofloksasin ayrıca, bakteri sitoplazma membranını zedeleyerek, diğerlerine göre daha güçlü antibakteriyel etki yaparlar. Geniş spektrumlu ve bakterisid etkilidirler (Özalp, 2002; Dökmeci, 1992; Kayaalp, 2000; Cross, 2001; www.sbimc.org).



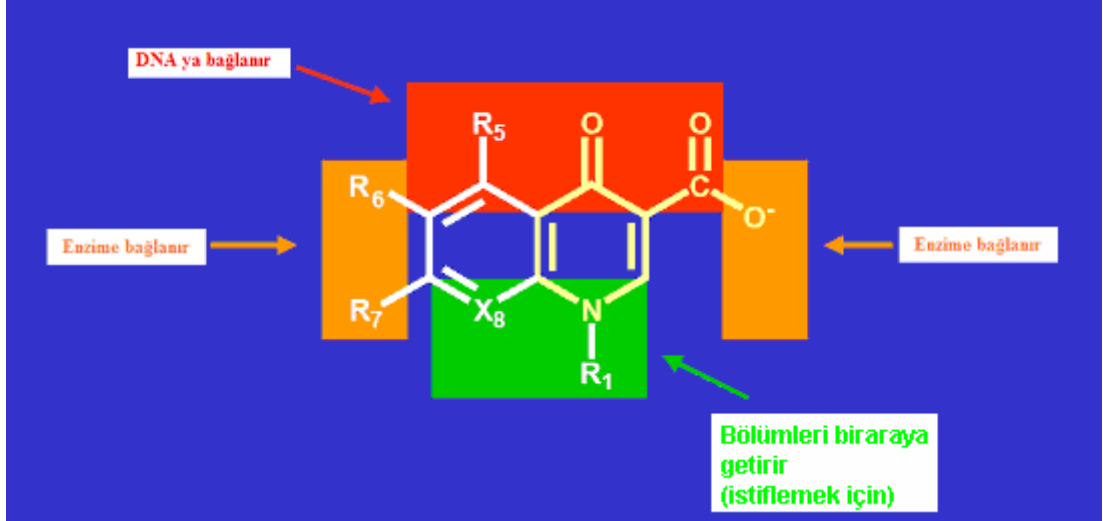
Şekil 1.11. Florokinolonların etki mekanizmaları



Şekil 1.12. DNA replikasyonundaki iki enzimin işleyişi



Şekil 1.13. Florokinolonların DNA'ya etkisi



Şekil 1.14. Florokinolonların farmokimyası

Florokinolonlar bakterilerin stoplazması içine girerek, DNA'yı negatif supersarmal durumuna getiren ve bir topoizomeraz II türü olan DNA giraz enzimini inhibe ederler ve böylece bakteri kromozomlarının birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve DNA transkripsiyonunu bozarlar, ayrıca DNA'yı zedelerler. Bu ilaçlar adı geçen enzimin alfa alt birimini etkiler. Diğer alt birimine (beta) dokunmazlar. Bu alt birimlerden herhangi birinin inaktivasyonu DNA'nın negatif süpersarmal durumuna geçmesini engeller.

Bakteri hücrelerinde DNA çift zinciri ileri derecede burulmuş ve ayrıca kıvrılmış durumdadır. Burulma sonucu DNA supersarmal haline geçer. Supersarmal şeklinde olma ve kıvrılma, DNA molekülünün işgal ettiği mekanı küçültür. Açılmış durumda yaklaşık 1300 μm uzunluğunda olan DNA çift zincirinin bakterinin yaklaşık 2 μm^3 'lük iç hacmine sığması böylece mümkün olur. Öte yandan burulmuş durumdaki DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu mekanik olarak mümkün değildir. Bu iki olayın başlaması ve sürdürülmesi için DNA çift zinciri supersarmalının yerel olarak açılması, negatif supersarmal duruma geçmesi ve iki zincirin birbirinden ayrılması gerekir, ancak ayrılan zincirler özel bir işleme tabi tutulmazlarsa ayrılma noktasının önünde aşırı burulma veya aşırı pozitif supersarmallaşma (supercoiling) olur ve bu mekanik engeli daha da artırabilir. Bu durumu önlemek ve DNA zincirinin

replikasyon ve transkripsiyonuna olanak vermek için, bu iki olayın zincir üzerinde ilerlemesine paralel olarak DNA jiraz iki zinciri de kırar, onlara negatif sarmallaşma sağlar ve sonra kırılan yeri yeniden kaynatır ve yeniden supersarmallaşma sağlar. Enzim bunun için gereken enerjiyi ATP den sağlar (Kayaalp, 2000).

1.1.7. Kinolonların Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Kinolonlar biyoyararlanımları oldukça iyi olan ilaçlardır. Ağız yolu ile alındıklarında gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Oral yoldan alınan fluorokinolonlardan norfloksasinin dışındakilerin emilimleri %70-95 oranındadır. Ofloksasin, lomefloksasin ve pefloksasinin tamamına yakın kısmı emilir. Emilimden sonraki 1-2 saat içerisinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşırlar. Biyoyararlanımları % 80 oranındadır (norfloksasin daha az). Alüminyum, magnezyum içeren antasidler, sukralfat, demir ve çinko preparatları ile birlikte alınırlarsa şelasyon oluştururlar ve biyoyararlanımları azalır. Besinler emilimini geciktirebilirler. Plazma proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Vücut sıvıları ve dokulara iyi dağılırlar. Prostat, kemik, kırık ve böbrek dokusunda, tükürük, gözyaşı salgılarında, idrarda serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Ofloksasinin dışındakilerin serebrospinal sıvıya geçişleri yetersizdir. Fagositler içinde de yüksek konsantrasyon oluştururlar. Değişen oranlarda karaciğerde metabolize edilirler. Aktif ya da inaktif metabolitleri böbrekler yoluyla atılır. İdrardaki konsantrasyonları serumdakinin 1-2 kat fazlasına ulaşır. Eliminasyon yarı ömürleri 3-20 saat arasında değişir. Yarı ömrü en kısa olan siprofloksasin ve norfloksasin (3-4 saat); en uzun yarı ömrü olanlar ise pefloksasin (10 saat) ve sparfloksasindir(20 saat). Böbrek yetmezliğinde kinolonların yarı ömrü uzar, doz ayarlaması gerekir. Siprofloksasin ve norfloksasinin bir bölümü de karaciğer yoluyla atılır. Ofloksasin ise çok az metabolize edilir; % 90'ı böbrekten değişmeden atılır (Özalp, 2002; www.infeksiyon.org; Kayaalp, 2000).

Biyoyararlanımı en yüksek olan ofloksasinin oral yolla alındığında hemen tamamı absorbe olur; siprofloksasinin % 70'i, norfloksasinin ise % 40-50'si emilir. Sukralfat veya antiasitlerle birlikte alındığında emilimleri azalır. H₂ reseptör blokerlerinden ise etkilenmezler. Genel olarak oral alındıktan 70-75 dakika sonra plazmada en yüksek

konsantrasyonlara (C_{max}) ulaşırlar. Tüm kinolonlar gerek küçük molekülü olmaları, gerekse proteine bağlanma oranlarının düşük olması nedeniyle serumda, dokuda, vücut sıvılarında ve fagositler içinde oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Akciğer, prostat, safra, idrar, balgam ve kemik dokuda ulaştıkları konsantrasyonlar çok iyidir. Tükürük, gözyaşı salgısı, nazal mukoza ve bronş epitelyumüne geçişleri de iyidir. Serum yarılanma ömürleri genelde uzun olduğundan günde bir veya iki kez kullanılırlar (www.omu.edu.tr).

Kinolonlar genellikle idrarla atılırlar. Atılım aktif veya inaktif metabolitler şeklinde filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluylaadır. İdrarla çıkan metabolize olmamış ilaç oranı kinolonlar arasında değişkenlikler gösterir. Ofloksasinin % 90'ı, siprofloksasinin %35-40'ı değişmeden çıkar. Perfloksasin ise daha az metabolize olmakta ve idrarda yüksek oranlarda metabolitleri çıkmaktadır. Pefloksasin dışındaki kinolonlar düşük oranlarda metabolize olurken pefloksasin büyük oranda metabolize olur. Ofloksasin, daha çok renal, pefloksasin ise daha çok hepatik yol ile elimine edilirken diğerleri hem renal hem de hepatik yollarla elimine olur. Böbrek yetmezliği durumlarında kinolonların yarılanma ömürleri uzar. Karaciğer yetmezliği durumlarında ise siprofloksasin, norfloksasin ve pefloksasin gibi karaciğerle de elimine olan kinolonların yarılanma ömürleri uzar. Gerek hemodiyaliz, gerekse periton diyalizi ile vücuttan uzaklaştırılabilirler (www.omu.edu.tr).

Kinolonlar, oral kullanımdan sonra yüksek biyoyararlanım oranları başta olmak üzere çok iyi farmakokinetik özellikleri, geniş antibakteriyel etki alanları, mükemmel doku penetrasyonları ve nispeten düşük ve önemsiz yan etki profilleri nedeniyle çok değişik infeksiyonların tedavisinde başarı ile kullanılan seçkin ilaçlar arasındadır.

Yeni kinolon türevlerinin oral alımında sindirim kanalından absorpsiyonları son derece iyidir. En düşük absorpsiyon %40-50 oranıyla norfloksasinde saptanmıştır, bu oran siprofloksasin için %70'dir. Ofloksasin, lomefloksasin, temafloksasin tamamen absorbe olmaktadır. Kinolonlar oral yoldan alındıktan sonra genellikle 1-2 saat sonra serum tepe düzeyine ulaşırlar. Yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda bu süre uzar. Kinolonların eliminasyon yarı ömürleri ($t_{1/2}$) nispeten uzundur, bu da günde tek doz ve ya iki kez uygulanabilmelerine olanak verir. Kinolonların serum proteinlerine

bağlanma oranları %14-25 arasında değişir, enoksasin için bu oran %18-54'tür. Yeni kinolon türevleri vücut sıvılarına ve dokulara çok iyi dağılır, bir çok hücreye kolaylıkla girer. Akciğerler, karaciğer, kalp, kemik, prostat dokusuna, iyi etkili oldukları bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonunun üzerindeki yoğunlukta ulaşır. İdrar konsantrasyonları da oldukça yüksektir. Dışkıda aerop florayı yok edecek düzeylerde bulunurlar. Tükürük ve bronş sekresyonlarında serum düzeylerinden daha düşük, akciğer dokusundan daha yüksek yoğunlukta bulunurlar.

Ayrıca suda çözünen lipofilikliği yüksek ilaçlardır. Oral biyoyararlanımları yüksektir. +2 ve +3 yükseltgenme basamağındaki (besinler ve antasidler gibi ilaçlar içindeki) katyonlarla şelat yaparlar. Karaciğerde metabolize edilirler. Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılırlar (www.ctf.istanbul.edu.tr).

1.1.8. Kinolonların Yan Etkileri

Kinolonlar genellikle iyi tolere edilen ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında yan etki insidansı oldukça düşük olan ilaçlardır. Değişik yan etkiler görülmekle birlikte ilacın kesilmesine çok nadiren gerek duyulur. Kinolonların yan etki profilleri daha ziyade siprofloksasinin, ofloksasinin ve norfloksasinle yapılan klinik çalışmalara dayanır.

En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal sistem (%3-5), santral sinir sistemi(%1-4,4) ve deriye ait (%0,5-1,4) yan etkilerdir. Gastrointestinal yan etkiler arasında bulantı- kusma (%1-2,2), karın ağrısı (%0,9-1,2) ve diyare (%0,5-1,2) sık görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, anksiyete, ajitasyon, konvülsiyon ve uyum bozuklukları seyrek görülen santral sinir sistemine ait yan etkilerdir.

Diğer bir yan etki de fotosensitivitedir. Bu nedenle kinolon kullanan hastaların güneşe çıkmamaları önerilir. Tüm kinolonların fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabileceği kabul edilirse de bu etki özellikle ülkemizde bulunmayan lomefloksasin ve sparfloksasin için dikkat çekicidir. Kinolonların hayvan çalışmaları artropati ve irreversibl kıkırdak hasarı yaptığına ilişkin kuvvetli deliller vardır. Bu nedenle, 17

yaş altında kullanımları önerilmez. Kinolonların hamilelikte kullanımı kontrendikedir (www.omu.edu.tr).

Kinolonların en sık görülen yan etkileri gastrointestinal yan etkileridir. Santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler ikinci sıklıkta görülmekte; bayılma ya da şuur kaybı daha çok organik beyin hasarı olanlarda veya fenbufen gibi non steroid antiinflamatuar ilaç alanlarda görülmektedir. Bu nedenle epileptik hastalarda kinolonlar zorunlu kalmadıkça kullanılmamalıdır. Kinolon kullanımı sırasında serum aminotransferaz düzeylerinde geçici yükselme, geçici lökopeni ve eozinofili görülebilir (Kayaalp, 2000).

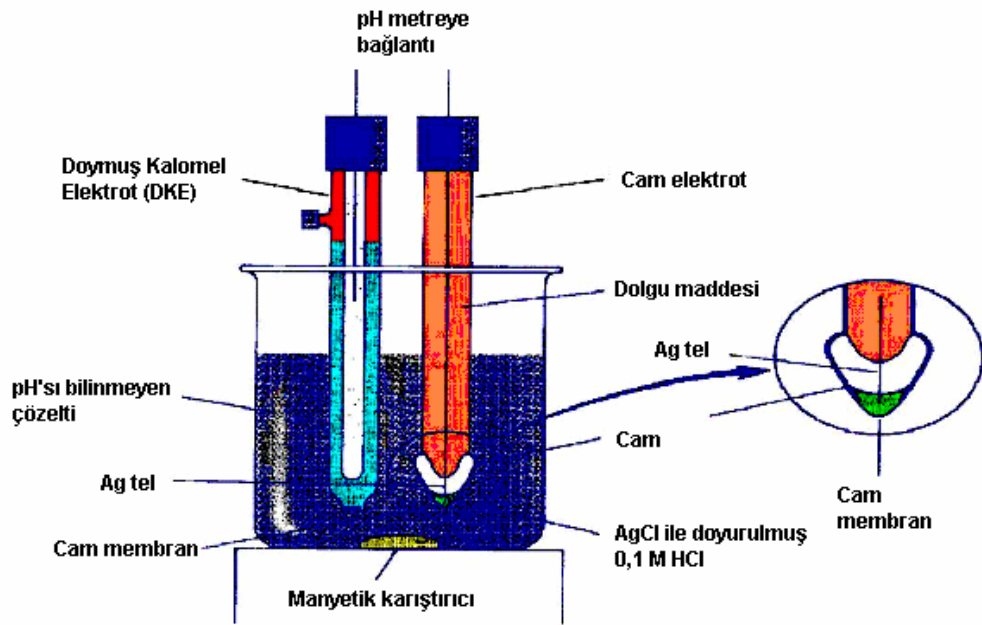
1.1.9. Potansiyometrik Analiz Metotları

Bir çözeltinin elektrokimyasal bir hücre haline getirilerek önemli miktarda akım almadan potansiyelinin ölçülmesi, ölçülen potansiyelden yararlanılarak da içindeki maddenin konsantrasyonunun tayin edilmesi prensibi üzerine kurulmuş olan metotlar topluluğuna potansiyometri veya potansiyometrik analiz metotları denir. Potansiyometri bu asrın başından beri titrimetrik analizlerde kullanılmaktadır. Metot her tip çözeltiliye (renkli, renksiz, denge veren veya tamamen iyonlaşabilen maddelerin çözeltilerine) uygulanabilir. Bu metodun en büyük dezavantajı, diğer indikatörlü metotlara göre daha çok zaman almasıdır. Potansiyometrik yöntemler için gerekli düzenekler basit ve ucuzdur, bir referans elektrot, bir çalışma elektrodu ve potansiyel ölçüm cihazını gerektirmektedir. Şekil 1.15'de pH ölçümlerinde kullanılan elektrot sisteminin şematik gösterimi verilmektedir. Bir elektrotun potansiyeli içine daldırıldığı çözeltide bulunan, iyon veya iyonların aktivitelerine bağlıdır. Referans elektrot potansiyeli, içine daldırıldığı çözeltiden etkilenmez. Potansiyeli sabit kaldığı sürece değişmez. Sıcaklık yükselirse potansiyelde düşme olmaktadır. İndikatör elektrot ise, daldırıldığı çözeltide bulunan elektroaktif iyonun konsantrasyonuna bağlı olarak farklı potansiyel göstermektedir. Bu özellik Nernst denklemi ile gösterilebilir.

Denklemden a_i elektroaktif iyonun indirgenmiş halini, a_y ise yükseltgenmiş halini göstermektedir.

$$E = E^{\circ} - \frac{0,059}{N} \log \frac{a_i}{a_y}$$

Bu iyon veya iyonlar elektrot elementinin tuzlarından gelebileceği gibi, elektrot elementiyile ilgisi olmayan başka bir elementin tuzlarından da gelebilir. Potansiyometri bu temel üzerine kurulmuştur.



Şekil 1.15. pH ölçümlerinde kullanılan hücre (elektrot sistemi)

1.1.9.1. Potansiyometride kullanılan cam elektrot

Cam elektrot, hidrojen iyonu tayini için bilinen en iyi indikatör elektrottur ve genel olarak gümüş/gümüş klorür referans elektroduyla birlikte kullanılır. İyon seçici elektrotların en çok bilineni cam elektrottur. Cam elektrotta membran olarak ince bir cam zar kullanılır (şekil 1.16). Bu cam zar, yapısındaki oksitlerin türüne ve bağlı miktarına göre çeşitli iyonlara karşı seçimlilik gösterir. Örneğin, bileşiminde % 21 Na_2O , % 6 CaO ve %72 SiO_2 bulunan camdan yapılmış cam elektrot, çözültideki H^+ iyonlarına karşı seçimlilik gösterir. H^+ iyonlarına karşı seçimlilik gösteren cam

elektrot, H^+ iyonları derişiminin $1 - 10^{-13}$ M olduğu derişim aralığında Nernst eşitliğine uyar; ölçülen elektrot gerilim değeri ile pH arasında doğrusal bir ilişki vardır. Ölçüm yapılmadan önce, ölçülecek pH değerinden bir pH birimi daha büyük ve bir pH birimi daha küçük pH değerlerindeki tampon çözeltilerle kalibre edilmesi gereken bu elektrot, çok asidik ve çok bazik çözeltiler için kullanılmaz.

Elektrot, ortamda bulunan yükseltgenlerden, indirgenlerden ve gazlardan etkilenmez. Ayrıca bu elektrot gümüş/gümüş klorür elektroduyla değil de kalomel referans elektroduyla birlikte kullanılırsa, ortamda bulunan proteinler bile etkili olamaz. Bunlardan başka cam elektrotlarla, viskoz ve hatta yarı akıcı numunelerin bile pH'sı tayin edilebilir (Meinrath vd., 2006).

Cam elektrotlar çok özel amaçlar için de kullanılabilir. Son zamanlarda geliştirilen mikro cam elektrotlarla hem damla mertebesindeki bir çözeltinin pH'sını, hem de hastaya yutturularak mide pH'sını ölçmek mümkün olmuştur. Cam elektrot mideye indiği zaman kalomel elektrot ağızda tutulur. Cam elektrotla yapılan pH ölçümleri sırasında bir takım hatalar oluşabilir. Çok asidik çözeltilerde asit hatası; çok bazik çözeltilerde ise alkali hatası söz konusudur. Modern cam elektrotlar pH 11'in üstünde, alkalilere hassastır. 0,5 pH'nın altında daha yüksek pH değerleri ölçülür. Elektrodun su kaybetmesi hatalı ölçmeler yapılmasına neden olur. İyonik şiddeti düşük olan nehir ve göl sularında pH ölçümlerinde 2 pH büyüklüğüne varan hatalar yapılabilir. Bunun nedeni, böyle numunelerde tekrarlanamayan temas yüzeyi potansiyelidir. Kalibrasyon amacıyla hazırlanan tampon standart çözeltilerin hazırlanmasında da bir takım hatalar oluşabilir.

Konsantrasyonları farklı iki asit çözeltisi özel olarak yapılmış ince bir cam levhayla ayrılırsa, cam levhanın iki yüzü arasında bir potansiyel farkı meydana gelir. Bu potansiyel farkı,

$$E = K + 0,059 \log a_1 / a_2$$

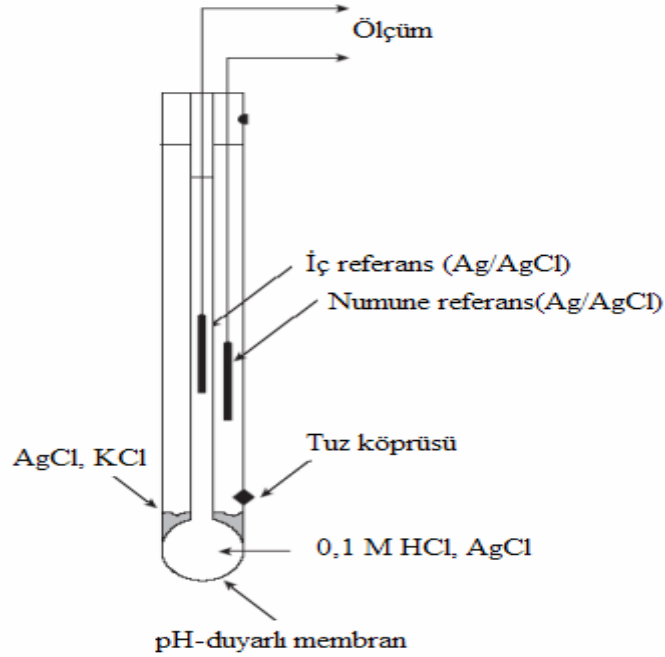
kadardır. Eşitlikteki a_1 ve a_2 çözeltilerin hidrojen iyonu aktiflikleri, K da bir sabittir. Bu eşitlikten yararlanılarak potansiyometrik olarak pH tayinleri yapılır. Bu amaçla çözeltilerden birinin aktifliği örneğin, a_2 sabit tutulur. Buna göre,

$$E = k + 0,059 \log a_1$$

$$E = k - 0,059 \text{ pH}$$

elde edilir. Bir elektrot için k sabiti, aktivitesi belli bir çözelti alınıp potansiyelinin ölçülmesinden hesaplanır.

Gümüş / gümüş klorür elektrodu ortamdaki hidrojen iyonu aktivitesine bağlı olarak bir potansiyel gösterir. Bunun da nedeni cam elektrodun iki yanındaki farklı hidrojen aktivitesidir. Cam elektrot yardımıyla gümüş elektroda geçen bu potansiyel kalomel bir elektroda karşı ölçülür. Bir çok cam elektrot 1-10 pH aralığında kullanılır.



Şekil 1.16. Kombine cam pH elektrodu

1.1.9.2. Potansiyometrik Titrasyon

Çeşitli elektrotlar kullanılarak, farklı tepkimeler potansiyometrik ölçümler ile izlenebilir. Potansiyometrik titrasyon adını alan bu nicel analiz yönteminde her titrant eklenmesinden sonra ölçülen gerilim değeri, eklenen titrant hacmine karşı grafiğe geçirilerek potansiyometrik titrasyon eğrisi oluşturulur. S şeklinde olan potansiyometrik titrasyon eğrisinde, dönüm noktası eğrinin eğiminin en büyük olduğu noktadır. Dönüm noktasının hatasız bir biçimde elde edilebilmesi için, eşdeğerlik noktası civarındaki titrant eklenmesi çok özenli olarak yapılmalıdır. Potansiyometrik titrasyon ile doğru ve kesin sonuçlar elde edilir ve sürekli olarak gerilim değişmesi ölçüldüğünden sıvı temas geriliminin ve aktiflik katsayısının ölçümlere etkisinin dikkate alınması gerekmez. Asit-baz tepkimelerinde kullanılan iyon seçici elektrot, cam elektrottur. Bu titrasyonlarda eşdeğerlik noktasında pH değerinde birdenbire büyük bir değişme olur. Asidin veya bazın kuvveti azaldıkça, yani pK_a veya pK_b değerleri arttıkça, dönüm noktasında gözlenen pH değişmesinin büyüklüğü ve keskinliği azalır. Aynı durum, kullanılan titrant derişiminin azaldığı zaman ve zayıf bir asidin kuvvetli bir baz yerine zayıf bir bazla titre edildiğinde de gözlenir (Gündüz, 2004; Albert, 1984).

1.1.10. Su-Organik Çözücü Karışımlarında pK_a Tayini

İyonlaşma sabitleri bileşiklerin en önemli fiziko kimyasal özelliğidir. Bu parametrenin bilinmesi herhangi bir bileşikle çalışmalara başlamadan önce izlenecek deneysel yolu tayin etmek için gerekmektedir. Su-organik çözücü karışımları veya susuz organik çözücüler, suda çözünmeyen bileşiklerin asitlik ve bazlık sabitlerinin tayinlerinde tercihli olarak kullanılmaktadır. Bu ortamların sıvı pK_a tayini için su ortamı öncelikli ortamdır; ancak su-organik çözücü karışımları veya susuz organik çözücüler, suda çözünmeyen bileşiklerin asitlik ve bazlık sabitlerinin tayinlerinde tercihli olarak kullanılmaktadır (Barrón vd., 2000).

Bu ortamların sıvı kromatografik ve kapiler elektroforetik ayırmalarda kullanılması ve bileşiklerin ayırmadaki davranışlarında iyonlaşma sabitlerinin etkin olmasından

dolayı bu ortamlardaki iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulmaktadır. İyonlaşma sabitlerinin tayininde alternatif yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar ;

1. Potansiyometrik yöntemler
2. Spektroskopik yöntemler
3. Sıvı kromatografik yöntemler
4. Elektroforetik yöntemlerdir.

1.1.10.1. Potansiyometrik yöntemler

Çok eski yıllardan bu yana sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemler, kullanılan cihazın basit olması ve her laboratuvarında bulunması, titrasyon için basit bir düzeneği gerektirmesi ve sonuçların yorumlanabilmesindeki kolaylık nedeniyle tercih edilirler. Ancak kullanılan elektrodun kararlı ve çalışılan ortama uygun olması gereklidir. Son zamanlarda elektrot teknolojisindeki gelişmeler tekrarlanabilirlik ve uyarlılığı yeterli hale getirmiştir. Ancak elektrot standardizasyonunun yapılmaması durumunda elde edilen iyonlaşma sabitleri, bağıl değerlerdir.

Su-organik çözücü karışımlarında IUPAC'ın önerdiği titrant KOH'dir. Ayarlı olması gerekir, titrasyon karbonat hatası getirmeyecek koşulda yapılmalıdır. Susuz ortamlarda ise titrant olarak TBAOH'in 2-propanoldeki ayarlı çözeltisi kullanılmaktadır, iyonlaşma sabitinin tayininde mL-mV grafiğinden yararlanır. Son zamanlarda gerek su-organik çözücü karışımlarında ve gerekse susuz ortamda elektrot standardizasyonları yapılabilmektedir ve elde edilen iyonlaşma sabitleri termodinamik değerlerdir. Sigmoidaller mL-pH ilişkisi kullanılarak hazırlanmaktadır.

Ayrıca tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dahil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı temel alan non-lineer regresyon programları bu amaçla kullanılmaktadır. Su-organik çözücü karışımlarının ve susuz ortamların özelliklerinin bilinmesi, elde edilen iyonlaşma sabitlerinin yorumlanmasını sağlamaktadır. 3-5 mM derişim yeterlidir.

1.1.10.2. Gran Metodu Kullanılarak Karbonat Hatasının Hesaplanması

Standart baz çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan katı maddeler karbonat iyonu ile kirlenmiş haldedirler. Ticari olarak satılan ve ayarlı olduğu belirtilen maddelerde bile %0,5 –1,5 karbonat hatası söz konusudur. Karbonat hatası %2 değerini geçtiği zaman analizde problem getirir. Bir baz çözeltisi ayarlanmadan önce karbonat uzaklaştırmak için genellikle bir işlem gerekir. Karbonat hatasını gidermede önemli bir yaklaşım çözeltilere bir miktar baryum tuzu veya stronsiyum tuzu ilave edilerek bekletmek ve sonra üstteki berrak kısmı ayarlama kullanmaktır. Baz çözeltisinin kuvvetli asit ile ayarı Gran fonksiyonu ile yapılır.

Gran fonksiyonu bu amaçla kullanılmak istendiğinde öncelikle bir potansiyometrik titrasyon düzeneğinde belli derişimdeki kuvvetli asit, ayarlanacak baz ile titre edilir ve takiben absis(x) ekseninde mL baz, ordinat ekseninde Gran fonksiyonu kullanılarak eşdeğerlik öncesi ve sonrası bölgede elde edilen iki lineer fonksiyonun absis eksenini kestiği yerler bulunur.

$$\phi = (V_0 + V_{\text{KOH}}) \cdot 10^{-\text{pH}} \quad (\text{asidik bölge})$$

$$\phi = (V_0 + V_{\text{KOH}}) \cdot 10^{+\text{pH}} \quad (\text{bazik bölge})$$

Burada;

V_0 = Başlangıç hacmi

V_{KOH} = ilave edilen KOH hacmidir.

Asidik bölgede ϕ 'nin 0 olması için elde ettiğimiz lineer fonksiyonun eğim ve kesim noktalarından yararlanırız. Çözeltide % karbonat hatasını hesaplamak için;

$$\% \text{ Karbonat Hatası} = \frac{(\text{Bazik bölgedeki kesim} - \text{Asidik bölgedeki kesim}) / 2}{\text{Bazik veya asidik bölgedeki kesim}} \times 100$$

formülü kullanılmaktadır.

Bazik bölgede excell ile bulunan kalibrasyon fonksiyonunda yaklaşıtırmalardan dolayı hatalı değeri bulunur. Bu nedenle bazik bölgedeki veriler microcal origin programında değerlendirilir (Martell, 1992).

1.1.10.3. Kuvvetli Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri

V_a hacminde derişimi C_a olan bir kuvvetli monoprotik asiti, C_b derişimindeki MOH kuvvetli bazı ile titre edelim. Titrasyon esnasında asit çözeltisine ilave edilen baz ile asitin bir kısmı tepkimeye girer ve aynı zamanda hacmin artışı nedeniyle geride kalan asit derişiminde seyrelme olur.

Çözeltide eşdeğerlik öncesi bölgede $[H^+]$ aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[H^+] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.1)$$

Eşdeğerlik noktasından ilerde ortamda baz fazlası vardır ve ortamda $[OH^-]$ aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[OH^-] = \frac{C_b V_b - C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (1.2)$$

Asitin bazla etkileşmesini ifade edelim ;



$$[A^-] = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (1.4)$$

$$[M^+] = \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.5)$$

Bağıntıda C_a ve C_b , asit ve bazın başlangıç derişimleri; $V_a/(V_a + V_b)$ ile $V_b/(V_a + V_b)$ titrant ilavesi ile seyrelmeyi ifade etmektedir.

Yük dengesini ifade edelim.

$$[H^+] + [M^+] = [A^-] + [OH^-] \quad (1.6)$$

$[M^+]$ ve $[A^-]$ ifadelerini (1.4) ve (1.5) şeklinde yazalım.

$$[H^+] + \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} + [OH^-] \quad (1.7)$$

ϕ , nötrale edilen asitin kesrini gösteren mol oranıdır ve aşağıdaki bağıntı ile verilir.

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.8)$$

ϕ_{ab} , titrasyonun başlangıcında 0; eşdeğerlik noktasında 1 dir. Titrasyon süresince V_b ile değişir. Bu eşitliğe $V_{eş}$ terimini yerleştirelim. Bilindiği gibi eşdeğerlik noktasında $\phi_{ab} = 1$ dir .

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_{eş}}{C_a V_a} \quad (1.9)$$

olur.

$$V_{eş} = \frac{C_a V_a}{C_b} \quad (1.10)$$

olarak ifade edilebilir. Önceki eşitlikte $C_a V_a$ yı $V_{eş} C_b$ olarak ifade edelim.

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.11)$$

$$\Delta = \frac{C_b V_e - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.12)$$

$\Delta(V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b)$ eşitliği elde edilir. Eşitliğin sol tarafında bilinenler mevcuttur.

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b V_{eş} - C_b V_b \quad (1.13)$$

$\Delta(V_a + V_b)$ ile V_b ilişkisi lineerdir. Eğim, $-C_b$ ve x eksenini kestiği nokta ise $V_b = V_{eş}$ dir.

Bu eşitlik, asidik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+]$ ve bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [OH^-]$ yaklaşımı ile düşünülür.

Eşitlikte eşdeğerlik öncesi

$\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+]$ olduğundan (1.13) bağıntısı,

$$[H^+](V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad (1.14)$$

şeklinde gösterilir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde verilir.

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{-pH} \quad (\text{asidik bölge})$$

Eşdeğerlik ötesinde bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx -[OH^-]$ olduğundan (1.13) bağıntısı,

$$-[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad (1.15)$$

veya

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad (1.16)$$

şeklinde gösterilir. Bu son bağıntıyı biraz daha düzenleyelim.

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad (1.17)$$

$$\frac{K_{su}}{[H^+]}(V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad (1.18)$$

$$\frac{(V_a + V_b)}{[H^+]} = \frac{C_b}{K_{su}}(V_b - V_{eş}) \quad (1.19)$$

Bu ifade ilk defa Gran tarafından kullanıldığı için Gran eşitliği olarak bilinir.

$(V_a + V_b) / [H^+] - V_b$ ilişkisi lineerdir ve x eksenini kesim noktası $V_b = V_{eş}$ dir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde ifade edilir (Levie, 1997).

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{+pH} \quad (\text{bazık bölge})$$

1.1.10.4. Zayıf Monoprotik Asitler için Gran Eşitlikleri

Bir HA tek protonlu zayıf asitinin MOH kuvvetli bazı ile titre edildiğini düşünelim. Asitin iyonlaşma sabiti K_a olsun. Bu tip bir titrasyonda eğri, başlangıç, eşdeğerlik öncesi, eşdeğerlik ve eşdeğerlik sonrası bölgeler olarak düşünülür.

Bilindiği gibi HA asitinin iyonlaşma dengesi,



şeklindedir. Eşdeğerlik öncesinde HA'nın iyonlaşmamış halinin derişimi aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$[HA] \cong \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.21)$$

Aynı şekilde $[A^-]$ derişimi de aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[A^-] \cong \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.22)$$

Bu iki eşitliği birleştirdiğimizde ve K_a bağıntısını düzenlediğimizde

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{(V_a + V_b)}}{\frac{C_b V_b}{(V_a + V_b)}} \quad (1.23)$$

bağıntısı elde edilir. Bu eşitliği $V_{eş}$ için aşağıdaki bağıntımızı gözönünde bulundurarak yeniden düzenleyelim.

$$V_{eş} = \frac{C_a V_a}{C_b}$$

Bu durumda aşağıdaki bağıntı elde edilir.

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{C_b}}{\frac{C_b V_b}{C_b}} \quad (1.24)$$

$$[H^+] = \frac{K_a (V_{eş} - V_b)}{V_b} \quad (1.25)$$

Görüldüğü gibi Gran eğrisinin eşdeğerlik öncesi bölgesi için kalibrasyon fonksiyonu budur. Bu bağıntıyı lineer fonksiyon olarak düşünelim.

$$[H^+]. V_b = K_a V_{eş} - K_a V_b \quad (y = a - mx). \quad (1.26)$$

Burada değişken V_b ile gösterilen baz hacmidir. V_b nin katsayısı eğimdir. –Eğim bize K_a yı verir. $y = 0$ iken $V_{eş} = V_b$ dir.

Bu fonksiyon x ekseninde ϕ_{ab} kullanılarak da hazırlanabilir. 23 nolu bağıntıyı terimleri götüreceğ şekilde düzenlediğimizde ise;

$$[H^+] \cong \frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{C_b V_b} \quad (1.27)$$

$$[H^+] C_b V_b = K_a C_a V_a - K_a C_b V_b \quad (1.28)$$

olarak yazılabilir. Her iki tarafı asidin mmol sayısına bölersek ($C_a V_a$) bu durumda eşitlik,

$$\frac{[H^+] C_b V_b}{C_a V_a} = \frac{K_a C_a V_a}{C_a V_a} - \frac{K_a C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.29)$$

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.30)$$

$$[H^+] \phi_{ab} = K_a - K_a \phi_{ab} \quad (1.31)$$

şeklini alır. ϕ_{ab} V_b ile değişir ve eşdeğerlik noktasında 1'dir. $\phi_{ab} = 0$ olduğunda titrasyon başlangıç noktasındadır. Bu fonksiyonda da eğim yine $-K_a$ yı verir. Eşdeğerlik sonrası bölgede ise ortamda kuvvetli baz hakimdir ve kuvvetli bazla ilgili Gran fonksiyonu bu amaçla kullanılır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

Avdeef ve arkadaşları (1999), ibuprofen ve quininin, pK_a değerlerini su-asetonitril, su-metanol, su-etanol, su-dimetilformamit, su-dimetilsülfoksit, su-tetrahidrofuran gibi farklı ortamlarda potansiyometrik yöntemle belirlemişlerdir. Bu çalışmada Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyonu, sudaki asidik iyonlaşma sabitlerini türetmek için kullanılmıştır. Titrasyonlarda, iyonik şiddet 0,15 M KCl çözeltisi ile sağlanmıştır. Titrasyonlar azot atmosferi altında $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 'de yapılmıştır. Örnek çözeltiler, 0,5 ile 5 mM arasında hazırlanmıştır. Bileşikler, 0,5M HCl kullanılarak asitlendirilmiş ve yapıların protonlanması bu şekilde yapılmıştır.

Barbosa ve ark. (2001), zwitteriyonik yapıdaki bazı kinolonların asetonitril-su karışımlarında pK_a değerlerinin tayini için farklı teknikler kullanmışlardır. Bu maddelerin pK_a değerlerini tayin etmede çoğunlukla kapiler elektroforez, sıvı kromatografi, potansiyometri ve UV görünür spektrofotometre tekniklerinin tercih edildiği belirtilmiştir. Uygulanan her bir yöntem için pK_a değerleri tayin edilmiş ve bu yöntemler arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmada, 0,1 ve 0,02 mol L^{-1} KOH çözeltileri asetonitril-su karışımında hazırlanmış ve potasyum hidrojen ftalat ile titre edilerek standardize edilmiştir. Bu çalışmada pK_a değerleri tayin edilen kinolonlar ofloksasin, pipemidik asit, enoksasin, norfloksasin, fleroksasin, siprofloksasin, enrofloksasin, danofloksasin, difloksasin, sarofloksasin ve marbofloksasindir. %50(v/v) asetonitril-su karışımında potansiyometrik yöntemle ofloksasinin pK_{a2} değeri 8,76, pipemidik asitin pK_{a2} değeri 8,64, norfloksasinin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri sırasıyla 7,98 ve 9,05, enoksasinin pK_{a2} değeri 8,95, fleroksasinin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri 7,11 ve 8,39, siprofloksasin için pK_{a2} 8,95 olarak bulunmuştur.

Doğan ve ark. (2002), etanol-su ikili karışımlarında bazı α -aminoasitlerin makroskopik protonasyon sabitleri üzerinde çalışmışlardır. Tayin edilen bileşiklerin dipolar iyon veya nötral form olup olmadığının belirlenmesi ve etanol-su karışımlarında dipolar formun nötral forma oranla değişimi incelenmiştir. Bu amaçla sekiz çeşit α -aminoasidin makroskopik protonasyon sabitleri 0,1M KCl iyonik şiddetinde ve 25°C 'de azot atmosferinde %20-80 (v/v) etanol- su karışımında potansiyometrik olarak tayin edilmiştir. Bileşiklerin protonasyon sabitlerinin

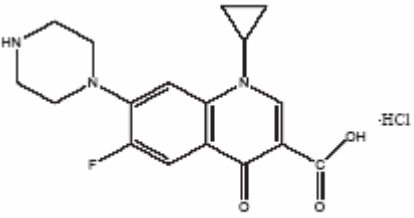
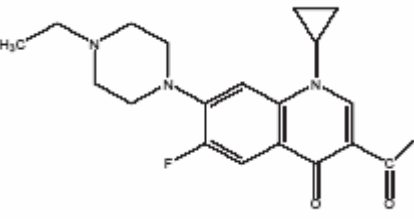
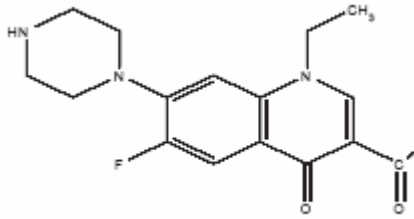
hesaplanmasında PKAS bilgisayar programından yararlanılmıştır. Protonasyon sabitlerinde çözücü bileşiminin etkisi ve bu asitlerin ikili karışımlarda dipolar iyonun nötral forma oranı incelenmiştir. Su-organik çözücü karışımlarında, organik bileşimin miktarındaki artışla dipolar formun nötral forma oranının değiştiği ve tayin edilen türün dipolar iyon veya nötral form olup olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada çözücü bileşiminin protonasyon sabitleri üzerine etkisi ele alınmıştır.

Lin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, (2003), fenotiazinlerin elektroforetik davranışlarına pH'nın etkisi incelenmiş ve pKa değerlerinin kapiler zone elektroforez ile tayini yapılmıştır. Sonuçlar, piperazin gruplu fenotiazinlerin alifatik yan zincir içeren diğer bileşenlerden veya piperidin grubundan çok daha farklı davrandığını ortaya koymuştur. Bu fenotiazinleri ayırmak için pH 2,5-3,5 aralığında olan tampon tercih etmenin daha doğru olduğu belirtilmiştir. Fenotiazin halkasının 10. pozisyonuna bağlanmış grupların 3 farklı tipini içeren fenotiazinlerin pKa değerleri tayin edilmiştir.

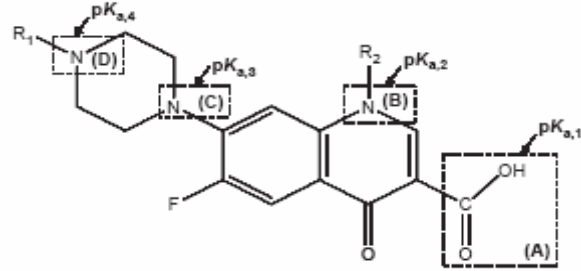
Qiang ve Adams (2004), sülfonamidlerin, makrolitlerin, tetrasiklinlerin ve fluorokinolonların iyonlaşma sabitlerini potansiyometrik titrasyon ile tayin etmişlerdir. Çalışmalarında fosforik asidi model bileşik olarak almışlar ve 2. türev eğrisi metodunun antibiyotiklerin pKa tayinlerinde uygun olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışma için kinolon grubu antibiyotiklerden norfloksasin, siprofloksasin ve enrofloksasin seçilmiştir. Siprofloksasin, enrofloksasinin metabolitidir. Bu çalışmada genellikle antibiyotiklerin çözünebildiği 1 mM'lık derişime kadar inilmiştir. İyonik şiddet için 0,01-0,05 M sodyum perklorat tercih edilmiş ve titrant çözeltisi olarak 0,01 M NaOH ve 0,1 M HCl kullanılmış ve bu çözeltiler sırası ile potasyum asit ftalat ve sodyum karbonat ile standardize edilmiştir. Bu çalışmada elektrot pH'sı $4,00 \pm 0,01$ olan 0,05 M potasyumbiftalat ile ve pH'sı $7,00 \pm 0,01$ olan 0,05 M potasyum hidrojen fosfat-sodyum hidroksit ve pH'sı $10,00 \pm 0,02$ olan 0,05 M potasyum karbonat, potasyum borat ve potasyum hidroksit standartlarını kullanarak kalibre edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmada öncelikle fosforik asidin titrasyonu yapılmış ve sonuçlar gran, ikinci türev eğrisi ve non-lineer regresyon programlarıyla değerlendirilmiştir. Çalışmacılar ikinci türev ve non-lineer regresyonun literatürde

fosforik asit için verilen 2,2 -7,2 -12,3 pK_a değerlerine daha yakın sonuçlar olduğunu belirtmişlerdir. Çalıştıkları fluorokinolonların pK_a değerlerinin tayininde pK_{a1} ve pK_{a2} de $\pm 0,30$ 'a varan standart sapmalar bulmuşlardır. Bunu sıvı-sıvı temas potansiyelinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada fluorokinolonlardan siprofloksasin, enrofloksasin ve norfloksasin için bulunan pK_a değerleri tabloda verilmiştir. Çalışmada kinolonlar için elde edilen pK_a değerleri çizelge 2.1'de verilmektedir.

Çizelge 2.1. Yapılan çalışmada bulunan pK_a değerleri (Qiang ve Adams, 2004'den)

Bileşik	Bileşiğin Yapısı	pK _a değerleri
Siprofloksasin.HCl		3,01 \pm 0,30 6,14 \pm 0,13 8,70 \pm 0,09 10,58 \pm 0,30
Enrofloksasin		3,85 \pm 0,30 6,19 \pm 0,18 7,59 \pm 0,25 9,86 \pm 0,30
Norfloksasin		3,11 \pm 0,30 6,10 \pm 0,19 8,60 \pm 0,10 10,59 \pm 0,30

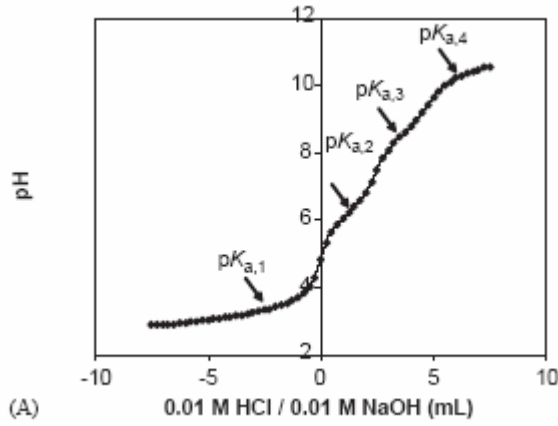
Çalışmacılar, florokinolonların bir karboksilik grubu ve üç bazik azot bölgesine dayanarak muhtemelen dört pK_a değerinin bulunacağını ifade etmişlerdir. pK_a değerlerinin hangi gruba ait olduğu şekil 2.1’de yapı üzerinde gösterilmektedir.



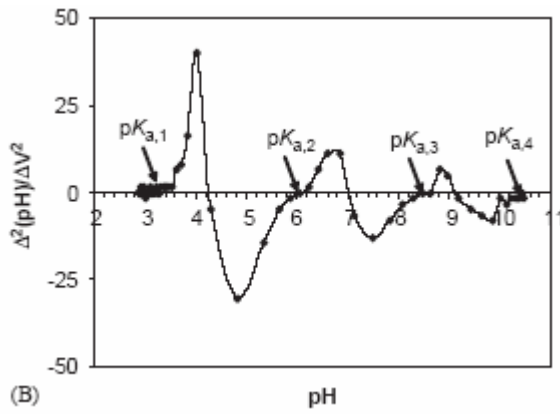
Şekil 2.1. Yapılan çalışmada florokinolonların pK_a değerlerine uygun grupların gösterimi (Qiang ve Adams, 2004’den)

Bu çalışmada siprofloksasin için bulunan pK_a değerlerinin yapı ile ilişkisi aşağıda verildiği gibi belirtilmiştir. Çalışmada 1-naftoik asidin pK_a değerinin 3,69 olduğu ve benzen halkasına bağlı karboksilik asit grubunun verilen pK_a değeri ile bununla uyumlu olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar, siprofloksasin, enrofloksasin ve norfloksasin için pK_{a4} değerlerini 10,58, 9,86 ve 10,56 olarak bulmuşlardır. Siprofloksasin ve norfloksasinin şekil 2.1’de görülen D grubu (dimetilamin yapısı) aynı olduğundan pK_{a4} değerlerinin birbirine çok yakın değerler olduğunu ifade etmişlerdir. Bundan yararlanarak pK_{a4} değerinin dimetilamin ve pK_{a3} değerinin trimetilamin yapıları ile uyumlu olduğunu ve bu iki aminin literatür değerlerinin 10,73 ve 9,80 olduğunu belirtmişlerdir. Bu değerlerin siprofloksasin, enrofloksasin ve norfloksasin için bulunan pK_a değerleri ile uyumlu olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada siprofloksasin için elde edilen titrasyon grafiği ve bunun ikinci türev eğrisi, şekil 2.2 ve şekil 2.3’de verilmiştir.



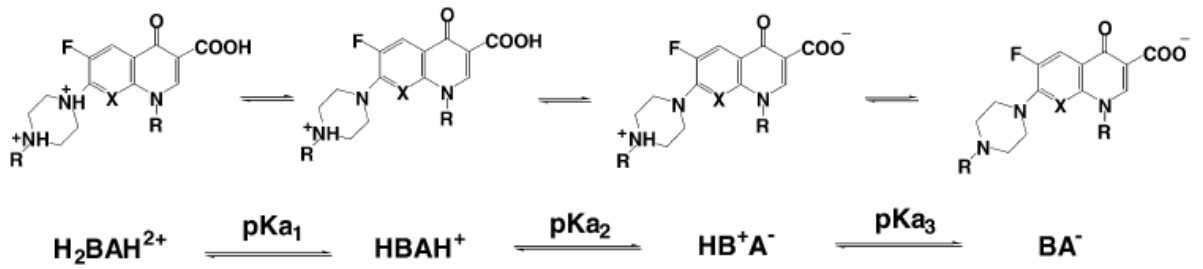
Şekil 2.2. Siprofloksasinin için elde edilen titrasyon eğrisi (Qiang ve Adams, 2004'den)



Şekil 2.3. Siprofloksasin için elde edilen ikinci türev eğrisi (Qiang ve Adams, 2004'den)

Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2000), β -Blockers'ların iyonlaşma sabitleri, otomatik potansiyometrik titrasyon ile belirlenmiştir. pKa değerleri, metanol-su (20% MeOH) ortamında tayin edilmiştir. pKa değerlerinin ilk hesapları için Gran metodundan yararlanılmış sonra da Letagrop bilgisayar programının zeta ve nytit versiyonlarından yararlanılmıştır. Potansiyometrik yöntem, doğruluğu ve kolay uygulanabilir bulunduğu için tercih edilmiştir. Tüm titrasyonlar, CO₂ hatasını engellemek için azot atmosferi altında yapılmış ve sıcaklık 25°C de tutulmuştur.

Lin ve ark. tarafından (2004), ofloksasin, enoksasin, norfloksasin, lomefloksasin, siprofloksasin ve pipemidik asit gibi piperazin grüplü 6 çeşit kinolonun ve bunlarla birlikte flumekin ve nalidiksik asit gibi piperazin grubu olmayan 2 tür kinolonun elektroforetik davranışları ve pK_a değerleri tayin edilmiştir. Piperazin grüplü kinolonların üç protonasyon/deprotonasyon dengesi içerdiği görülmüştür (Şekil 2.4). Çalışmada, kinolonların 3 pK_a değeri tayin edilmiştir (Çizelge 2.2).



Şekil 2.4. Piperazin grüplü kinolonların protonasyon/deprotonasyon dengesi

Çizelge 2.2. Kinolonların çalışmada elde edilen pK_a değerleri (Lin ve ark., 2004'den)

Bileşikler	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a1}
Ofloksasin	8,20(±0,02)	6,20(±0,03)	5,20(±0,06)
Enoksasin	8,80(±0,02)	6,25(±0,05)	5,05(±0,08)
Norfloksasin	8,45(±0,03)	6,25(±0,04)	5,00(±0,10)
Lomefloksasin	9,00(±0,03)	6,25(±0,05)	5,00(±0,10)
Siprofloksasin	8,95(±0,04)	6,35(±0,07)	5,05(±0,15)
Pipemidik Asit	8,90(±0,04)	6,15(±0,06)	5,25(±0,12)
Flumekin	-	-	6,35(±0,01)
Nalidiksik Asit	-	-	6,00(±0,01)

Garrido ve ark. (2006), tuz formundaki ilaçların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan polikarboksilik asitlerin metanol-su karışımlarındaki asidik iyonlaşma sabitlerini tayin etmişlerdir ve suda az çözünen ilaçların pK_a değerlerinin tayininde metanol-su ortamında tercih edildiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda, bu ilaçlar tuz formunda hazırlandıklarında, hem bazik ilaçların hem de zıt anyonların asit-baz dengesi potansiyometrik titrasyon eğrilerinde yer almaktadır. Bu çalışmada, kuantipinin sudaki pK_a değerleri farklı derişimdeki metanol-su ortamlarındaki deneysel pK_a değerlerinin ekstrapolasyonu ile tespit edilmiştir. Ayrıca, polikarboksilik asitlerin metanol-su karışımlarındaki asitlik sabitlerini hem potansiyometrik yöntemle hem de kapiler elektroforez yöntemi ile belirlemişlerdir. Potansiyometrik ölçümler için PCA101 otomatik titratör ve Sirius 010604 kombine elektrot kullanılmıştır. pH ölçümleri ise Crison micropH 2002 potansiyometrede Orion 8102 Ross kombine elektrot ile yapılmıştır. İyonik şiddet 0,15 M olacak şekilde KCl ile sağlanmıştır. Çalışmada, bileşiğin kimyasal yapısından makroskopik ve mikroskopik pK_a değerlerinde yaklaşımlar veren Spark bilgisayar programından yararlanılmıştır.

Drakopoulos ve ark. tarafından yapılan çalışmada (1997), ofloksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve pefloksasin florokinolon antibiyotiklerinin asit-baz özellikleri ve kompleksleşme davranışları spektrofotometrik bir çalışma ile yapılmıştır. Antibiyotiklerin iyonlaşma sabitleri potansiyometrik ve florimetrik tekniklerin birarada kullanılmasıyla tespit edilmiştir. Çalışılan bütün florokinolonlar zayıf asit çözeltilerinde Sc^{+3} ile fluoresan kompleksleri şekline getirilmiştir. Skandiyum komplekslerinin oluşumuna dayanan basit (kolay), hızlı ve hassas spektrofotometrik methodu sulu çözeltilerde ofloksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve pefloksasinin tayini için geliştirilmiştir. Bu dört florokinolon için kalibrasyon grafikleri yaklaşık % 3,2 lik hataya sahip sonuçlarla $1,0 \mu M$ 'ın üstünde doğrusallıktadır. pK sabitleri spektrofotometrik verilerden tespit edilmiştir. Çözeltilerin iyonik şiddetleri sodyum asetat ile $0,05 M$ 'da tutulmuştur. pH $25^\circ C$ 'deki sabit sıcaklıkta su ile seyreltilmiş HCl ve ya NaOH ilave edilmesiyle ayarlanmıştır. pH aralığı olarak 1,5-10,50 arasında çalışılmıştır. Her bir florokinolon için spektrofotometrik verilerden iyonlaşma

sabitleri tayin edilmiştir. Çalışmada çalışılan kinolonların bulunan pK_a değerleri çizelgede verilmiştir (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Florokinolonların çalışmada tayin edilen protonasyon sabitleri (Drakopoulos ve ark., 1997'den)

Bileşiğin Adı	pK_{a1}	pK_{a2}
Ofloksasin	5,97±0,08	8,28±0,02
Siprofloksasin	5,90±0,15	8,89±0,11
Norfloksasin	6,36±0,12	8,62±0,08
Pefloksasin	6,21±0,12	7,87±0,10

Takács-Novák ve ark. (1997), suda çözünmeyen bileşiklerin (parasetamol, efedrin ve morfin) metanol-su karışımlarında potansiyometrik pK_a tayinlerini ve bu çalışmaya ait metod validasyonunu yapmışlardır. Çalışmada Orion Ross semimicro cam elektrot kullanılmıştır. Çalışılan bileşiklerin 1 mM veya 5 mM sulu çözeltilerinin 10 ml'lik kısmı 0,5 M HCl ile pH 1,8-2,0'ye ön asitlendirmeleri yapılmıştır. Titrasyonlar $25\pm 0,1^\circ\text{C}$ 'de azot atmosferinde yapılmıştır. İyonik şiddet 0,1 M (NaCl) olacak şekilde çalışılmıştır. Bileşiklerin 1 mM-5 mM'lık çözeltileri de % 3-70 (wt) metanol ortamında sulu titrasyonlardaki gibi aynı deneysel şartlar altında titre edilmişlerdir. Her metanol-su karışımındaki titrasyonda 3 kez değer okunmuş ve p_sK_a değerlerinin ortalaması hesaplanmıştır. Yasuda-Shedlovsky eşitliği uygulanarak sudaki pK_a değerleri tahmin edilmiştir.

Barrón ve ark. tarafından (2001), metanol-su karışımlarında kinolonların bir grubunun elektroforetik davranışları incelenmiştir. Kinolonların protonasyon dengesinin incelenmesinin, antibakteriyel aktivitenin pH'ya bağımlı olmasından dolayı gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada metanol-su karışımlarında kinolonların iyonlaşma sabitleri CE kullanılarak tayin edilmiştir. CE metodu, pH'yla çözücünün elektroforetik mobilitesinin ilişkili olduğu bir modele dayanmaktadır. Çalışmada kullanılan tampon çözeltileri için standart pH değerleri metanol-su

karışımlarında kesin olarak tayin edilmiştir. Bu çalışmada norfloksasin, flumekin, sarafloksasin, difloksasin, siprofloksasin, enfloksasin, danofloksasin, pipemidik asit ve marbofloksasinin metanol ortamında (5,5, 10 ve 30 %(v/v) metanol-su) CE yöntemi ile pK_a değerleri belirlenmiştir. Elektroforetik mobilite pH 2-11 arasında % 30'a kadar farklı metanol-su karışımları için tayin edilmiştir. Çalışılan farklı metanol-su oranlarındaki elde edilen veriler her bir kinolonun iyonlaşma sabitinin hesaplanması için, her bir karışımdaki iyonik şiddet ve me-pH verileri NLREG programı kullanılarak tespit edilmiştir. Elektroforetik mobilite-pH eğrilerinden % 5,5 metanol-su ikili karışımında elde edilen eğrinin diğer ortamdakilere göre bütün kinolonlar için elde edilen en iyi non-lineer regresyon olduğu belirtilmiştir. Farklı karışımlarda flumekin hariç diğer kinolonların çoğu için iki pK_a değeri bulunmuştur ve bazı kinolonların pK_a değerlerinin birbirine (aralarındaki fark 1,8'in altında) oldukça yakın olduğu belirtilmiştir. Metanol yüzdesi arttıkça kinolonların karboksilik asit grubunun iyonlaşma sabiti (pK_{a1}) değerinin artacağını, fakat katyonik asitlerin iyonlaşmasında (kinolonların piperazin zincirinin N_4 'ün amonyum iyonları gibi, pK_{a2}) yük miktarlarında değişme olmadığını ($HA^+ \longrightarrow H^+ + A$) ve ortamın dielektrik sabitindeki değişimin iyonlaşma prosesini etkilemeyeceği belirtilmiştir.

Jiménez-Lozano ve ark. (2002), kapiler elektroforez (CE) ve DAD tekniklerini kullanarak elde ettikleri spektroskopik veri ve mobiliteden kinolonların pK_a değerlerini tayin etmişlerdir. Çalışmada norfloksasin, flumekin, oksolinik asit, sarafloksasin, difloksasin, siprofloksasin, enfloksasin, danofloksasin, marbofloksasin, pipemidik asit, nalidiksik asit ve sinoksasinin pK_a değerleri belirlenmiştir. CE ve CE-DAD metotları kullanılarak su ortamında çalışılan kinolonlardan bazıları için elde edilen iyonlaşma sabitleri çizelge 2.4'te verilmektedir.

Çizelge 2.4. Kinolonların çalışmada tayin edilen pK_a değerleri (Jimênez-Lozano ve ark., 2002'den)

Bileşik Adı	pK_{a1}		pK_{a2}	
	Elektroforetik	UV spektra	Elektroforetik	UV spektra
Siprofloksasin	5,86(0,05)	6,33(0,01)	8,24(0,07)	8,84(0,04)
Norfloksasin	5,94(0,05)	6,32(0,01)	8,22(0,07)	8,42(0,05)
Nalidiksik Asit	6,01(0,05)	6,04(0,05)	-	-

Cross (2001) tarafından yapılan çalışmada florokinolonların sınıflandırılmaları, kimyasal özellikleri ve bakteriyel etkileri üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu grup antibiyotiklerin suda az çözündükleri, asidik ve bazik pH'da iyi çözündükleri ve yapılarında hem karboksilik asit hem de bazik amin grubu bulundurmalarından dolayı zwitteriyonik bir yapıya sahip oldukları belirtilmiştir. Kinolonların fonksiyonel grupları için pK_a değerleri karboksilik asit için 5,5-6,3; amin grubu için 7,6-9,3 olarak belirtilmiştir.

Herrador ve González tarafından yapılan çalışmada (2002), ketoprofenin asetonitril-su karışımlarındaki potansiyometrik titrasyon denemeleri yapılmıştır. Potansiyometrik titrasyonlar için Crison digilab 517 pH-metre ve Ag/AgCl elektrot seçilmiştir. Titrasyonlar, 10-70% (w/w) asetonitril-su karışımlarında, 0,002 M ketoprofenin 50 ml'lik kısmının 0,1 M KOH ile $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ 'de titre edilmesiyle yapılmıştır. İyonik şiddet 0,1 M KCl ile sağlanmıştır. ACN-su karışımlarında ketoprofenin potansiyometrik titrasyonlarından elde edilen veriler kullanılarak çeşitli hesaplamalarla suda çözünmeyen bir bileşik olan ketoprofen için sudaki iyonlaşma sabitine geçilmiştir.

Ruiz ve ark. tarafından yapılan çalışmada (2005), suda az çözünen ilaçların metanol-su ortamındaki pK_a değerleri tayin edilmiştir. Çözücü bileşimiyle ilişkili olan lineer parametreler bileşiklerin asidik ve bazik fonksiyonel gruplarına göre hesaplanmıştır. Metot fenoller, alifatik karboksilik asitler, benzoik asit türevleri, orto ve orto pozisyonunda olmayan grupların, aminlerin ve imidazol türevleri için literatür

verileri kullanarak denenmiştir. Çalışma, çözücü bileşen oranlarının tümünü ve 1,3'den 12,4'e kadar farklı pKa değerleri (suda) gösteren yaklaşık yüz civarında bileşiği içermektedir. Metanol-su ortamında elde edilen verilerden sudaki pK_a değerlerine geçilmiştir. Titrasyonlar, 25,0±0,1°C'de iyonik şiddet KCl ile 0,15 M olacak şekilde yapılmıştır. Metanol-su karışımı olarak 5-60%(w/w) aralığı tercih edilmiştir. Sonuçlar, suda az çözünen ilaçların sudaki pK_a değerlerine metodun iyi bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir. Çalışmada, norfloksasin için pK_a değeri 5,84±0,13, siprofloksasin için pK_a değeri 5,78±0,15 olarak bulunmuştur.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar

3.1.1. pH/ İyon Metre

Potansiyometrik titrasyonlardaki pH ölçümlerinde Hanna instruments pH 300 analiz cihazı kullanılmıştır. Thermo Orion 9202BN Ag/AgCl kombine cam elektrottan yararlanılmıştır.

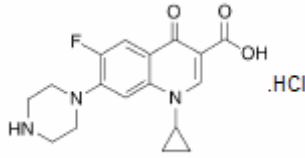
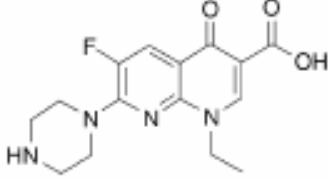
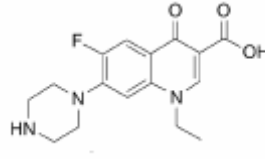
3.1.2. Kullanılan Diğer Cihazlar

Potansiyometrik pKa tayinleri azot atmosferinde sabit sıcaklıkta çift cidarlı hücrelerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, pH ölçümlerinde sabit sıcaklık ($25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$), Nüve BM 402 su banyosu cihazı kullanılarak sağlanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyleerde kullanılan bütün kimyasal maddeler, analitik veya HPLC saflıktadır. Bu çalışmada pKa tayinleri gerçekleştirilen florokinolonlar ile ilgili bilgiler Çizelge 3.1 'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasallar ve özellikleri

Bileşik Adı	Kimyasal Yapısı	Mol Kütlesi	Açıklama
Siprofloksasin CAS:85721-33-1		$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ MW: 367,9	Fluka
Enoksasin CAS:74011-58-8		$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ MW: 320,3	Sigma
Norfloksasin CAS:70458-96-7		$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ MW: 319,3	Sigma

Çalışmada, hücre standardizasyonunda ve titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddeler ve bunlar ile ilgili bilgiler, Çizelge 3.2 'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Açıklama
Potasyum Klorür	Merck, analitik saflıkta
Potasyum Hidroksit	Merck ayarlı çözelti (Titrisol)
Hidroklorik Asit	Merck ayarlı çözelti (Titrisol)
Asetonitril	Merck , HPLC saflığında
Metanol	Merck , HPLC saflığında
Stronsiyum Nitrat	Merck, analitik saflıkta

3.3. Potansiyometrik Titrasyonlarda Kullanılan Çözeltiler

3.3.1. %40 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 60 mL su alınmış ve üzerine 40 mL metanol ilave edilmiştir. Çözelti bu şekilde hazırlanarak metanol - su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.3.2. %50 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 50 mL su alınmış ve üzerine 50 mL metanol ilave edilmiştir.

3.3.3. %60 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 40 mL su alınmış ve üzerine 60 mL metanol ilave edilmiştir.

3.3.4. %70 (v/v) Metanol-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 30 mL su alınmış ve üzerine 70 mL metanol ilave edilmiştir.

3.3.5. % 40 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 60 mL su alınmış ve üzerine 40 mL asetonitril ilave edilmiştir.

3.3.6. % 50 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 50 mL su alınmış ve üzerine 50 mL asetonitril ilave edilmiştir.

3.3.7. % 60 (v/v) Asetonitril-Su İkili Karışımı

100 mL lik stok ortam için 40 mL su alınmış ve üzerine 60 mL asetonitril ilave edilmiştir.

3.3.8. İyonik şiddet ayarlayıcı

Çalışılan her bir ortamda iyonik şiddeti ayarlamak için KCl kullanılmıştır. Bu amaçla yukarıda hazırlanışı belirtilen çözücü karışımlarına 0,1 M derişimi sağlayacak şekilde KCl eklenmiş ve manyetik çalkalayıcı kullanılarak katının çözünmesi sağlanmıştır.

3.3.9. Hücre kalibrasyon çözeltisi

İyonik şiddeti ayarlanmış organik modifiyer-su ikili karışımından 10 mL alınmış ve elektrot kalibrasyonu için kullanılmıştır.

3.3.10. Baz çözeltisi

Titrant olarak 0,1 M standart KOH titrisol çözeltisi, çalışılan organik modifiyer-su ikili karışımında 0,03 M olacak şekilde seyreltilerek kullanılmıştır. Hazırlanan çözeltiye 0,1 M olacak şekilde stronsiyum nitrat ilave edilmiş ve karbonat hatası giderilmiştir.

3.3.11. Asit çözeltisi

1 M standart hidroklorik asit titrisol çözeltisi, ortamın organik modifiyer yüzdesine uygun olarak 0,1 M'a seyreltilmiştir.

3.3.12. Kinolonların Çözeltileri

3.3.12.1. Siprofloksasin çözeltisi (367,09 g/mol), 0,003 M

0,0110 g siprofloksasin, 10 mL 0,1 M derişimde KCl içerecek şekilde hazırlanan organik modifiyer-su ikili karışımında çözülmüştür. 1 M HCl stok titrisol çözeltisinden uygun hacim ilave edilerek stokiyometrik oranda protonlanmıştır.

3.3.12.2. Enoksasin çözeltisi (320,3 g/mol), 0,003M

0,0096 g enoksasin, 10 mL 0,1 M derişimde KCl içerecek şekilde hazırlanan organik modifiyer-su ikili karışımında çözülmüştür. 1 M HCl stok titrisol çözeltisinden uygun hacim ilave edilerek stokiyometrik oranda protonlanmıştır.

3.3.12.3. Norfloksasin çözeltisi (319,3 g/mol), 0,003M

0,0096 g norfloksasin, 10 mL 0,1 M derişimde KCl içerecek şekilde hazırlanan organik modifiyer-su ikili karışımında çözülmüştür. 1 M HCl stok titrisol çözeltisinden uygun hacim ilave edilerek stokiyometrik oranda protonlanmıştır.

3.4. Metot

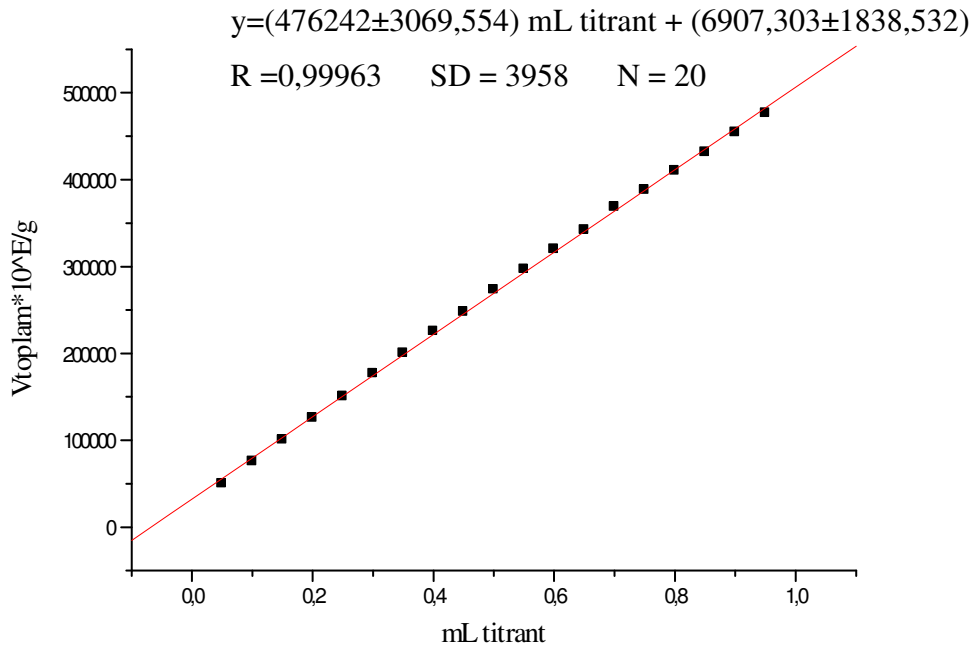
3.4.1. Hücre kalibrasyonu

Çalışılan ortamda kullanılan çözücü karışımında mV değerlerinden pH değerlerine geçebilmek için kinolonların titrasyonlarından önce hücre kalibrasyonu yapılarak E° standart potansiyeli belirlenmiştir. Bu amaçla kuvvetli asitlere özgü Gran fonksiyonu kullanılmıştır. Hücre kalibrasyonunda 10 mL 0,1 M derişimde KCl içerecek şekilde hazırlanan organik modifiyer-su ikili karışımı, çift cidarlı titrasyon kabına alınmış ve 0,1 M HCl çözeltisi 0,05 mL lik kısımlar halinde ilave edilmiştir. Bu asit çözeltisinden 2 mL ilave hücre kalibrasyonu için yeterlidir. %70 metanol-su

ortamında yapılmış hücre kalibrasyonu için veriler, Çizelge 3.3'te verilmiştir. Şekil 3.1' de hücre kalibrasyonundan elde edilen grafik verilmektedir.

Çizelge 3.3. % 70 Metanol-su ikili karışımında hücre kalibrasyonu verileri

Hacim	E (mV)	$V_{\text{toplam}} \cdot 10^4 \text{E/g}$	E°	pH	$V_{\text{düzeltme}}$
0,05	199,9	24051,29	388,7746	3,303196	0,0645
0,1	218,6	50047,87	392,8567	3,004321	0,1145
0,15	229,1	75685,91	394,1742	2,830375	0,1645
0,2	236,3	100659,1	394,6815	2,70757	0,2145
0,25	241,9	125786,9	395,0237	2,612784	0,2645
0,3	246,4	150596	395,2002	2,535716	0,3145
0,35	250,4	176819,4	395,5338	2,470872	0,3645
0,4	253,5	200457,9	395,4549	2,414973	0,4145
0,45	256,4	225489,2	395,552	2,365904	0,4645
0,5	258,7	247785,8	395,348	2,322219	0,5145
0,55	261,1	273342,7	395,4872	2,28289	0,5645
0,6	263,1	296870,8	395,4281	2,247155	0,6145
0,65	264,9	319916,9	395,3392	2,214436	0,6645
0,7	266,5	342071,4	395,1956	2,184286	0,7145
0,75	268,3	368610,2	395,3775	2,156347	0,7645
0,8	269,5	388031,2	395,069	2,130334	0,8145
0,85	270,8	410059,5	394,957	2,106011	0,8645
0,9	272	431645,9	394,8305	2,083184	0,9145
0,95	273,2	454359,1	394,7804	2,061691	0,9645
1	274,3	476399,7	394,6989	2,041393	1,0145
		E°_{ort}	395,2048		



Şekil 3.1. Hücre kalibrasyonundan elde edilen $V_{\text{tot}} \cdot 10^4 \text{E/g}$ - mL titrant ile değişimi

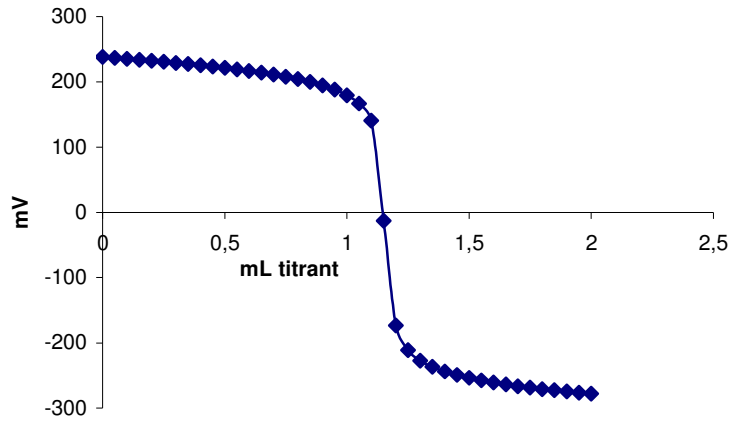
3.4.2. Bazın Derişiminin Belirlenmesi

Kinolonların tirasyonlarından önce titrant olarak kullanılacak KOH çözeltilisinin derişimi, iyonik şiddeti 0,1 M olan 10 mL 0,003 M HCl çözeltilisinin KOH ile potansiyometrik yöntemle titrasyonu ile belirlenmiştir. Bu amaçla Gran metodundan yararlanılmıştır. Yapılan ayar titrasyonundan elde edilen veriler çizelge 3.4'te ve elde edilen titrasyon grafiğı şekil 3.2'de verilmektedir. pH değerleri verilen bağıntı ile hesaplanmaktadır.

$$\text{pH} = (E^{\circ} - mV) / 59,16 \quad (3.1)$$

Çizelge 3.4. % 70 Metanol-su ikili karışımında KOH' in HCl ile Ayarlanmasındaki Titrasyon Verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0	238,2	2,653901	1,05	166,7	3,862488
0,05	236,8	2,677566	1,1	140,3	4,308736
0,1	235,4	2,701231	1,15	-12,5	6,891562
0,15	233,9	2,726586	1,2	-173,3	9,609615
0,2	232,3	2,753631	1,25	-210,8	10,24349
0,25	230,9	2,777295	1,3	-227	10,51732
0,3	229,2	2,806031	1,35	-236,6	10,67959
0,35	227,6	2,833076	1,4	-243,7	10,79961
0,4	225,8	2,863502	1,45	-249,1	10,89089
0,45	223,8	2,897309	1,5	-253,7	10,96864
0,5	221,8	2,931116	1,55	-257,5	11,03287
0,55	219,4	2,971684	1,6	-261	11,09204
0,6	216,9	3,013942	1,65	-264	11,14275
0,65	214,3	3,05789	1,7	-266,6	11,18669
0,7	211,3	3,1086	1,75	-268,9	11,22557
0,75	208,1	3,162691	1,8	-271	11,26107
0,8	204,4	3,225233	1,85	-272,8	11,29149
0,85	200	3,299608	1,9	-274,6	11,32192
0,9	194,9	3,385815	1,95	-276,4	11,35235
0,95	188,4	3,495686	2	-277,8	11,37601
1	179,7	3,642745			

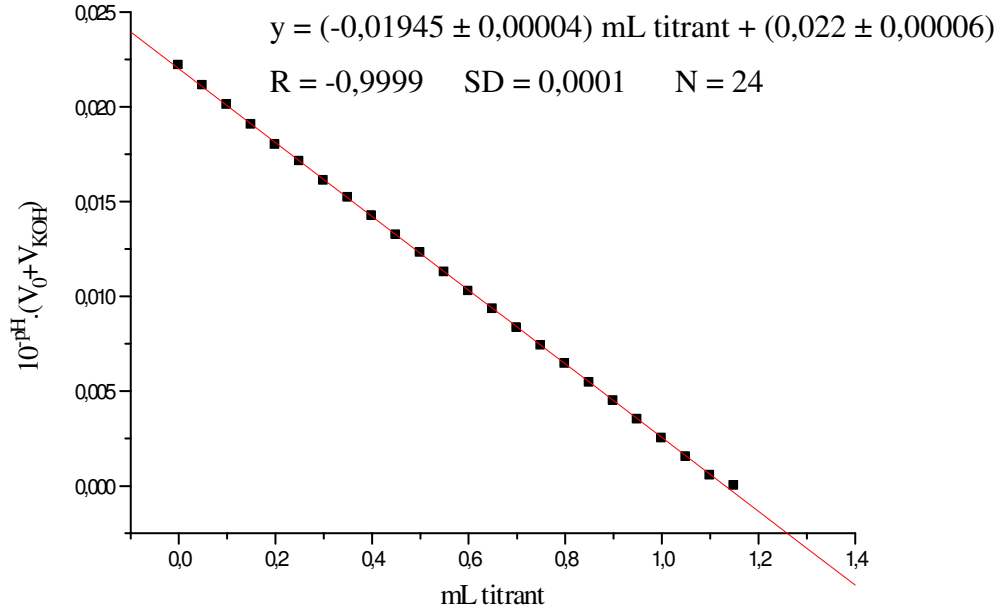


Şekil 3.2. % 70 Metanol-su ikili karışımında KOH' in HCl ile Ayarlanmasındaki mL titrant-mV eğrisi

Ayar titrasyonundan elde edilen verilerle gran metodu kullanılarak asidik bölge için veriler hesaplanmış ve çizelge 3.5'te verilmiştir. Elde edilen verilerden asidik bölge için gran fonksiyonunun mL titrant ile doğrusal değişimi şekil 3.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 3.5. Ayar titrasyonunun asidik bölgesi için elde edilen veriler

mL titrant	10^{-pH}	$V_0 + V_{KOH}$	$(V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{-pH}$	mL titrant	10^{-pH}	$V_0 + V_{KOH}$	$(V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{-pH}$
0	0,002219	10	0,022187	1,05	0,000137	11,05	0,001517
0,05	0,002101	10,05	0,021115	1,1	$4,91 \cdot 10^{-5}$	11,1	0,000545
0,1	0,00199	10,1	0,020095	1,15	$1,28 \cdot 10^{-7}$	11,15	$1,43 \cdot 10^{-6}$
0,15	0,001877	10,15	0,019049	1,2	$2,46 \cdot 10^{-10}$	11,2	$2,75 \cdot 10^{-9}$
0,2	0,001763	10,2	0,017987	1,25	$5,71 \cdot 10^{-11}$	11,25	$6,42 \cdot 10^{-10}$
0,25	0,00167	10,25	0,017117	1,3	$3,04 \cdot 10^{-11}$	11,3	$3,43 \cdot 10^{-10}$
0,3	0,001563	10,3	0,016099	1,35	$2,09 \cdot 10^{-11}$	11,35	$2,37 \cdot 10^{-10}$
0,35	0,001469	10,35	0,015201	1,4	$1,59 \cdot 10^{-11}$	11,4	$1,81 \cdot 10^{-10}$
0,4	0,001369	10,4	0,014241	1,45	$1,29 \cdot 10^{-11}$	11,45	$1,47 \cdot 10^{-10}$
0,45	0,001267	10,45	0,013238	1,5	$1,07 \cdot 10^{-11}$	11,5	$1,24 \cdot 10^{-10}$
0,5	0,001172	10,5	0,012305	1,55	$9,27 \cdot 10^{-11}$	11,55	$1,07 \cdot 10^{-10}$
0,55	0,001067	10,55	0,011261	1,6	$8,09 \cdot 10^{-12}$	11,6	$9,38 \cdot 10^{-11}$
0,6	0,000968	10,6	0,010265	1,65	$7,2 \cdot 10^{-12}$	11,65	$8,39 \cdot 10^{-11}$
0,65	0,000875	10,65	0,009321	1,7	$6,51 \cdot 10^{-12}$	11,7	$7,61 \cdot 10^{-11}$
0,7	0,000779	10,7	0,008333	1,75	$5,95 \cdot 10^{-12}$	11,75	$6,99 \cdot 10^{-11}$
0,75	0,000688	10,75	0,007391	1,8	$5,48 \cdot 10^{-12}$	11,8	$6,47 \cdot 10^{-11}$
0,8	0,000595	10,8	0,00643	1,85	$5,11 \cdot 10^{-12}$	11,85	$6,06 \cdot 10^{-11}$
0,85	0,000502	10,85	0,005443	1,9	$4,77 \cdot 10^{-12}$	11,9	$5,67 \cdot 10^{-11}$
0,9	0,000411	10,9	0,004483	1,95	$4,44 \cdot 10^{-12}$	11,95	$5,31 \cdot 10^{-11}$
0,95	0,000319	10,95	0,003497	2	$4,21 \cdot 10^{-12}$	12	$5,05 \cdot 10^{-11}$
1	0,000228	11	0,002504				



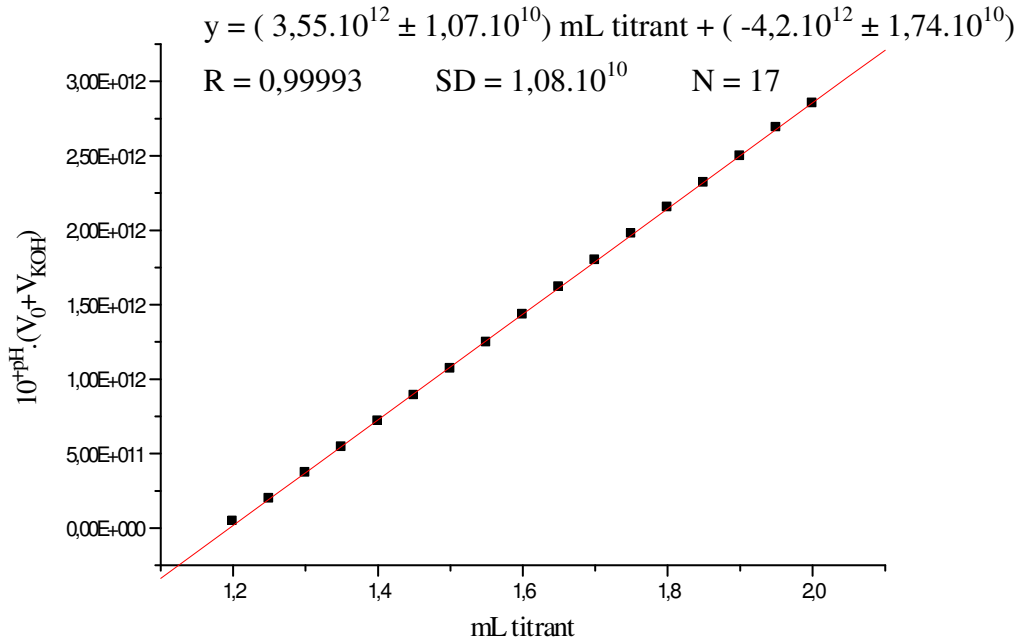
Şekil 3.3. %70 Metanol-su ikili karışımında KOH'in HCl ile titrasyonunda asidik bölge için gran fonksiyonunun ml titrant ile doğrusal değişimi

Ayar titrasyonundan elde edilen verilerle gran metodu kullanılarak bazik bölge için veriler hesaplanmış ve çizelge 3.6'te verilmiştir.

Çizelge 3.6. Ayar titrasyonunun bazik bölgesi için elde edilen veriler

ml titrant	10^{+pH}	$V_0 + V_{KOH}$	$(V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{+pH}$	ml titrant	10^{+pH}	$V_0 + V_{KOH}$	$(V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{+pH}$
0	450,7142453	10	4507,142453	1,05	7285,983236	11,05	80510,11476
0,05	475,9550322	10,05	4783,348074	1,1	20358,02448	11,1	225974,0717
0,1	502,6093474	10,1	5076,354408	1,15	7790437,83	11,15	86863381,81
0,15	532,8261498	10,15	5408,18542	1,2	4070189264	11,2	45586119762
0,2	567,0623739	10,2	5784,036214	1,25	17518174328	11,25	1,97079.10 ⁺¹¹
0,25	598,8188597	10,25	6137,893312	1,3	32909593295	11,3	3,71878.10 ⁺¹¹
0,3	639,7806519	10,3	6589,740714	1,35	47818320715	11,35	5,42738.10 ⁺¹¹
0,35	680,8891331	10,35	7047,202528	1,4	63038786321	11,4	7,18642.10 ⁺¹¹
0,4	730,3017923	10,4	7595,13864	1,45	77783187025	11,45	8,90617.10 ⁺¹¹
0,45	789,4215768	10,45	8249,455478	1,5	93033845713	11,5	1,06989.10 ⁺¹²
0,5	853,3272581	10,5	8959,93621	1,55	1,07863.10 ⁺¹¹	11,55	1,24582.10 ⁺¹²
0,55	936,8791414	10,55	9884,074942	1,6	1,23605.10 ⁺¹¹	11,6	1,43382.10 ⁺¹²
0,6	1032,623139	10,6	10945,80528	1,65	1,38914.10 ⁺¹¹	11,65	1,61834.10 ⁺¹²
0,65	1142,590126	10,65	12168,58484	1,7	1,53707.10 ⁺¹¹	11,7	1,79837.10 ⁺¹²
0,7	1284,104612	10,7	13739,91934	1,75	1,68101.10 ⁺¹¹	11,75	1,97519.10 ⁺¹²
0,75	1454,423916	10,75	15635,0571	1,8	1,82418.10 ⁺¹¹	11,8	2,15254.10 ⁺¹²
0,8	1679,70597	10,8	18140,82447	1,85	1,95656.10 ⁺¹¹	11,85	2,31853.10 ⁺¹²
0,85	1993,461457	10,85	21629,05681	1,9	2,09855.10 ⁺¹¹	11,9	2,49728.10 ⁺¹²
0,9	2431,166707	10,9	26499,7171	1,95	2,25085.10 ⁺¹¹	11,95	2,68976.10 ⁺¹²
0,95	3131,02312	10,95	34284,70316	2	2,3769.10 ⁺¹¹	12	2,85228.10 ⁺¹²
1	4392,837095	11	48321,20804				

Elde edilen verilerden asidik bölge için gran fonksiyonunun mL titrant ile doğrusal değişimi şekil 3.4'te gösterilmektedir.



Şekil 3.4. %70 Metanol-su ortamında KOH'in HCl ile titrasyonunda bazik bölge için gran fonksiyonunun mL titrant ile doğrusal değişimi

3.4.3. Florokinolonların Potansiyometrik Titrasyonları

Potansiyometrik yöntemle kinolonların iyonlaşma sabitlerinin tayininde, %60, %50, ve %40 (v/v) metanol – su ve % 60, %50, %40 (v/v) asetonitril-su olmak üzere iki farklı organik modifiyer-su ikili karışımında 3 farklı organik modifiyer yüzdesi bulunan ortamlarda bileşiklerin pKa tayinleri yapılmıştır. Siprofloksasin için %40 metanol-su ortamında çökme olduğu için üçüncü ortam olarak % 70 ortamı seçilmiştir. Her bir ortamda iyonik şiddet ayarlamak üzere KCl kullanılmıştır. KCl derişimi 0,1 M olarak seçilmiştir. Florokinolonların 3.10⁻³ M lık çözeltilerinden 10 mL'lik kısımlar çift cidarlı hücrede karbonatı giderilmiş ayarlı baz çözeltisi ile titre edilmiştir. Titrasyonlar azot atmosferinde 25 °C de yapılmıştır. Her bir bileşik her bir ortamda 3 kez titre edilmiştir. Titrasyon verileri, mL-mV, mL-pH grafiklerinde değerlendirilmiştir. Gran fonksiyonları ve PKPOT programı, pK_a hesaplamalarında kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasinin 3 farklı metanol-su ve asetonitril-su ikili karışımında pKa değerleri, bileşiğin 1 kez protonlanmış ve 2 kez protonlanmış formlarının potansiyometrik titrasyonlarından tayin edilmiştir. Yapılan potansiyometrik titrasyonlar sonucu elde edilen grafikler aşağıda verilmiştir.

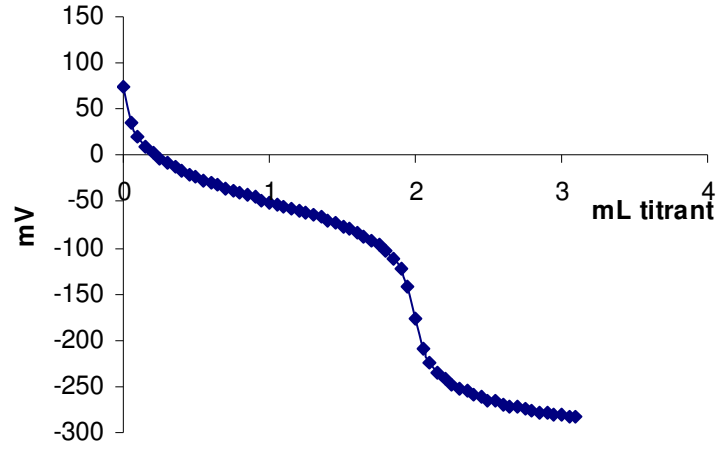
4.1. Metanol-Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Çalışılan 3 florokinolonun metanol-su ortamındaki üç farklı koşulda (%40, %50 ve %60, v/v) KOH ile potansiyometrik denemelerinden titrasyon eğrileri elde edilmiştir.

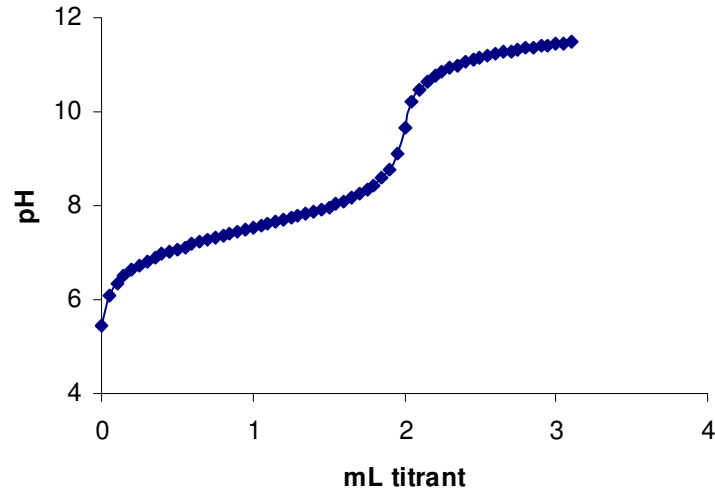
4.1.1 Siprofloksasinin Metanol-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Siprofloksasin için metanol-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. %40(v/v) metanol-su ortamındaki titrasyonunda çökme meydana geldiği için üçüncü bir ortam olarak %70(v/v) metanol-su ortamı tercih edilmiştir. Siprofloksasin için yapı protonlanmış formdadır. Bu bileşiğin $3 \cdot 10^{-3}$ M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir. Bileşiğin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır.

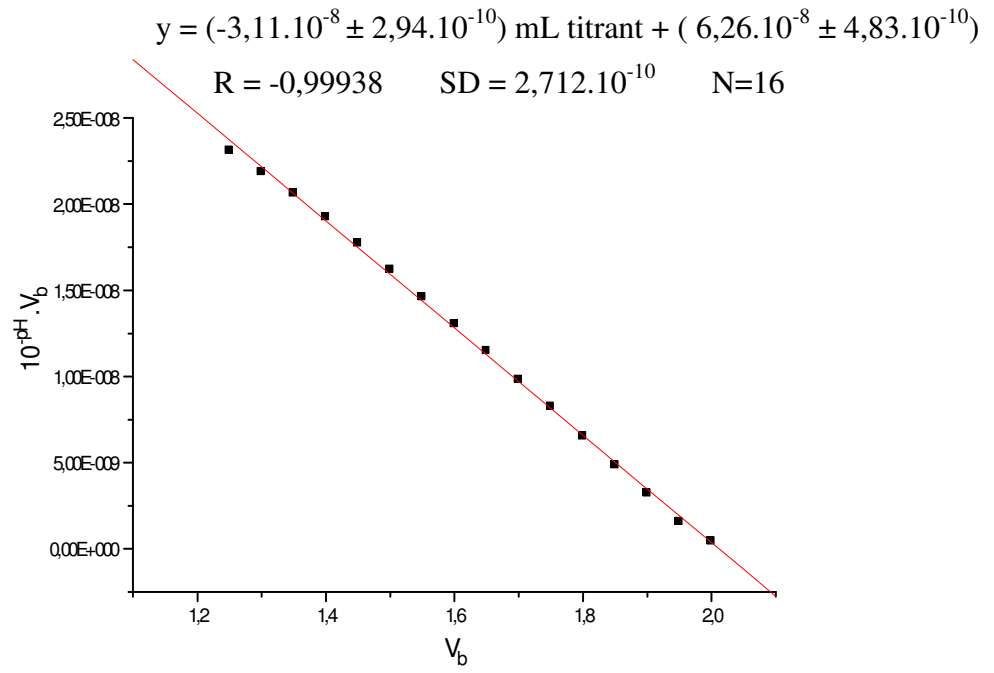
Bu bileşiğin % 70(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6' da verilmiştir.



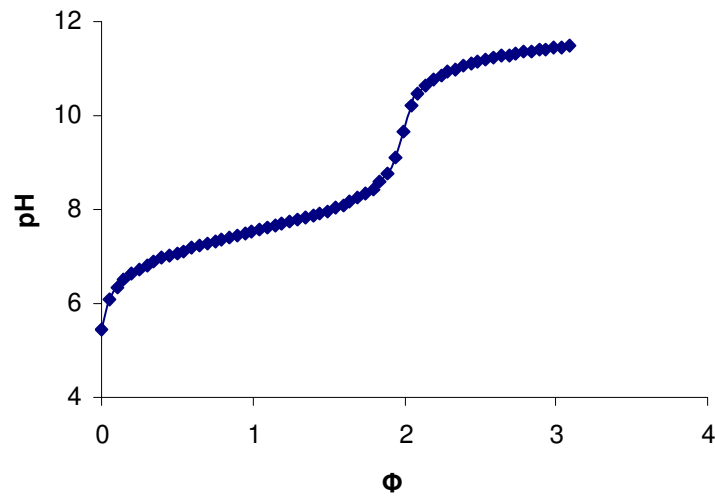
Şekil 4.1. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



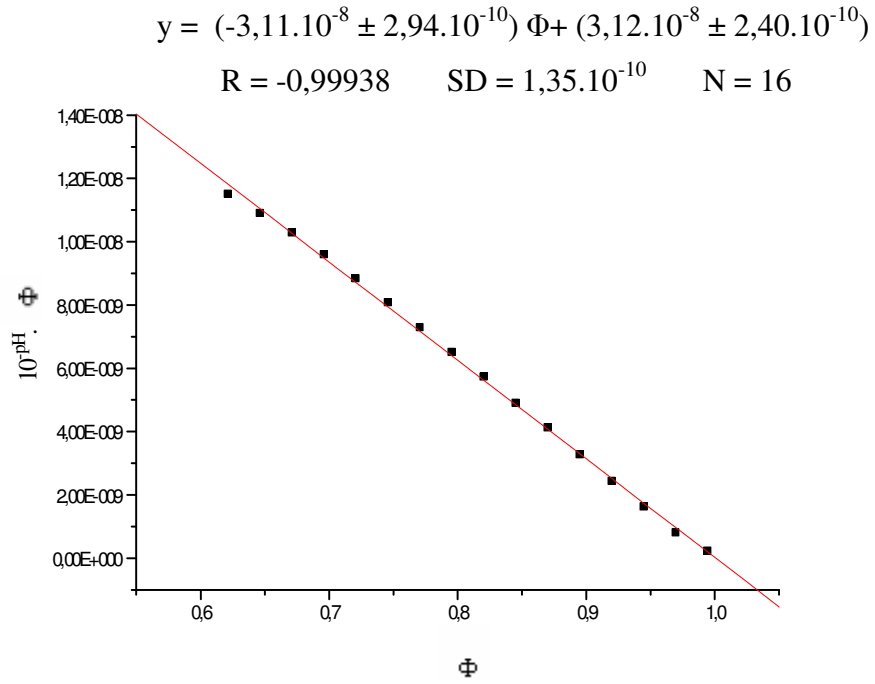
Şekil 4.2. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



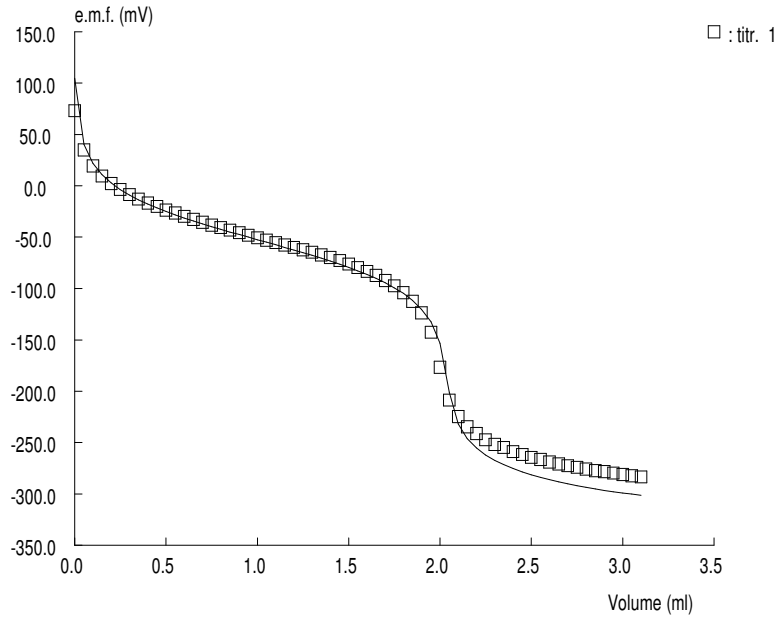
Şekil 4.3. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.4. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

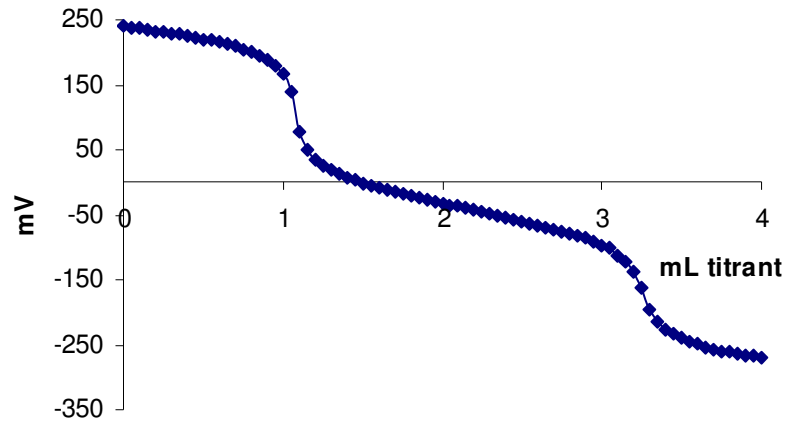


Şekil 4.5. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

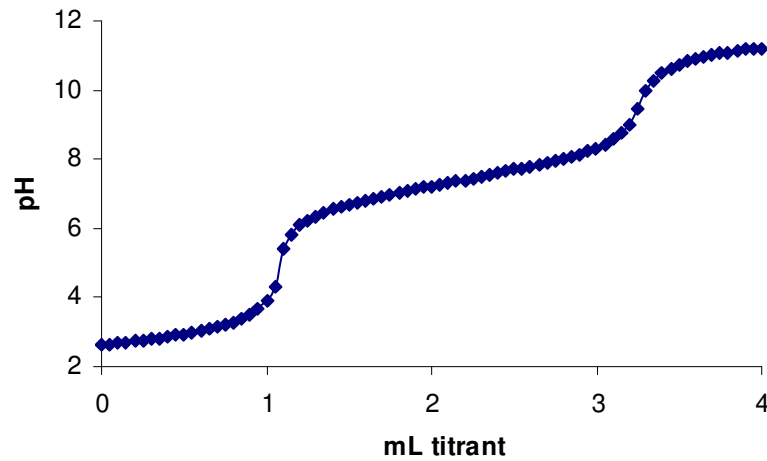


Şekil 4.6. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

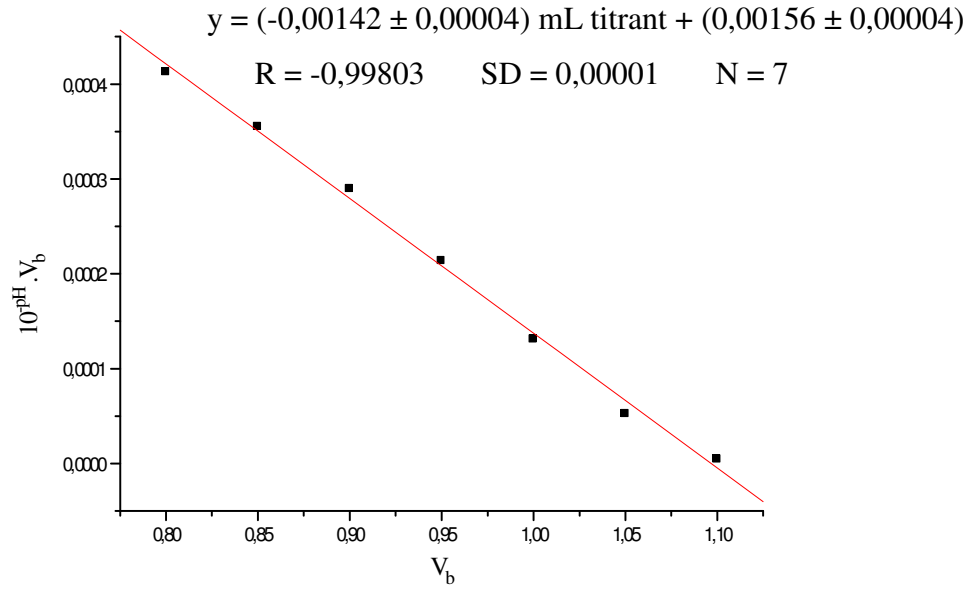
Bu bileşimin % 70(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11’de verilmiştir.



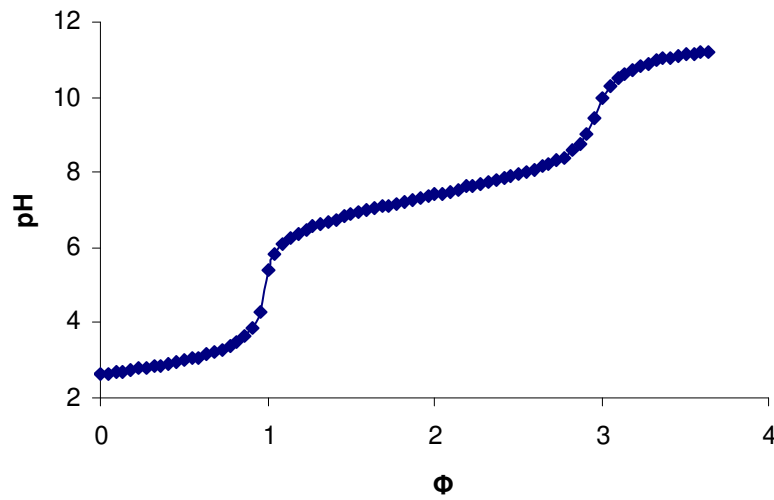
Şekil 4.7. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



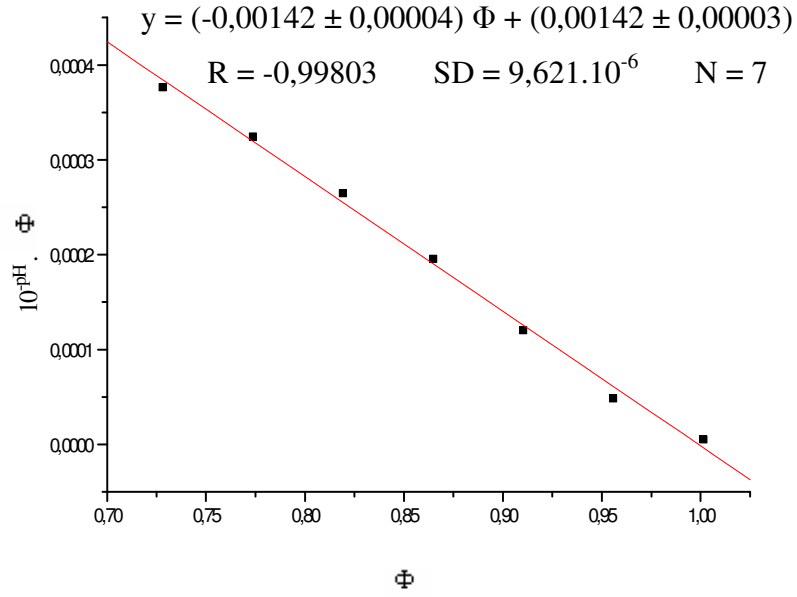
Şekil 4.8. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.9. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

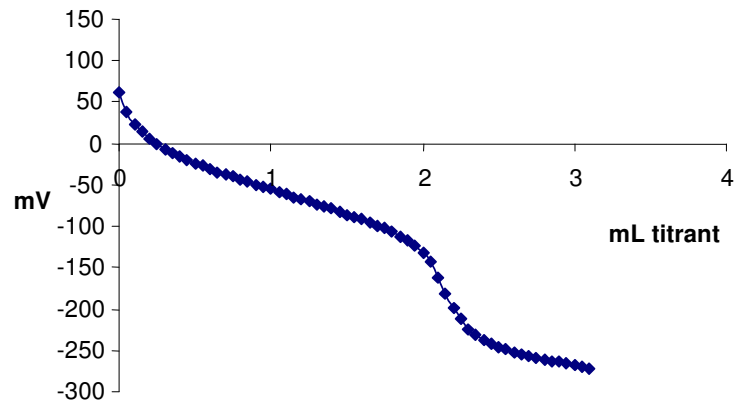


Şekil 4.10. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

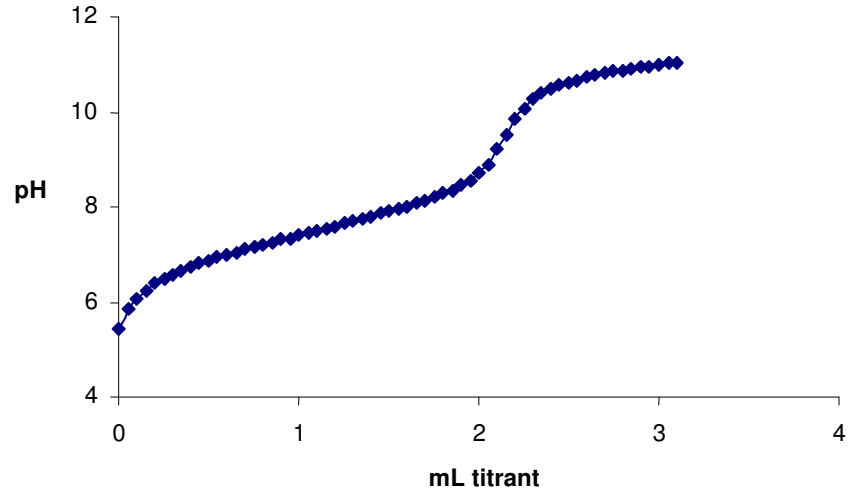


Şekil 4.11. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %70 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

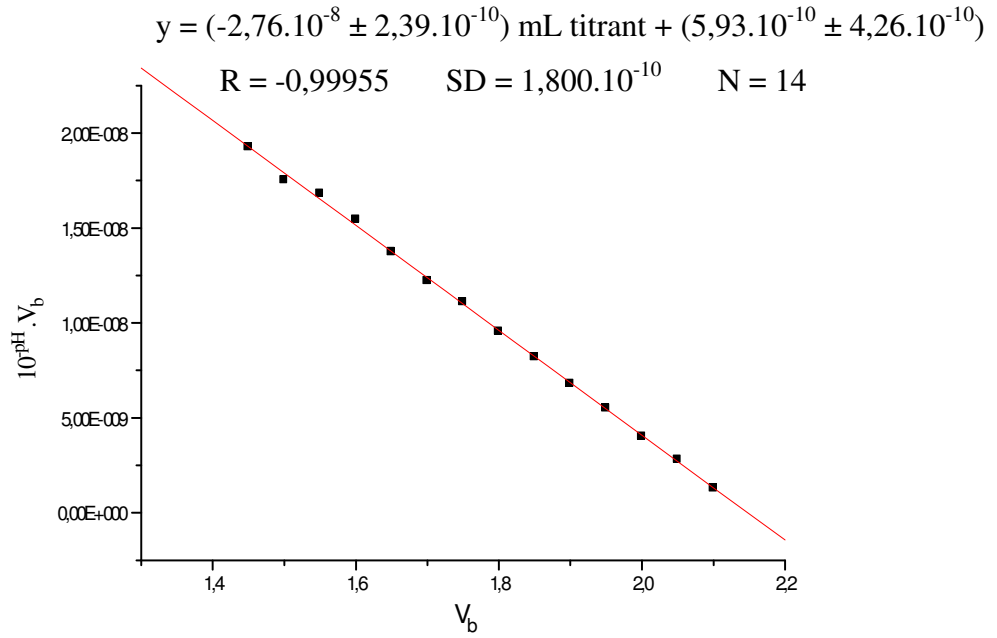
Bileşiğin % 60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16 ve 4.17'de verilmiştir.



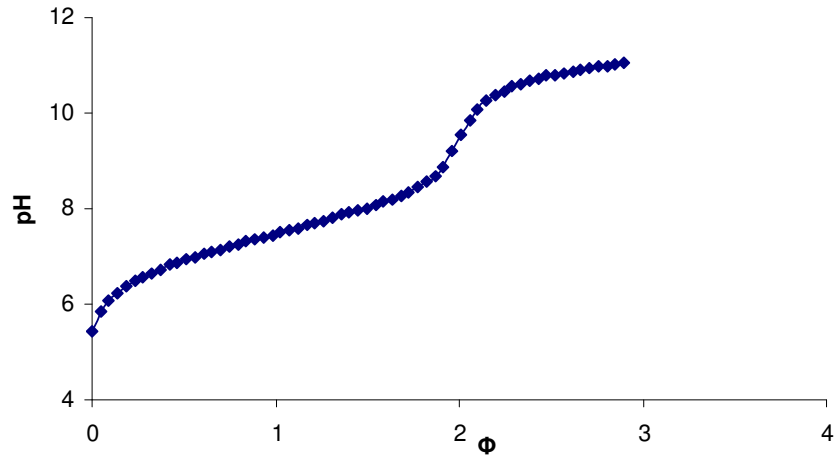
Şekil 4.12. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



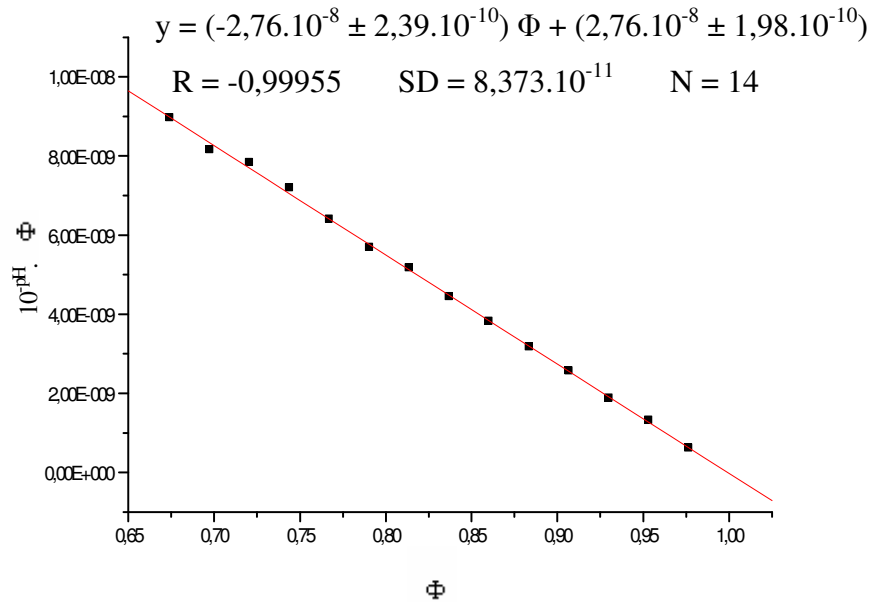
Şekil 4.13. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



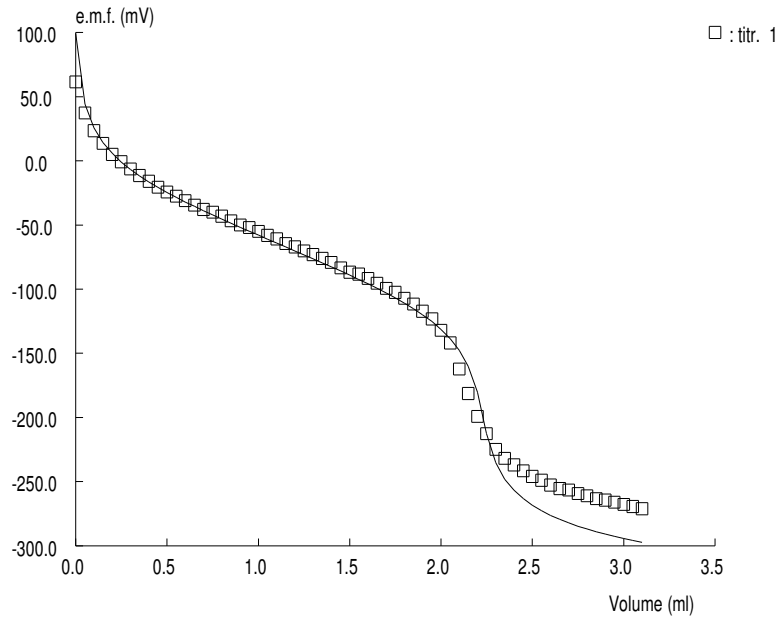
Şekil 4.14. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.15. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

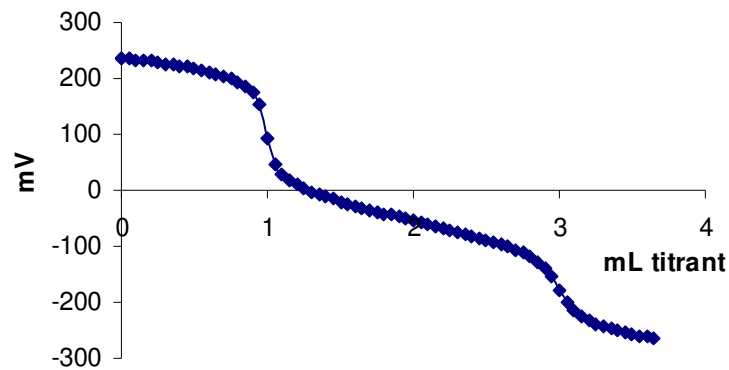


Şekil 4.16. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

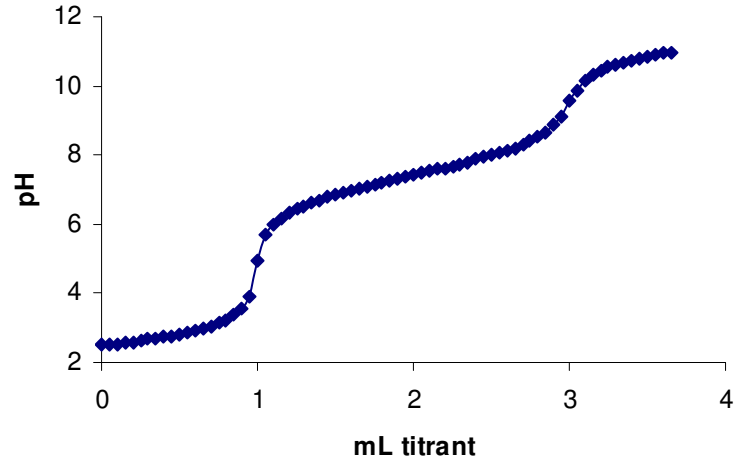


Şekil 4.17. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

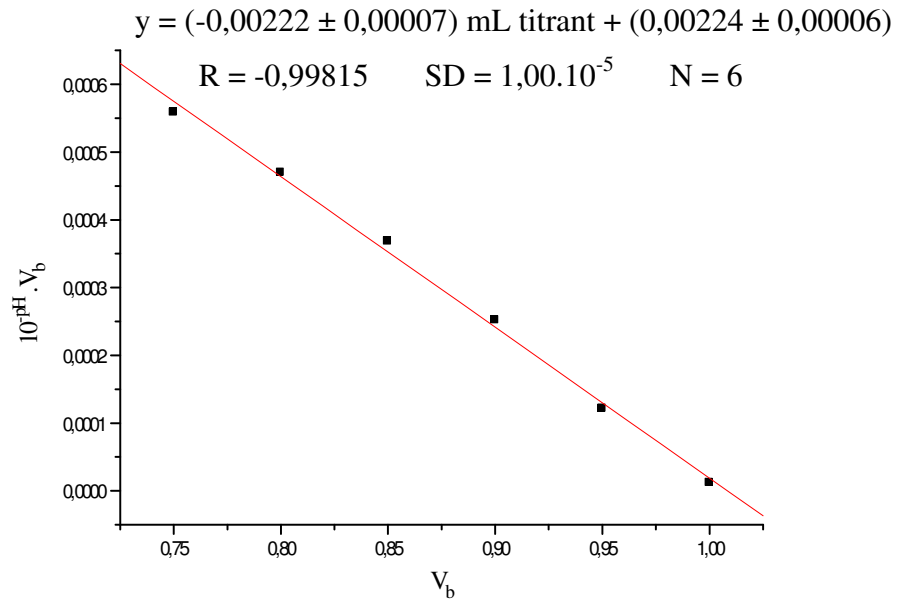
Bileşiğin % 60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.18, 4.19, 4.20, 4.21 ve 4.22’de verilmiştir.



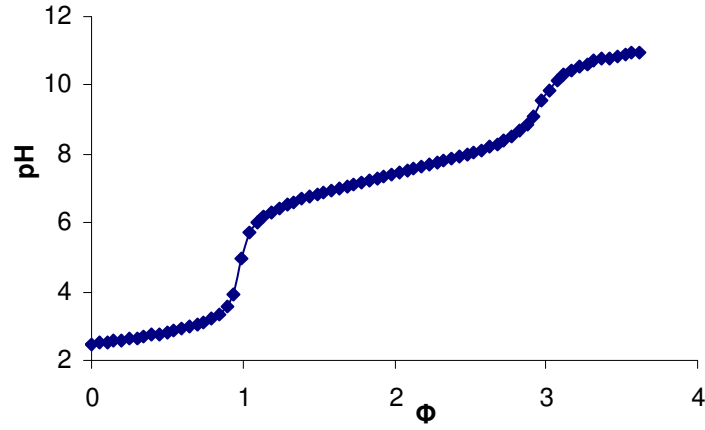
Şekil 4.18. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



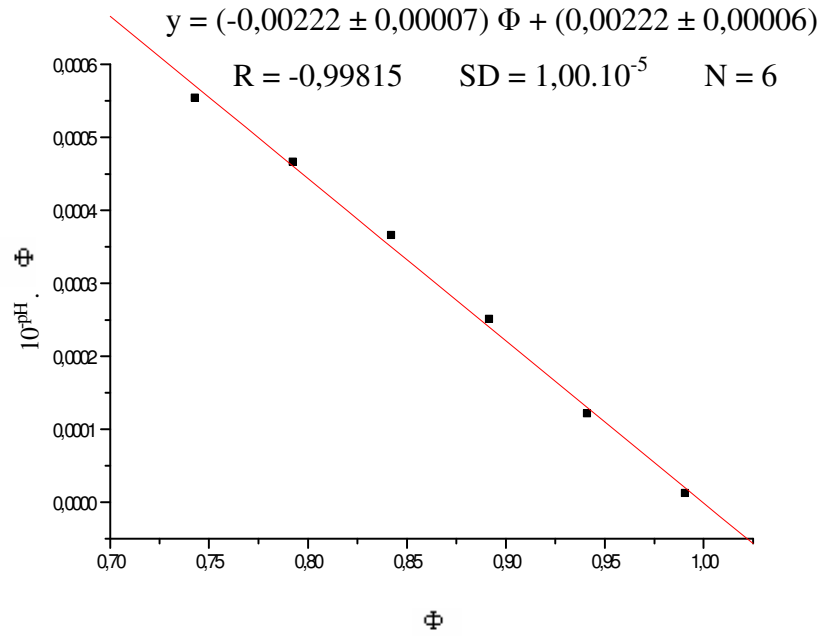
Şekil 4.19. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.20. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

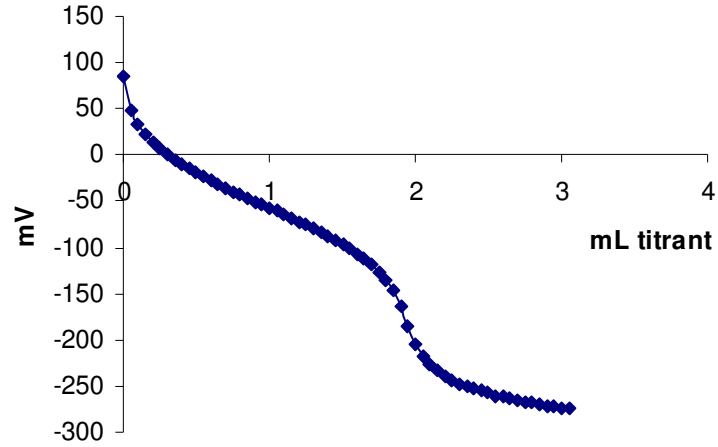


Şekil 4.21. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

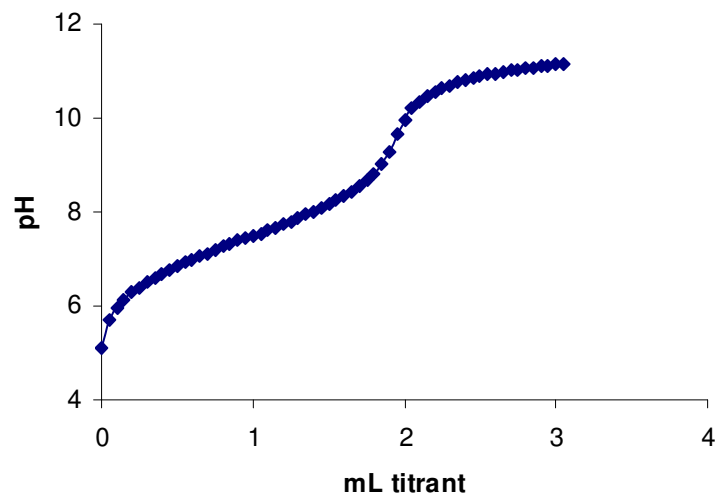


Şekil 4.22. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

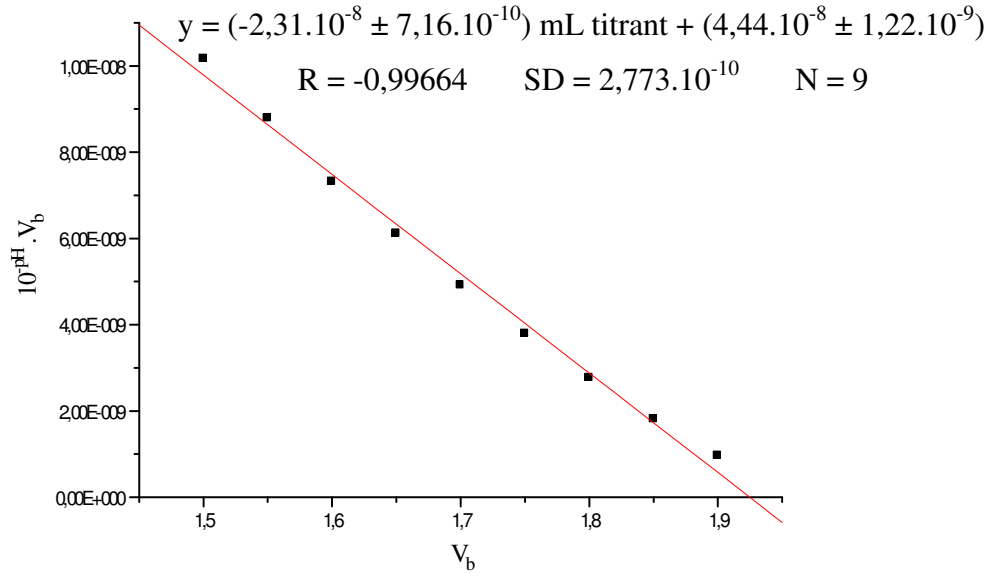
Bileşğin % 50 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.23, 4.24, 4.25, 4.26, 4.27 ve 4.28'de verilmiştir.



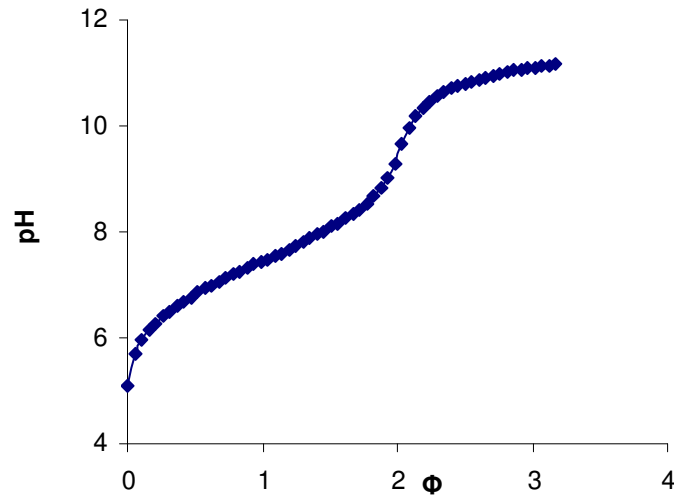
Şekil 4.23. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



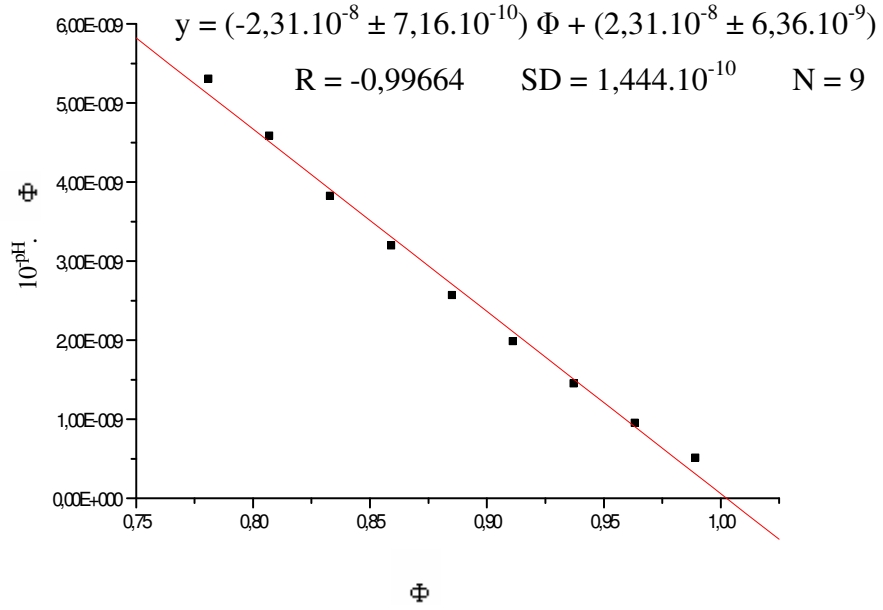
Şekil 4.24. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



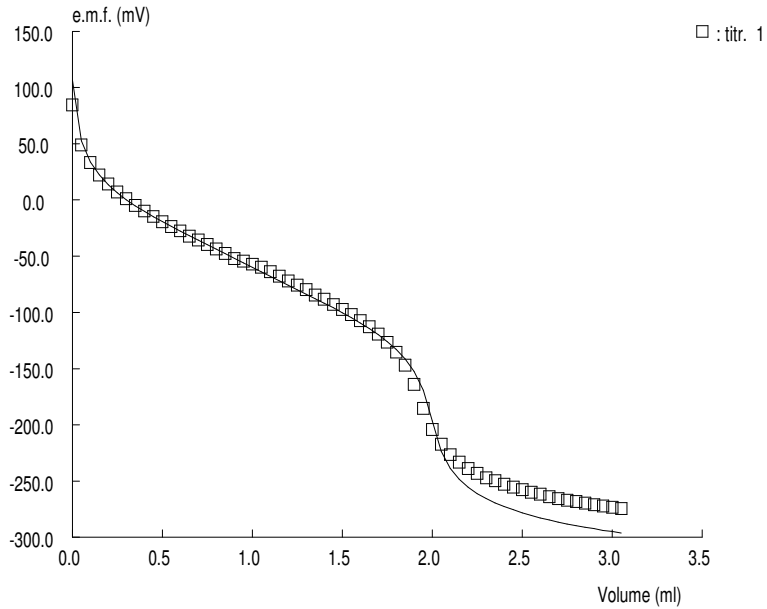
Şekil 4.25. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.26. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

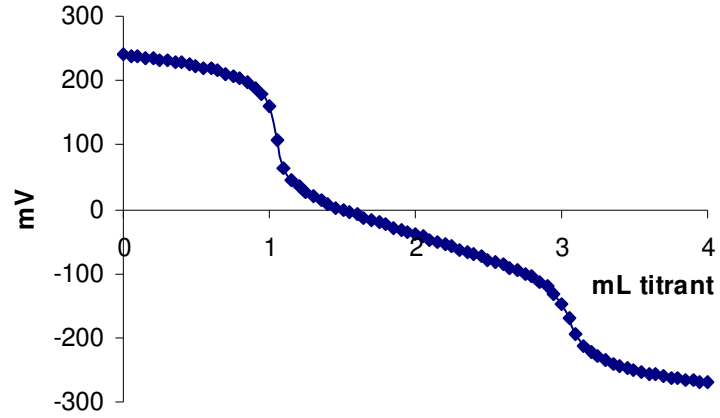


Şekil 4.27. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi

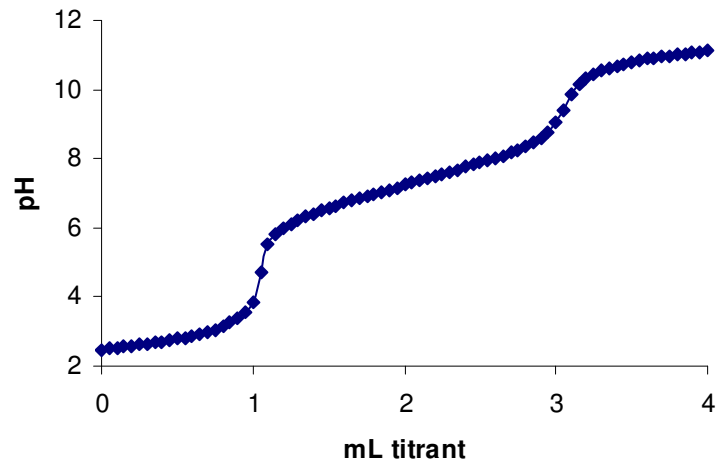


Şekil 4.28. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

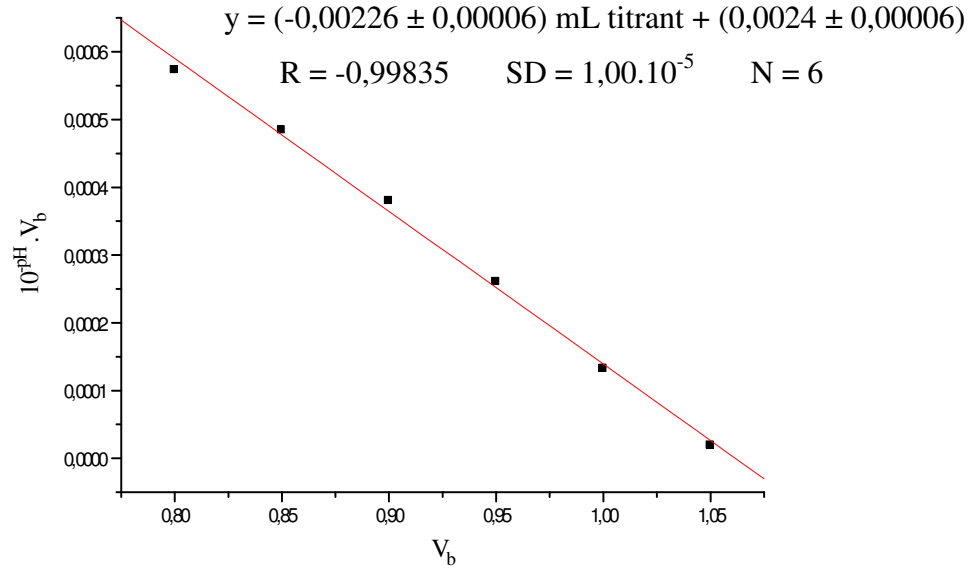
Bileşğin %50(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.29, 4.30, 4.31, 4.33’de verilmiştir.



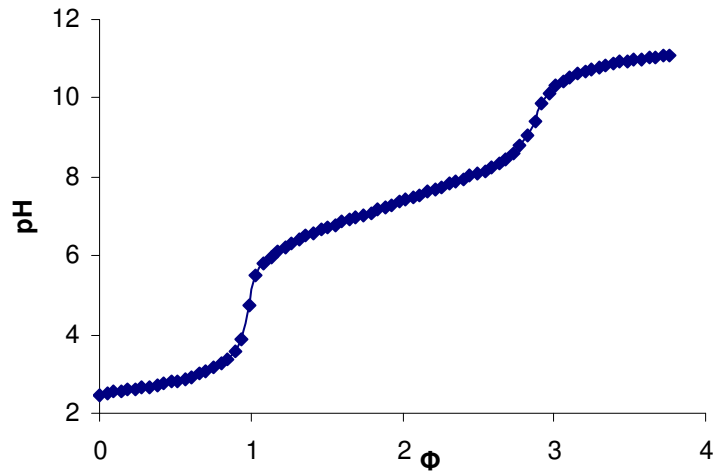
Şekil 4.29. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



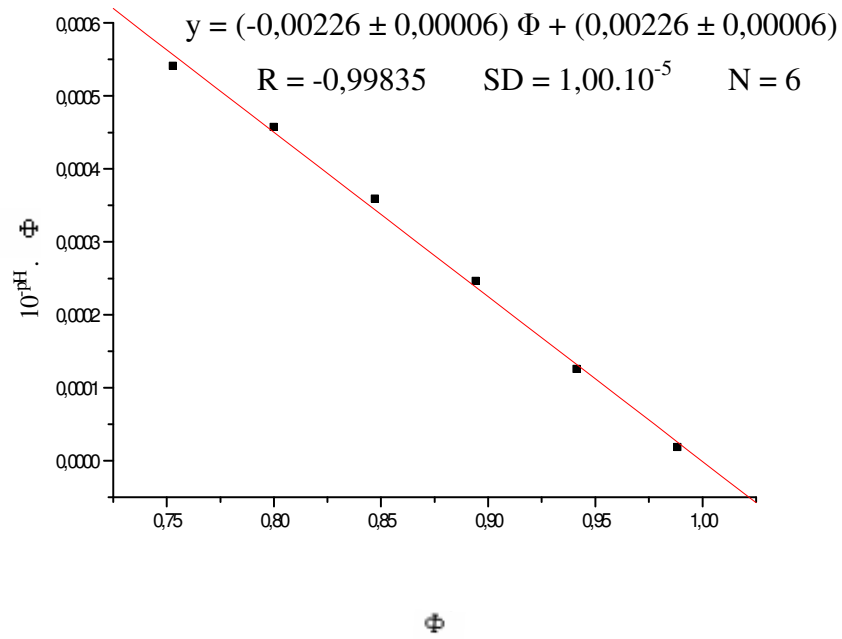
Şekil 4.30. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.31. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.32. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

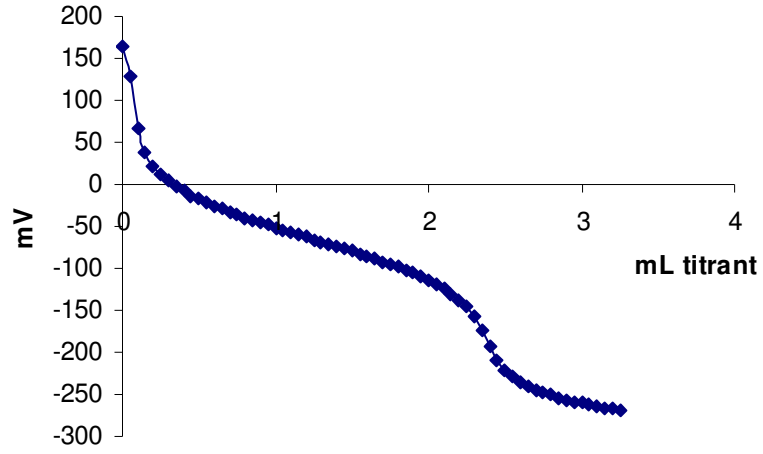


Şekil 4.33. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

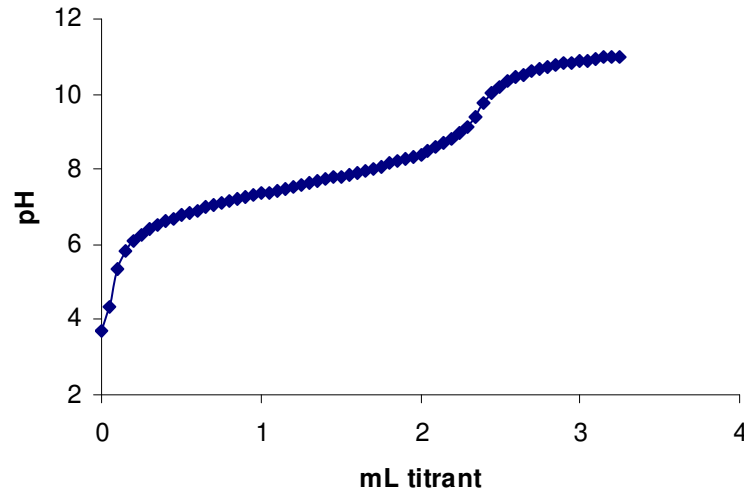
4.1.2. Norfloksasinin Metanol-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Norfloksasin için metanol-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. Çözeltisinin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır. Bu bileşiğin $3 \cdot 10^{-3}$ M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir.

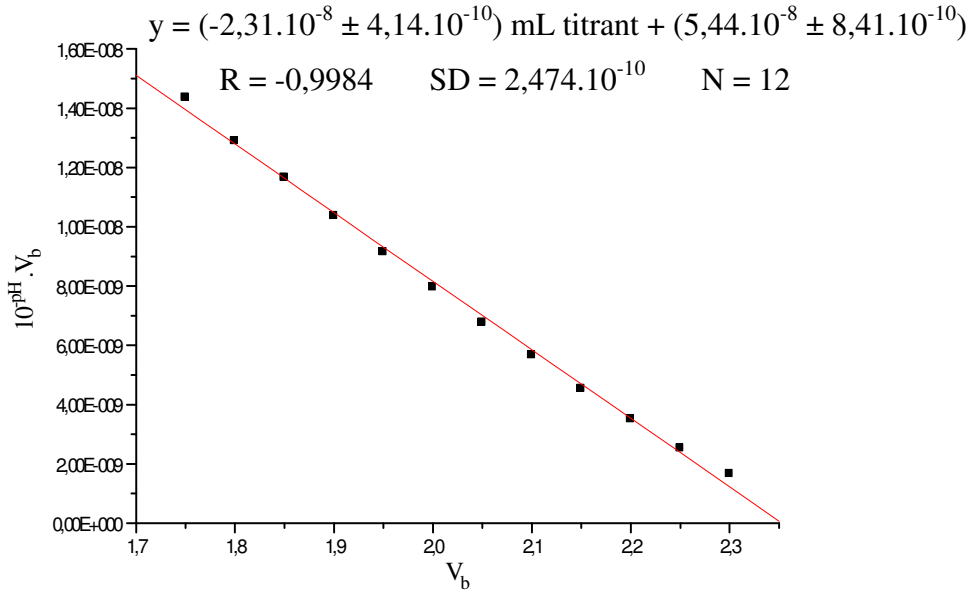
Bu bileşiğin %60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.34, 4.35, 4.36, 4.37, 4.38 ve 4.39' da verilmiştir.



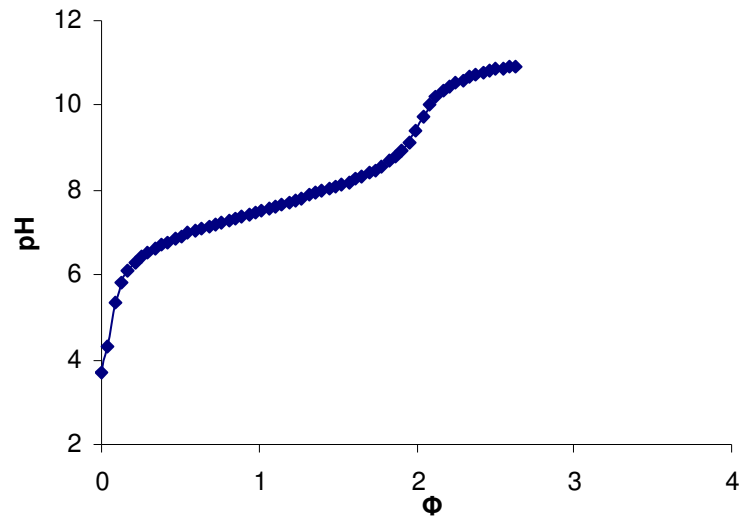
Şekil 4.34. 1 kez protonlanmış norfloksasin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



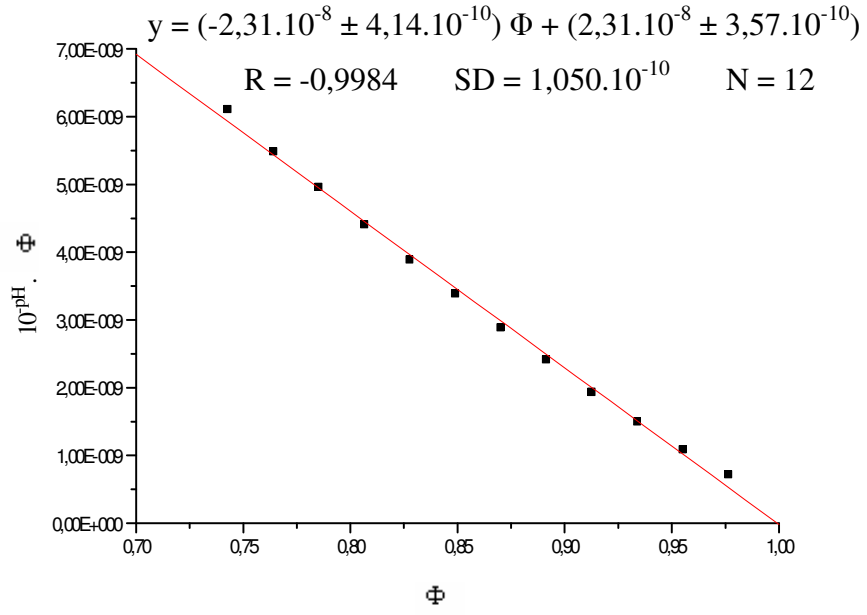
Şekil 4.35. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



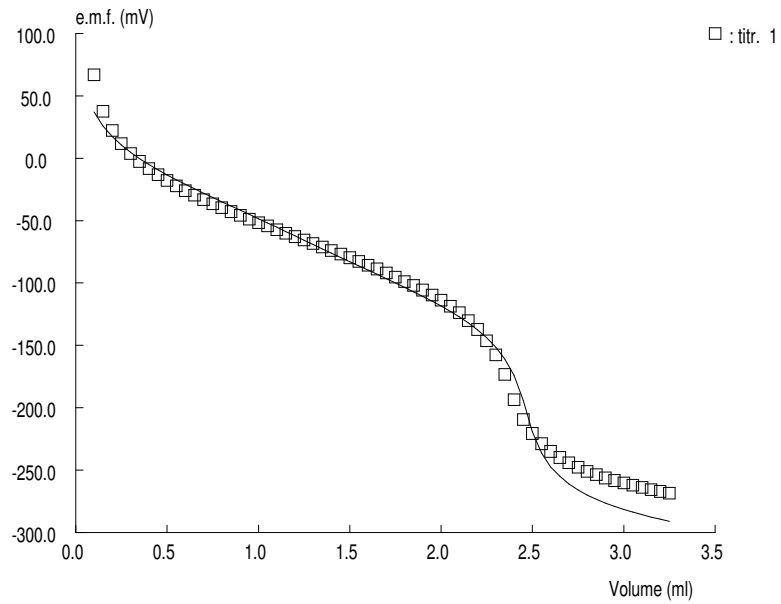
Şekil 4.36. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.37. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

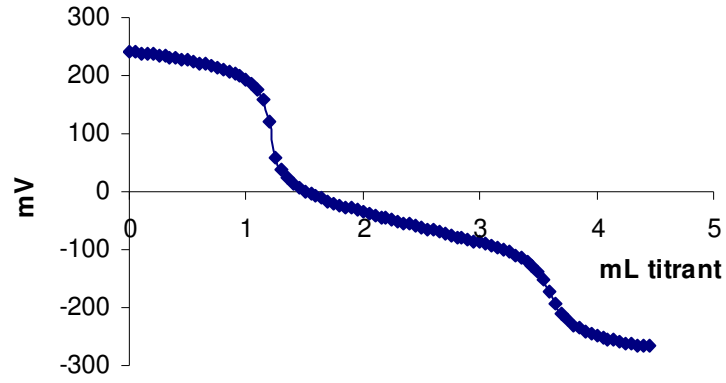


Şekil 4.38. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{-pH} , Φ ilişkisi

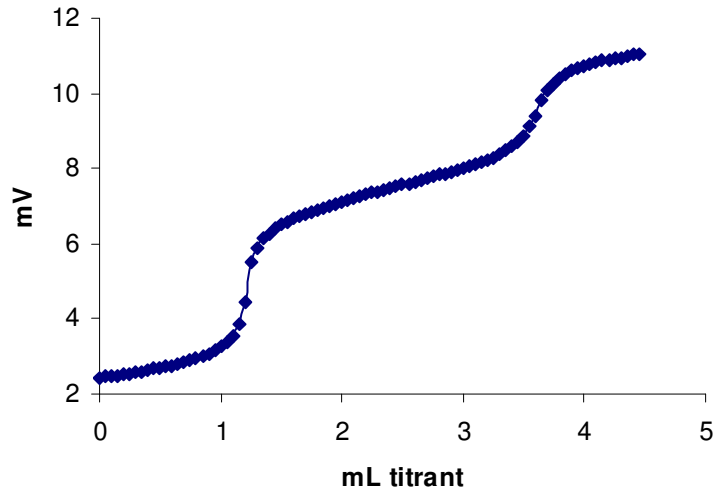


Şekil 4.39. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

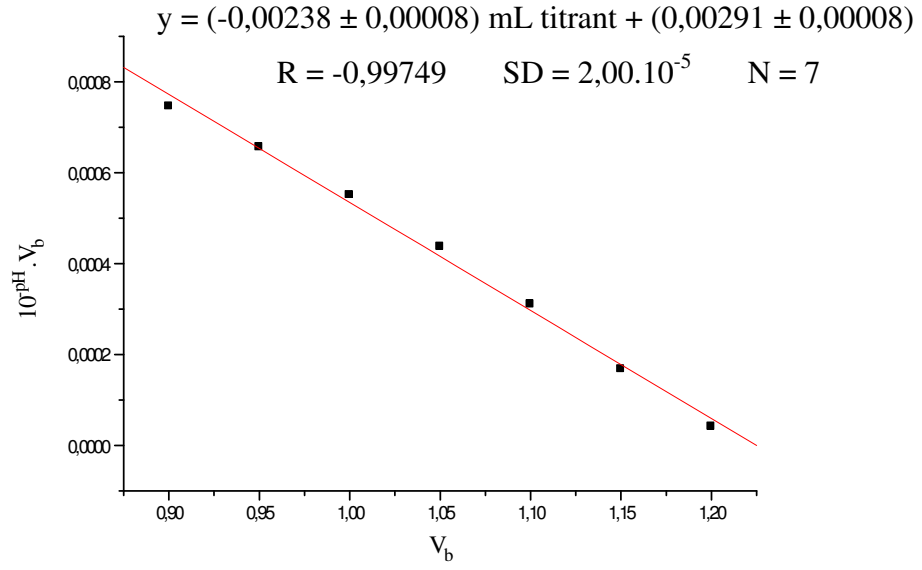
Bileşğin %60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.40, 4.41, 4.42, 4.43 ve 4.44'de verilmiştir.



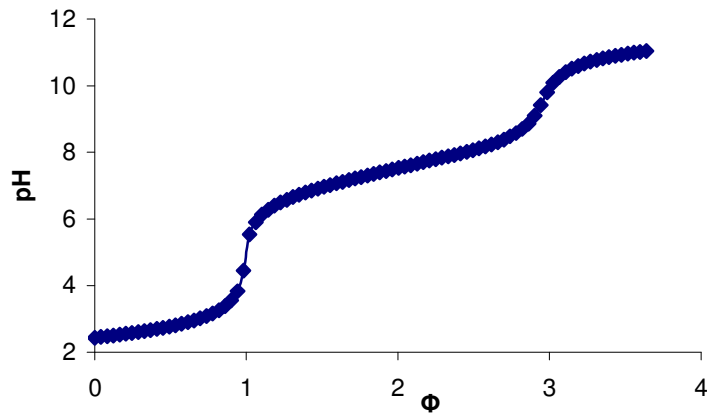
Şekil 4.40. 2 kez protonlanmış norfloksasin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



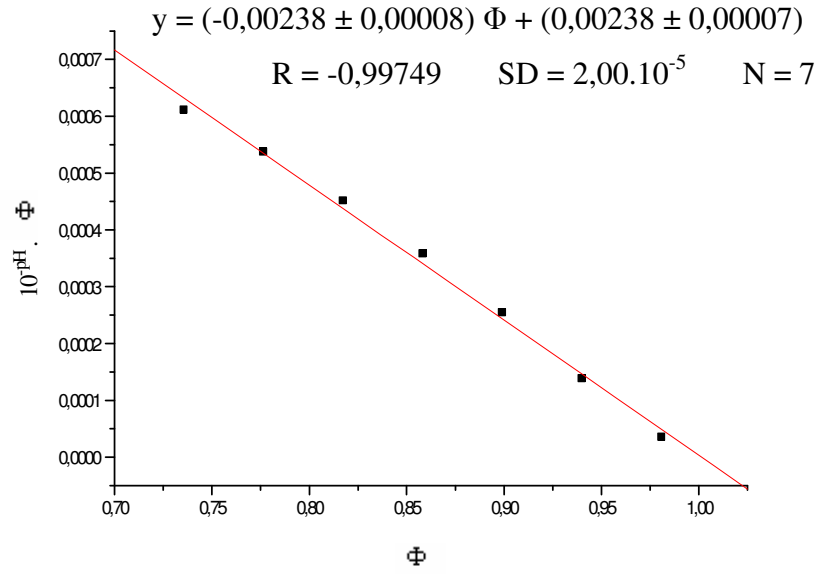
Şekil 4.41. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH eğrisi



Şekil 4.42. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

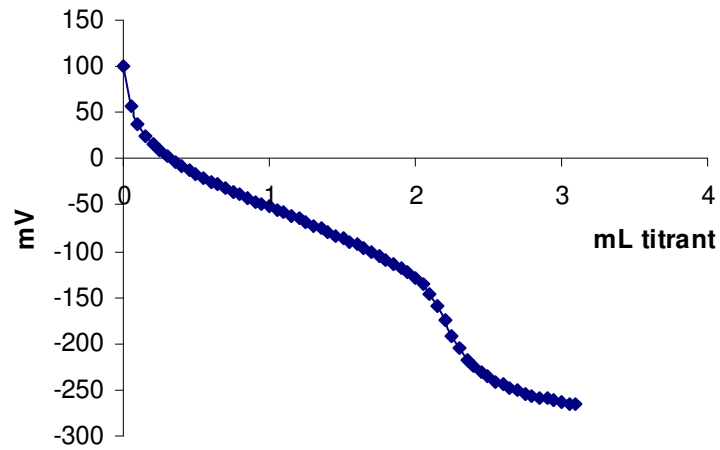


Şekil 4.43. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

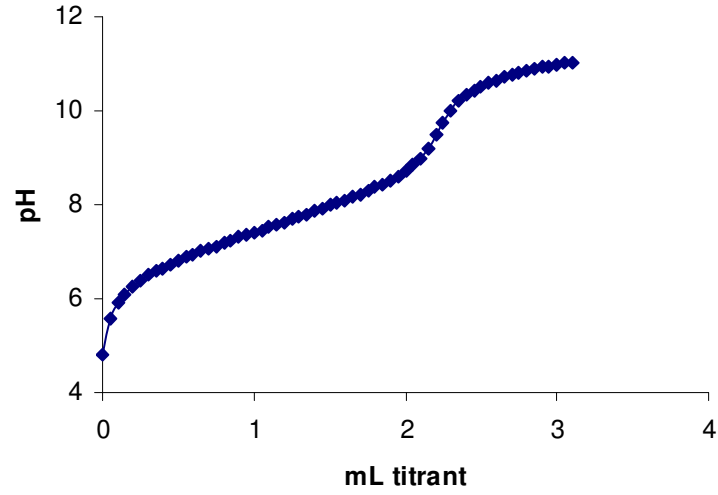


Şekil 4.44. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

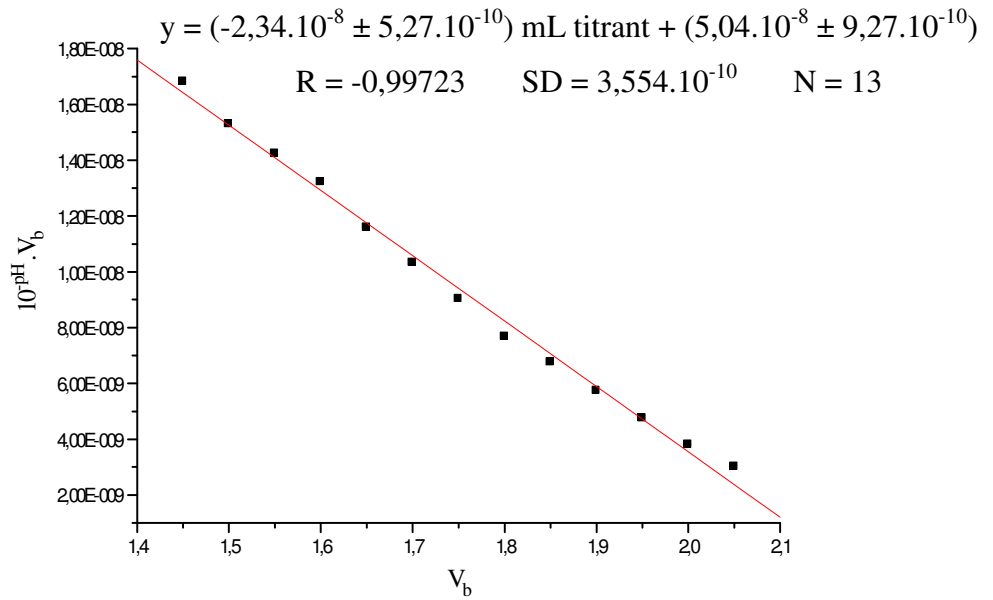
Bileşiğin %50(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.45, 4.46, 4.47, 4.48, 4.49 ve 4.50'de verilmiştir.



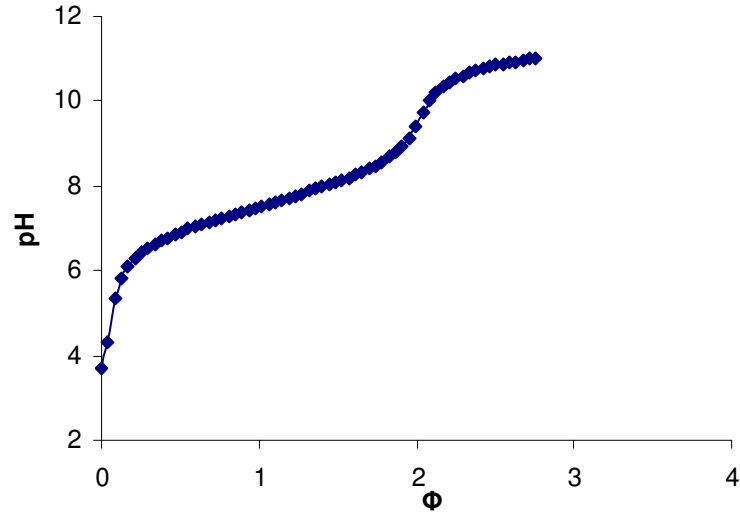
Şekil 4.45. 1 kez protonlanmış norfloksasin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



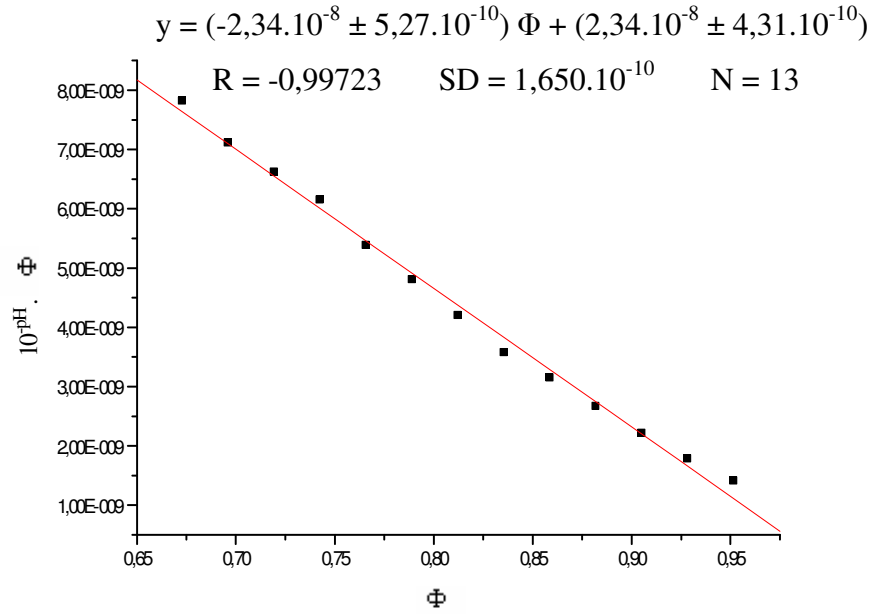
Şekil 4.46. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



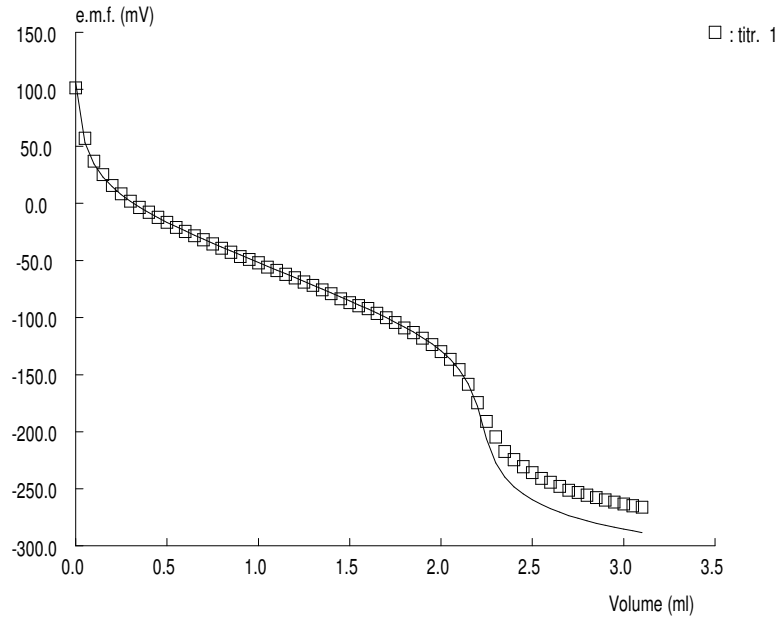
Şekil 4.47. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.48. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

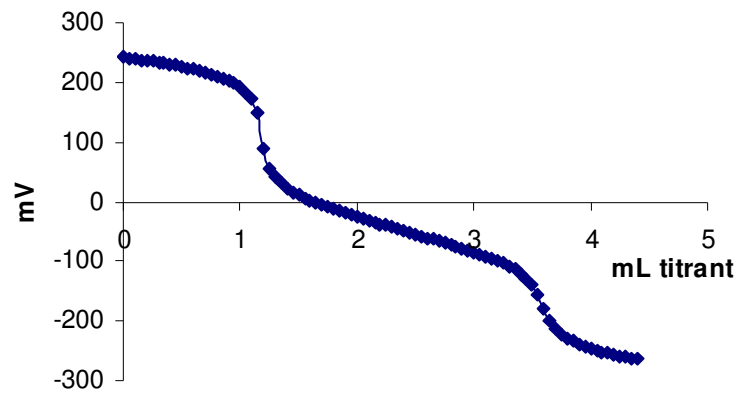


Şekil 4.49. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} · Φ ilişkisi

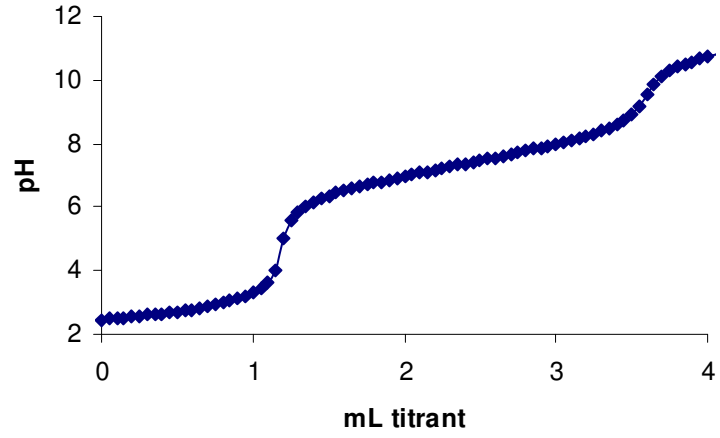


Şekil 4.50. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

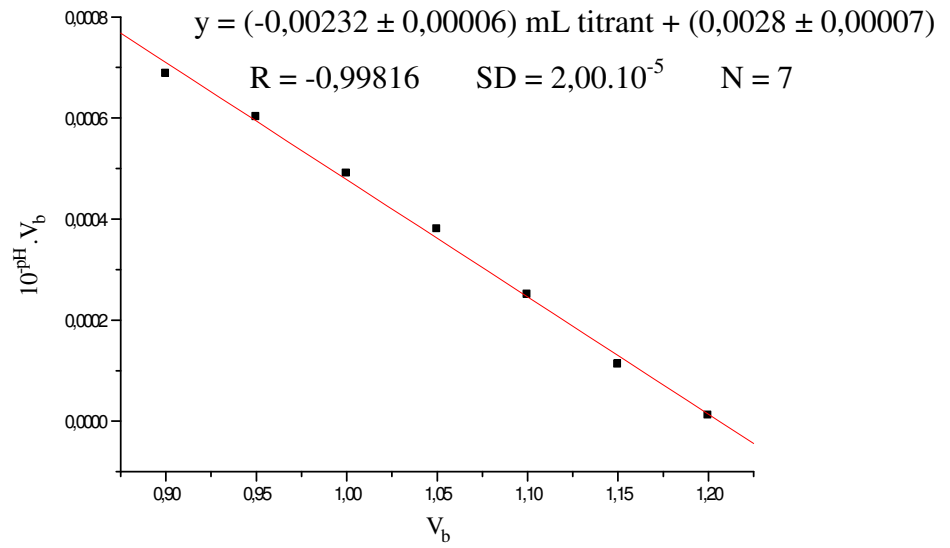
Bileşiğin %50(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.51, 4.52, 4.53, 4.54 ve 4.55’de verilmiştir.



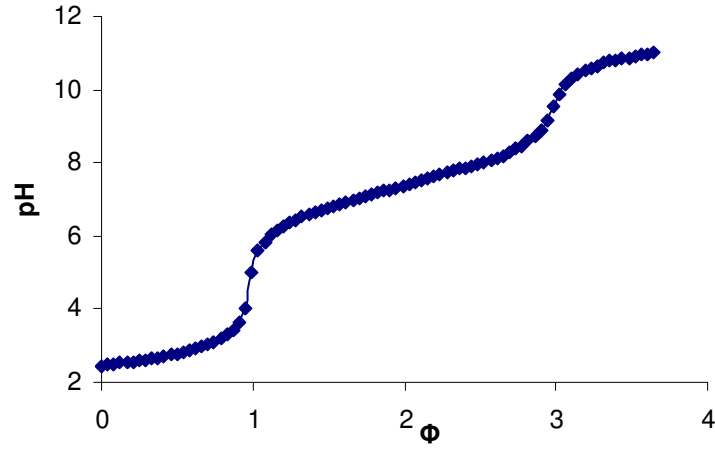
Şekil 4.51. 2 kez protonlanmış norfloksasin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



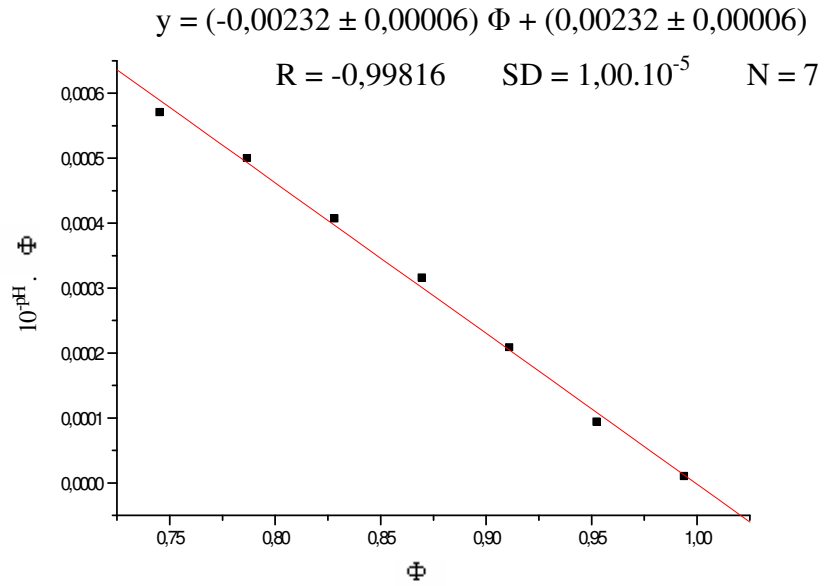
Şekil 4.52. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.53. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

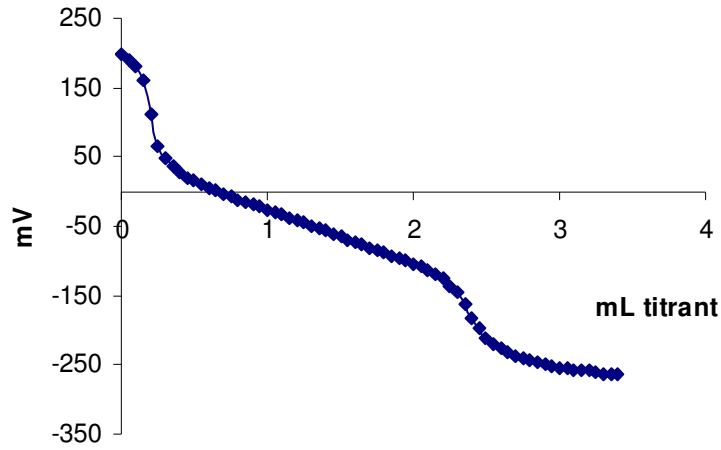


Şekil 4.54. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

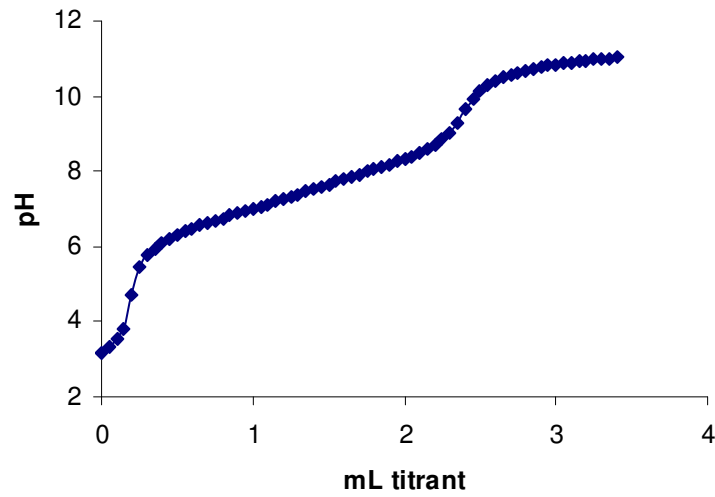


Şekil 4.55. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

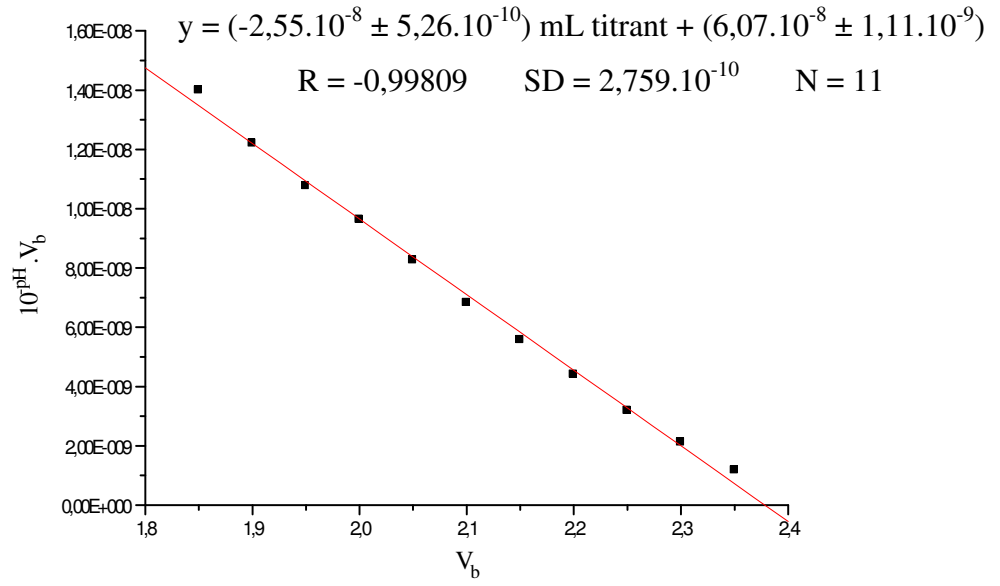
Bileşğin %40(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.56, 4.57, 4.58, 4.59, 4.60 ve 4.61’de verilmiştir.



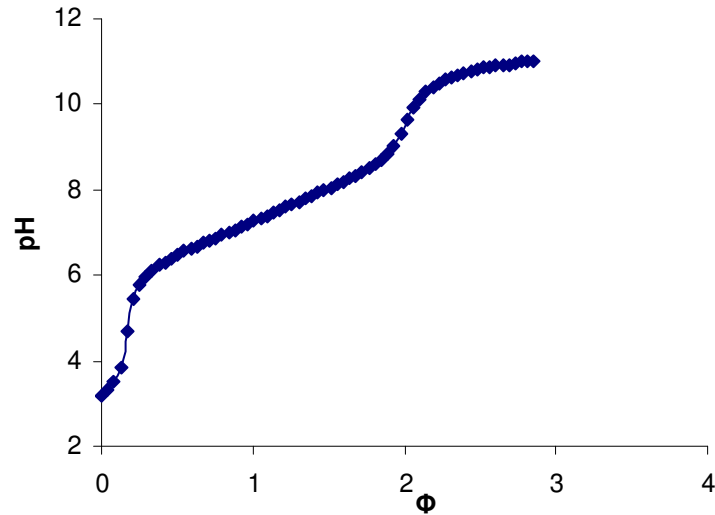
Şekil 4.56. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



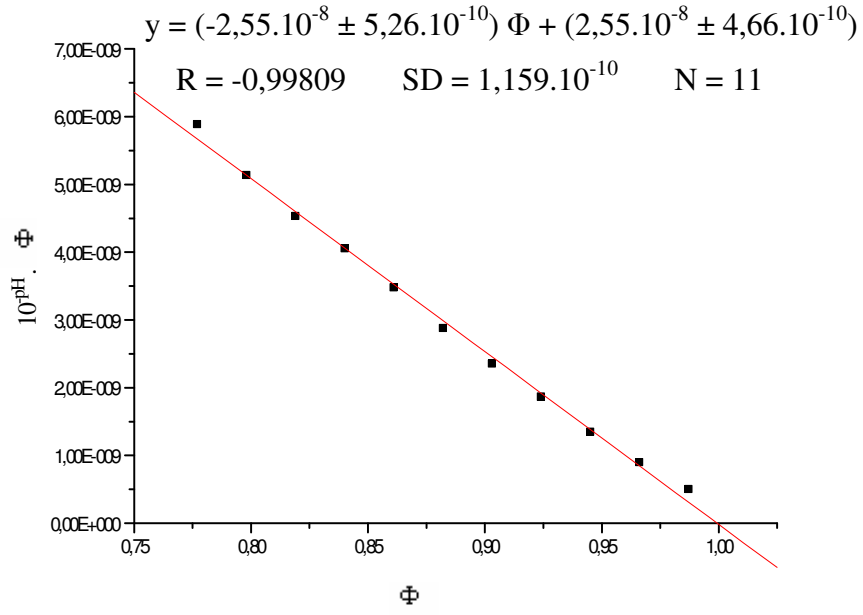
Şekil 4.57. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



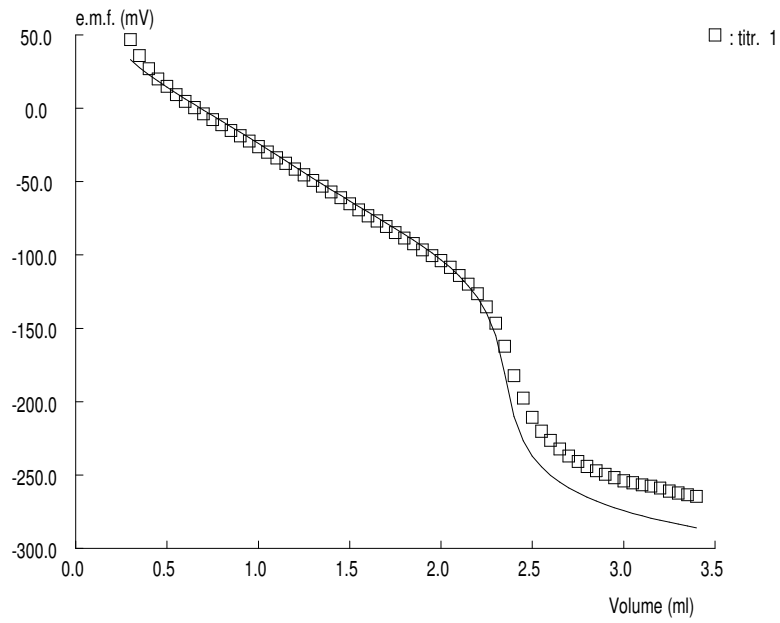
Şekil 4.58. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.59. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

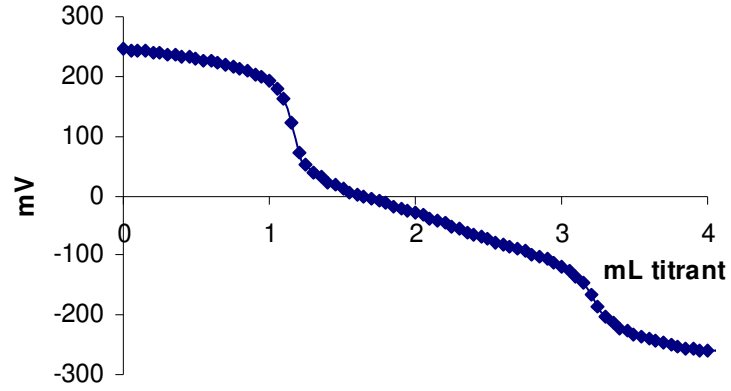


Şekil 4.60. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{pH} \cdot \Phi$ ilişkisi

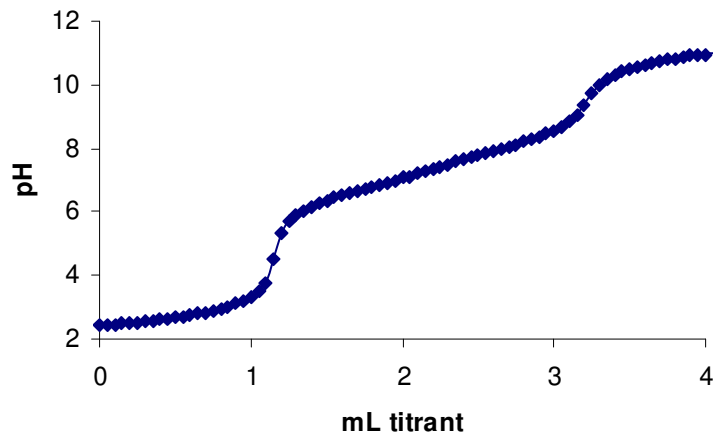


Şekil 4.61. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

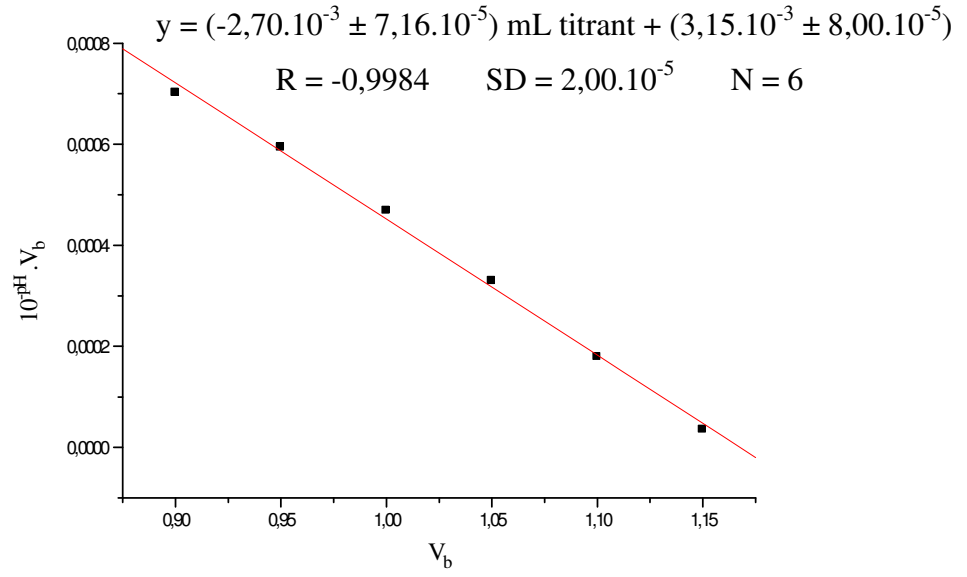
Bileşğin %40(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.62, 4.63, 4.64, 4.65 ve 4.66'da verilmiştir.



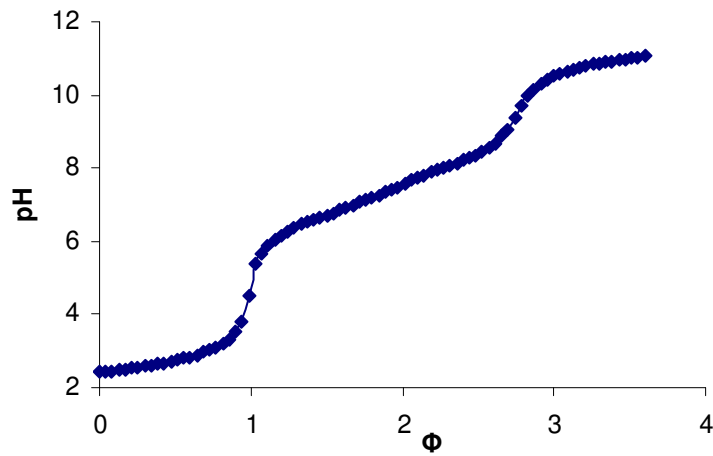
Şekil 4.62. 2 kez protonlanmış norfloksasin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



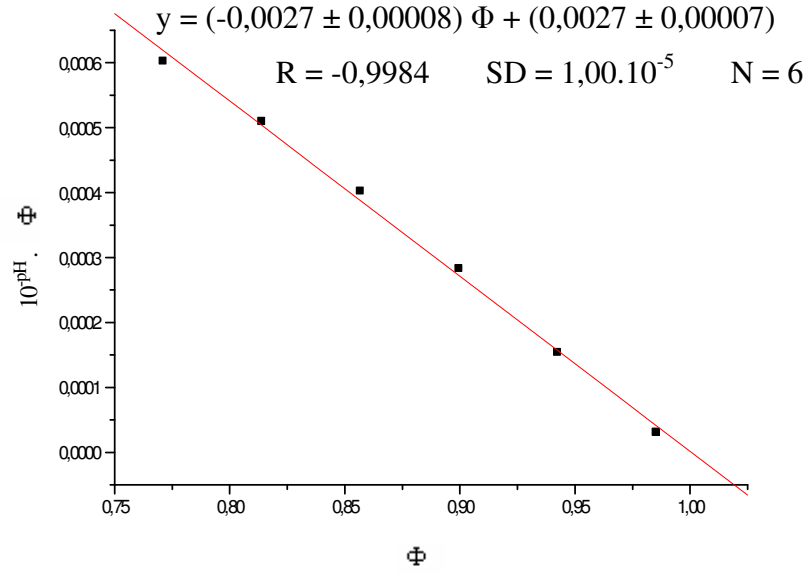
Şekil 4.63. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.64. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.65. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

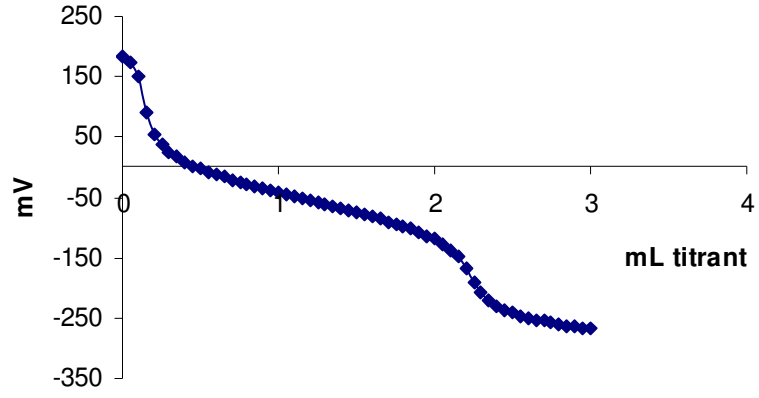


Şekil 4.66. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} · Φ ilişkisi

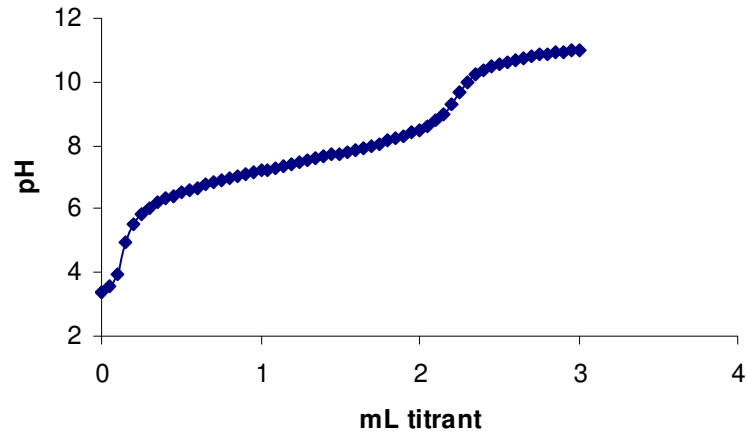
4.1.3. Enoksasinin Metanol-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Enoksasin için metanol-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. Çözeltisinin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır. Bu bileşiğin 3.10^{-3} M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir.

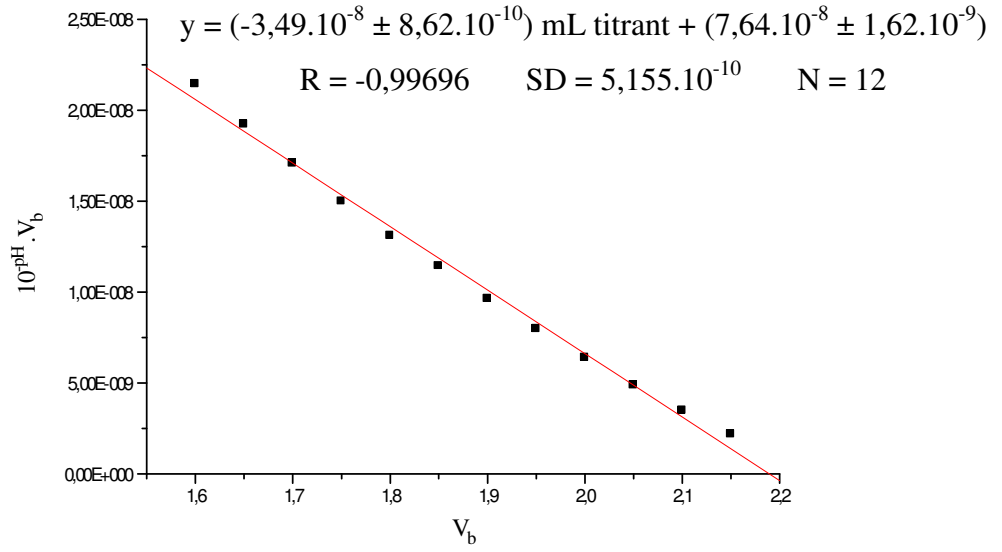
Bu bileşiğin %60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.67, 4.68, 4.69, 4.70, 4.71 ve 4.72'de verilmiştir.



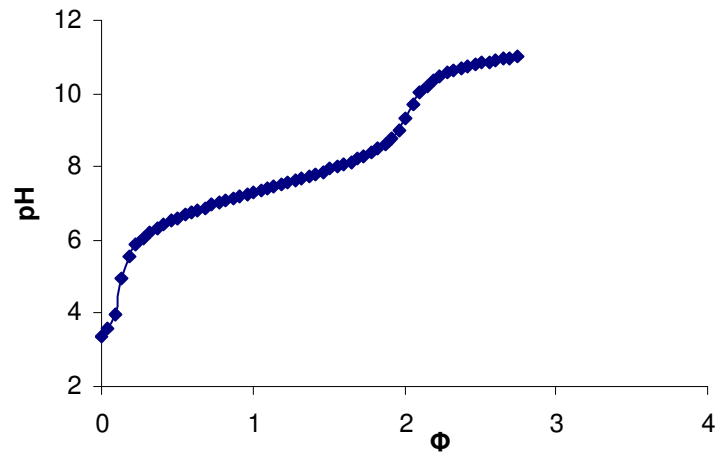
Şekil 4.67. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



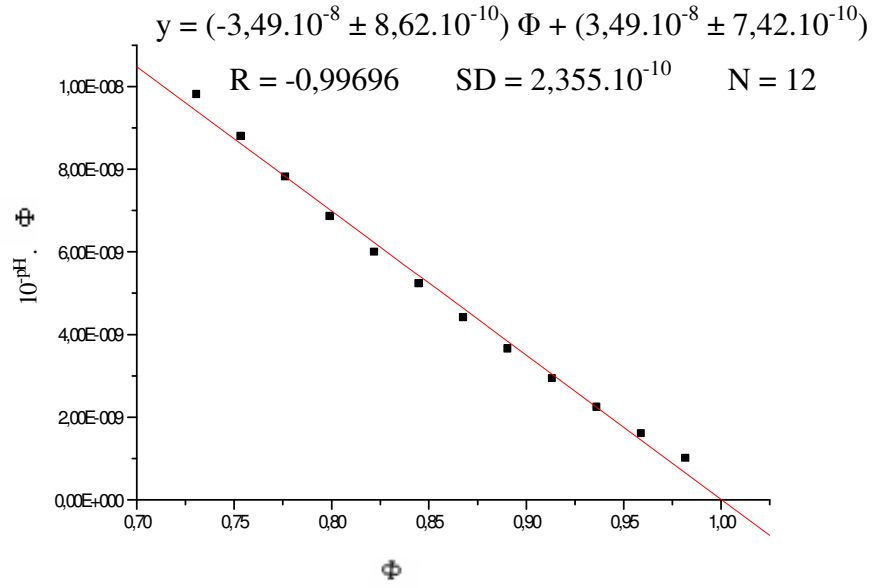
Şekil 4.68. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH eğrisi



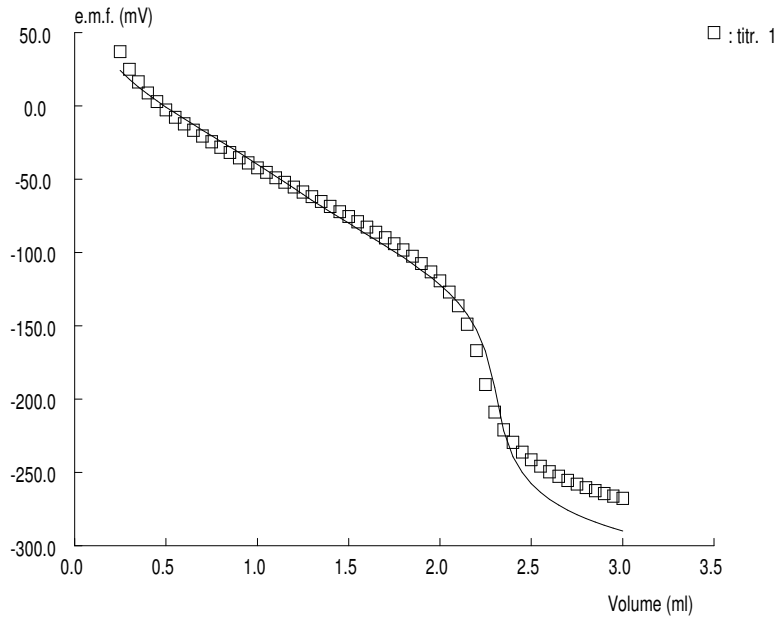
Şekil 4.69. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.70. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

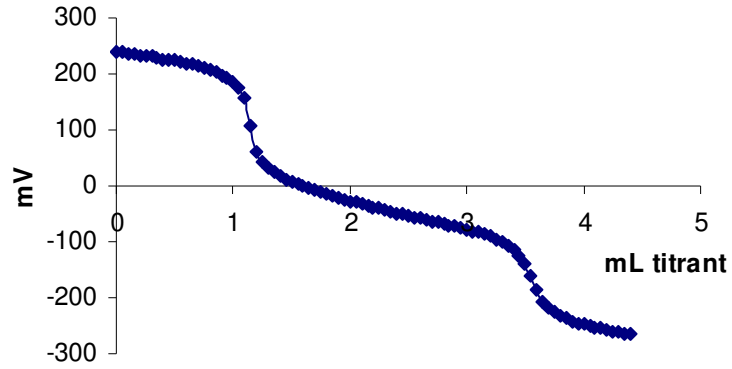


Şekil 4.71. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi - 10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi

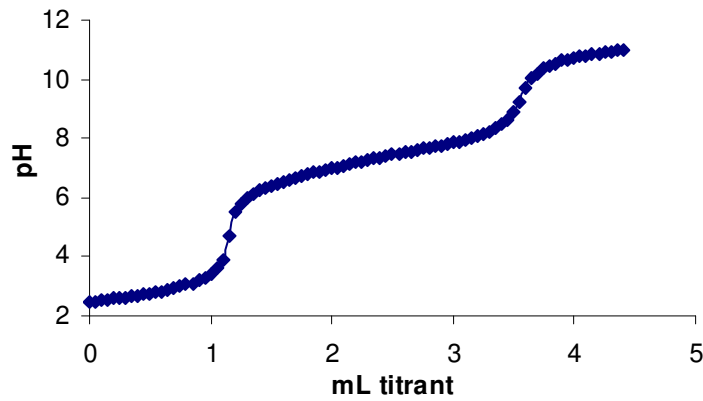


Şekil 4.72. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

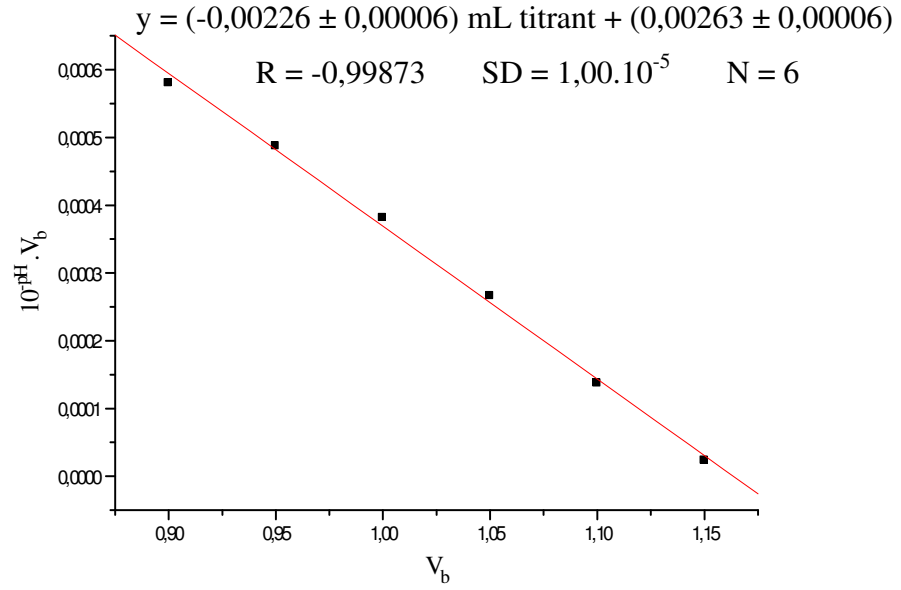
Bu bileşiğin %60(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.73, 4.74, 4.75, 4.77'de verilmiştir.



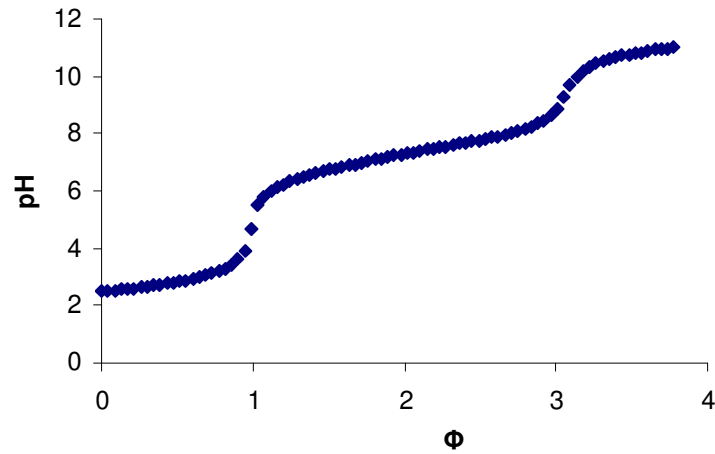
Şekil 4.73. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



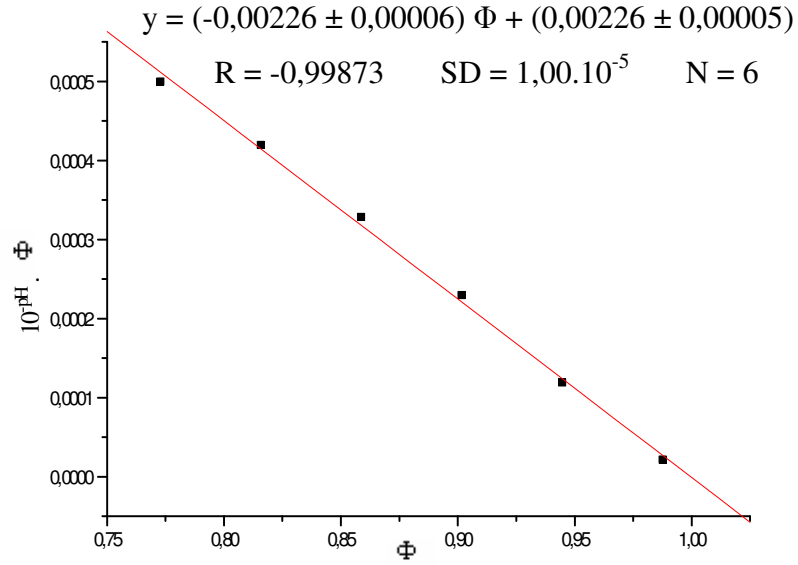
Şekil 4.74. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.75. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

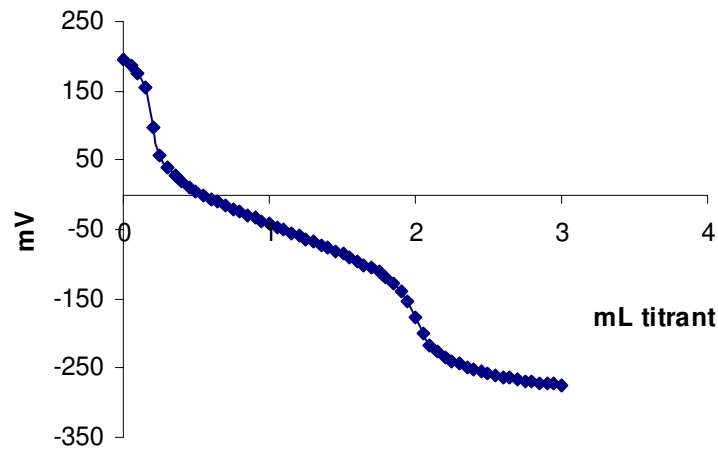


Şekil 4.76. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

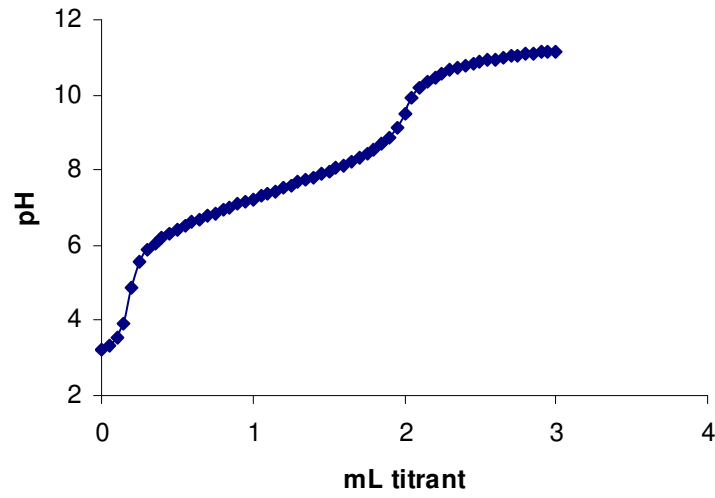


Şekil 4.77. 2 kez protonlanmış enoksalinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

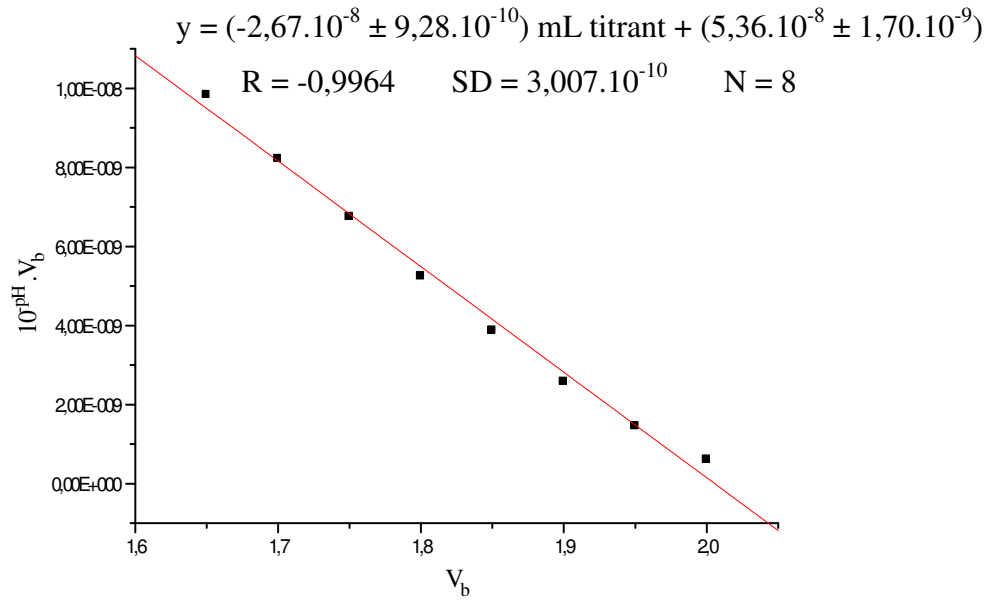
Bu bileşiğin %50(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.78, 4.79, 4.80, 4.81, 4.82 ve 4.83'de verilmiştir.



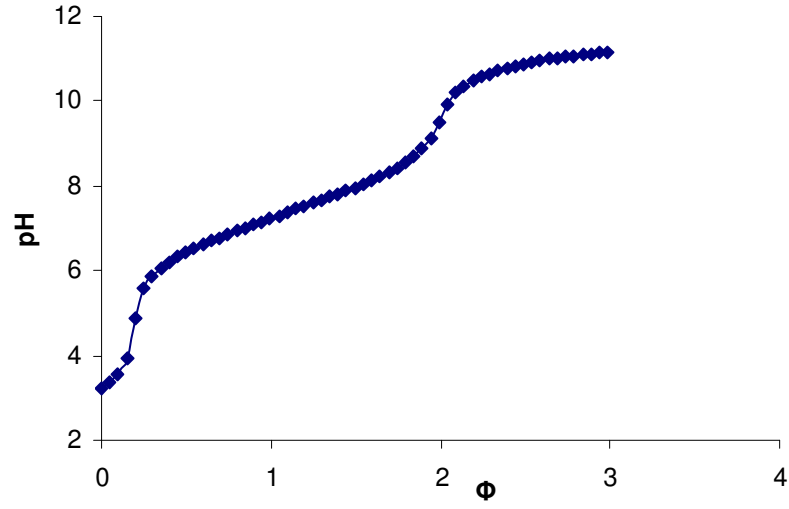
Şekil 4.78. 1 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



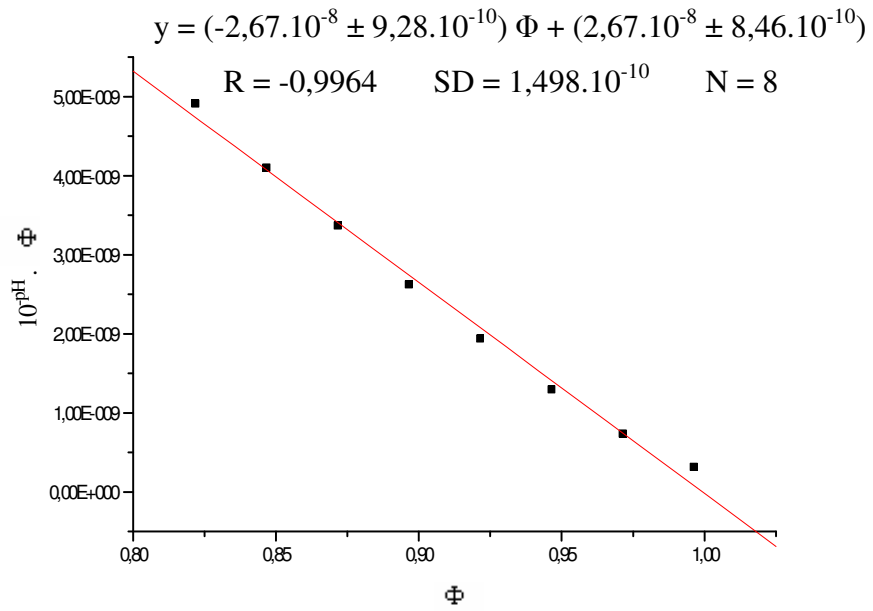
Şekil 4.79. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



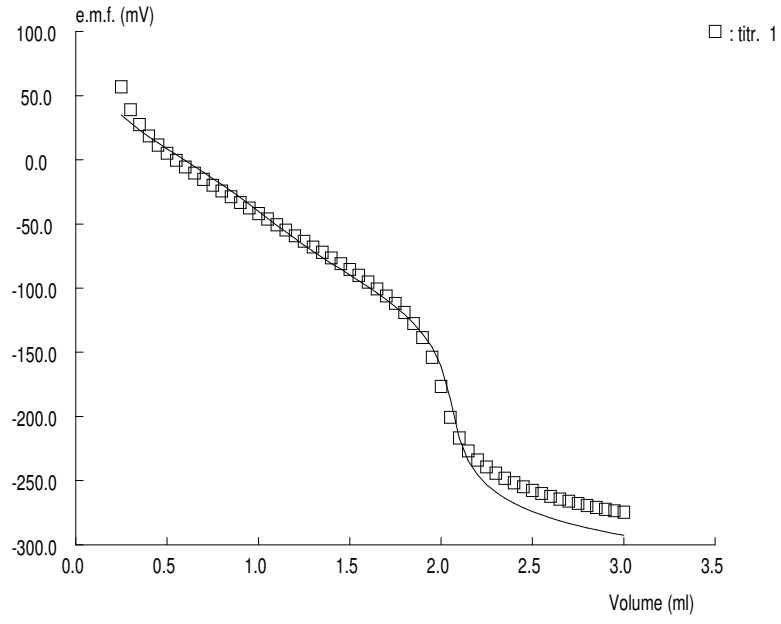
Şekil 4.80. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.81. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

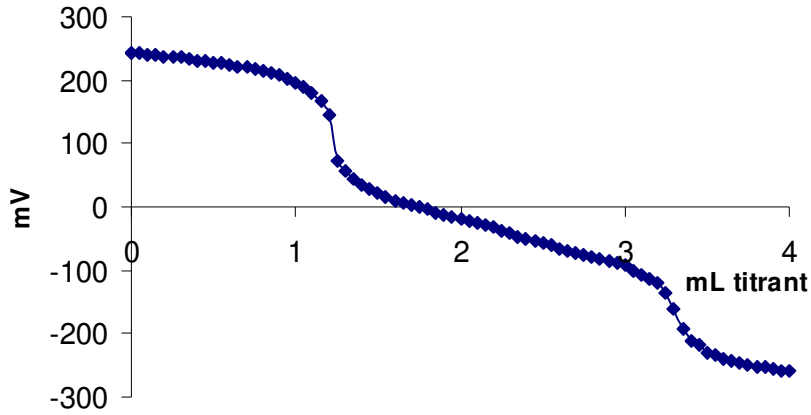


Şekil 4.82. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

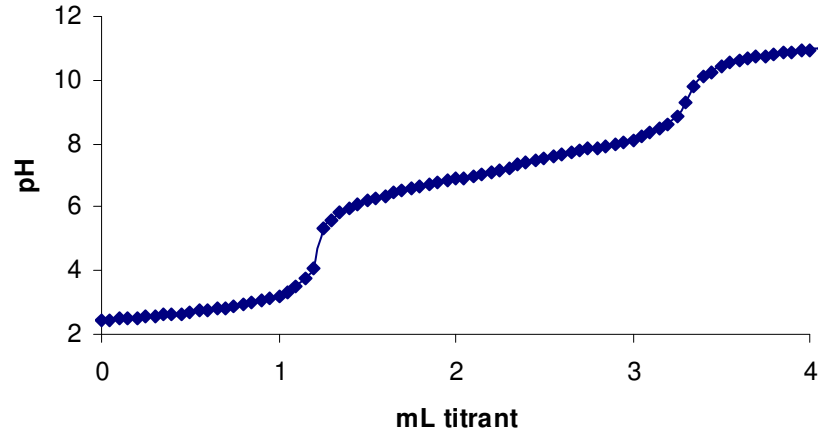


Şekil 4.83. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

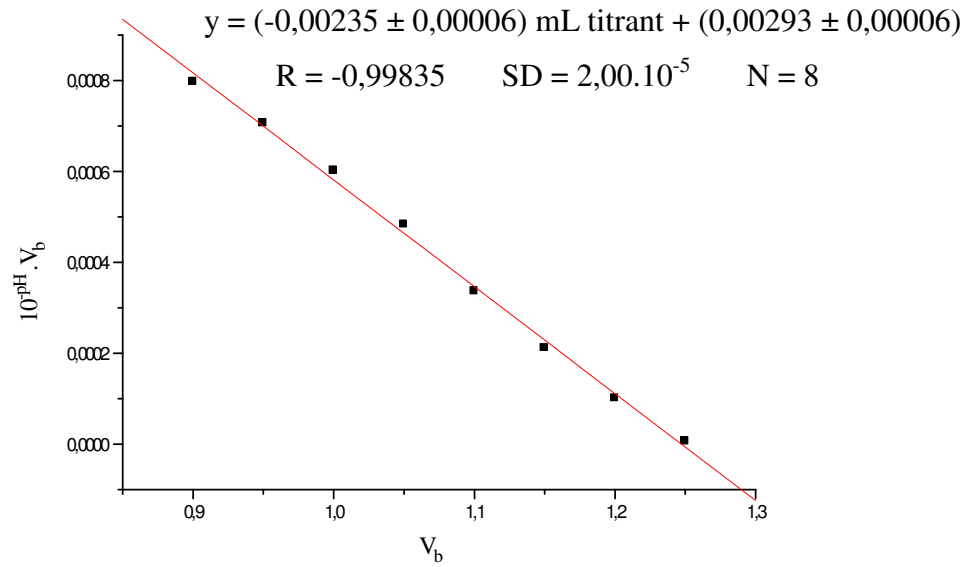
Bu bileşiğin %50(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.84, 4.85, 4.86, 4.87 ve 4.88’de verilmiştir.



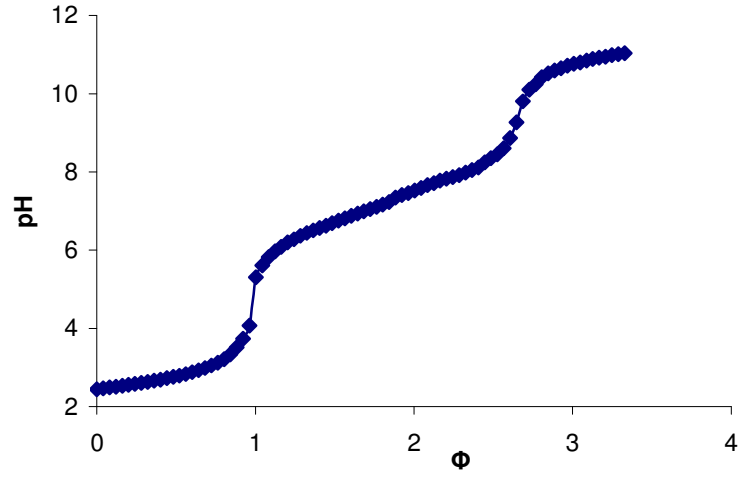
Şekil 4.84. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



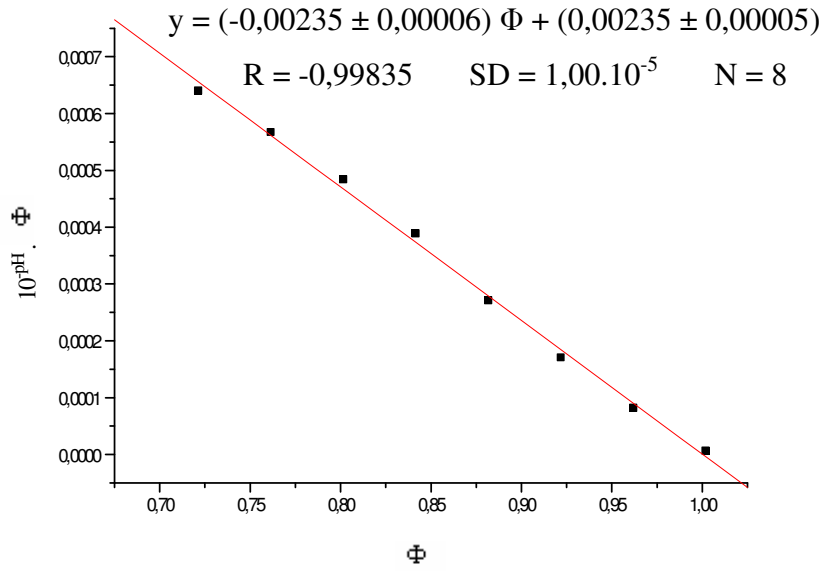
Şekil 4.85. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.86. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

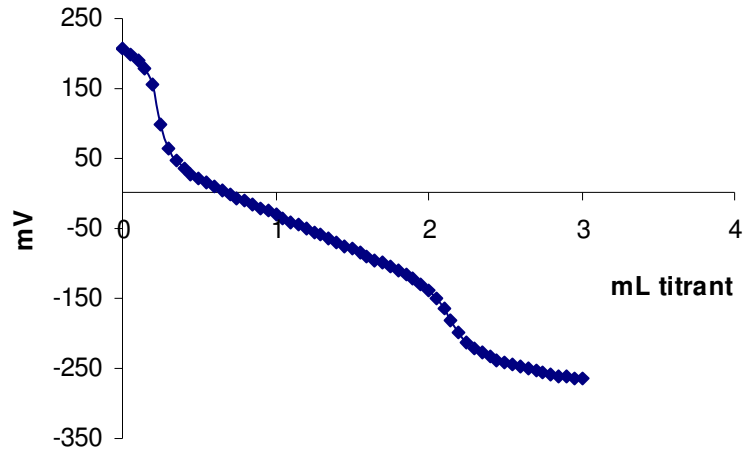


Şekil 4.87. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

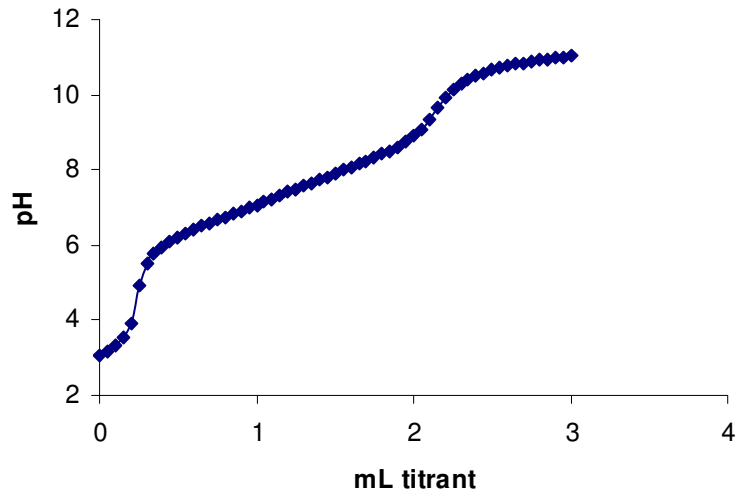


Şekil 4.88. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

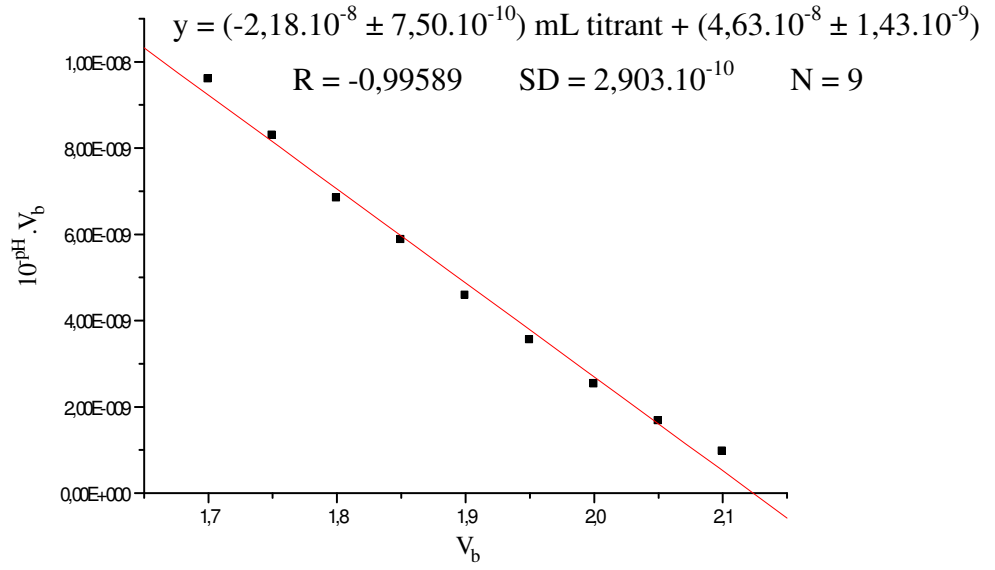
Bu bileşiğin %40(v/v) metanol-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.89, 4.90, 4.91, 4.92, 4.93 ve 4.94'de verilmiştir.



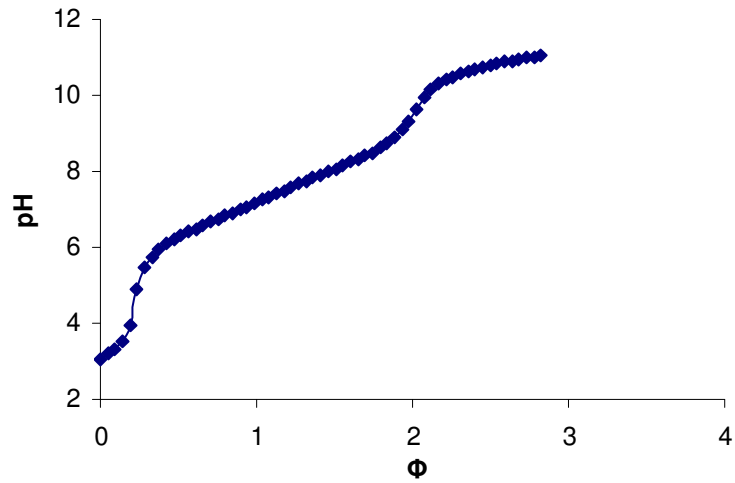
Şekil 4.89. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



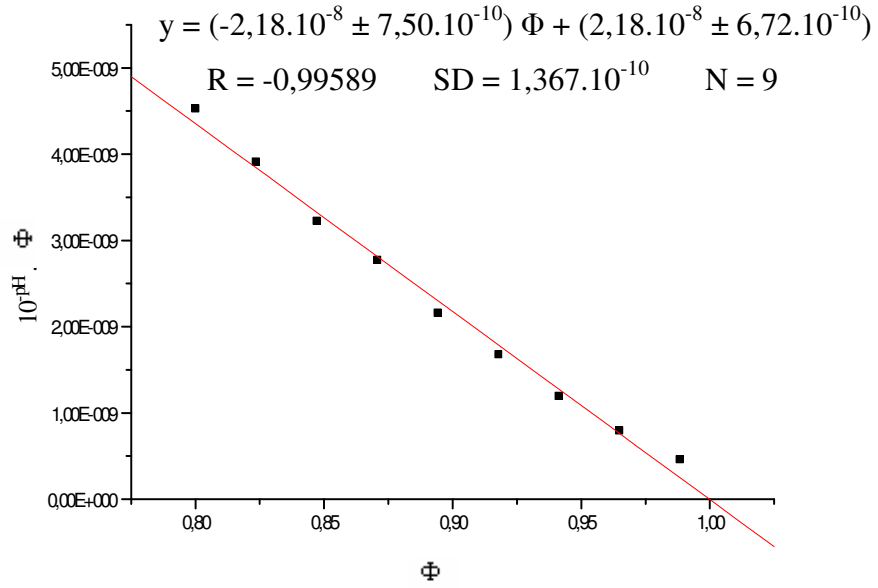
Şekil 4.90. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



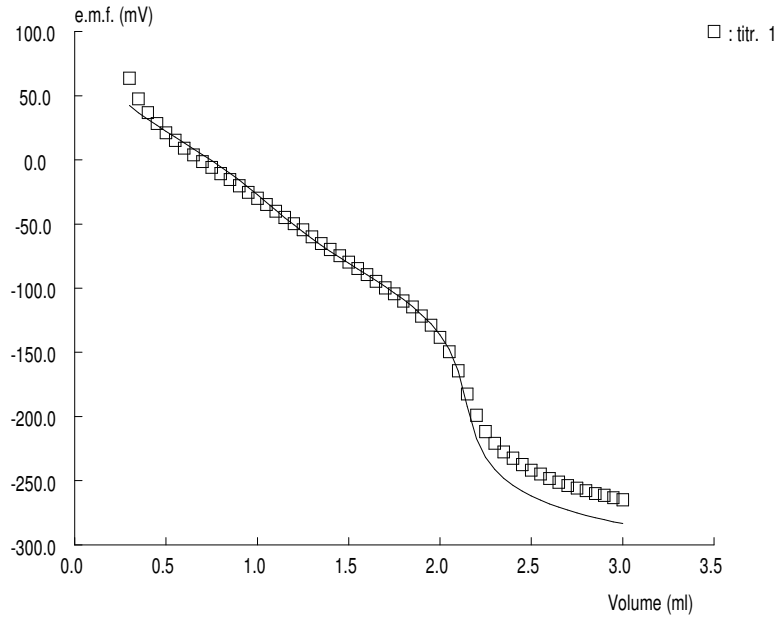
Şekil 4.91. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.92. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

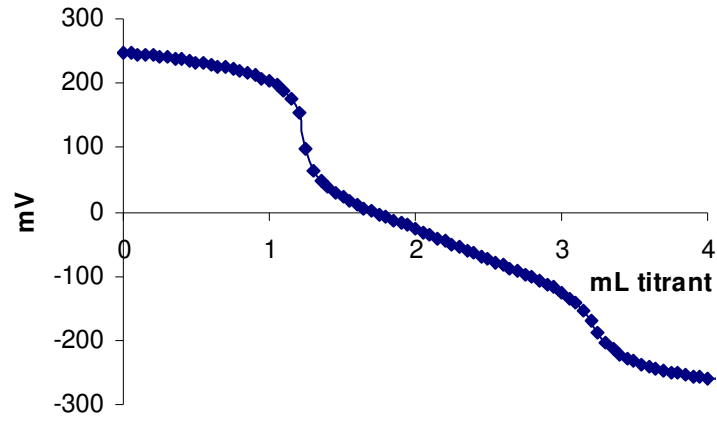


Şekil 4.93. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{-pH}$. Φ ilişkisi

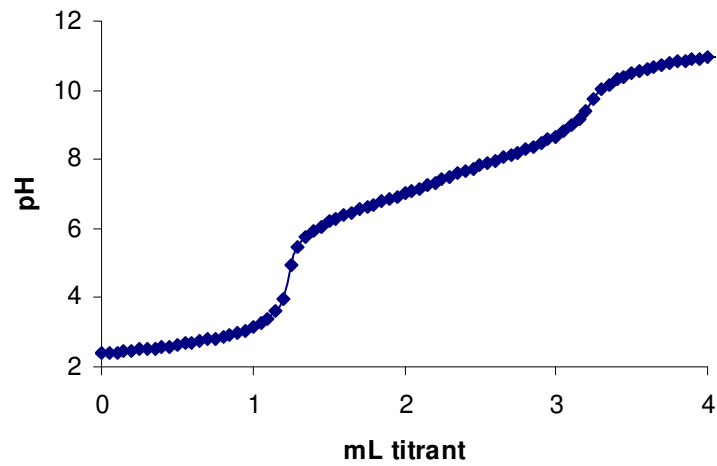


Şekil 4.94. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

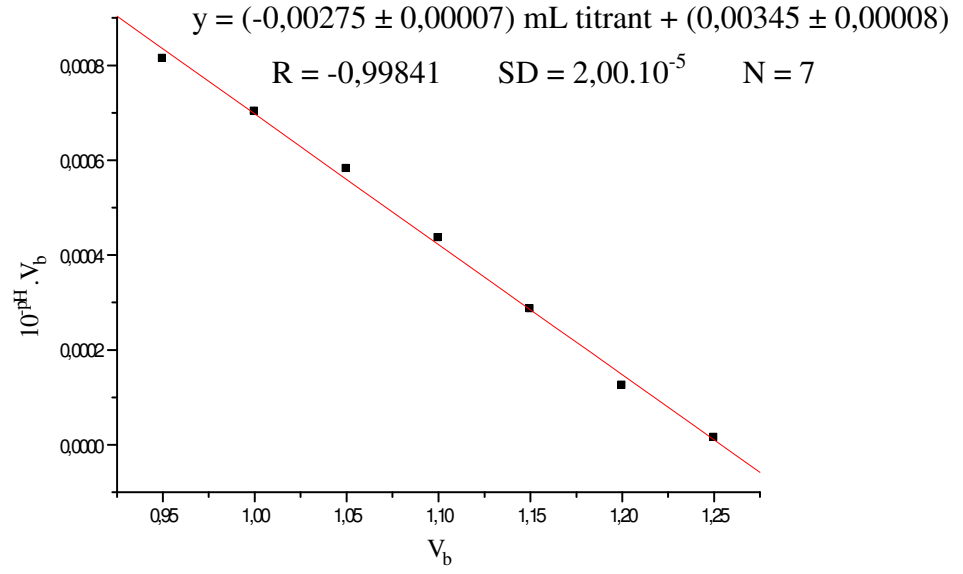
Bu bileşimin %40(v/v) metanol-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.95, 4.96, 4.97, 4.98 ve 4.99’da verilmiştir.



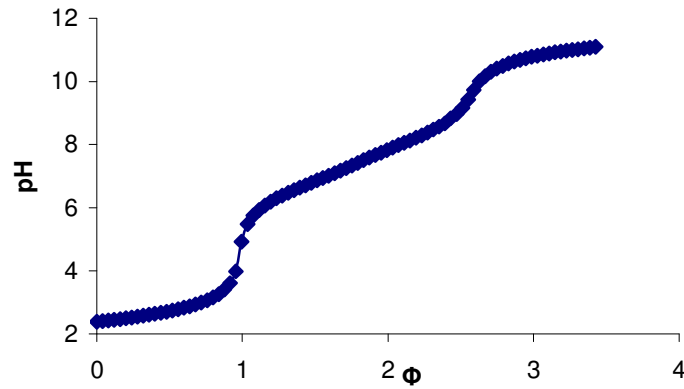
Şekil 4.95. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



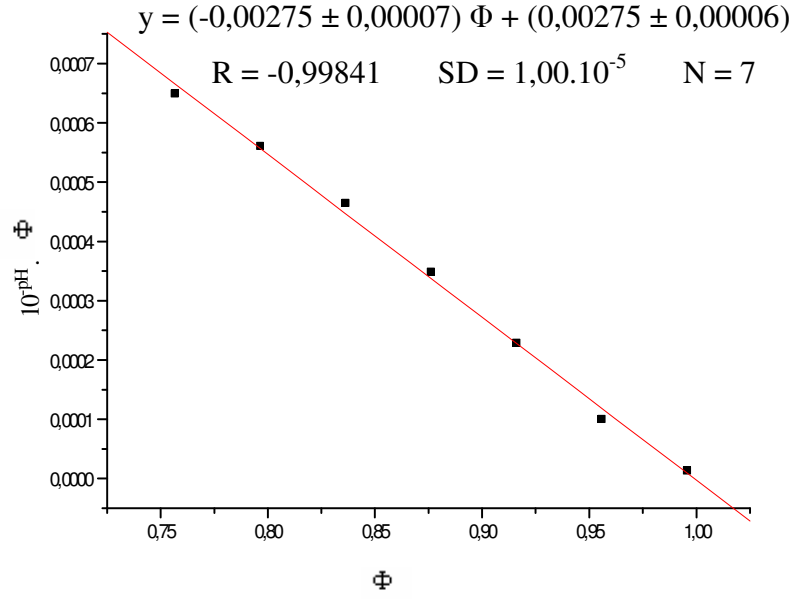
Şekil 4.96. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.97. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.98. 2 kez protonlanmış enoksalinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği



Şekil 4.99. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

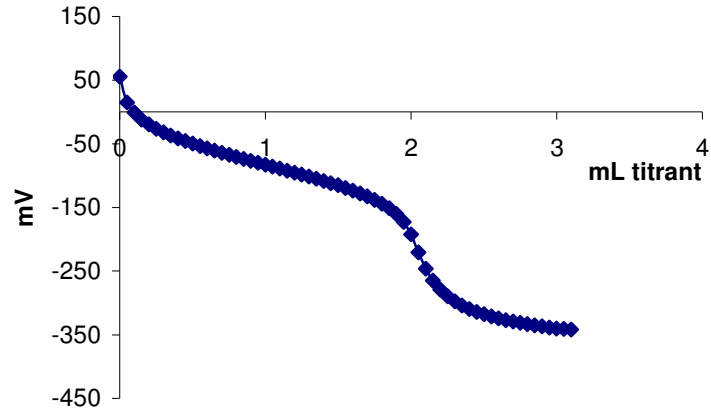
4.2. Asetonitril-Su İkili Karışımındaki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Çalışılan 3 florokinolonun asetonitril-su ortamındaki üç farklı koşulda (%40, %50 ve %60, v/v) KOH ile potansiyometrik denemelerinden titrasyon eğrileri elde edilmiştir.

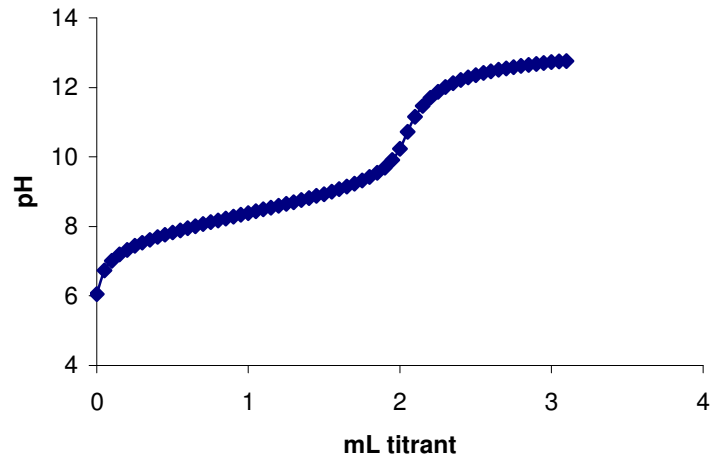
4.2.1 Siprofloksasinin Asetonitril-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Siprofloksasin için asetonitril-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. Siprofloksasin için yapı protonlanmış formdadır. Çözeltisinin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır. Bu bileşiğin 3.10^{-3} M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir.

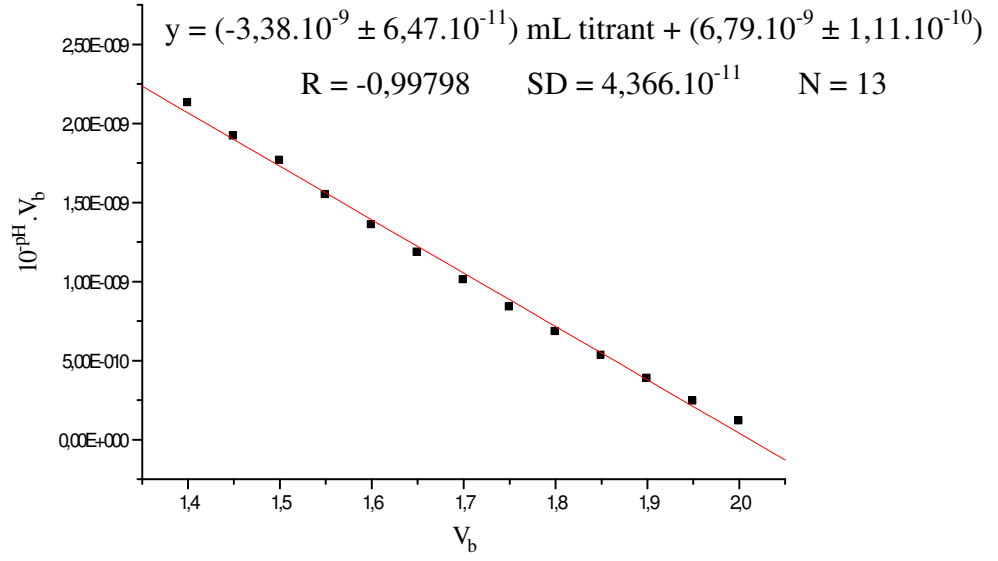
Bu bileşiğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.100, 4.101, 4.102, 4.103, 4.104 ve 4.105'de verilmiştir.



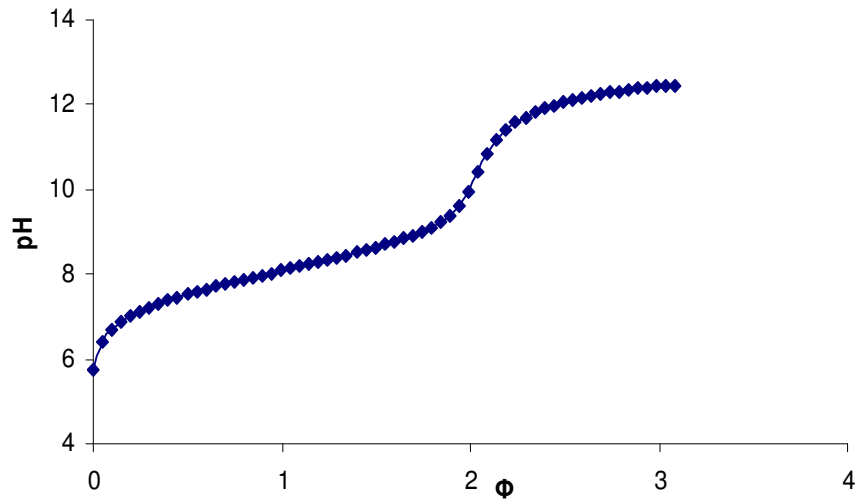
Şekil 4.100. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



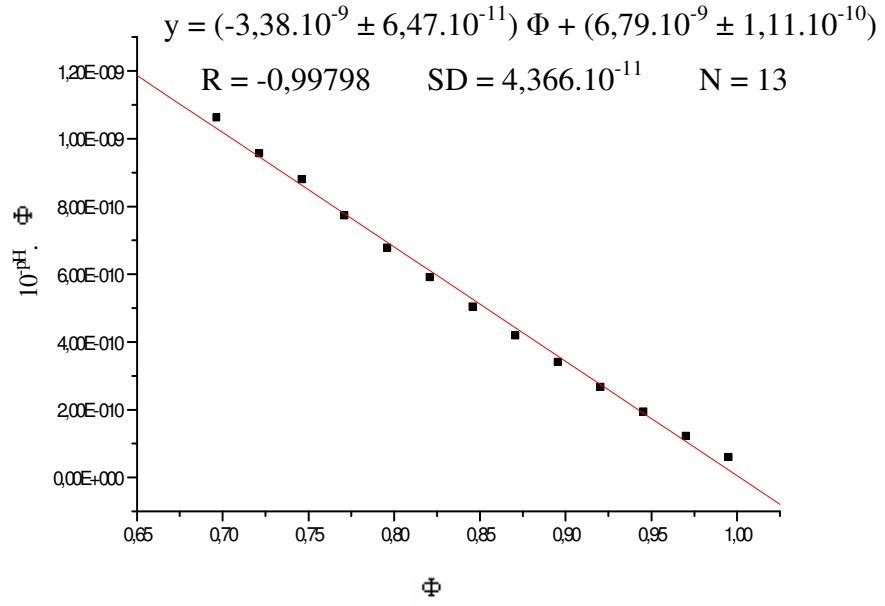
Şekil 4.101. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



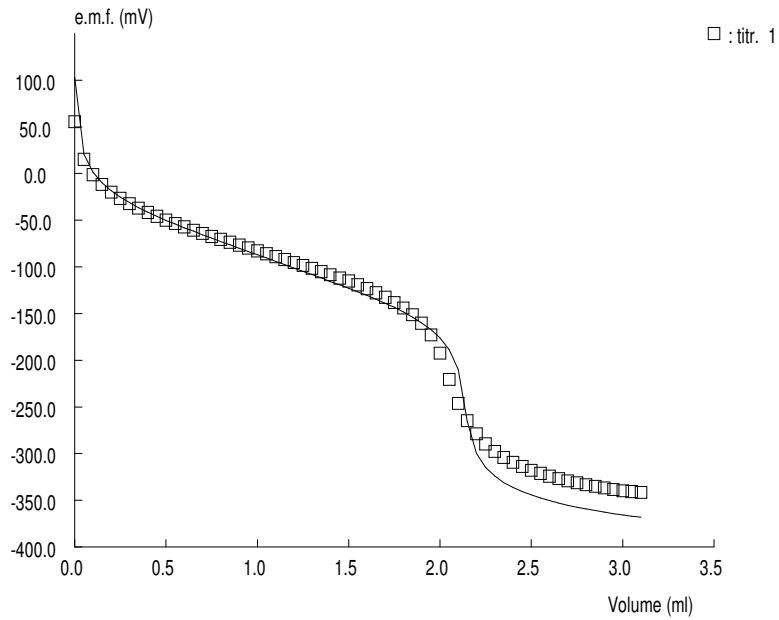
Şekil 4.102. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.103. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

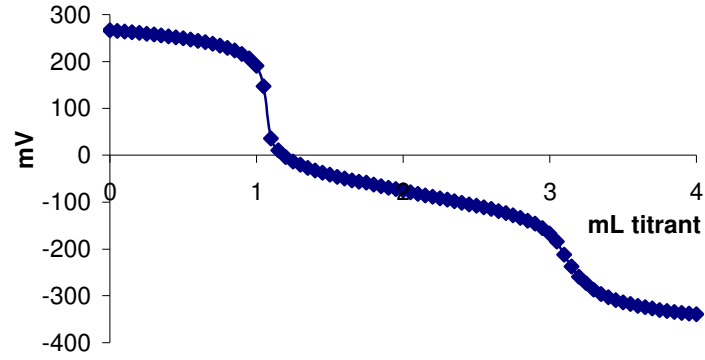


Şekil 4.104. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{pH}$. Φ ilişkisi

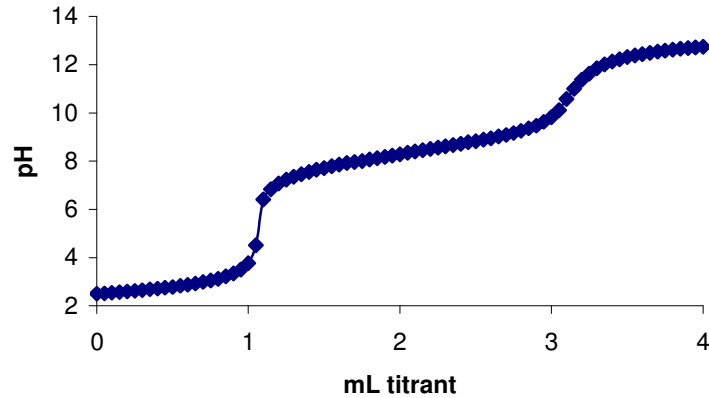


Şekil 4.105. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

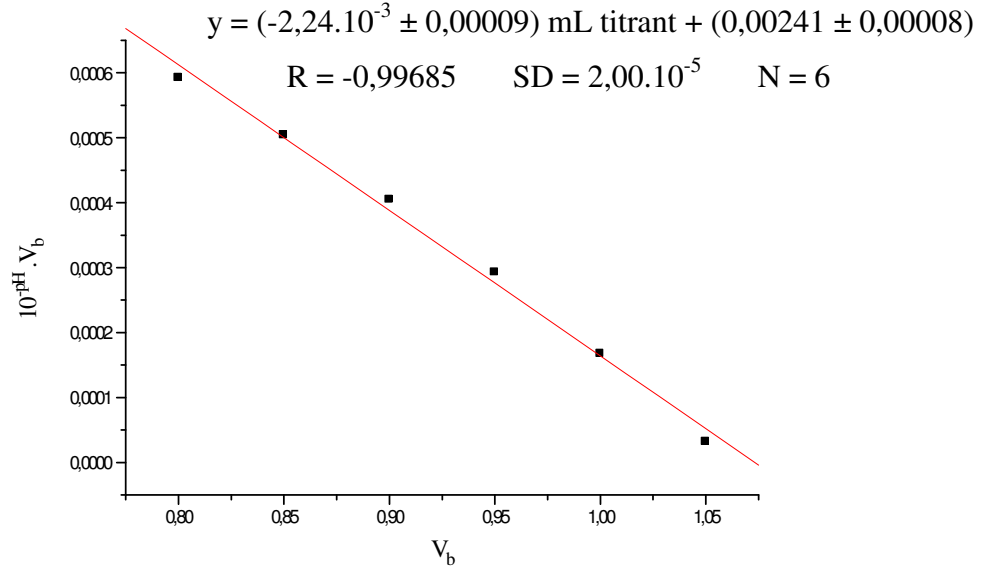
Bileşğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.106, 4.107, 4.108, 4.109 ve 4.110'da verilmiştir.



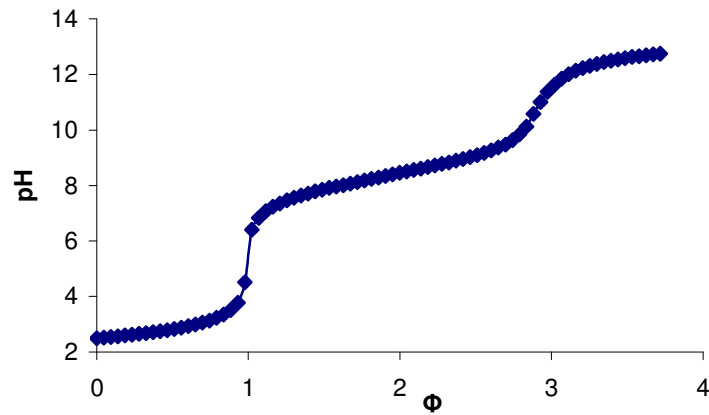
Şekil 4.106. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



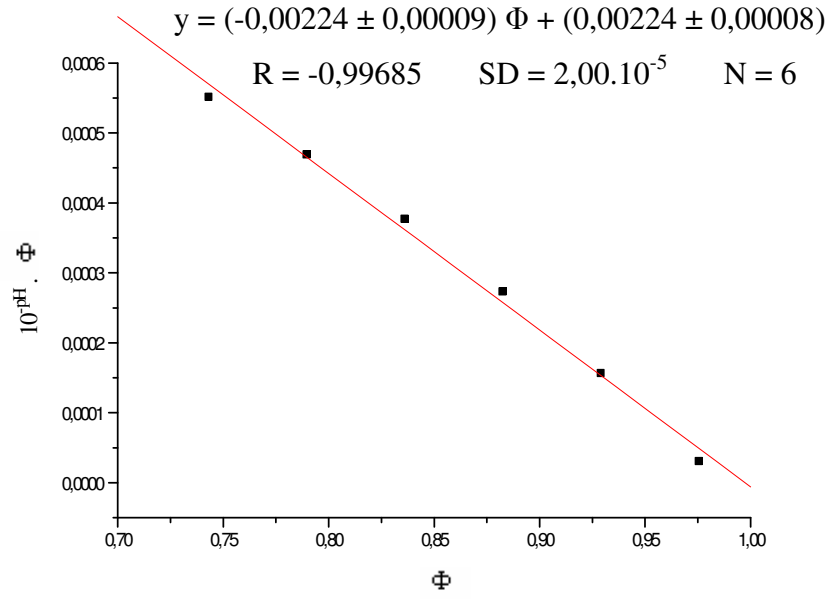
Şekil 4.107. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.108. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

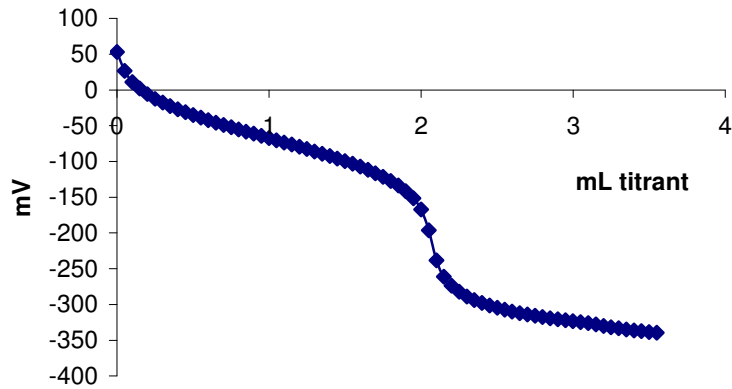


Şekil 4.109. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

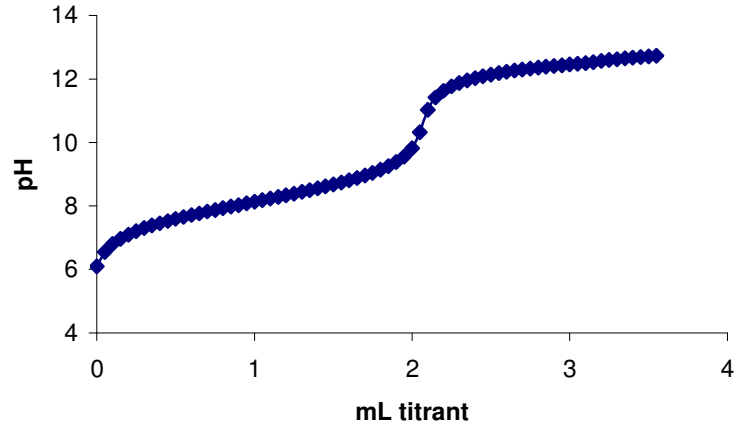


Şekil 4.110. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} , Φ ilişkisi

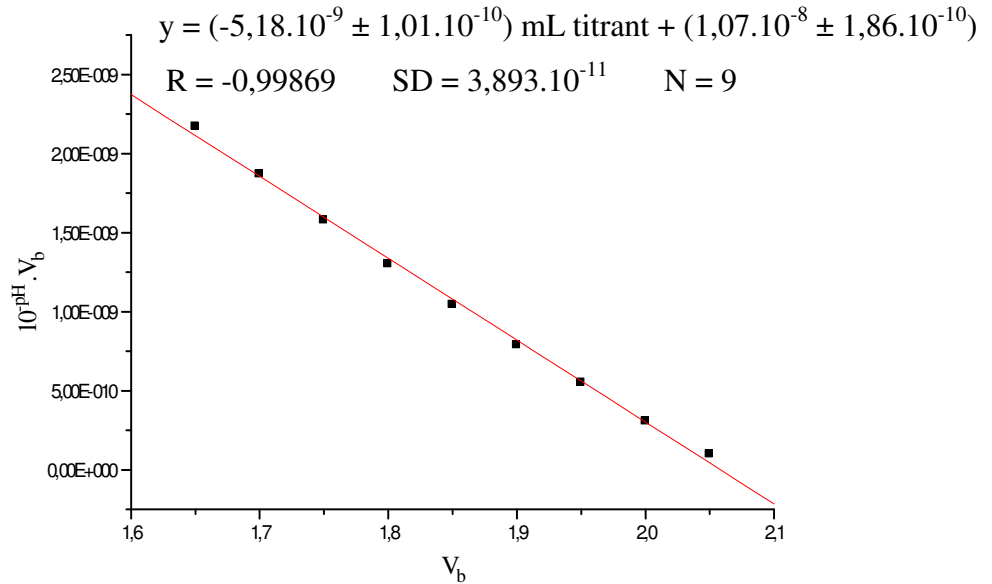
Bu bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.111, 4.112, 4.113, 4.114, 4.115 ve 4.116'da verilmiştir.



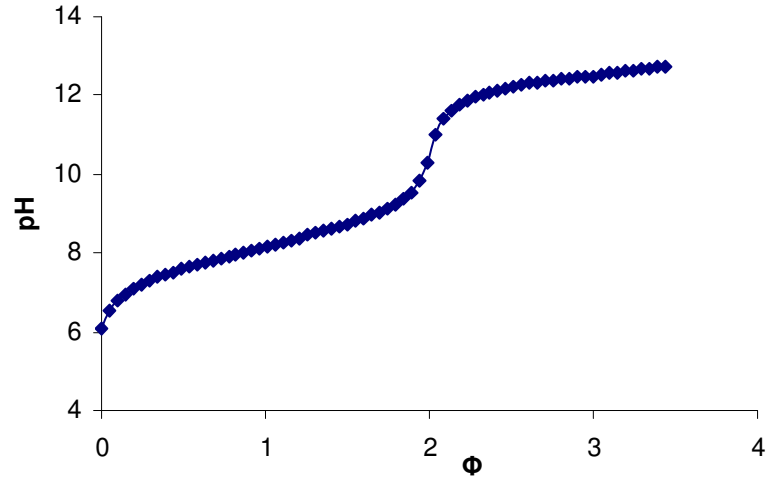
Şekil 4.111. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



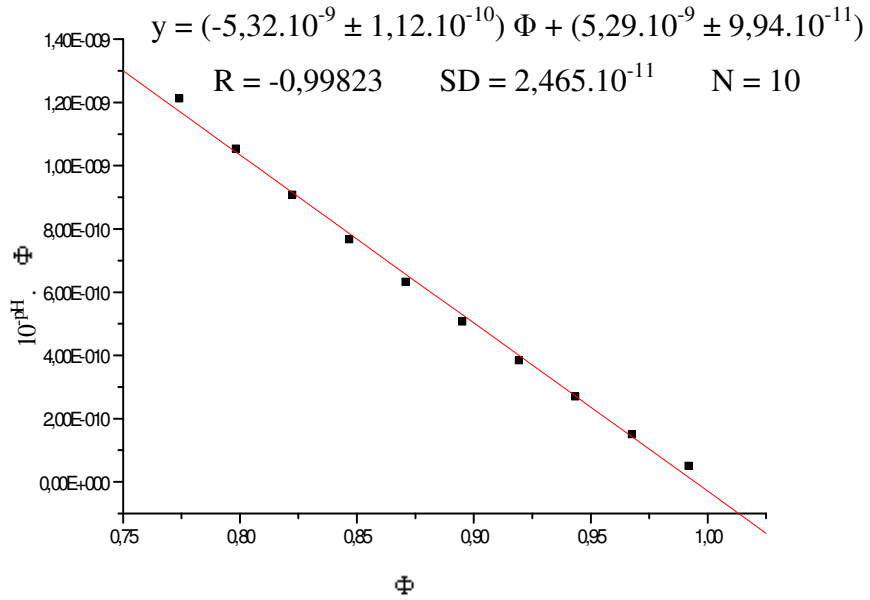
Şekil 4.112. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



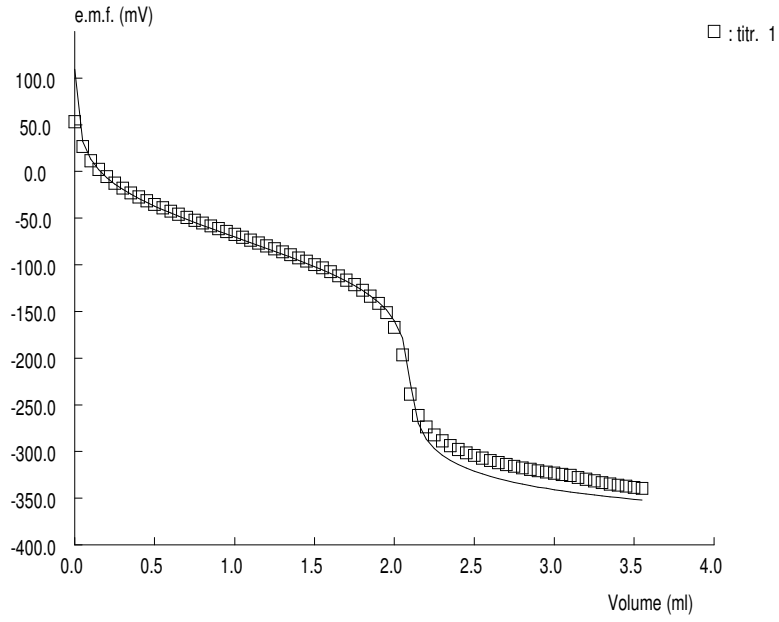
Şekil 4.113. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.114. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

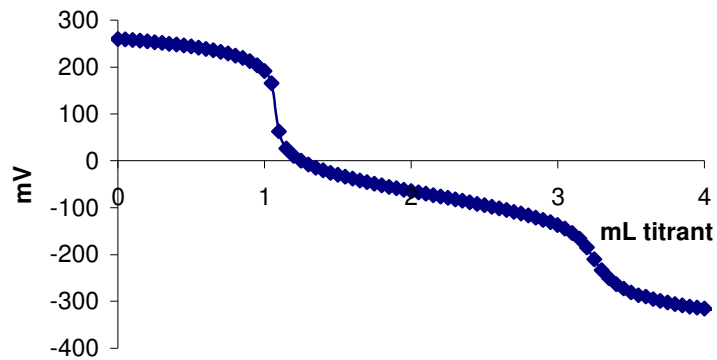


Şekil 4.115. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{-pH} . Φ ilişkisi

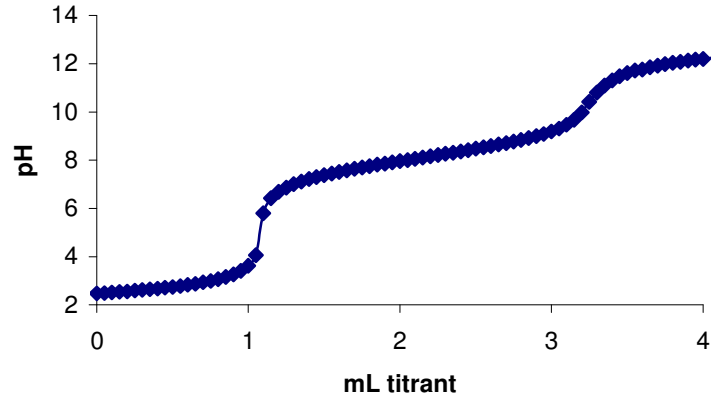


Şekil 4.116. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

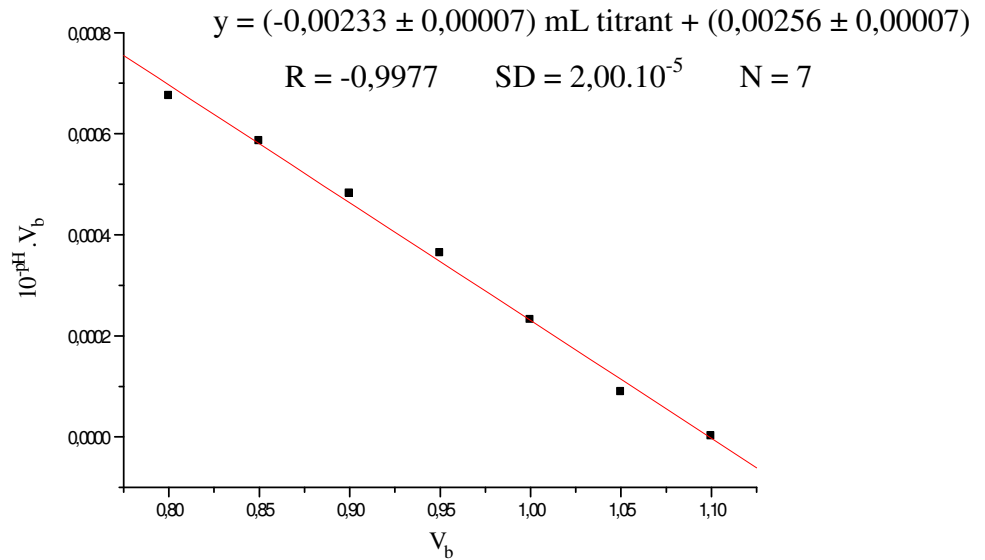
Bu bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.117, 4.118, 4.119, 4.120, ve 4.121’de verilmiştir.



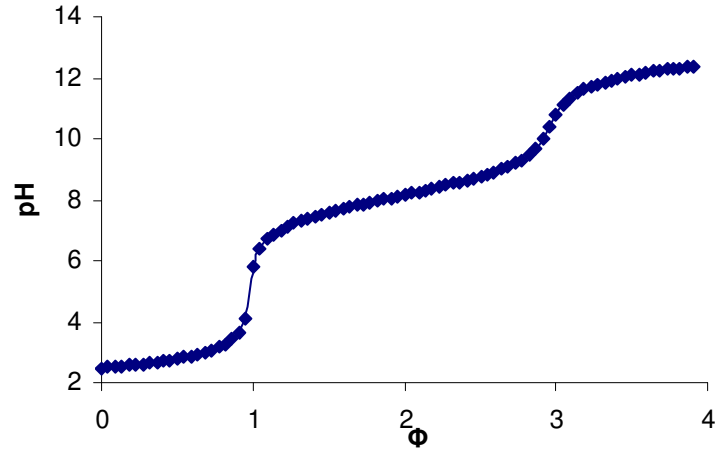
Şekil 4.117. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



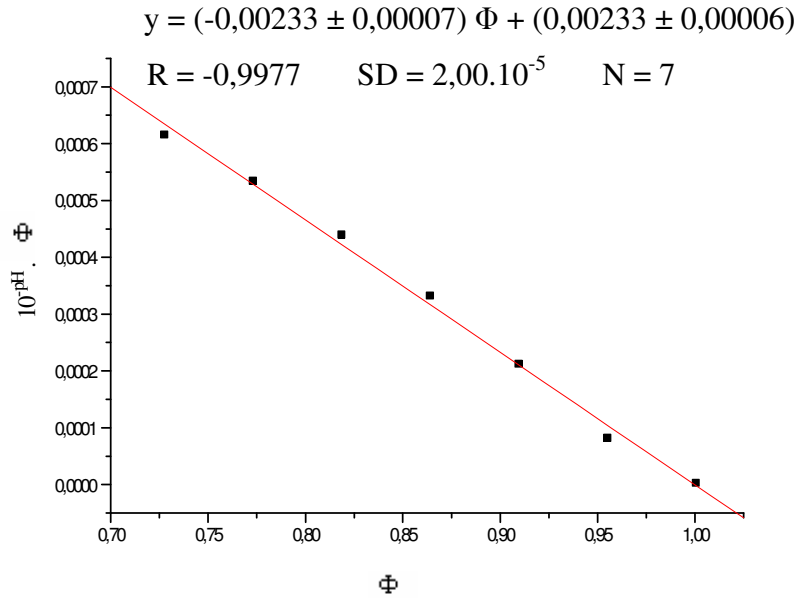
Şekil 4.118. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.119. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

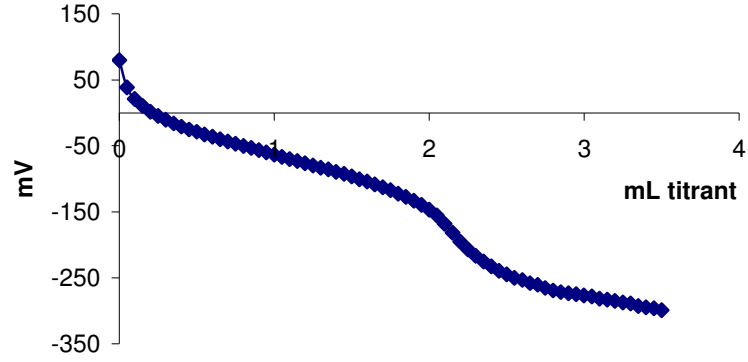


Şekil 4.120. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

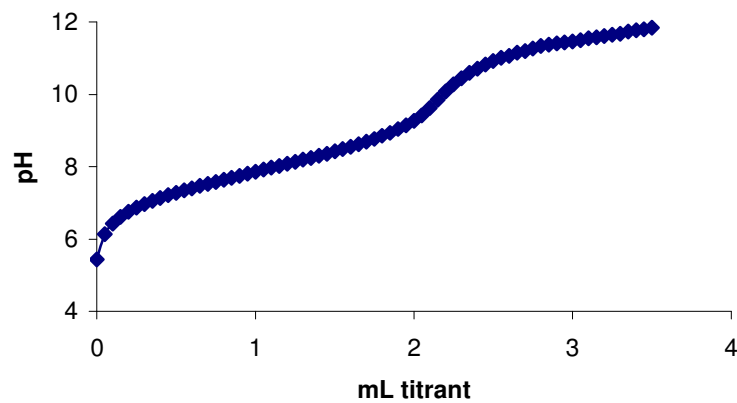


Şekil 4.121. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{-pH} . Φ ilişkisi

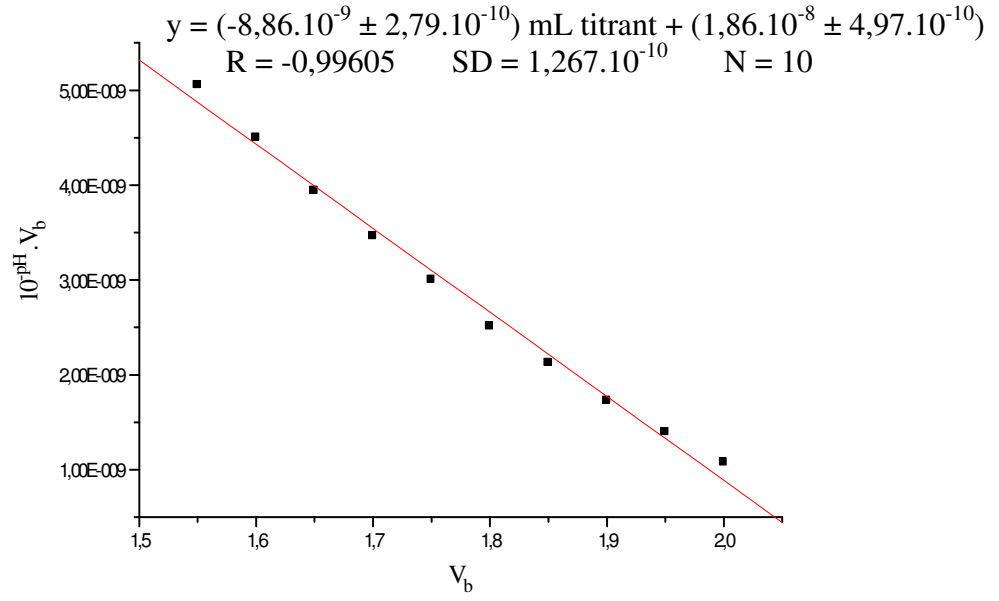
Bileşğin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.122, 4.123, 4.124, 4.125, 4.126 ve 4.127'de verilmiştir.



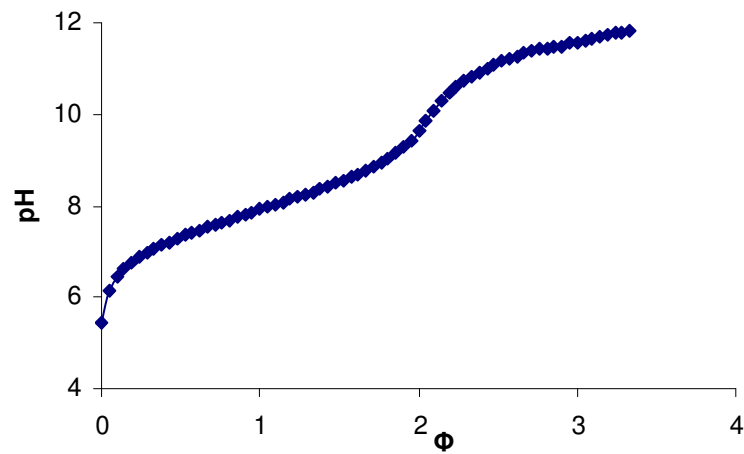
Şekil 4.122. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



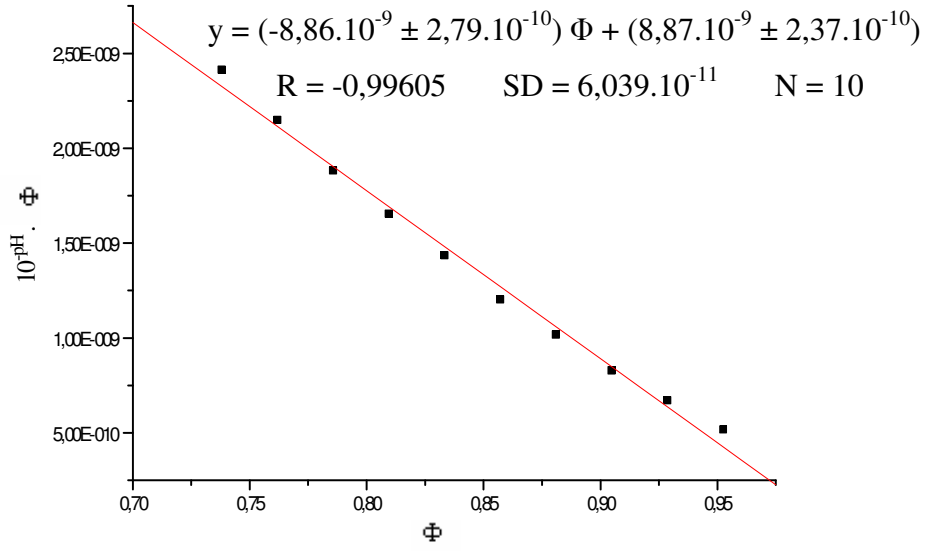
Şekil 4.123. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



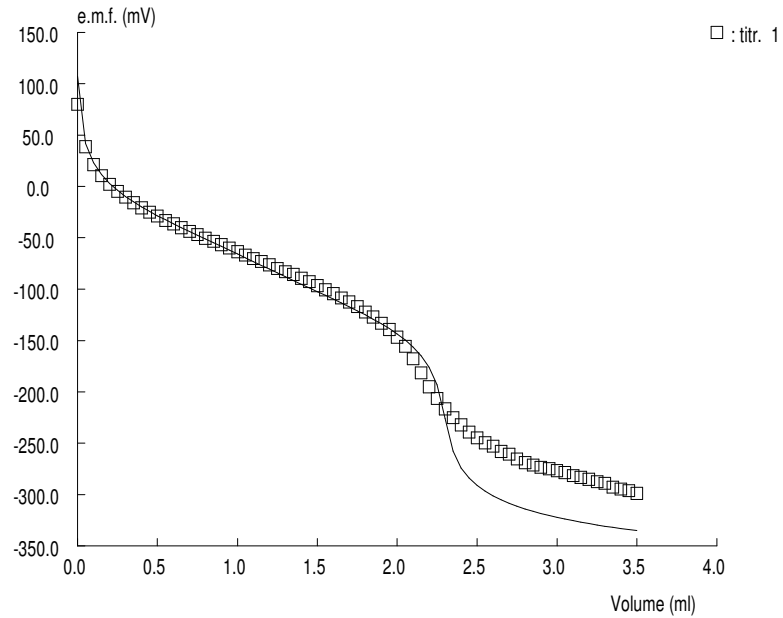
Şekil 4.124. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.125. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

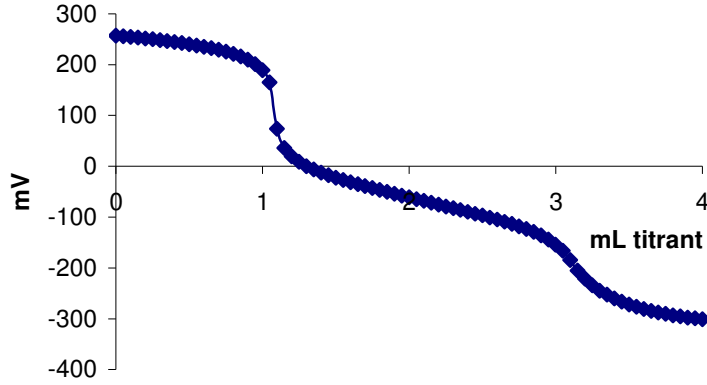


Şekil 4.126. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{\text{pH}}$. Φ ilişkisi

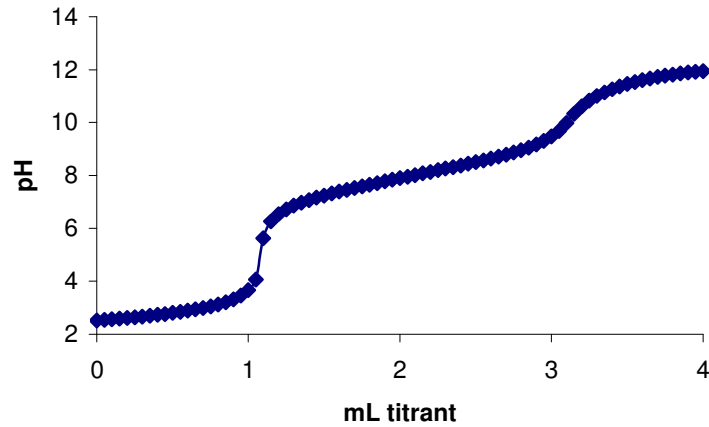


Şekil 4.127. 1 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

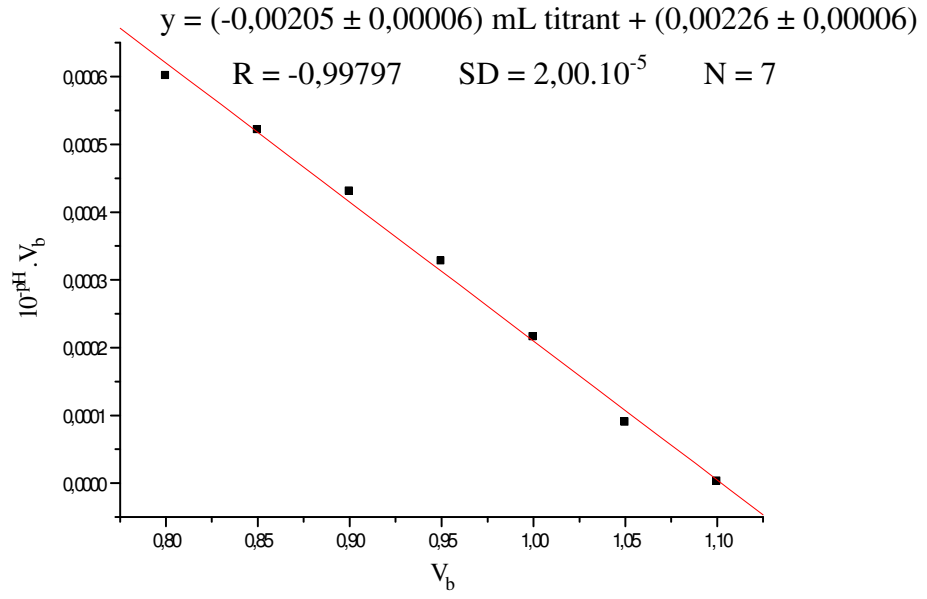
Bu bileşğin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.128, 4.129, 4.130, 4.131 ve 4.132’de verilmiştir.



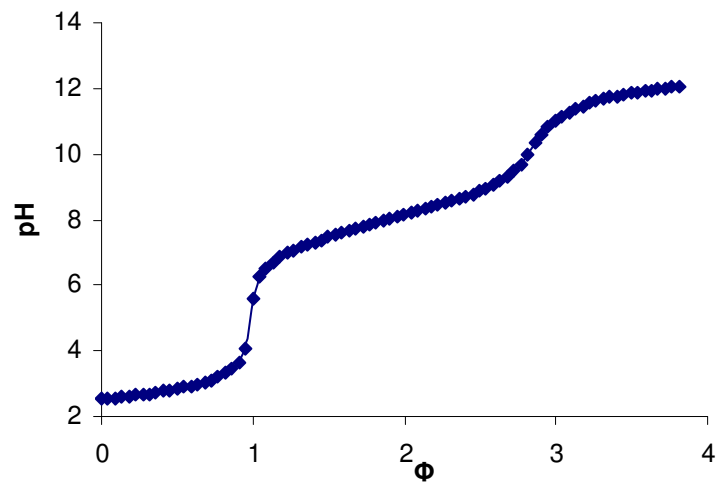
Şekil 4.128. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



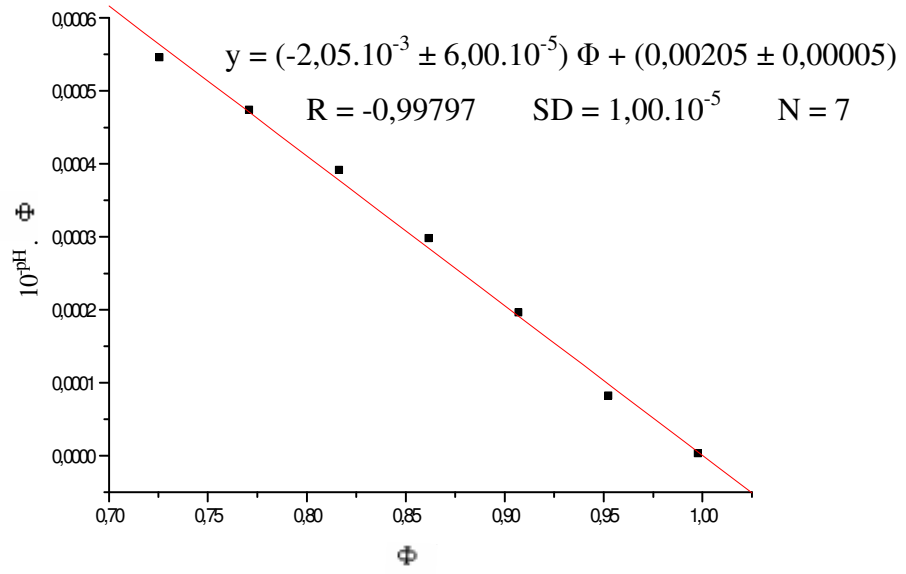
Şekil 4.129. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.130. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.131. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

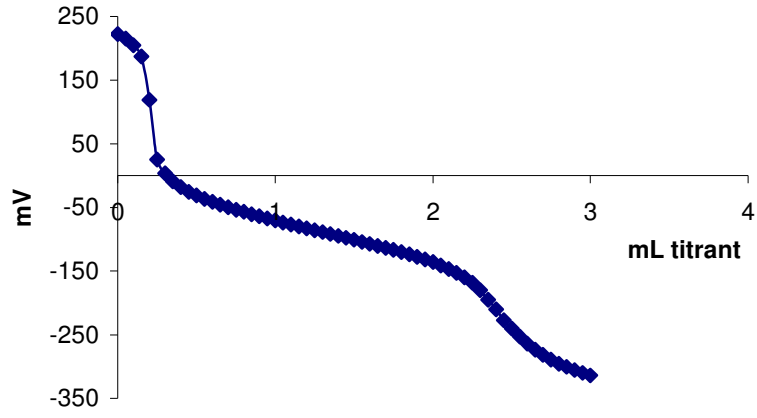


Şekil 4.132. 2 kez protonlanmış siprofloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

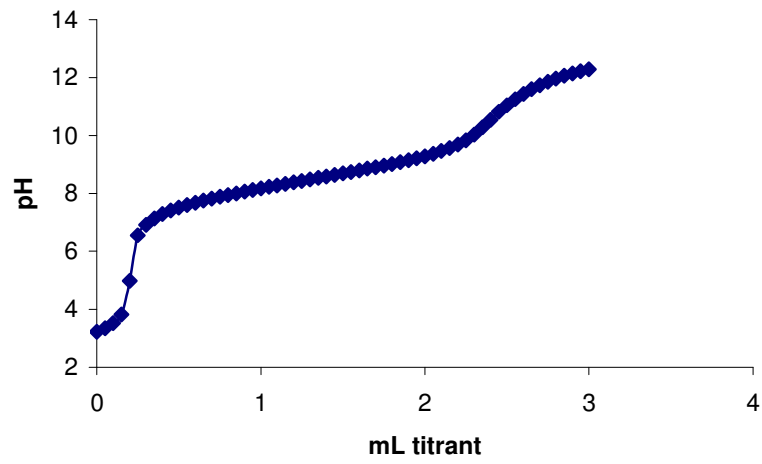
4.2.2. Norfloksasin Asetonitril-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Norfloksasin için asetonitril-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. Çözeltisinin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır. Bu bileşiğin $3 \cdot 10^{-3}$ M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir.

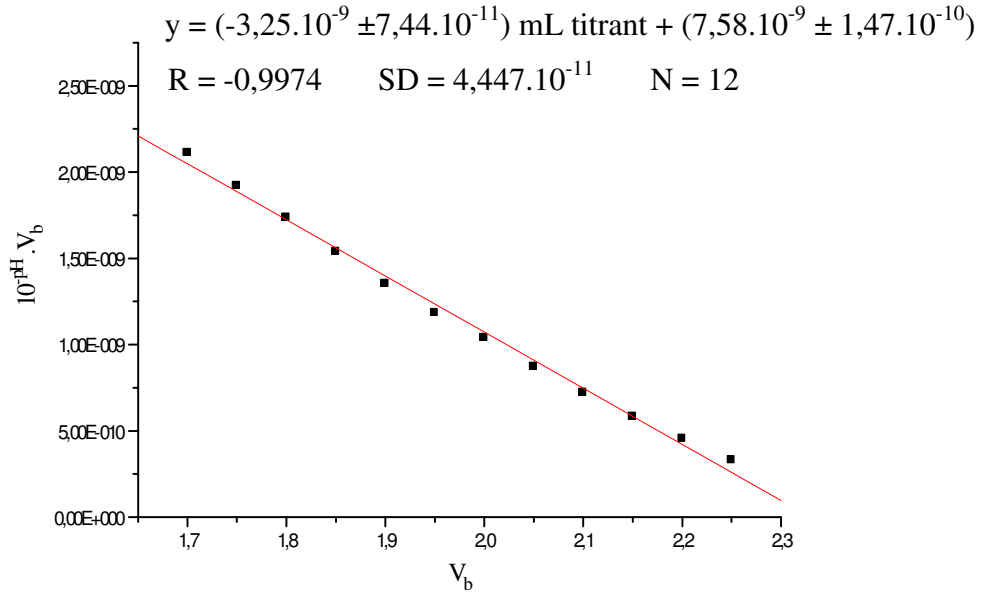
Bu bileşiğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.133, 4.134, 4.135, 4.136, 4.137 ve 4.138'de verilmiştir.



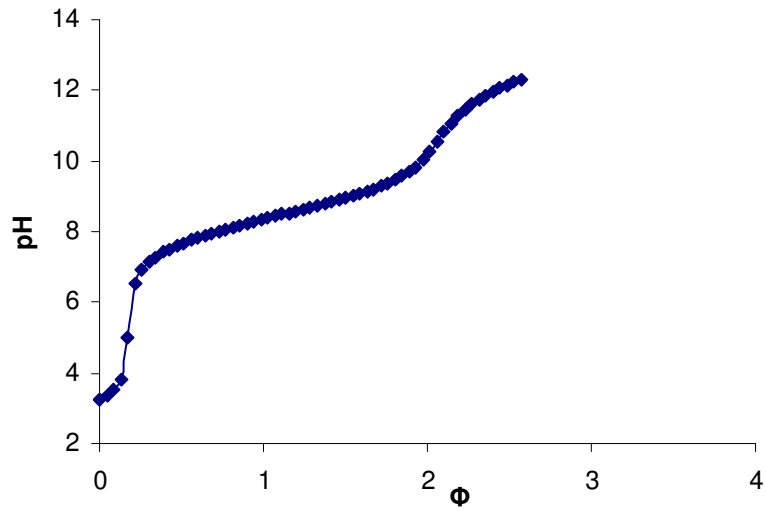
Şekil 4.133. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



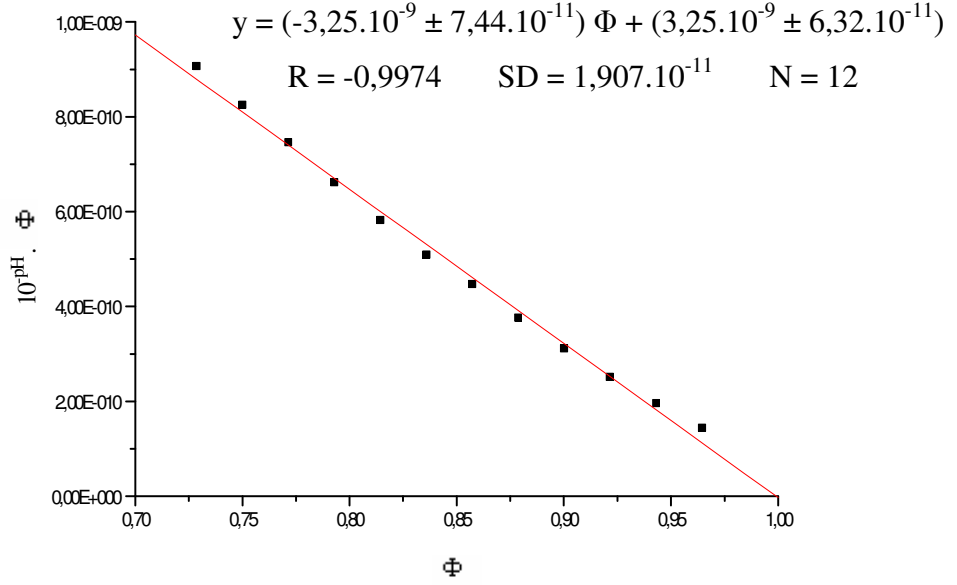
Şekil 4.134. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



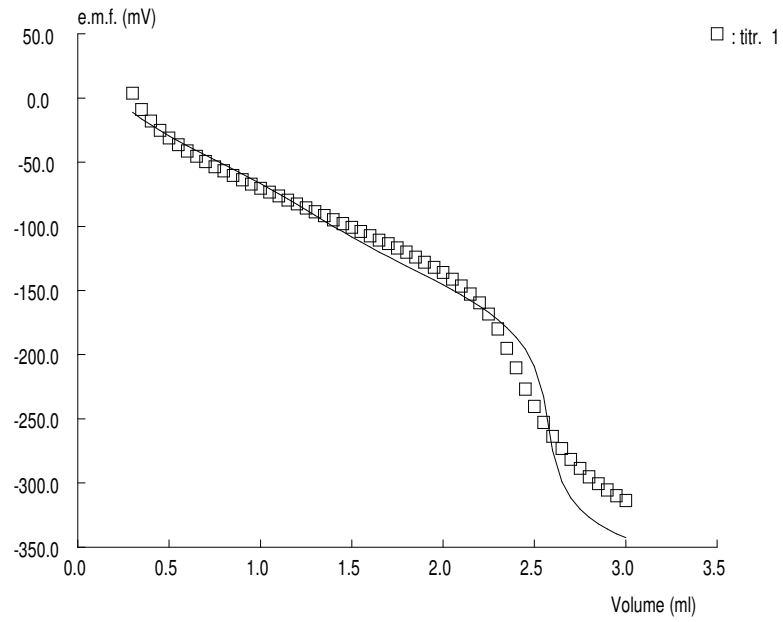
Şekil 4.135. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.136. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

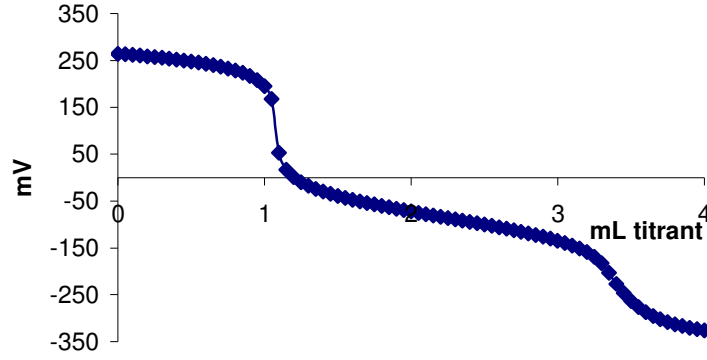


Şekil 4.137. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi-10^{pH} \cdot \Phi$ ilişkisi

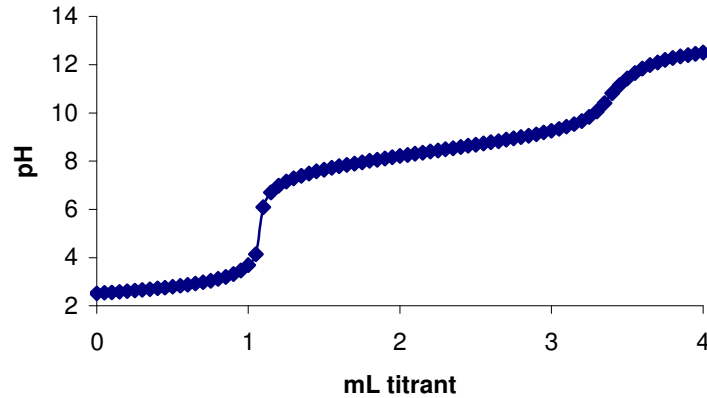


Şekil 4.138. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

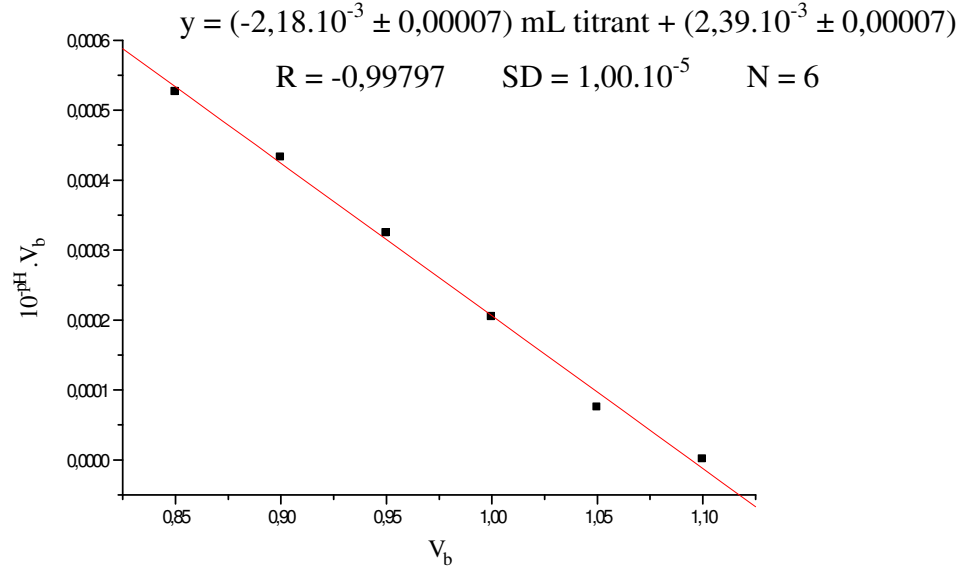
Bileşğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.139, 4.140, 4.141, 4.142 ve 4.143’de verilmiştir.



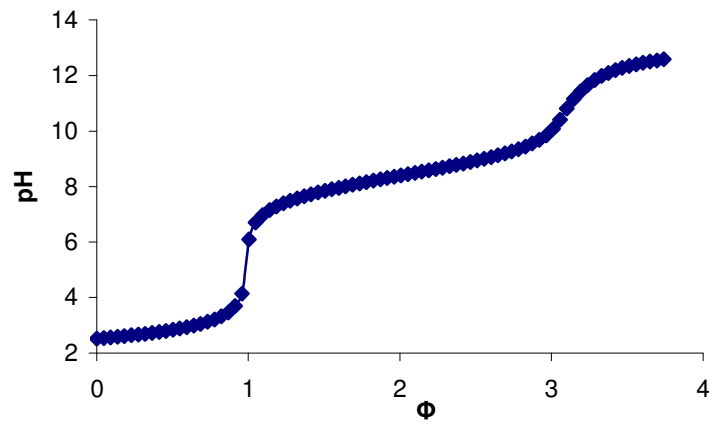
Şekil 4.139. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



Şekil 4.140. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



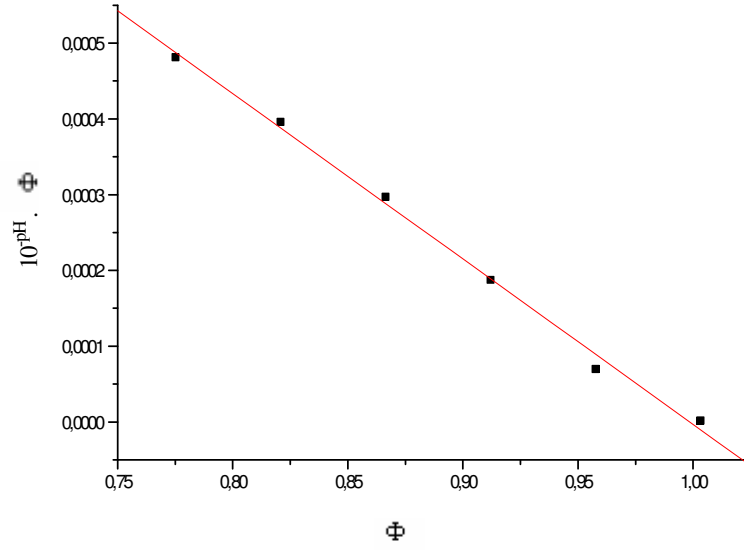
Şekil 4.141. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.142. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

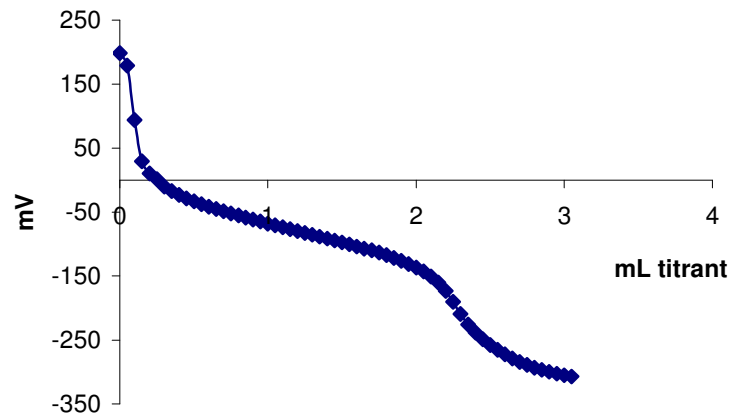
$$y = (-0,00218 \pm 0,00007) \Phi + (0,00218 \pm 0,00006)$$

$$R = -0,99797 \quad SD = 1,00 \cdot 10^{-5} \quad N = 6$$

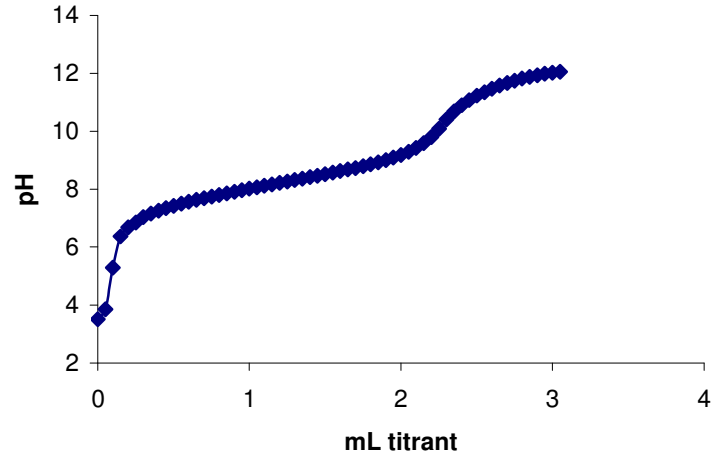


Şekil 4.143. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

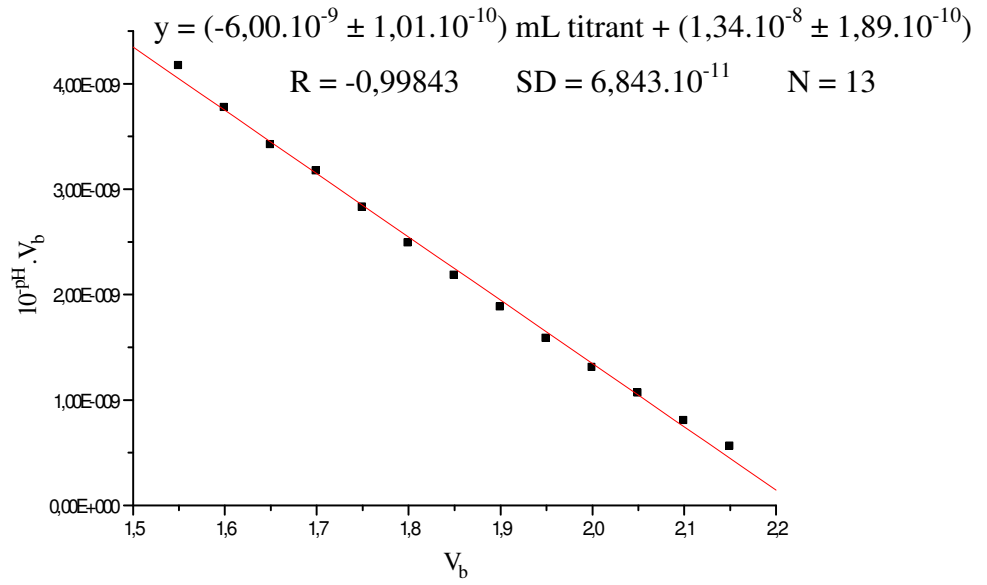
Bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.144, 4.145, 4.146, 4.147, 4.148 ve 4.149'da verilmiştir.



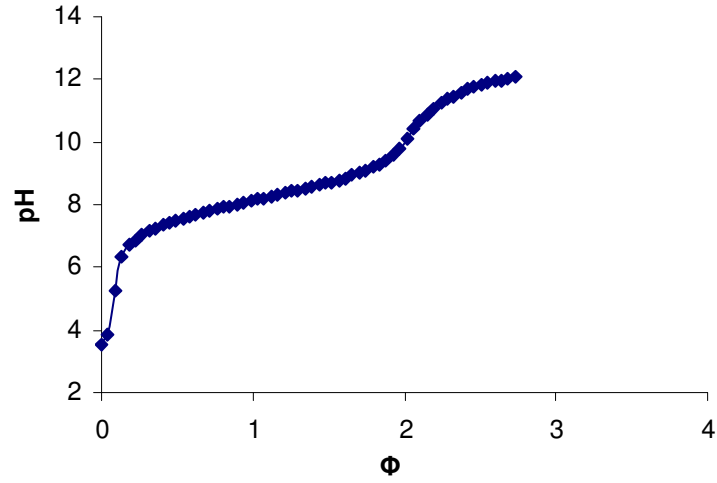
Şekil 4.144. 1 kez protonlanmış norfloksasin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



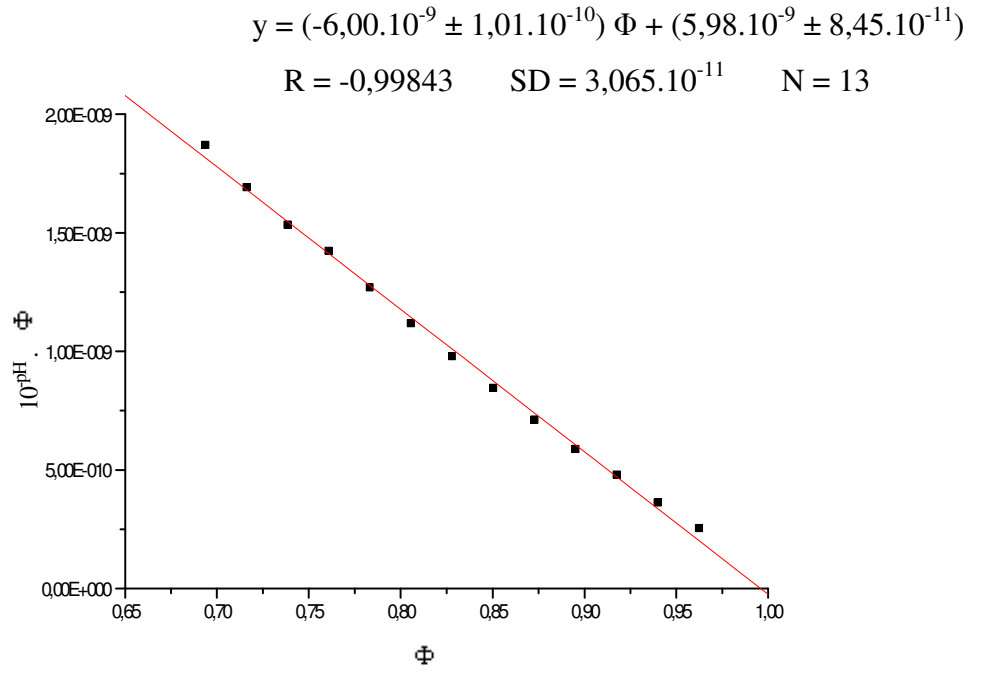
Şekil 4.145. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



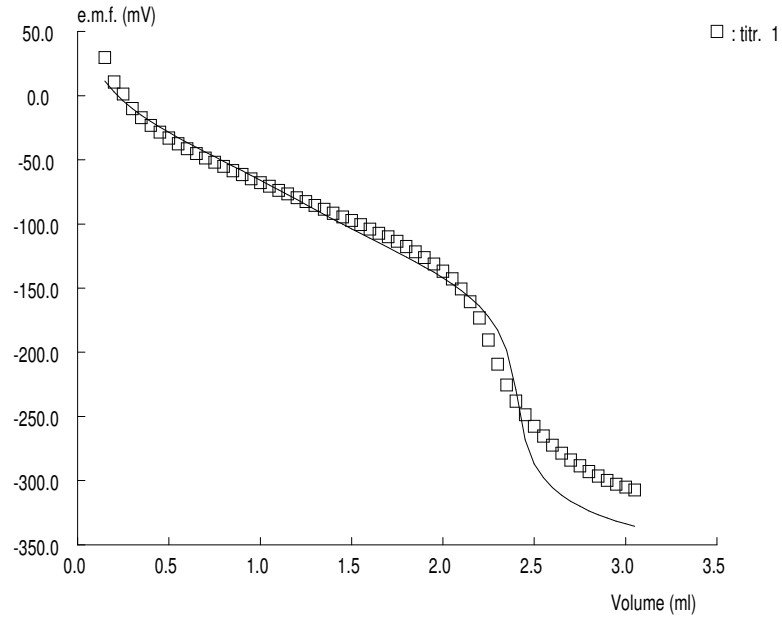
Şekil 4.146. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.147. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

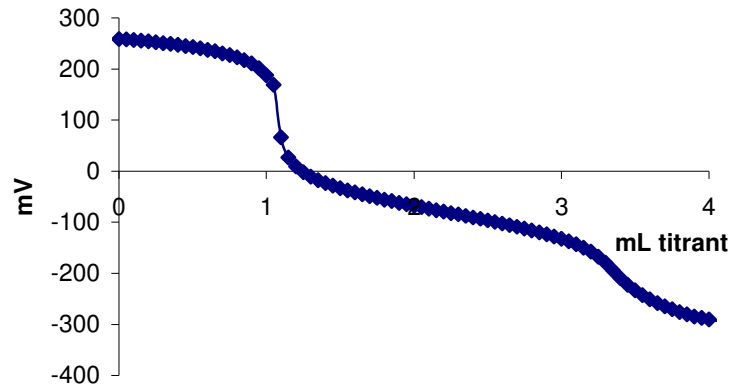


Şekil 4.148. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği

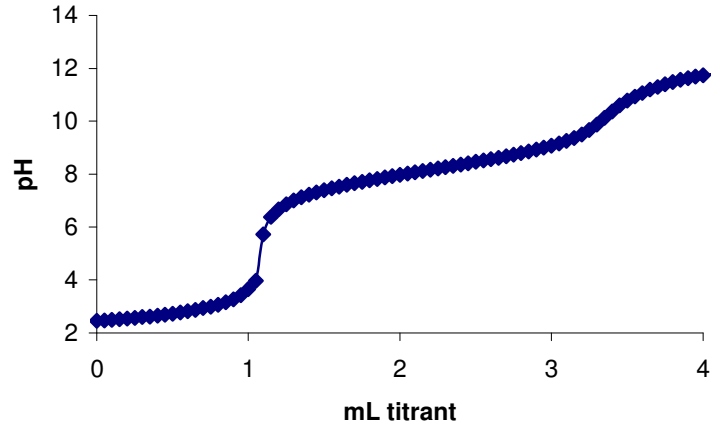


Şekil 4.149. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

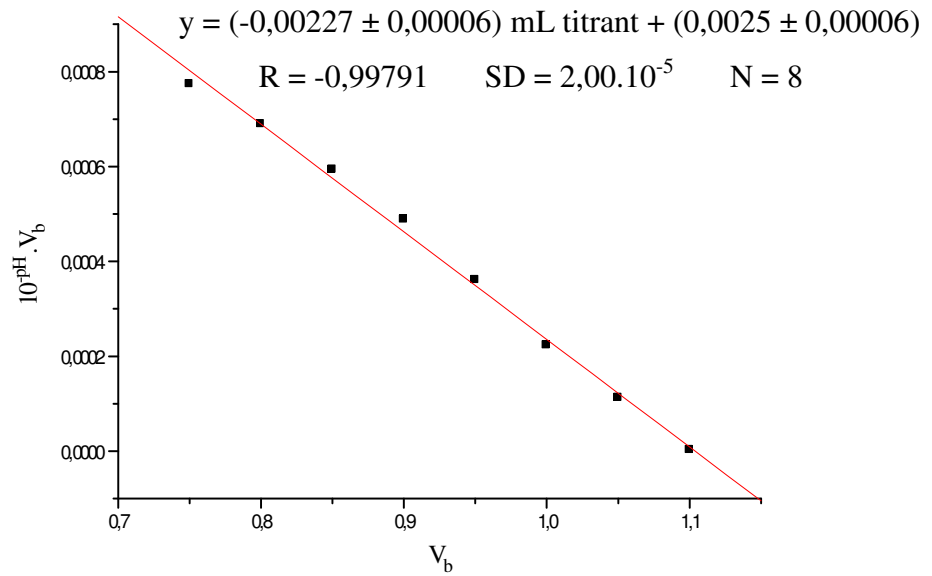
Bu bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.150, 4.151, 4.152, 4.153 ve 4.154’de verilmiştir.



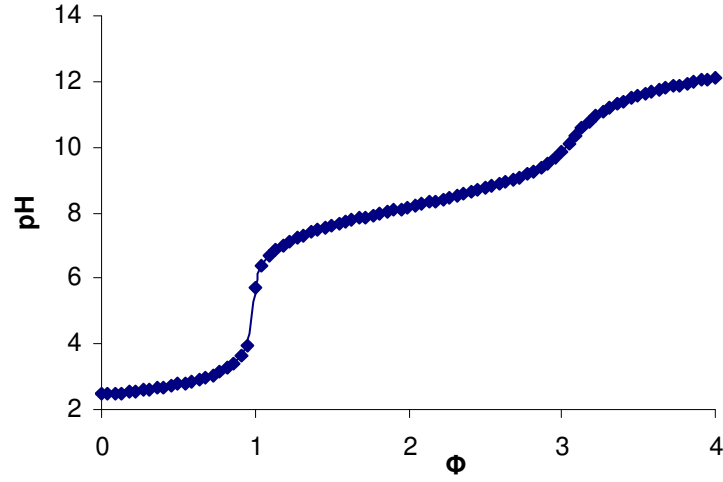
Şekil 4.150. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



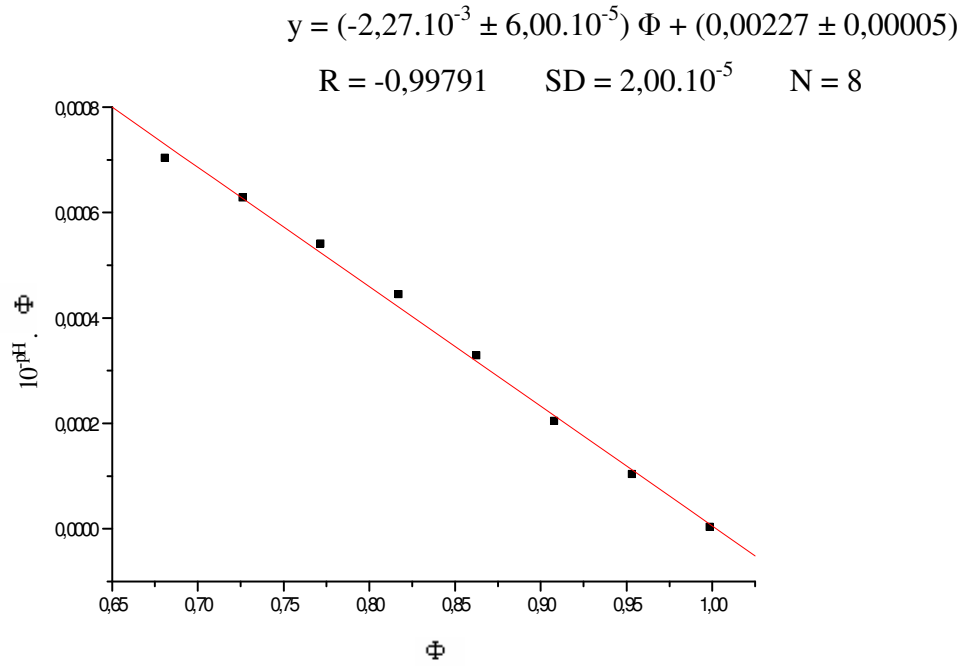
Şekil 4.151. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.152. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

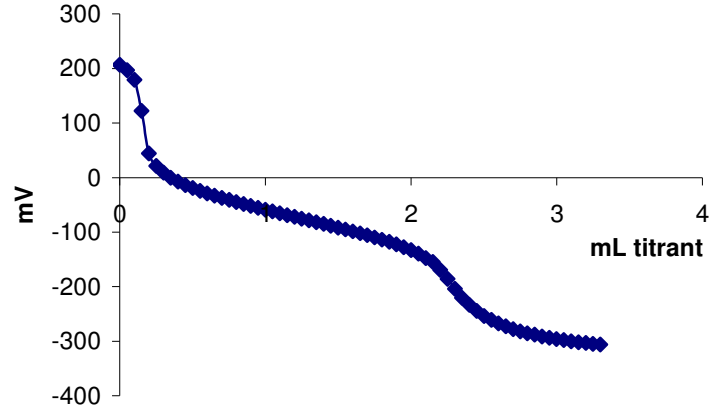


Şekil 4.153. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

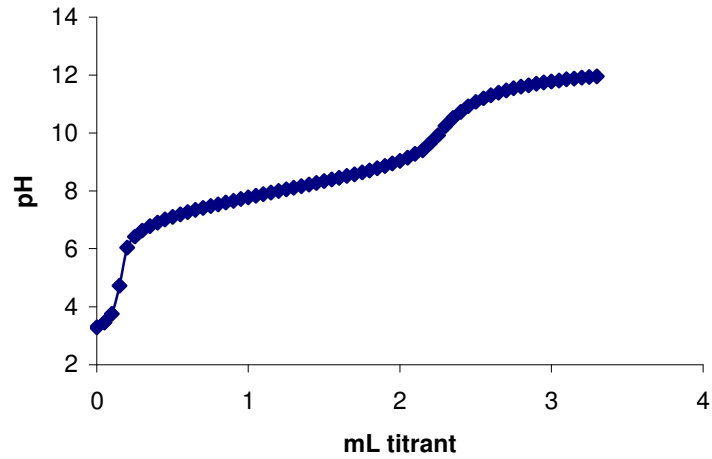


Şekil 4.154. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} ilişkisi

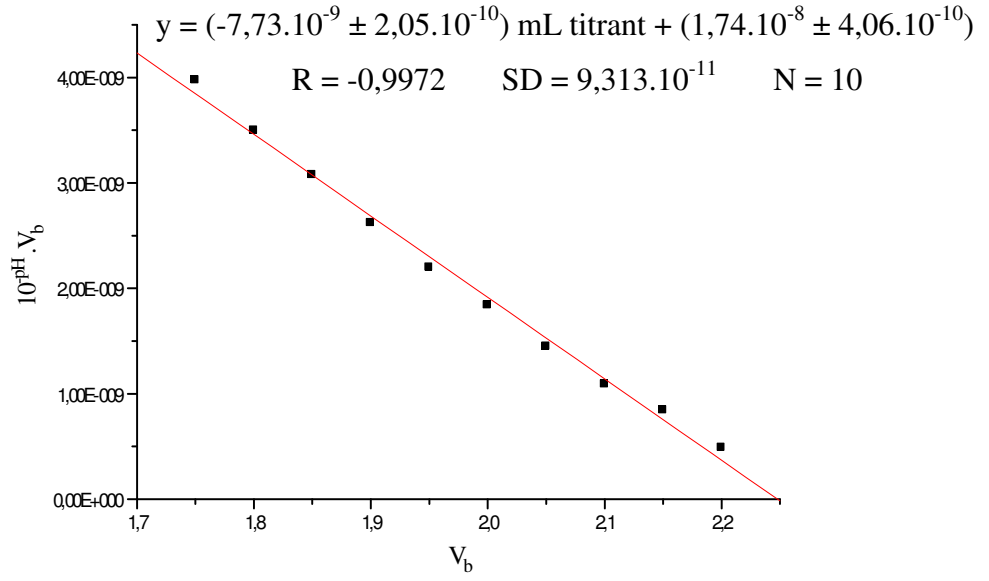
Bu bileşiğin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.155, 4.156, 4.157, 4.158, 4.159 ve 4.160'da verilmiştir.



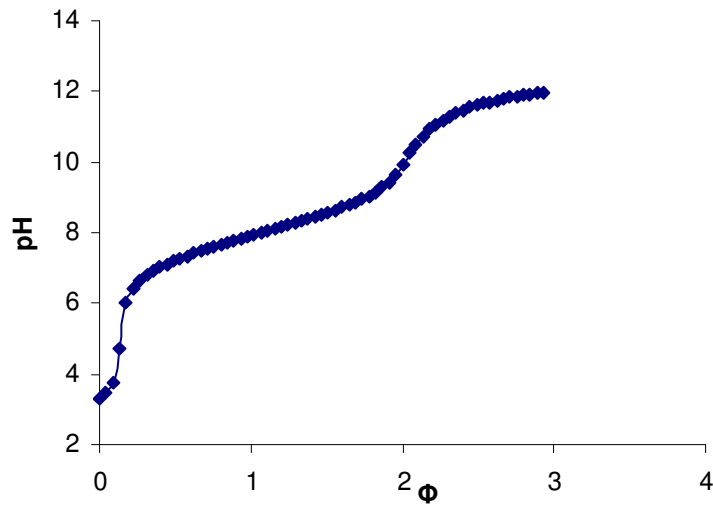
Şekil 4.155. 1 kez protonlanmış norfloksasin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



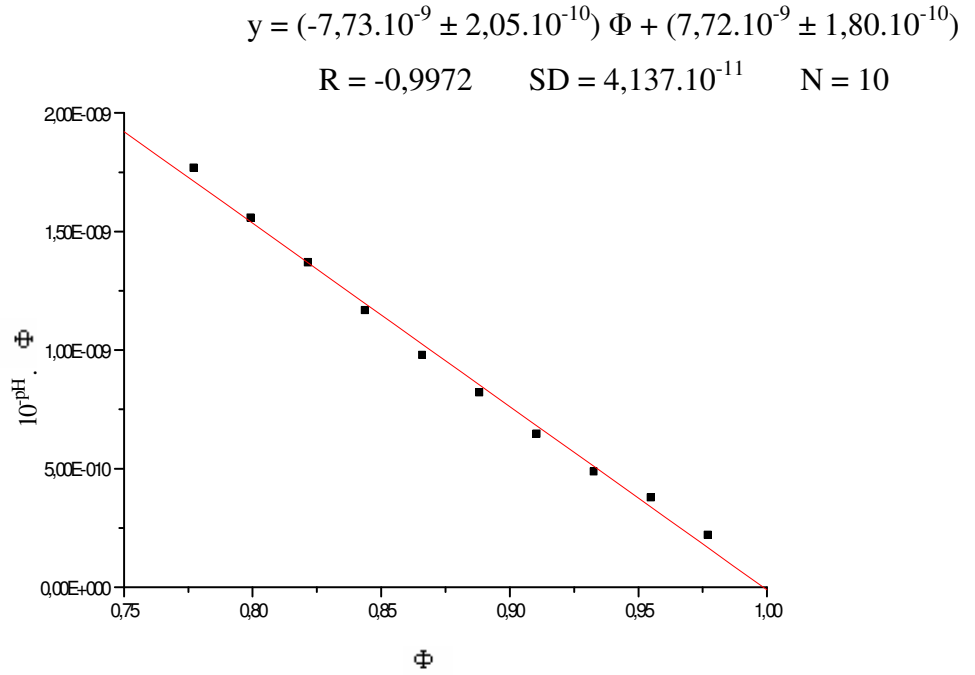
Şekil 4.156. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



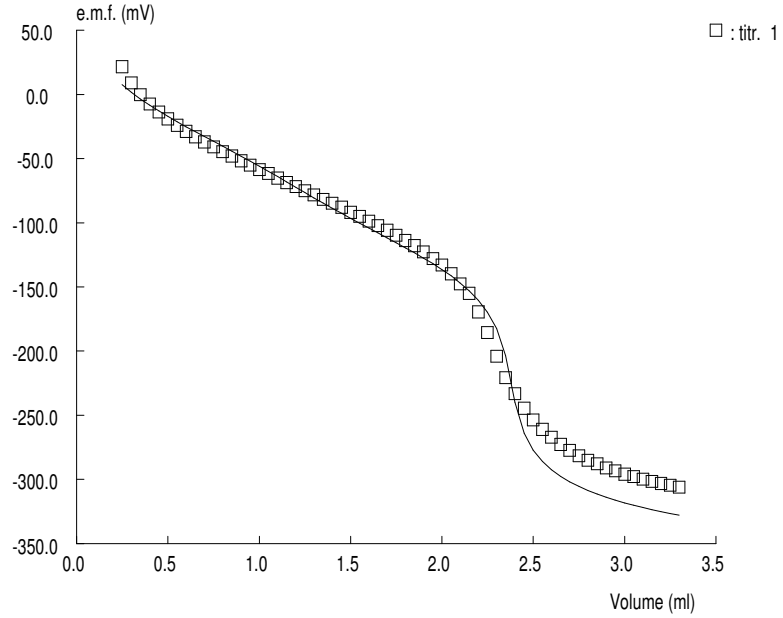
Şekil 4.157. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 aetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.158. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 aetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

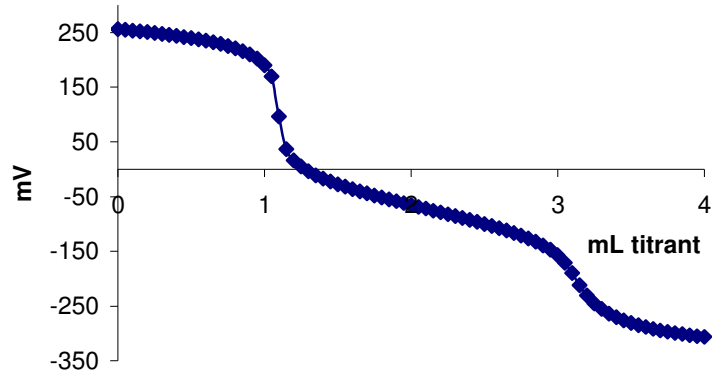


Şekil 4.159. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

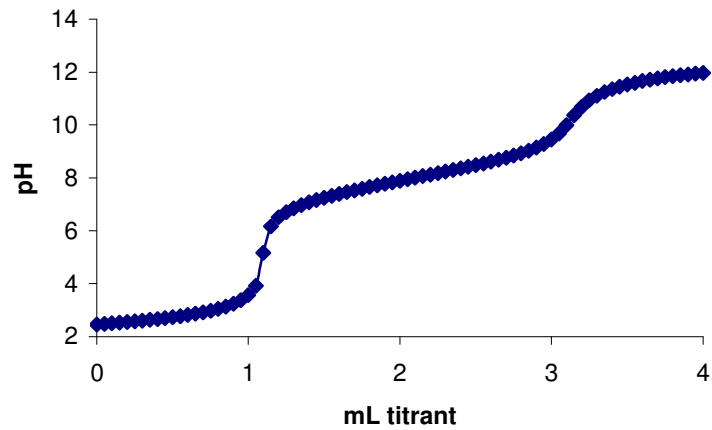


Şekil 4.160. 1 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

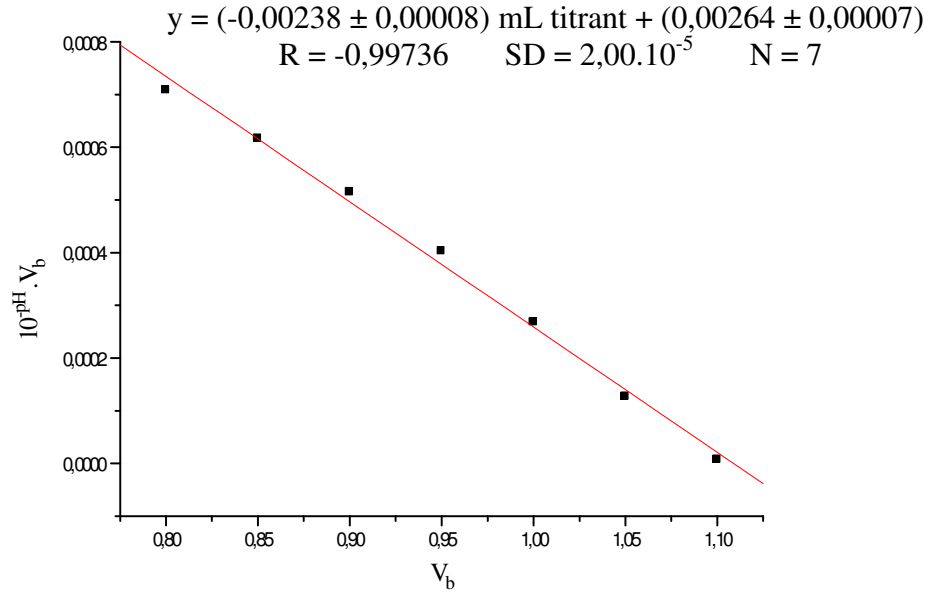
Bileşğin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.161, 4.162, 4.163, 4.164 ve 4.165’de verilmiştir.



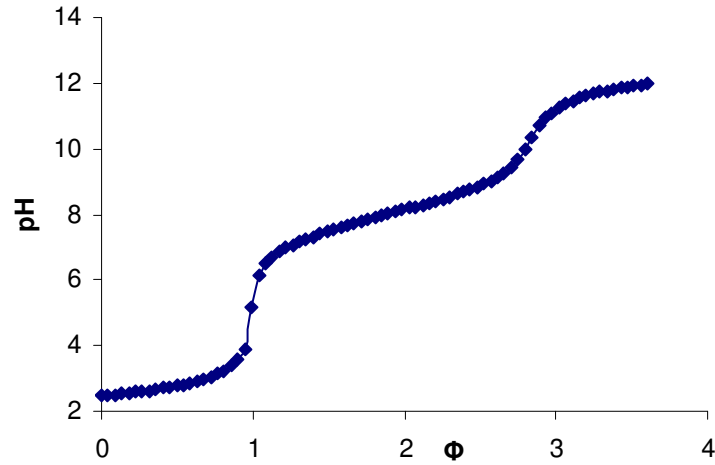
Şekil 4.161. 2 kez protonlanmış norfloksasin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



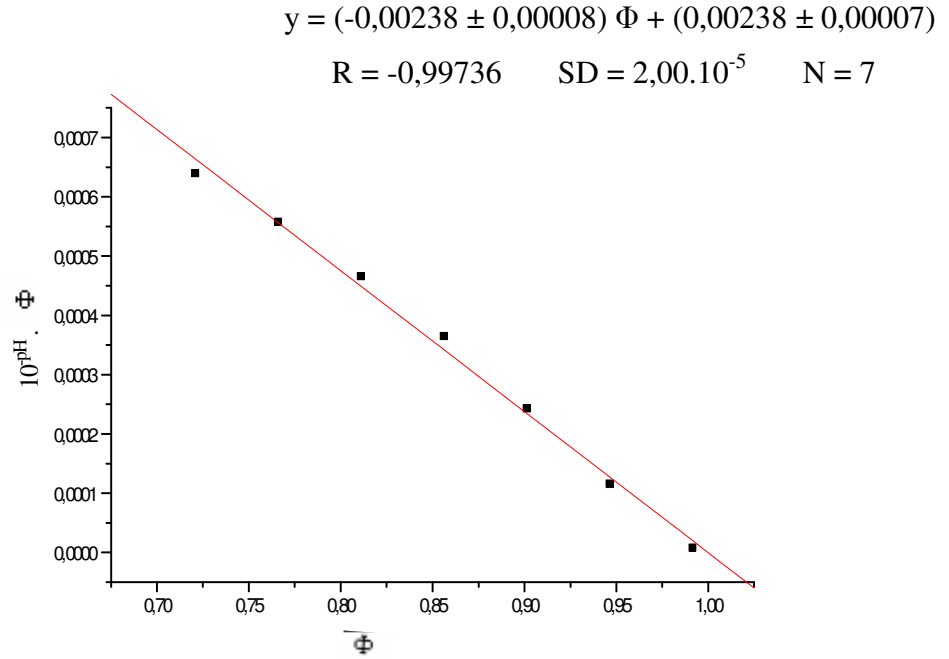
Şekil 4.162. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.163. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



Şekil 4.164. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

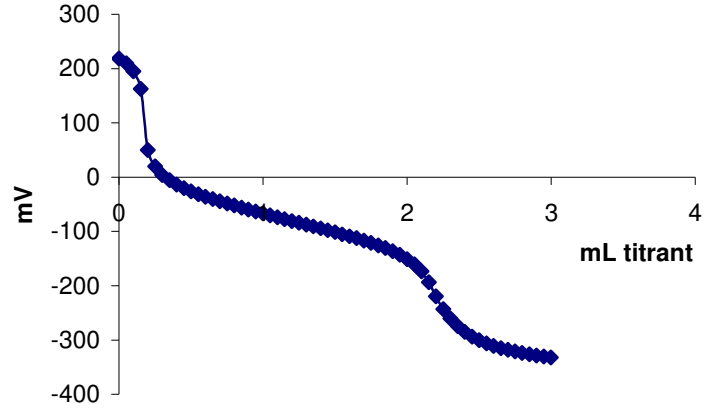


Şekil 4.165. 2 kez protonlanmış norfloksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

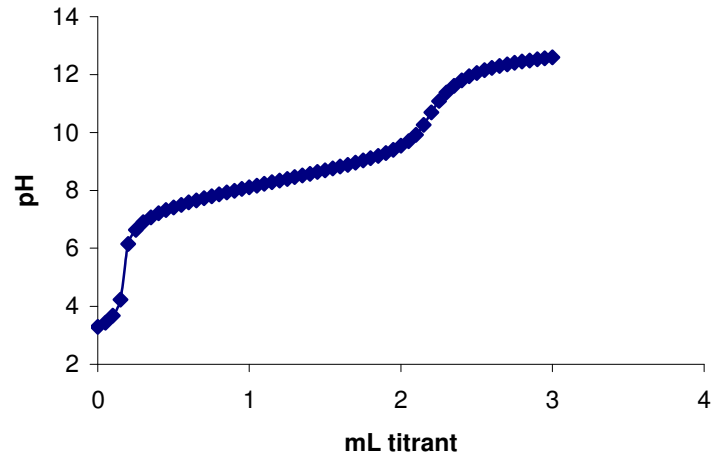
4.2.3. Enoksasinin Asetonitril-Su İkili Karışımında Elde Edilen Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

Enoksasin için asetonitril-su ortamındaki üç farklı koşulda çalışılmıştır. Çözeltilisinin titrasyonu her koşulda 3 kez tekrarlanmıştır. Bu bileşiğin $3 \cdot 10^{-3}$ M lık çözeltisinden 10 mL, çift cidarlı hücrede 0,1 M KCl iyonik şiddet içeren ortamda ayarlı KOH ile titre edilmiştir.

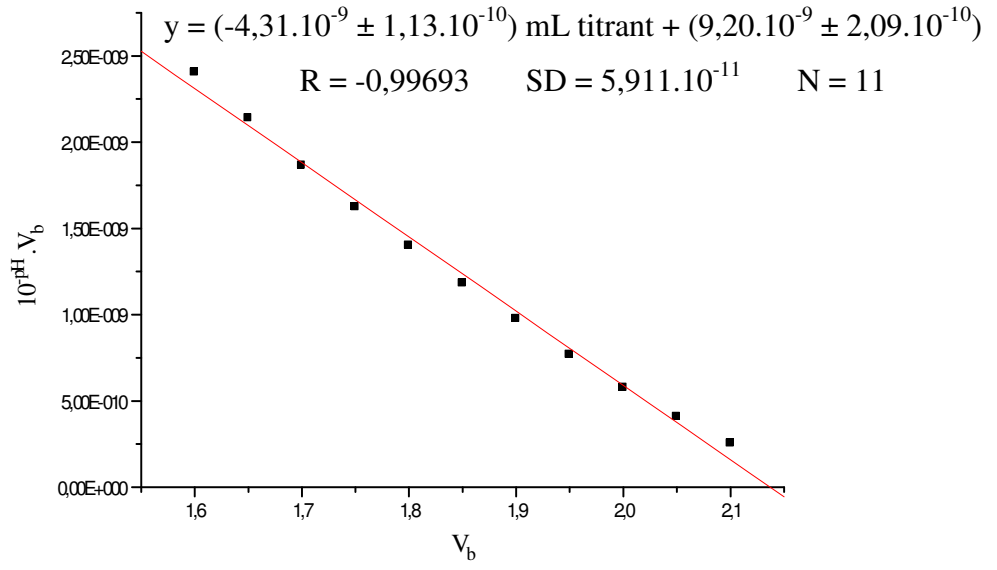
Bu bileşiğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.166, 4.167, 4.168, 4.169, 4.170 ve 4.171'de verilmiştir.



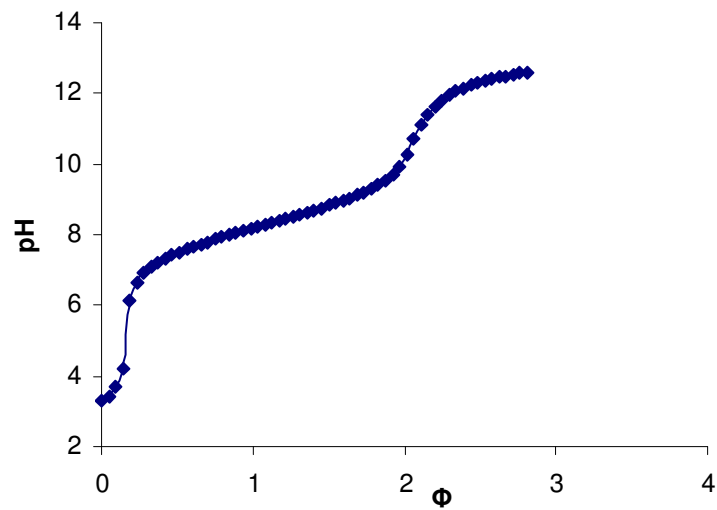
Şekil 4.166. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



Şekil 4.167. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



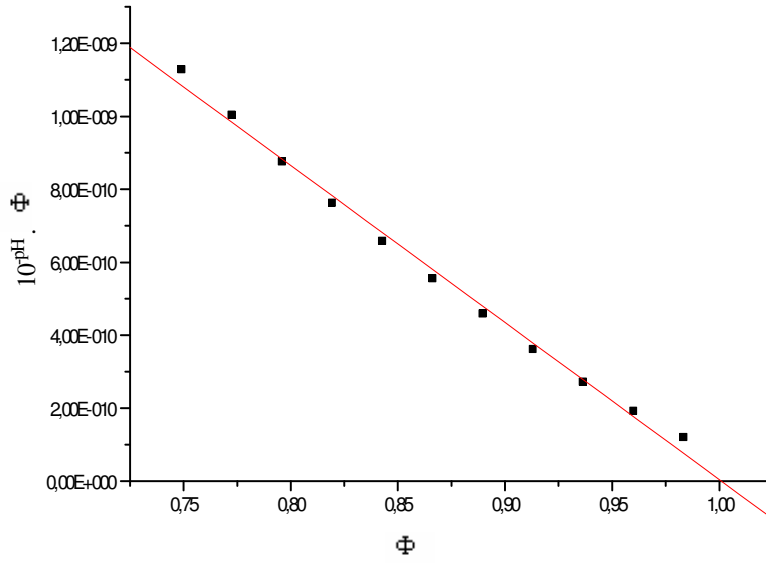
Şekil 4.168. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



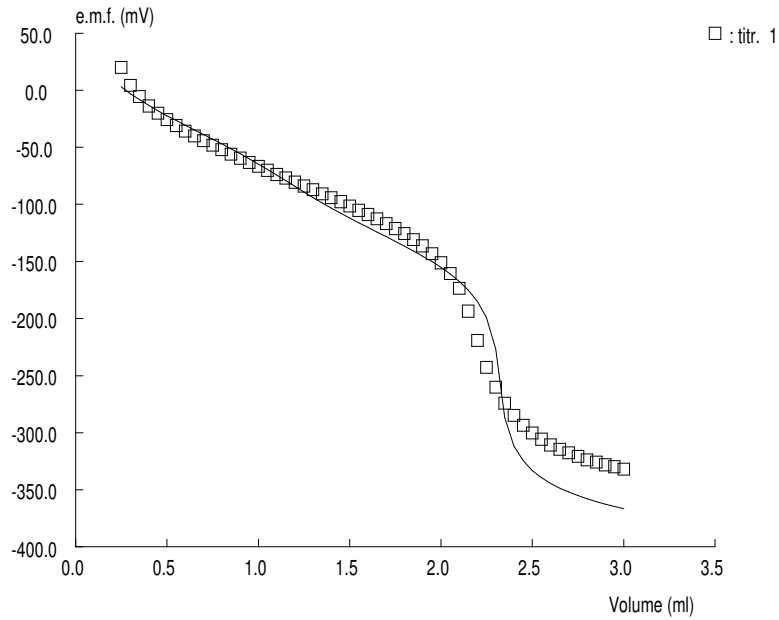
Şekil 4.169. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

$$y = (-4,31 \cdot 10^{-9} \pm 1,13 \cdot 10^{-10}) \Phi + (4,31 \cdot 10^{-9} \pm 9,80 \cdot 10^{-11})$$

$$R = -0,99693 \quad SD = 2,768 \cdot 10^{-11} \quad N = 11$$

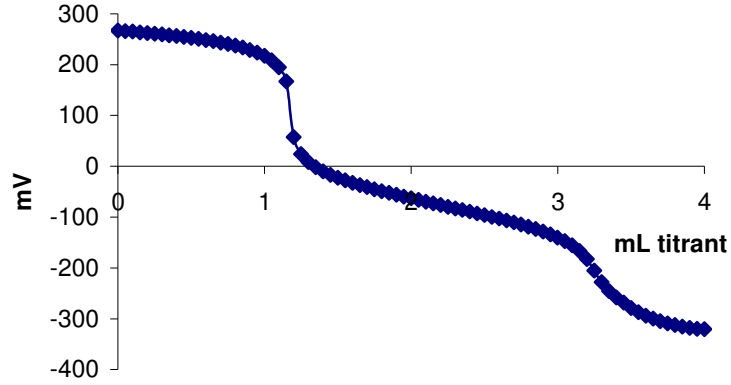


Şekil 4.170. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{pH} . Φ ilişkisi

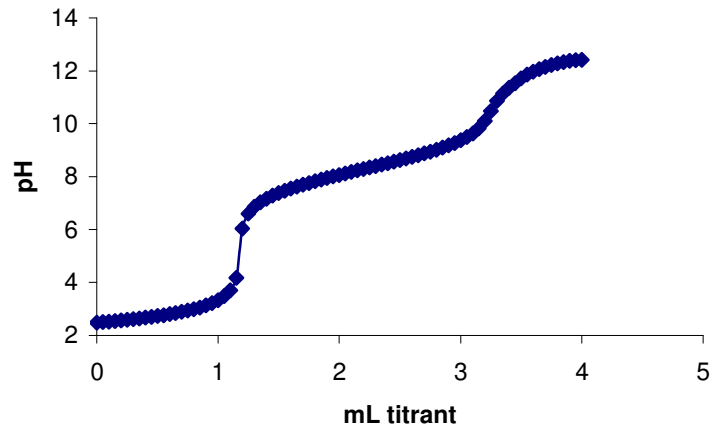


Şekil 4.171. 1 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

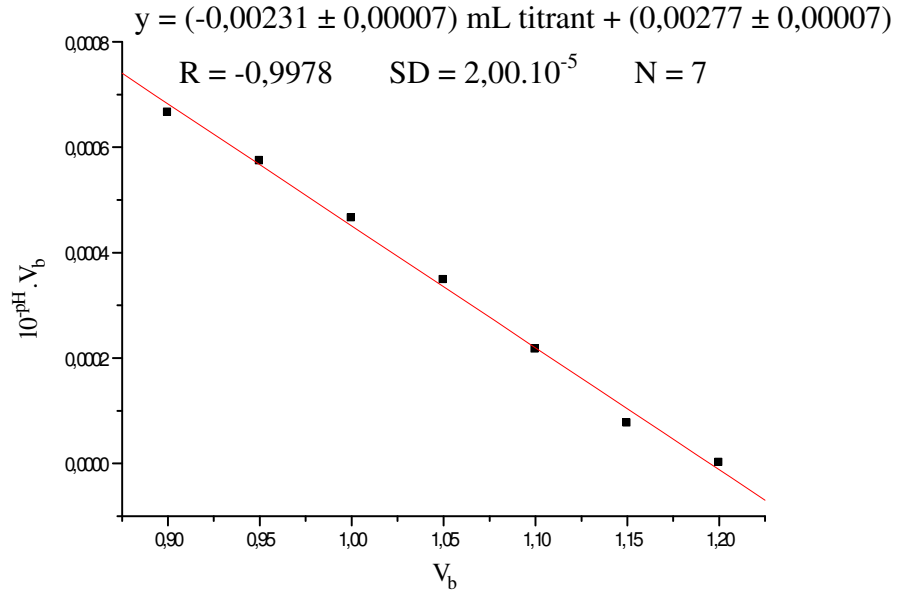
Bileşğin %60(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.172, 4.173, 4.174, 4.175 ve 4.176'da verilmiştir.



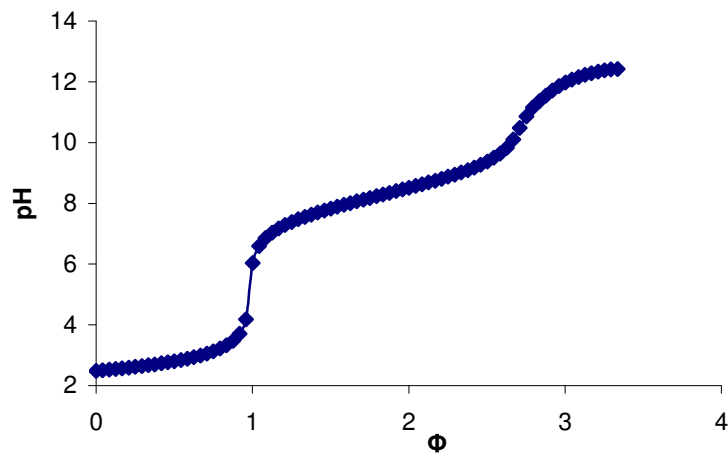
Şekil 4.172. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



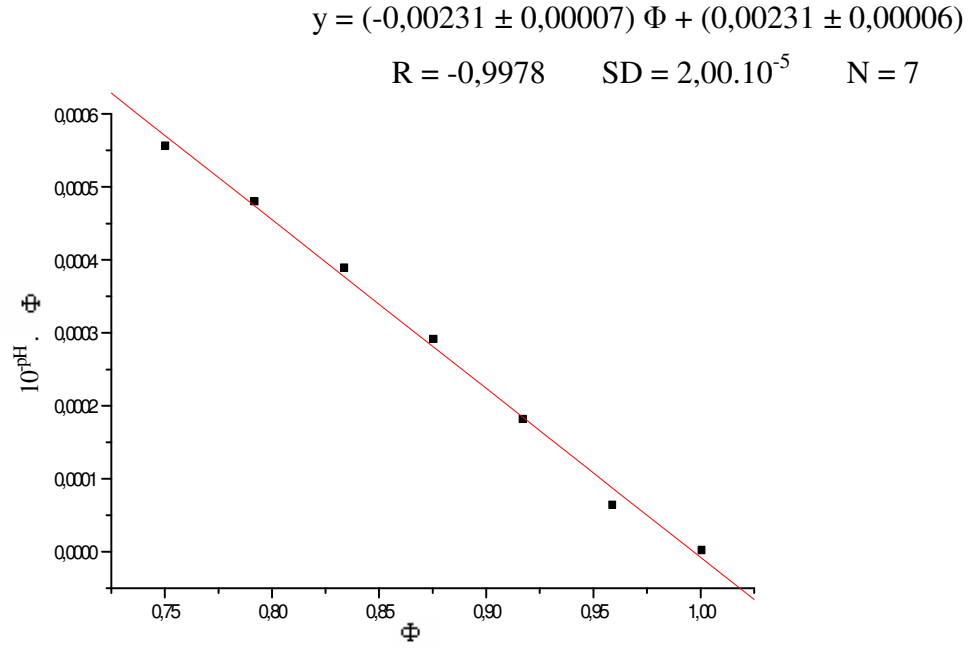
Şekil 4.173. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil4.174. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği

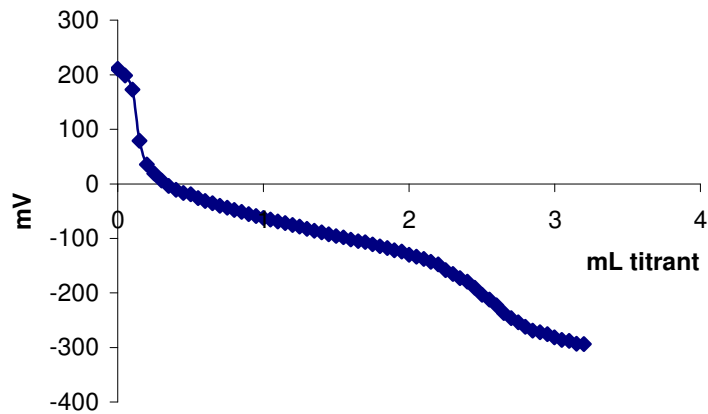


Şekil 4.175. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

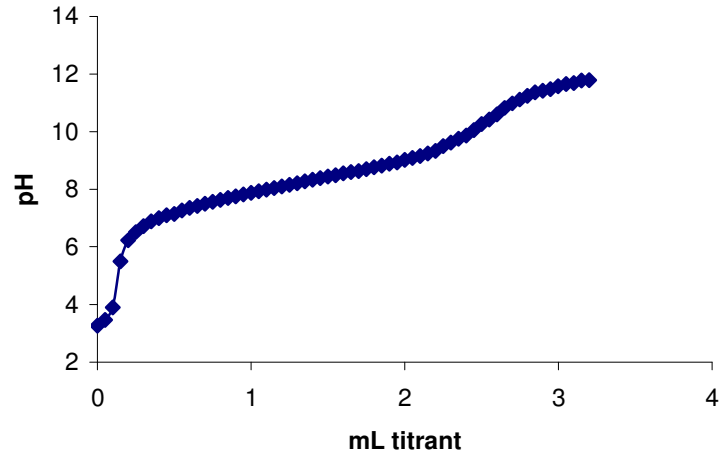


Şekil 4.176. 2 kez protonlanmış enoksasinin %60 metanol-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - $10^{\text{pH}} \cdot \Phi$ ilişkisi

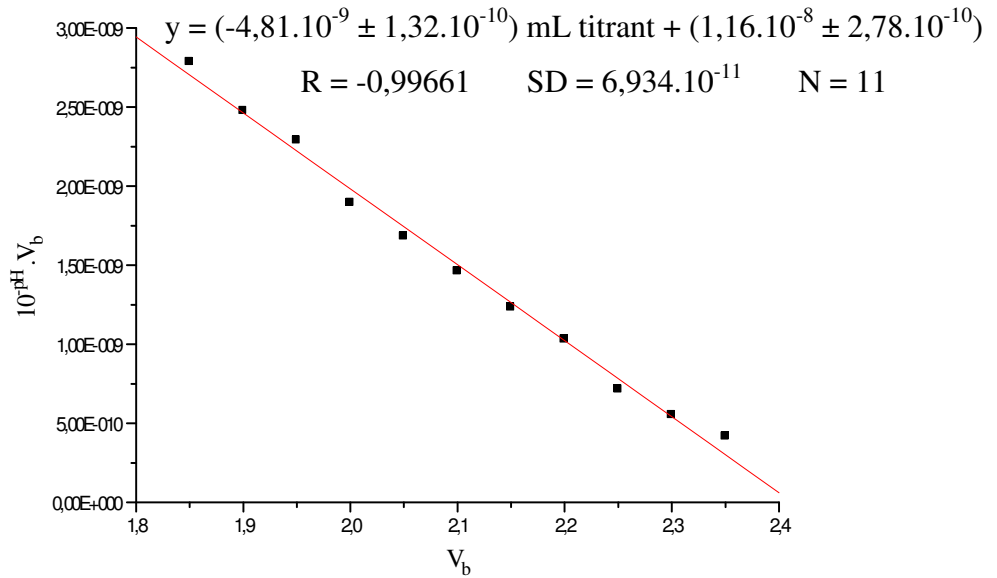
Bu bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.177, 4.178, 4.179, 4.180, 4.181 ve 4.182'de verilmiştir.



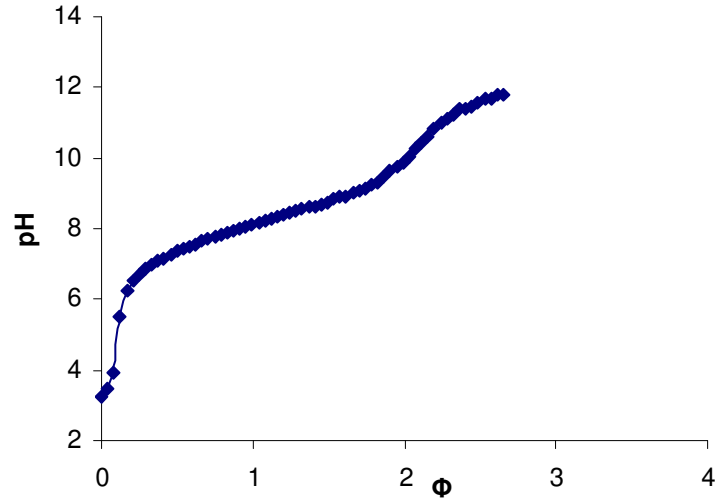
Şekil 4.177. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



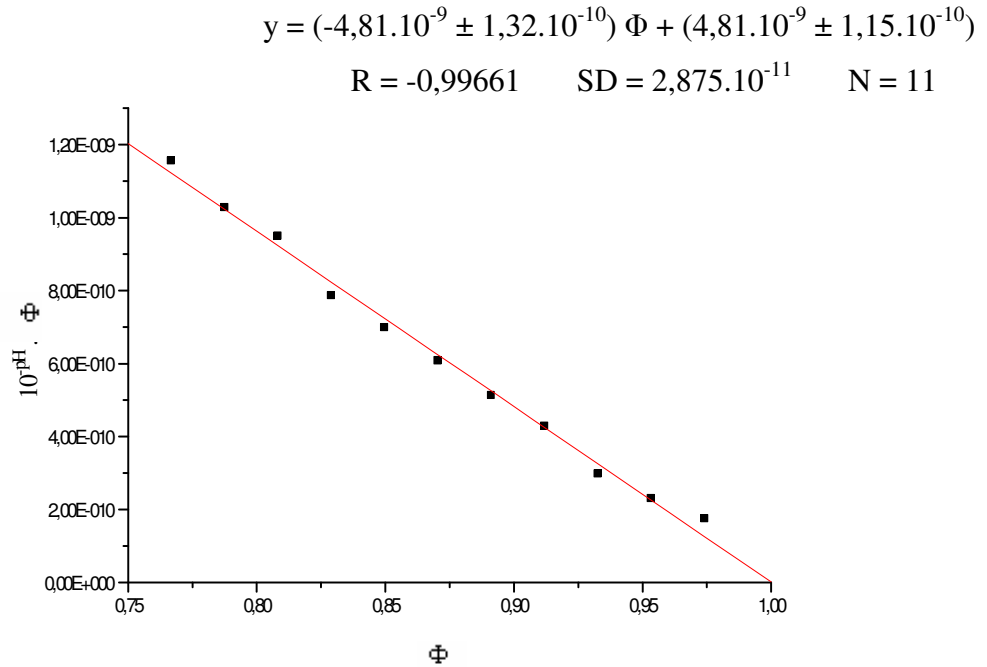
Şekil 4.178. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



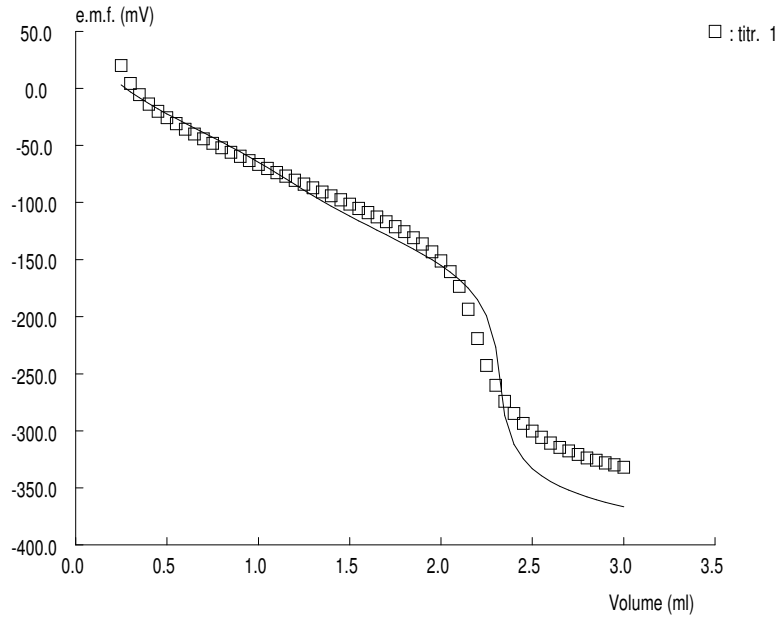
Şekil 4.179. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.180. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

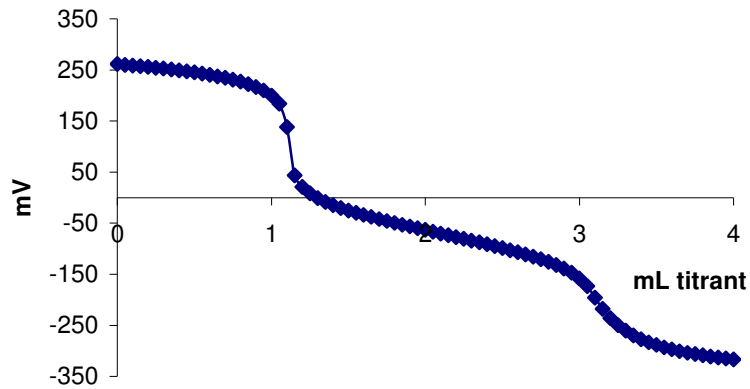


Şekil 4.181. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{-pH} . Φ ilişkisi

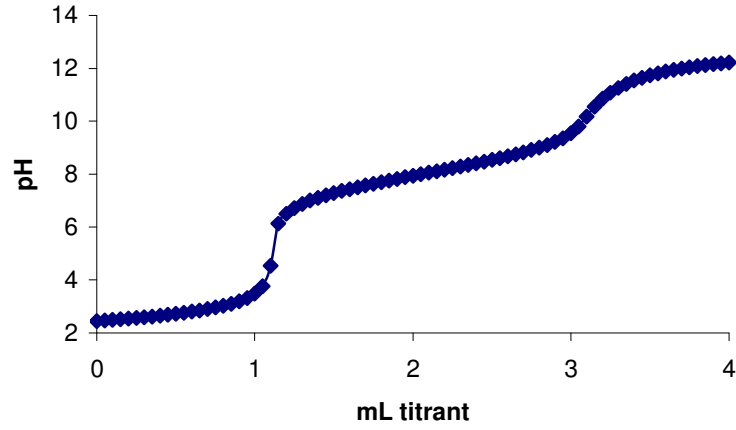


Şekil 4.182. 1 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

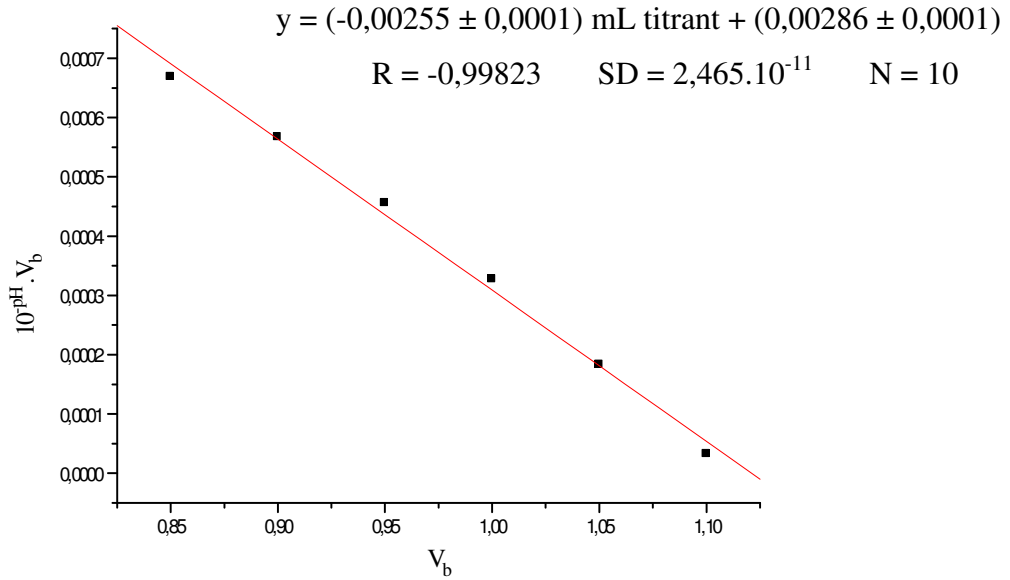
Bileşiğin %50(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.183, 4.184, 4.185, 4.186 ve 4.187’de verilmiştir.



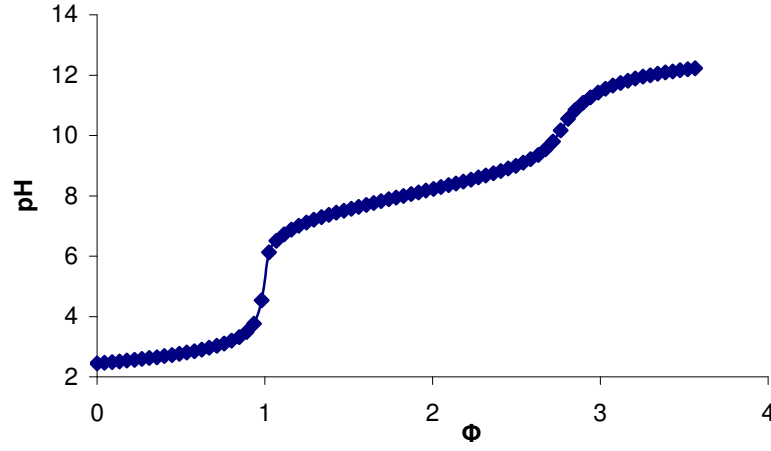
Şekil 4.183. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



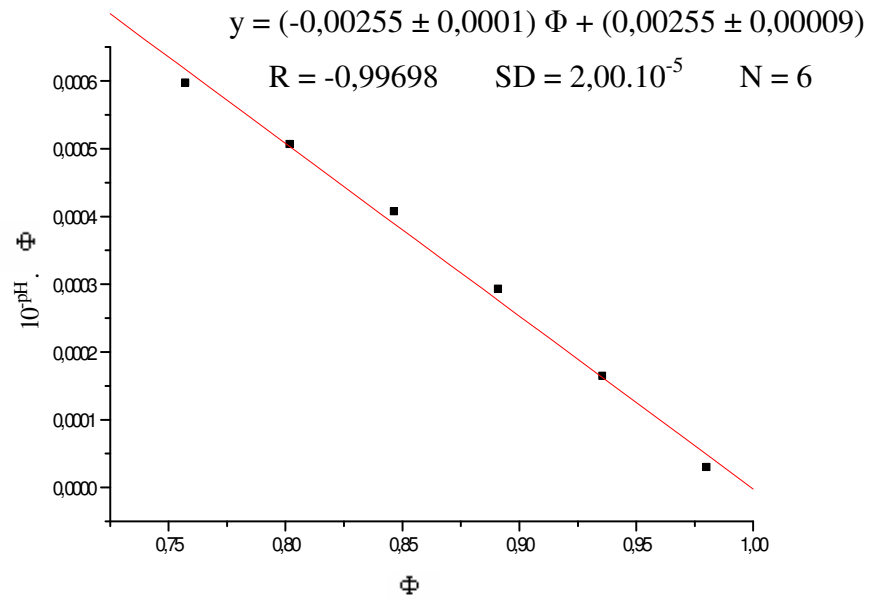
Şekil 4.184. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.185. 2 kez protonlanmış enoksasinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği

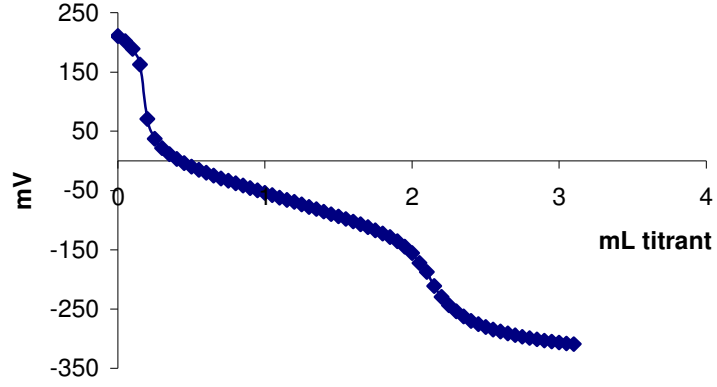


Şekil 4.186. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

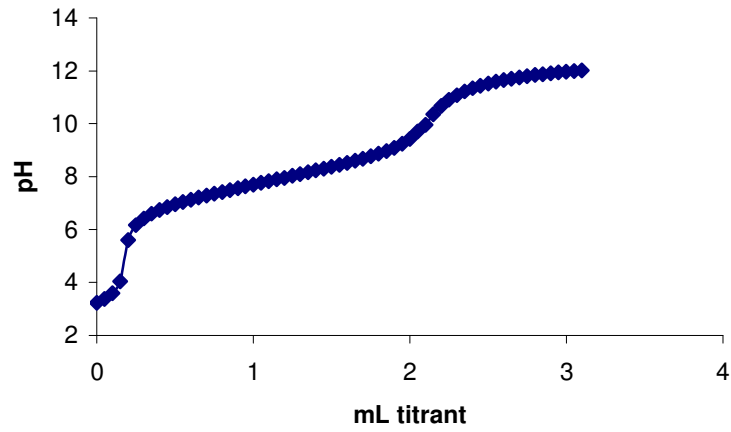


Şekil 4.187. 2 kez protonlanmış enoksalinin %50 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için Φ - 10^{-pH} . Φ ilişkisi

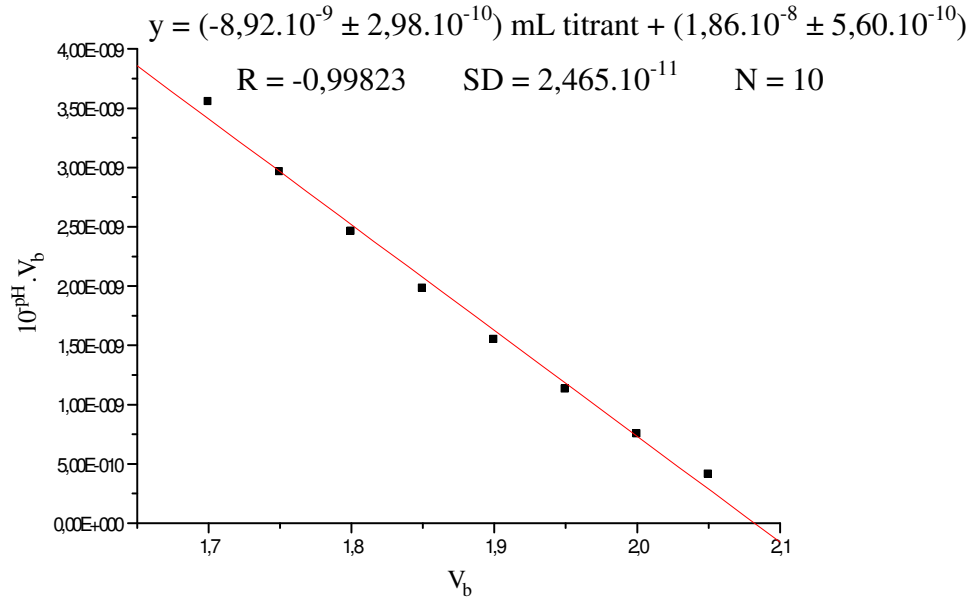
Bileşğin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki bir kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH, Gran ve PKPOT grafikleri şekil 4.188, 4.189, 4.190, 4.191, 4.192 ve 4.193'de verilmiştir.



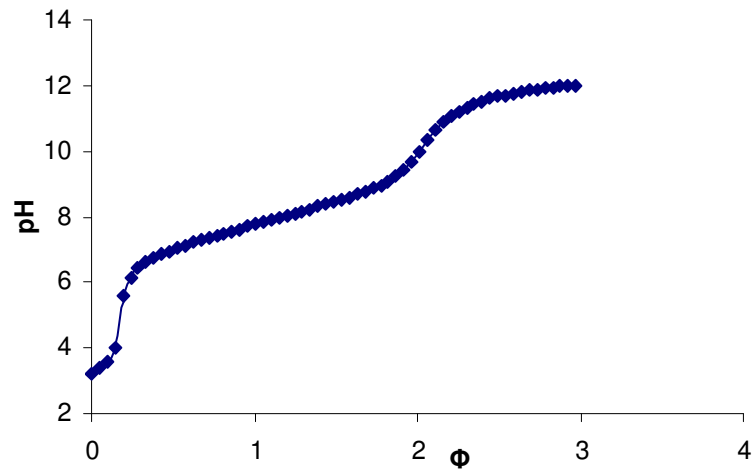
Şekil 4.188. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



Şekil 4.189. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



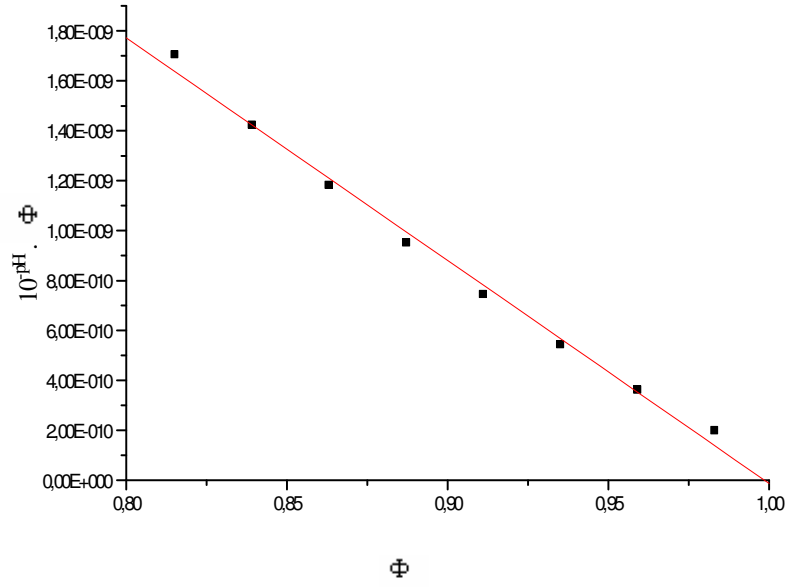
Şekil 4.190. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölgenin lineer grafiği



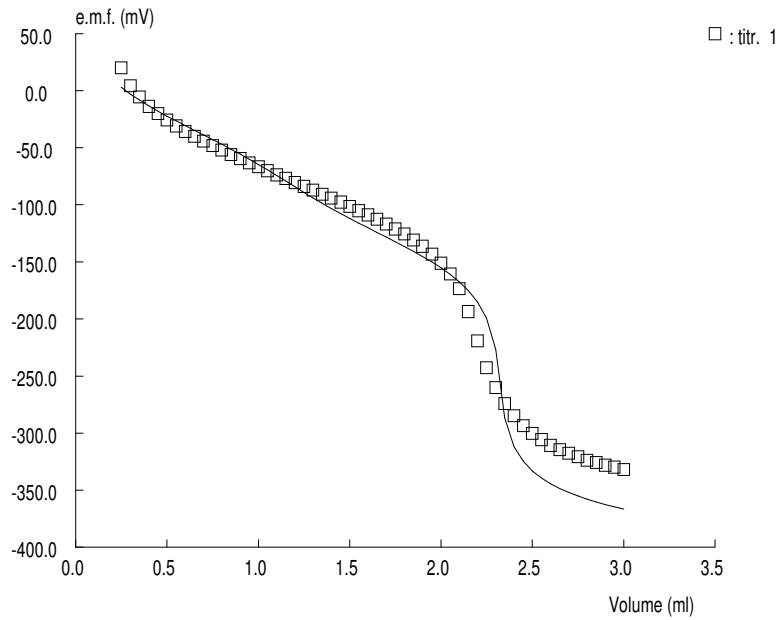
Şekil 4.191. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda Φ -pH grafiği

$$y = (-8,92 \cdot 10^{-9} \pm 2,98 \cdot 10^{-10}) \Phi + (8,91 \cdot 10^{-9} \pm 2,69 \cdot 10^{-10})$$

$$R = -0,99667 \quad SD = 4,634 \cdot 10^{-11} \quad N = 8$$

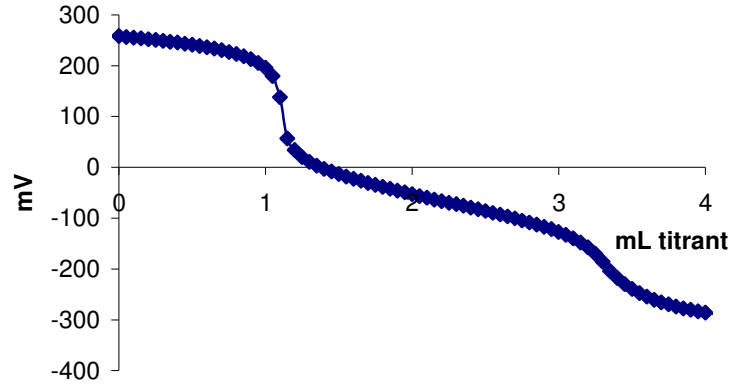


Şekil 4.192. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için $\Phi \cdot 10^{\text{pH}}$ ilişkisi

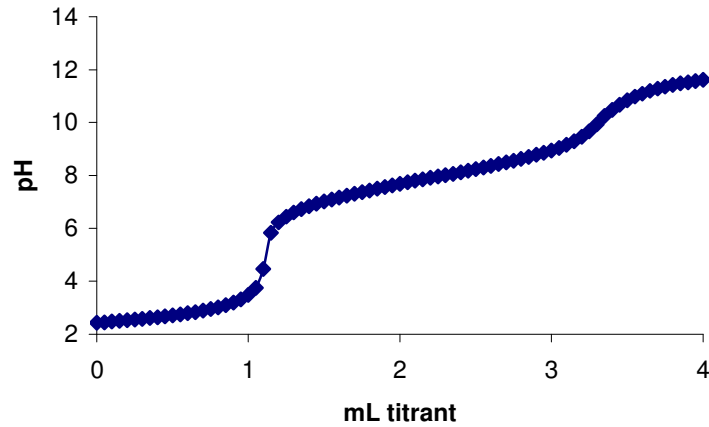


Şekil 4.193. 1 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda PKPOT programı yardımı ile elde edilen titrasyon grafiği

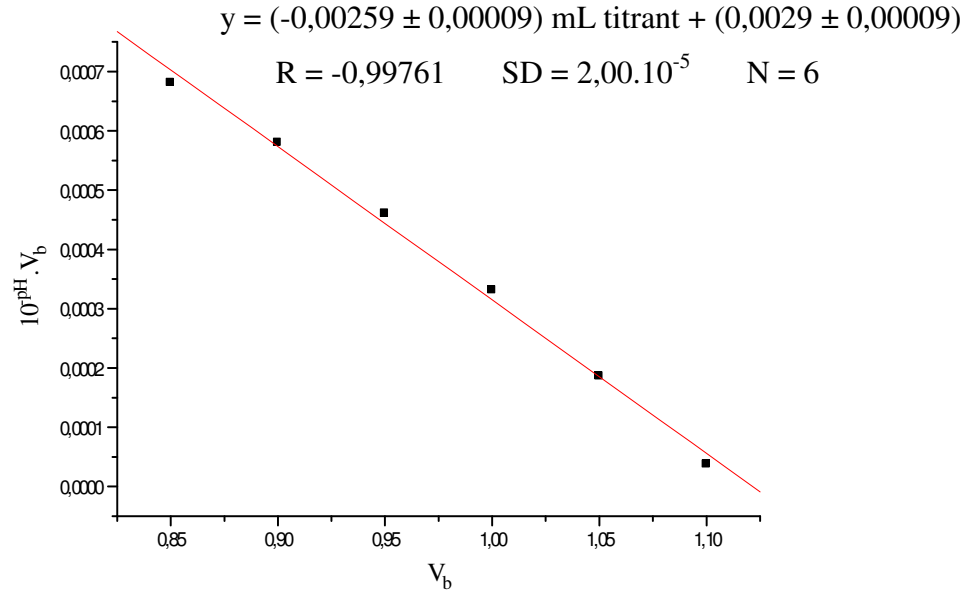
Bu bileşimin %40(v/v) asetonitril-su ikili karışımındaki iki kez protonlanmış formunun titrasyonlarına ait mL titrant-mV, mL titrant-pH, ϕ -pH ve Gran grafikleri şekil 4.194, 4.195, 4.196, 4.197 ve 4.198’de verilmiştir.



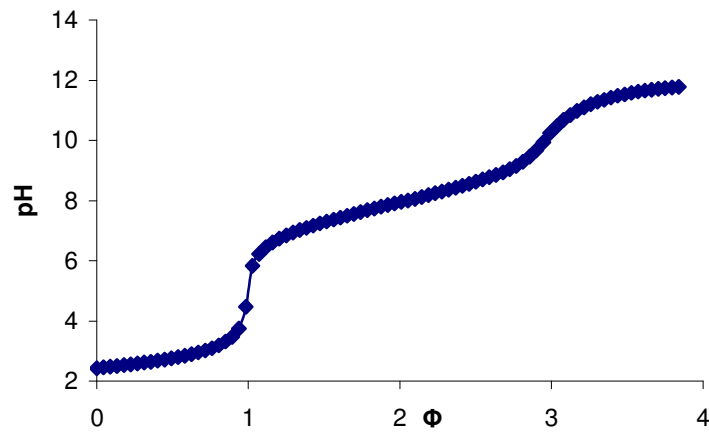
Şekil 4.194. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda mL titrant-mV grafiği



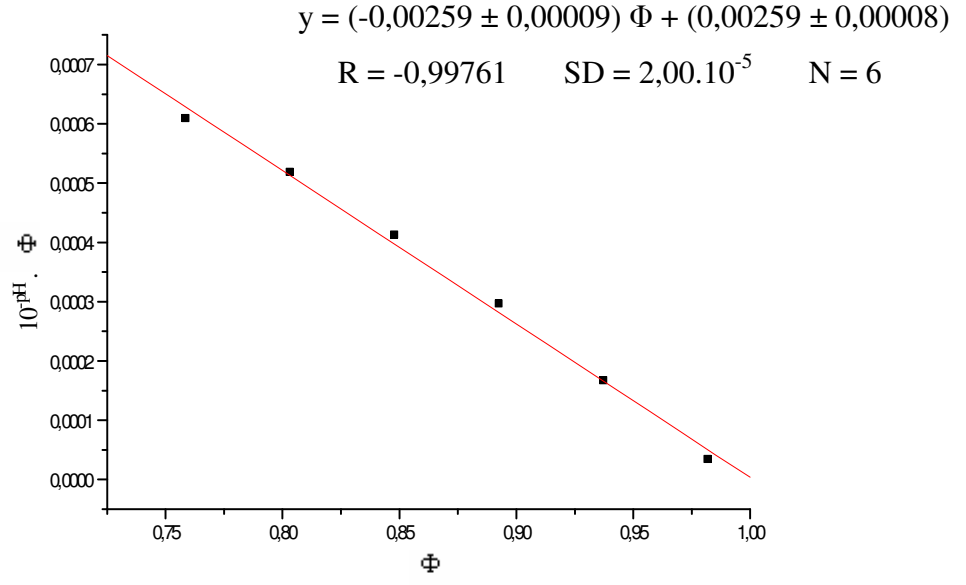
Şekil 4.195. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundan elde edilen mL titrant-pH grafiği



Şekil 4.196. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundaasidik bölgenin linear grafiği



Şekil 4.197. 2 kez protonlanmış enoksasinin %40asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonundaΦ-pH grafiği



Şekil 4.198. 2 kez protonlanmış enoksasinin % 40 asetonitril-su ortamında KOH ile titrasyonunda asidik bölge için için $\Phi-10^{-pH} \cdot \Phi$ ilişkisi

5. SONUÇ

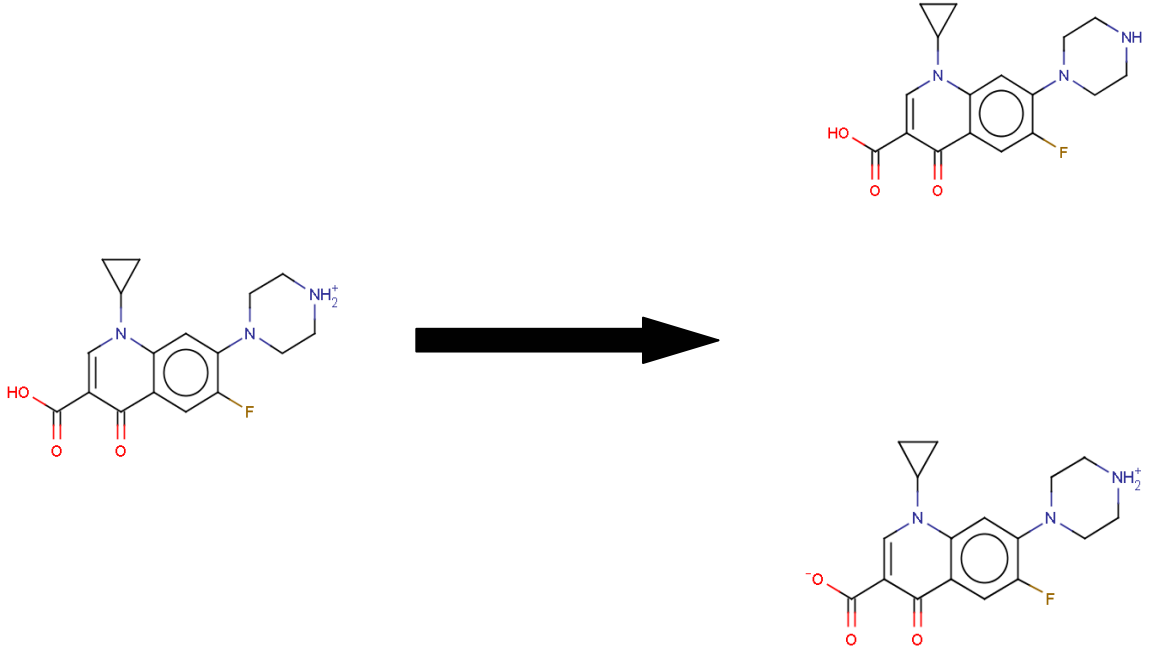
Antibiyotiklerin önemli bir sınıfını oluşturan geniş spektrumlu, etkili ve bakterisid özellikte olan florokinolonlar, iyonlaşma sabitleri konusunda yeterli veri bulunmayan; su ve gerekse su-organik çözücü karışımlarında iyonlaşma sabitleri üzerinde önemle durulan bileşiklerdir. Bu çalışmada, siprofloksasin, enoksasin ve norfloksasinin pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri, su-metanol ve su-asetonitril ikili karışımlarında (% 40, % 50, %60 v/v) potansiyometrik yöntem ile tayin edilmiştir. Çalışılan florokinolonlardan siprofloksasin % 40 (v/v) metanol-su ortamında çöktüğü için üçüncü bir ortam olarak % 70 metanol-su ortamında titre edilmiştir. Bulunan deneysel veriler, mV-mL titrant; pH-mL titrant ve Gran grafiklerinde değerlendirilmiştir. Ayrıca potansiyometrik yöntemle pK_a tayini için geliştirilmiş PKPOT programıyla iyonlaşma sabitleri hesaplanmıştır. Asetonitril-su ve metanol-su karışımlarında metanol ve asetonitril derişiminin siprofloksasin, enoksasin ve norfloksasinin pK_a değerlerine etkisi incelenmiştir.

5.1. Kinolonların pK_a Değerlerinin Yapıları ile İlişkisi

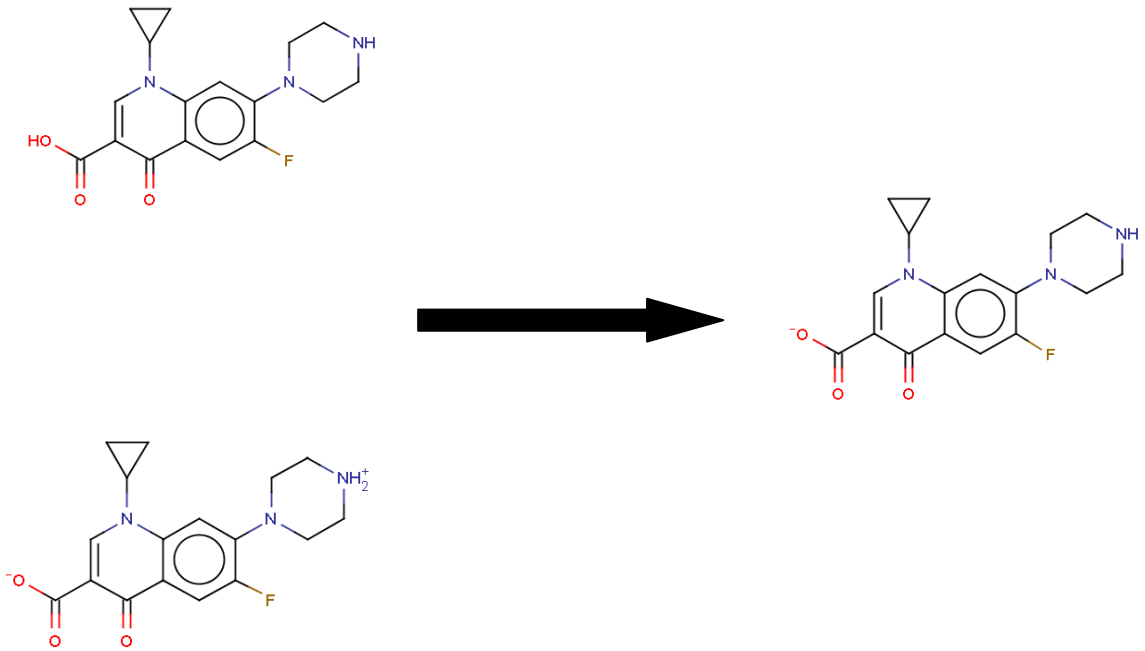
5.1.1. Siprofloksasinin pK_a Değerlerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada pK_a sabitleri incelenen florokinolon bileşiklerinden ilki siprofloksasindir. Bu bileşiğin $3,0 \cdot 10^{-3}$ M lık çözeltisi, %50, %60, %70(v/v) metanol-su ve %40, %50, %60(v/v) asetonitril-su karışımlarında hazırlanmış ve çift cidarlı hücrede azot atmosferinde 25°C de titre edilmiştir. İyonik şiddet KCl ile 0,1 M olacak şekilde ayarlanmıştır (Abulkibash vd., 2003). Yapı bir kez protonlanmış haldedir. Siprofloksasin 1 kez ve 2 kez stokiyometrik şekilde ayarlı HCl kullanılarak protonlanmış ve bu yapının KOH ile titrasyonu tek dönüm noktalı ve stokiyometrik iki dönüm noktalı titrasyon grafiklerini vermiştir.

1 kez protonlanmış siprofloksasin yapısının karboksil grubunun protonasyon sabitinin (pK_{a1}) aşağıdaki asit – baz dengesine uygun olarak davranıldığında 7,05 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.1) (SPARC). Siprofloksasinin ikinci protonasyon sabitinin (pK_{a2}) değeri için ise piperazin halkasındaki uç azot grubunun verilen tepkimeye uygun olarak davranıldığında 8,99 olduğu literatürde önerilmektedir (Şekil 5.2) (SPARC).



Şekil 5.1. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması



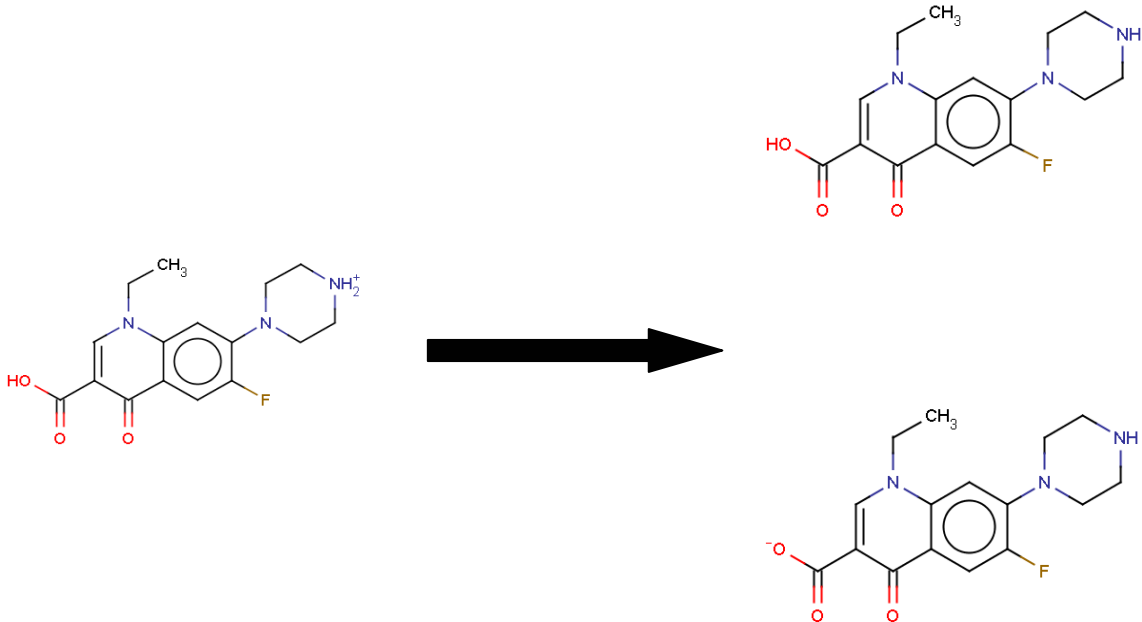
Şekil 5.2. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

Çizelgelerde (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6; 5.19, 5.20, 5.21, 5.22, 5.23, 5.24) görüldüğü gibi Siprofloksasin için bulduğumuz pK_a değerleri daha önce yapılan çalışmalarla da uyum içindedir (Barrón vd., 2001; Barbosa vd., 2001; Lin vd., 2004; Barbosa, 2001) .

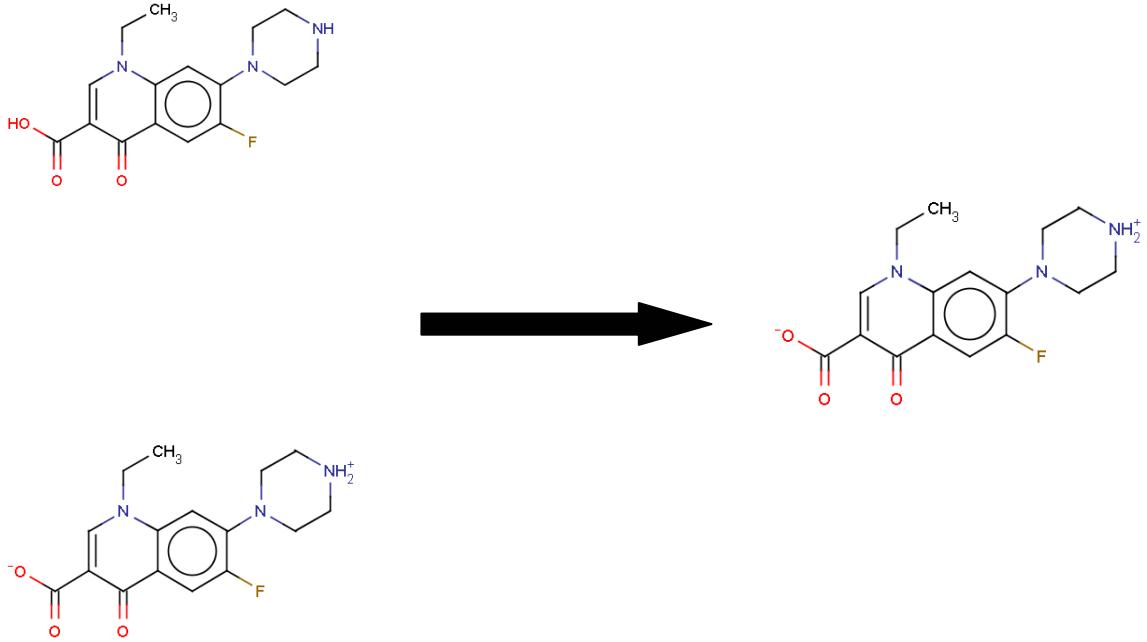
5.1.2. Norfloksasinin pK_a Değerlerinin Değerlendirilmesi

1 kez protonlanmış norfloksasin yapısındaki karboksil grubuna ait protonasyon sabitinin (pK_{a1}), aşağıdaki asit –baz dengesine uygun olarak davranıldığında 7,05 olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.3) (SPARC). Norfloksasinin piperazin halkasındaki uç azot grubuna ait protonasyon sabiti (pK_{a2}) için literatürde 8,99 değeri önerilmektedir (Şekil 5.4) (SPARC).

Çizelgelerde de (5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.11, 5.12; 5.25, 5.26, 5.27, 5.28, 5.29, 5.30) görüldüğü gibi norfloksasin için yapılan denemeler sonucu bulduğumuz pK_a değerleri, daha önce yapılan çalışmalarla uyum içindedir (Barrón vd., 2001; Barbosa vd., 2001; Park vd., 2002; Lin vd., 2004).



Şekil 5.3. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması

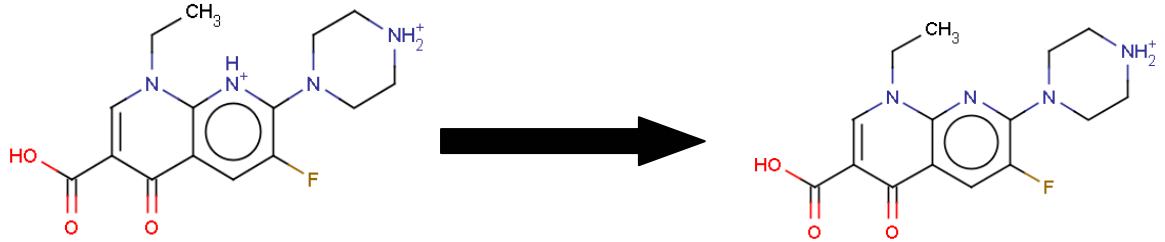


Şekil 5.4. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

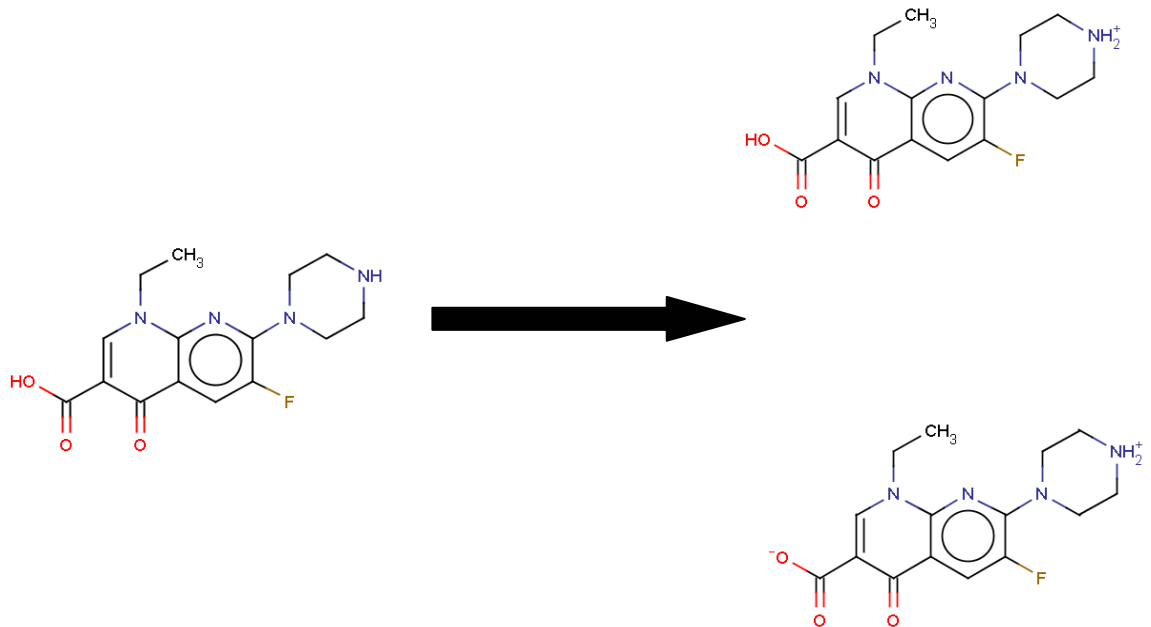
5.1.3. Enoksasinin pK_a değerlerinin Değerlendirilmesi

2 kez protonlanmış enoksasin yapısının 8. pozisyonundaki azot grubuna ait olan protonasyon sabitinin (pK_{a1}), aşağıdaki asit –baz dengesine uygun olarak davranıldığında 0,98 değerinde olduğu literatür verilerinden görülmektedir (Şekil 5.5) (SPARC). Enoksasinin yapısındaki karboksil grubuna ait protonasyon sabitinin (pK_{a2}) değeri için literatürde 6,61 önerilmektedir (Şekil 5.6) (SPARC). Enoksasinin yapısındaki piperazin halkasındaki uç azot grubuna ait olan protonasyon sabiti (pK_{a3}) için 8,03 değeri literatürde önerilen değerdir (Şekil 5.7) (SPARC).

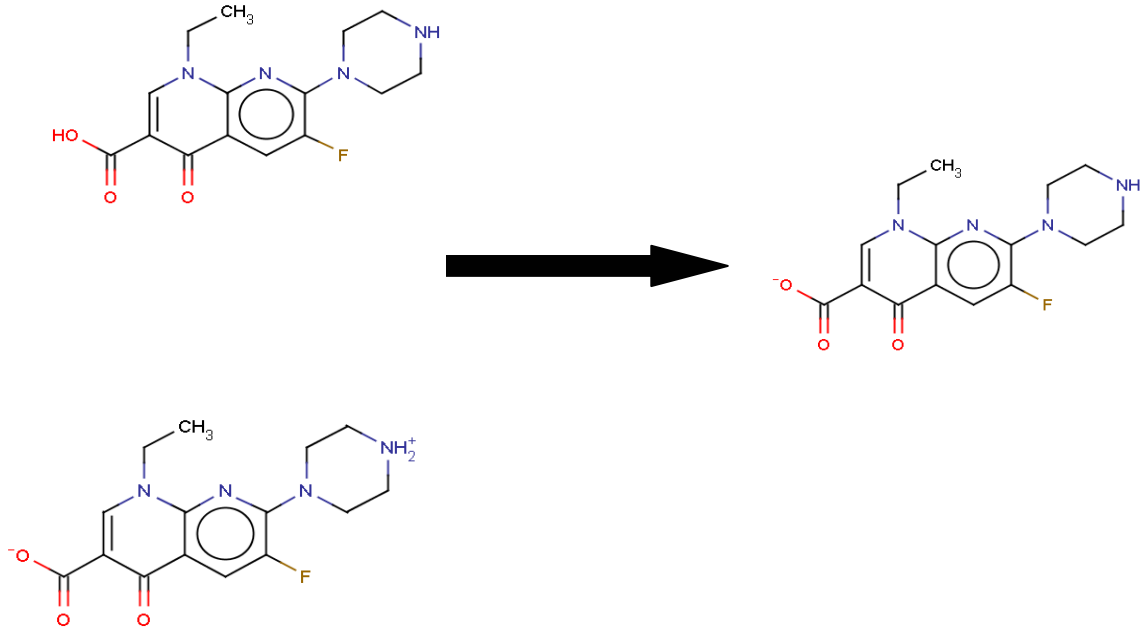
Çizelgelerde de (5.13, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18; 5.31, 5.32, 5.33, 5.34, 5.35, 5.36) görüldüğü gibi Enoksasin için yapılan denemeler sonucu bulduğumuz pK_a değerleri, daha önce yapılan çalışmalarla uyum içindedir (Barbosa vd., 2001; Lin vd., 2004; Park vd., 2002).



Şekil 5.5. 2 kez protonlanmış Enoksasinin pK_{a1} ile ilgili iyonlaşma aşaması

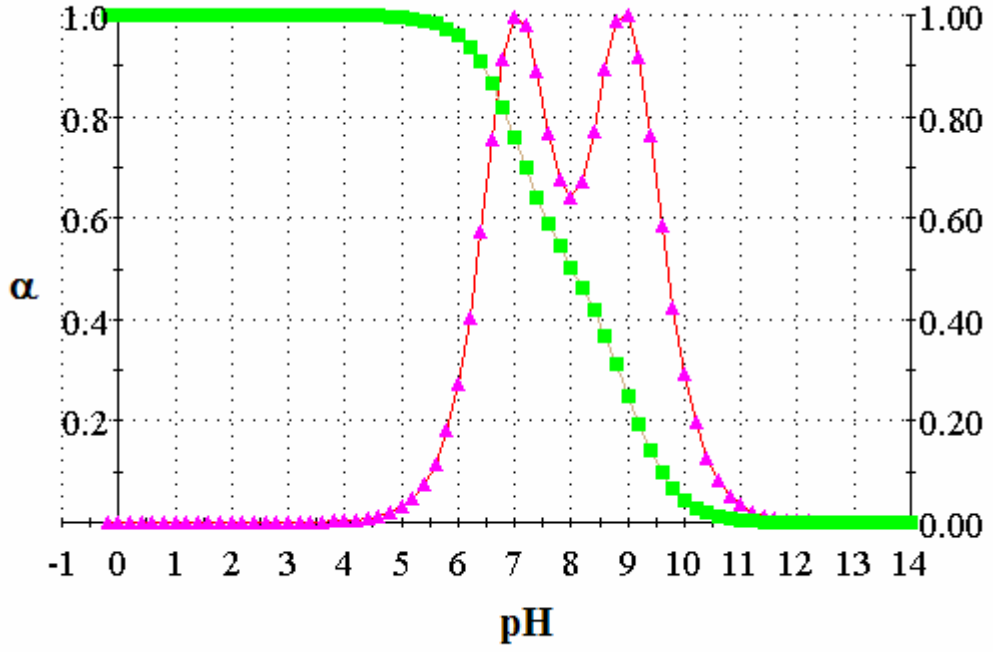


Şekil 5.6. 2 kez protonlanmış Enoksasinin pK_{a2} ile ilgili iyonlaşma aşaması

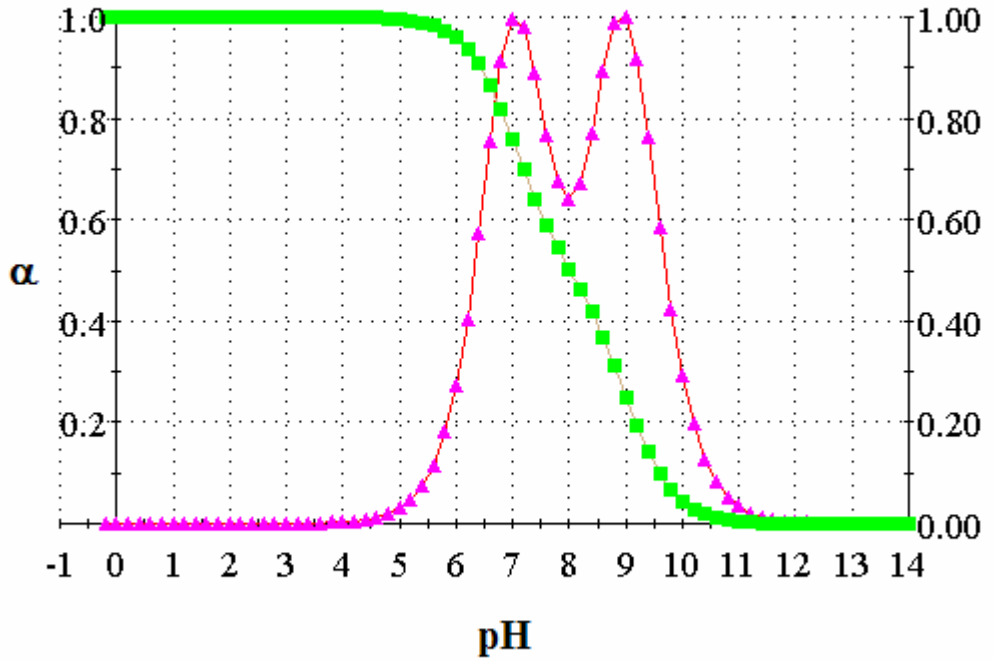


Şekil 5.7. 2 kez protonlanmış Enoksasinin pK_{a3} ile ilgili iyonlaşma aşaması

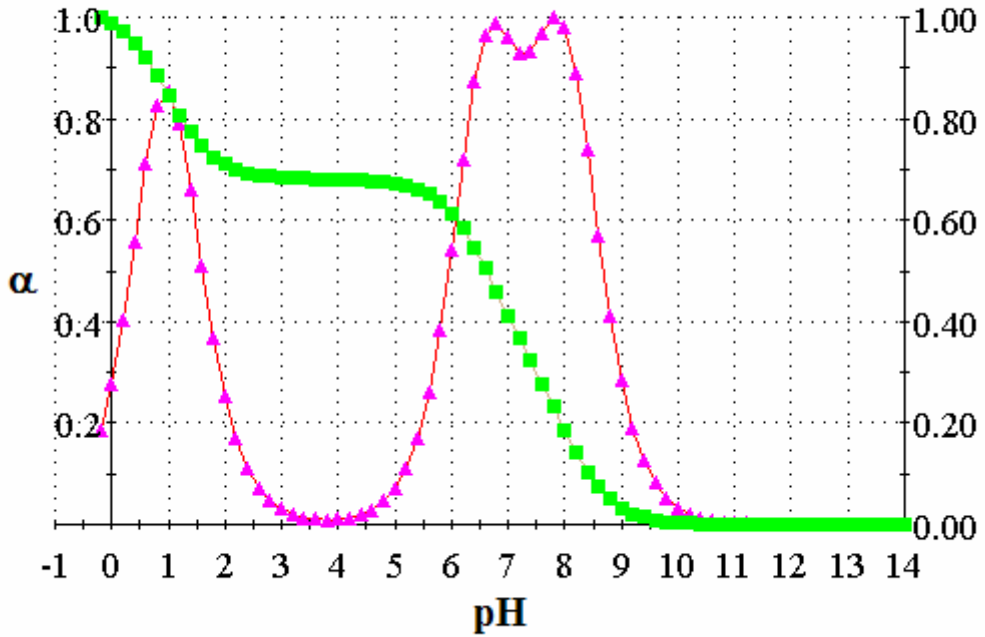
Siprofloksasin ve norfloksasinin iki protonunun birlikte titre edildiği ve enoksasin için ise birinci protonu ayrı ikinci ve üçüncü protonu birlikte titre edildiğini gösteren α - pH grafikleri de Sparc programı ile gösterilebilmektedir. (Şekil 5.9, 5.10 ve 5.11). Bu grafikler de su ortamı için literatürde önerilen pK_a değerleri kullanılmaktadır.



Şekil 5.8. Siprofloksasin için α - pH grafiği



Şekil 5.9. Norfloksasin için α - pH grafiği



Şekil 5.10. Enoksasin için α - pH grafiği

5.2. Kinolonların Su-Metanol ve Su-Asetonitril İkili Karışımlarında Potansiyometrik Yöntemle Elde Edilen pK_a Değerleri

Yapılan bu çalışmada, siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasinin iyonlaşma sabitleri, potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Bileşiklerin su-metanol ve su-asetonitril ikili karışımlarında çözünürlüklerinin uygun geldiği koşuldaki çözeltileri (yaklaşık 3 mM'lık) hazırlanmış ve ayarlı titrisol çözeltisinden hazırlanan ve karbonat hatası giderildikten sonra tekrar ayarlanan KOH ile titre edilmiştir. Titrasyon verileri, mV-mL titrant; pH-mL titrant, pH- ϕ grafiklerinde değerlendirilmiştir. pK_a hesaplamalarında PKPOT bilgisayar programından yararlanılmıştır. Bu programda tahmini pK_a değerleri olarak literatürün su ortamı için verdiği değerler ve mL-pH grafiklerinin yarı nötralizasyonlarındaki pK_a değerleri kullanılmıştır. Her bir bileşik için 3 titrasyon yapılmış olup değerler çizelgelere verilmiştir.

Çizelge 5.1. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %70 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,84	6,54	7,21	3,00	6,97	8,23
2.titrasyon	2,85	6,60	7,18	2,99	6,94	8,19
3.titrasyon	2,90	6,63	7,25	2,98	6,92	8,15
Ortalama (SD)	2,86(0,08)	6,59(0,11)	7,21(0,09)	2,99(0,03)	6,94(0,06)	8,19(0,10)

Çizelge 5.2. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 70 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,46	7,58	7,08	7,97	7,30(0,06)	7,88(0,06)
2.titrasyon	7,44	7,53	7,12	8,02	7,31(0,06)	7,85(0,06)
3.titrasyon	7,38	7,50	7,10	7,99	7,34(0,07)	7,85(0,07)
Ortalama (SD)	7,43(0,10)	7,54(0,10)	7,1(0,05)	7,99(0,06)	7,32(0,05)	7,86(0,04)

Çizelge 5.3. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,65	6,70	7,25	2,82	6,86	8,02
2.titrasyon	2,66	6,66	7,26	2,87	6,91	8,05
3.titrasyon	2,67	6,62	7,25	2,80	6,89	8,07
Ortalama (SD)	2,66(0,03)	6,66(0,09)	7,25(0,01)	2,83(0,09)	6,89(0,06)	8,05(0,06)

Çizelge 5.4. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,27	7,56	6,88	7,93	7,05(0,07)	8,09(0,06)
2.titrasyon	7,30	7,59	6,91	7,95	7,07(0,08)	7,99(0,08)
3.titrasyon	7,25	7,56	6,87	7,89	7,03(0,07)	8,01(0,06)
Ortalama (SD)	7,27(0,06)	7,57(0,03)	6,89(0,05)	7,92(0,04)	7,05(0,05)	8,02(0,13)

Çizelge 5.5. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,65	6,39	7,31	2,82	6,69	8,09
2.titrasyon	2,68	6,44	7,24	2,83	6,69	8,04
3.titrasyon	2,70	6,46	7,30	2,82	6,71	8,1
Ortalama (SD)	2,68(0,06)	6,43(0,09)	7,28(0,09)	2,82(0,01)	6,69(0,02)	8,08(0,08)

Çizelge 5.6. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,06	7,64	6,85	8,17	6,91(0,07)	8,17(0,06)
2.titrasyon	7,09	7,63	6,81	8,16	6,93(0,06)	8,15(0,05)
3.titrasyon	7,12	7,65	6,86	8,22	6,89(0,06)	8,19(0,07)
Ortalama (SD)	7,09(0,07)	7,64(0,03)	6,84(0,06)	8,18(0,08)	6,91(0,05)	8,17(0,05)

Çizelge 5.7. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,62	6,77	7,30	2,75	6,96	8,11
2.titrasyon	2,60	6,72	7,27	2,77	6,99	8,18
3.titrasyon	2,62	6,74	7,30	2,78	6,95	8,10
Ortalama (SD)	2,61(0,03)	6,74(0,06)	7,29(0,04)	2,77(0,04)	6,97(0,05)	8,13(0,09)

Çizelge 5.8. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,24	7,64	6,90	8,11	6,9(0,06)	8,25(0,05)
2.titrasyon	7,27	7,66	6,97	8,17	6,91(0,06)	8,19(0,05)
3.titrasyon	7,22	7,62	6,89	8,12	6,88(0,08)	8,22(0,07)
Ortalama (SD)	7,24(0,06)	7,64(0,05)	6,92(0,11)	8,13(0,08)	6,90(0,04)	8,22(0,07)

Çizelge 5.9. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,60	6,50	7,25	2,79	6,79	8,16
2.titrasyon	2,64	6,51	7,26	2,77	6,80	8,17
3.titrasyon	2,64	6,56	7,24	2,80	6,78	8,10
Ortalama (SD)	2,63(0,05)	6,52(0,08)	7,25(0,03)	2,79(0,04)	6,79(0,03)	8,14(0,09)

Çizelge 5.10. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,14	7,75	6,86	8,10	6,95(0,06)	8,22(0,05)
2.titrasyon	7,11	7,72	6,92	8,12	6,97(0,05)	8,24(0,04)
3.titrasyon	7,19	7,78	6,87	8,07	6,99(0,05)	8,29(0,04)
Ortalama (SD)	7,15(0,10)	7,75(0,07)	6,88(0,07)	8,10(0,06)	6,97(0,05)	8,25(0,09)

Çizelge 5.11. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %40 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,57	6,43	7,37	2,76	6,71	8,39
2.titrasyon	2,56	6,37	7,35	2,74	6,75	8,34
3.titrasyon	2,54	6,35	7,31	2,71	6,66	8,27
Ortalama (SD)	2,56(0,04)	6,38(0,10)	7,34(0,08)	2,74(0,06)	6,71(0,11)	8,33(0,15)

Çizelge 5.12. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 40 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	6,69	7,59	6,47	8,04	6,48(0,07)	7,94(0,06)
2.titrasyon	6,72	7,61	6,52	8,07	6,45(0,07)	7,95(0,06)
3.titrasyon	6,67	7,58	6,49	7,98	6,42(0,08)	7,88(0,08)
Ortalama (SD)	6,69(0,06)	7,59(0,04)	6,49(0,06)	8,03(0,11)	6,45(0,07)	7,92(0,09)

Çizelge 5.13. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,61	6,52	7,05	2,78	6,87	8,36
2.titrasyon	2,62	6,44	7,07	2,77	6,86	8,29
3.titrasyon	2,59	6,49	7,10	2,80	6,84	8,19
Ortalama (SD)	2,61(0,04)	6,48(0,10)	7,07(0,06)	2,78(0,04)	6,86(0,04)	8,28(0,06)

Çizelge 5.14. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 60 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	6,87	7,46	6,61	7,93	6,64(0,06)	8,11(0,05)
2.titrasyon	6,92	7,47	6,64	7,95	6,64(0,06)	8,09(0,05)
3.titrasyon	6,85	7,42	6,58	7,89	6,62(0,06)	8,05(0,05)
Ortalama (SD)	6,88(0,09)	7,45(0,07)	6,61(0,07)	7,92(0,08)	6,63(0,03)	8,08(0,08)

Çizelge 5.15. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,63	6,33	7,12	2,77	6,72	8,39
2.titrasyon	2,57	6,27	7,15	2,74	6,77	8,43
3.titrasyon	2,57	6,33	7,14	2,75	6,76	8,48
Ortalama (SD)	2,59(0,09)	6,31(0,09)	7,14(0,04)	2,75(0,04)	6,75(0,07)	8,43(0,11)

Çizelge 5.16. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 50 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	6,75	7,57	6,44	7,97	6,47(0,06)	8,04(0,05)
2.titrasyon	6,72	7,58	6,47	8,01	6,46(0,06)	8,09(0,05)
3.titrasyon	6,69	7,55	6,42	7,99	6,52(0,07)	8,11(0,07)
Ortalama (SD)	6,72(0,07)	7,57(0,04)	6,44(0,06)	7,99(0,05)	6,48(0,08)	8,08(0,09)

Çizelge 5.17. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %40 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,52	6,33	7,34	2,68	6,96	9,08
2.titrasyon	2,56	6,34	7,38	2,72	6,84	9,11
3.titrasyon	2,54	6,37	7,40	2,65	6,85	9,00
Ortalama (SD)	2,54(0,05)	6,35(0,05)	7,37(0,08)	2,68(0,09)	6,88(0,16)	9,06(0,14)

Çizelge 5.18. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 40 MeOH- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	6,51	7,66	6,21	8,06	6,28(0,06)	8,18(0,04)
2.titrasyon	6,54	7,65	6,17	8,04	6,27(0,07)	8,09(0,05)
3.titrasyon	6,58	7,66	6,23	8,10	6,23(0,08)	8,15(0,07)
Ortalama (SD)	6,54(0,09)	7,66(0,01)	6,20(0,08)	8,07(0,08)	6,26(0,07)	8,14(0,11)

Çizelge 5.19. 2 kez protonlanmış Siprofloksasin %60 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,66	7,64	8,27	2,83	7,84	9,08
2.titrasyon	2,65	7,58	8,22	2,82	7,87	9,08
3.titrasyon	2,64	7,61	8,24	2,85	7,91	9,12
Ortalama (SD)	2,65(0,03)	7,61(0,07)	8,24(0,06)	2,83(0,04)	7,87(0,08)	9,09(0,06)

Çizelge 5.20. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 60 ACN-H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	8,17	8,48	7,83	8,94	7,95(0,09)	9,14(0,08)
2.titrasyon	8,12	8,44	7,79	8,91	7,97(0,09)	9,05(0,09)
3.titrasyon	8,19	8,47	7,85	8,96	7,96(0,08)	9,09(0,08)
Ortalama (SD)	8,16(0,09)	8,46(0,05)	7,82(0,08)	8,94(0,06)	7,96(0,03)	9,08(0,11)

Çizelge 5.21. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,63	7,32	8,00	2,79	7,57	8,78
2.titrasyon	2,61	7,38	7,95	2,79	7,61	8,84
3.titrasyon	2,62	7,35	7,97	2,82	7,65	8,87
Ortalama (SD)	2,62(0,03)	7,35(0,07)	7,97(0,06)	2,8(0,04)	7,61(0,10)	8,83(0,11)

Çizelge 5.22. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,96	8,29	7,61	8,74	7,76(0,07)	8,71(0,06)
2.titrasyon	7,98	8,31	7,66	8,78	7,77(0,07)	8,67(0,06)
3.titrasyon	7,95	8,27	7,59	8,71	7,73(0,06)	8,66(0,07)
Ortalama (SD)	7,96(0,04)	8,29(0,05)	7,62(0,09)	8,74(0,09)	7,75(0,05)	8,68(0,07)

Çizelge 5.23. 2 kez protonlanmış Siprofloksasinin %40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,66	7,11	7,96	2,78	7,37	8,75
2.titrasyon	2,63	7,09	7,95	2,84	7,46	8,87
3.titrasyon	2,67	7,15	7,99	2,80	7,43	8,81
Ortalama (SD)	2,65(0,05)	7,12(0,08)	7,97(0,05)	2,81(0,08)	7,42(0,11)	8,81(0,15)

Çizelge 5.24. 1 kez protonlanmış Siprofloksasinin % 40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,60	8,14	7,31	8,52	7,42(0,10)	8,76(0,11)
2.titrasyon	7,57	8,12	7,34	8,55	7,47(0,11)	8,85(0,09)
3.titrasyon	7,64	8,11	7,38	8,60	7,44(0,10)	8,82(0,09)
Ortalama (SD)	7,60(0,09)	8,12(0,04)	7,35(0,09)	8,55(0,09)	7,44(0,06)	8,81(0,11)

Çizelge 5.25. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %60 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,60	7,68	8,29	2,78	7,91	9,16
2.titrasyon	2,66	7,68	8,32	2,84	7,84	9,04
3.titrasyon	2,65	7,65	8,35	2,80	7,84	9,12
Ortalama (SD)	2,64(0,08)	7,67(0,04)	8,32(0,07)	2,81(0,08)	7,86(0,10)	9,11(0,15)

Çizelge 5.26. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 60 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,97	8,49	7,65	8,96	7,7 (0,08)	9,35(0,06)
2.titrasyon	7,98	8,54	7,68	9,01	7,7(0,08)	9,27(0,06)
3.titrasyon	7,94	8,46	7,61	8,95	7,69(0,09)	9,32(0,06)
Ortalama (SD)	7,96(0,05)	8,50(0,10)	7,65(0,09)	8,97(0,08)	7,7(0,01)	9,31(0,10)

Çizelge 5.27. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,64	7,42	7,98	2,78	7,56	8,67
2.titrasyon	2,64	7,47	8,03	2,77	7,60	8,74
3.titrasyon	2,68	7,50	8,05	2,81	7,54	8,65
Ortalama (SD)	2,65(0,06)	7,46(0,10)	8,02(0,09)	2,79(0,05)	7,57(0,08)	8,69(0,12)

Çizelge 5.28. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,82	8,22	7,52	8,71	7,53(0,08)	8,98(0,07)
2.titrasyon	7,78	8,20	7,48	8,69	7,55(0,10)	8,94(0,08)
3.titrasyon	7,84	8,22	7,53	8,73	7,51(0,08)	8,90(0,07)
Ortalama (SD)	7,81(0,08)	8,21(0,03)	7,51(0,07)	8,71(0,05)	7,53(0,05)	8,94(0,09)

Çizelge 5.29. 2 kez protonlanmış Norfloksasinin %40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,60	7,04	7,81	2,76	7,46	8,80
2.titrasyon	2,62	7,06	7,83	2,75	7,42	8,83
3.titrasyon	2,59	7,01	7,78	2,77	7,48	8,88
Ortalama (SD)	2,60(0,04)	7,04(0,06)	7,81(0,06)	2,76(0,03)	7,45(0,08)	8,84(0,10)

Çizelge 5.30. 1 kez protonlanmış Norfloksasinin % 40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,44	8,14	7,22	8,56	7,25(0,07)	8,76(0,06)
2.titrasyon	7,42	8,12	7,27	8,62	7,24(0,07)	8,83(0,05)
3.titrasyon	7,40	8,11	7,24	8,59	7,24(0,07)	8,77(0,06)
Ortalama (SD)	7,42(0,05)	8,12(0,04)	7,24(0,06)	8,59(0,07)	7,25(0,01)	8,79(0,09)

Çizelge 5.31. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %60 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,60	7,49	8,23	2,79	7,63	9,50
2.titrasyon	2,64	7,50	8,18	2,80	7,52	9,39
3.titrasyon	2,61	7,47	8,25	2,82	7,61	9,45
Ortalama (SD)	2,62(0,05)	7,49(0,04)	8,22(0,09)	2,80(0,04)	7,59(0,15)	9,45(0,14)

Çizelge 5.32. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 60 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,76	8,36	7,48	8,82	7,35(0,11)	9,04(0,08)
2.titrasyon	7,77	8,38	7,52	8,79	7,31(0,10)	8,97(0,08)
3.titrasyon	7,72	8,37	7,45	8,85	7,34(0,11)	9,01(0,08)
Ortalama (SD)	7,75(0,07)	8,37(0,03)	7,48(0,09)	8,82(0,07)	7,33(0,05)	9,01(0,09)

Çizelge 5.33. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,59	7,13	7,98	2,77	7,55	9,01
2.titrasyon	2,58	7,20	7,96	2,76	7,58	9,10
3.titrasyon	2,61	7,17	8,01	2,75	7,61	9,04
Ortalama (SD)	2,59(0,04) 7,17(0,09) 7,98(0,06)			2,76(0,03) 7,58(0,07) 9,05(0,11)		

Çizelge 5.34. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 50 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,71	8,32	7,36	8,77	7,42(0,08)	8,98(0,06)
2.titrasyon	7,75	8,34	7,42	8,82	7,41(0,09)	8,91(0,09)
3.titrasyon	7,70	8,33	7,38	8,35	7,38(0,12)	8,92(0,09)
Ortalama (SD)	7,72(0,07) 8,33(0,02)		7,39(0,08) 8,78(0,09)		7,40(0,05) 8,94(0,09)	

Çizelge 5.35. 2 kez protonlanmış Enoksasinin %40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran			φ- pH		
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a3}
1.titrasyon	2,60	6,97	7,90	2,76	7,31	8,63
2.titrasyon	2,59	6,89	7,82	2,78	7,26	8,65
3.titrasyon	2,62	6,95	7,85	2,82	7,32	8,70
Ortalama (SD)	2,60(0,04) 6,94(0,10) 7,86(0,10)			2,79(0,08) 7,30(0,08) 8,66(0,09)		

Çizelge 5.36. 1 kez protonlanmış Enoksasinin % 40 ACN- H₂O ikili karışımındaki pK_a değerleri

Grafik adı	Gran		φ- pH		PKPOT	
	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}	pK _{a1}	pK _{a2}
1.titrasyon	7,28	8,06	6,99	8,47	7,01(0,07)	8,75(0,05)
2.titrasyon	7,31	8,07	7,03	8,50	7,00(0,07)	8,68(0,06)
3.titrasyon	7,27	8,04	6,98	8,54	7,01(0,07)	8,73(0,05)
Ortalama (SD)	7,29(0,05) 8,06(0,04)		7,00(0,07) 8,50(0,09)		7,01(0,01) 8,72(0,09)	

5.3. Yorum

Potansiyometri, su-organik çözücü karışımlarında elektrot kalibrasyonlarının yapılabilmesi ve elektrot teknolojisindeki gelişmeler; bilgisayar programlarının getirileri ve kullanımındaki kolaylıklar nedeniyle bu sabitlerin tayininde yeterli doğruluk sağlayan bir tekniktir.

Bu kinolonların pK_a sabitlerinin doğru bir şekilde tayin edilmesi kinolonların sıvı kromatografik ve elektroforetik ayrılmalarının optimizasyonunda temel teşkil etmektedir. Özellikle veteriner ve hayvancılıkta hastalıkların önlenmesi amacı ile kinolonların kullanılması konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır. İlaç kalıntılarının analizinde kinolon türü antibiyotiklerin iyonlaşma sabitlerinin doğru bir şekilde bilinmesi tayin ve ayırmayı daha verimli bir hale getirecektir.

Bileşiklerin 1 kez protonlanmış şekilde yapılan denemelerinde ikisini birarada gösteren tek dönüm noktalı, 2 kez protonlanmış şekilde yapılan denemelerinde birini ayrı diğer ikisini ise birarada gösteren 2 dönüm noktalı titrasyon grafikleri elde edilmiştir. Siprofloksasinin, norfloksasinin ve enoksasinin pK_{a1} , pK_{a2} , pK_{a3} değerleri metanol ve asetonitril etkisinde artmıştır. Bu durum metanol veya asetonitril ilavesiyle dielektrik sabitinin azalmasının sonucudur. Suyun dielektrik sabiti ($\epsilon=78$), asetonitril ($\epsilon=36$) ve metanole ($\epsilon=32,63$) göre daha yüksektir ve iyonlaşma suda daha fazla olmaktadır. Organik çözücü yüzdesi arttıkça, asetonitril ve metanolün dielektrik sabitinin daha düşük olmasından dolayı iyonlaşma daha az olmaktadır. Böylece eklenen KOH miktarı ile reaksiyona giren H^+ derişimi azalmaktadır. Bunun sonucu olarak da organik çözücü yüzdesinin artmasıyla azalan asitlik nedeniyle pK_a değerlerinde artma gözlenmektedir. Kinolonların metanol-su ortamında yapılan titrasyon sonuçlarından görüldüğü gibi, %40 MeOH-H₂O ortamından %50 MeOH-H₂O ortamına geçerken pK_a değerlerinde artış gözlenmektedir. %60 MeOH-H₂O ortamında ise organik modifiyer yüzdesinin artışıyla pK_a değerlerinde çok fazla düzenli bir değişiklik görülmemektedir. Kinolonların asetonitril-su ortamında yapılan titrasyon sonuçlarından görüldüğü gibi, asetonitril miktarı arttıkça pK_a değeri artmaktadır.

Yapılan bu çalışma ile elde edilen verilerin daha sonraki çalışmalar için veri teşkil edeceğini ümit ediyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Abulkibash, A.M., Sultan, S.M., Al-Olyan, A.M., Al-Ghannam, S.M., 2003. Differential electrolytic potentiometric titration method for the determination of ciprofloxacin in drug formulations. *Talanta* 61, 239-244.
- Akkan, H.A., Karaca, M., 2003. Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı. *YYÜ Vet. Fak. Derg.*, 14(2), 72-77.
- Albert A, Serjeant EP.,1984. The determination of ionization constants,3rd ed. London: Chapman and Hall, p. 136-75.
- Appelbaum, P.C., Hunter, P.A., 2000. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* 16, 5-15.
- Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., Patterson, W., Tam, K.Y., 1999. pH Metric logP. 11.pKa determination of water-insoluble drugs in organic solvent-water mixtures. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 20(4), 631-641.
- Barbosa, J., Barrón, D., Cano, J., Jiménez-Lozano, E., Sanz-Nebot, V., Toro, I., 2001. Evaluation of electrophoretic method versus chromatographic, potentiometric and absorptiometric methodologies for determining pK_a values of quinolones in hydroorganic mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 24, 1087-1098.
- Barbosa, J., Barrón, D., Jiménez-Lozano, E., Sanz-Nebot, V., 2001. Comparison between capillary electrophoresis, liquid chromatography, potentiometric and spectrophotometric techniques for evaluation of pK_a values of zwitterionic drugs in acetonitrile-water mixtures. *Analytica Chimica Acta* 437, 309-321.

- Barrón, D., Jiménez-Lozano, E., Barbosa, J., 2001. Prediction of electrophoretic behaviour of a series of quinolones in aqueous methanol. *Journal of Chromatography A*, 919, 395-406.
- Barrón, D., Jiménez-Lozano, E., Irlles, A., Barbosa, J., 2000. Influence of pH and pK_a values on electrophoretic behaviour of quinolones in aqueous and hydro-organic media. *Journal of Chromatography A*, 871, 381-389.
- Caliaro GA, Herbots CA. 2001., Determination of pK_a values basic new drug substances by CE. *J Pharm Biomed Anal.* 26, 427-434.
- Cross, J.T., Jr, MD, MPH, 2001. Fluoroquinolones. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 12(3), 211-223.
- Doğan, A., Köseoğlu, F., Kılıç, E., 2002. Studies on the macroscopic protonation constants of some α -amino acids in ethanol–water mixture. *Analytical Biochemistry* 309, 75-78.
- Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoğlu, N., Berkarda, Ş. Ve ark., 1992. Farmakoloji. İlaç uygulamalarında temel kavramlar. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 705-785.
- Drakopoulos, A.I., Ioannou, P.C., 1997. Spectrofluorimetric study of the acid-base equilibria and complexation behavior of the fluoroquinolone antibiotics ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin and pefloxacin in aqueous solution. *Analytica Chimica Acta* 354, 197-204.
- Espinosa-Mansilla, A., Muñoz de la Peña, A., González Gómez, D., Salinas, F., 2005. HPLC determination of enoxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin with photoinduced fluorimetric (PIF) detection and multiemission scanning Application to urine and serum. *Journal of Chromatography B*, 822, 185-193.

- Garrido, G., Rafols, C., Bosch, E., 2006. Acidity constants in methanol/water mixtures of polycarboxylic acids used in drug salt preparations Potentiometric determination of aqueous pK_a values of quetiapine formulated as hemifumarate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 28, 118-127.
- Gündüz, T., 2004. *İnstrümental analiz*, 7.Baskı. Ankara, 899-950.
- Herrador, M.Á., Gonzáles, G.A., 2002. Potentiometric titration in acetonitrile-water mixtures: evaluation of aqueous ionisation constant of ketoprofen. *Talanta*, 56, 769-775.
- Jiménez-Lozano, E., Marqués, I., Barrón, D., Beltrán, J.L., Barbosa, J., 2002. Determination of pK_a values of quinolones from mobility and spectroscopic data obtained by capillary electrophoresis and a diode array detector. *Analytica Chimica Acta* 464, 37-45.
- Kayaalp, O., 1991. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 6. baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara, 826-863.
- Kayaalp, O., 2000. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*, 8. baskı, 1.cilt. Hacettepe-Taş Yayınları, Ankara, 175-292.
- Krisztins, T.N., Karl, J.B., Avdeef, A., 1997. Potentiometric pK_a determination of water- insoluble compounds: validation study in methanol-water mixtures. *Int. J. Pharmaceutics*, 151, 235-248.
- Levie, R., 1997. *Principles of quantitative chemical analysis*, Singapore, 737s.
- Lin, C.E., Deng, Y.J., Liao, W.S., Sun, S.W., Lin, W.Y., Chen, C.C., 2004. Electrophoretic behavior and pK_a determination of quinolones with a piperazinyll substituent by capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1051, 283-290.

- Lin, C.E., Liao, W.S., Chen, K.H., Lin, W.Y., 2003. Influence of pH on electrophoretic behavior of phenothiazines and determination of pK_a values by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 24, 3154-3159.
- Martell, E.A., Motekaitis, J.R., 1992. Determination and use of stability constants, Canada, 200s.
- Martinez, V., Maguregui, M.I., Jimenez, R.M., Alonso, R.M. 2000. Determination of the pK_a values of β -blockers by automated potentiometric titrations. *J.Pharm. Biomed. Anal.* 23, 459- 468.
- Meinrath, G., Kufelnicki, A., Świątek, M., 2006. Approach to accuracy assessment of the glass-electrode potentiometric determination of acid-base properties. *Accred Qual Asur* 10, 494-500.
- Özalp, E.A.D., 2002. Farmakoloji, 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 457-462.
- Park, H.R., Kim, T.H., Bark, K.M., 2002. Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments. *Eur. J. Med. Chem.* 37, 443-460.
- Qiang, Z., Adams, C., 2004. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK_a) for human and veterinary antibiotics. *Water Research* 38, 2874- 2890.
- Ruiz, R., Roses, M., Rafols, C., Bosch, E., 2005. Critical validation of a new simpler approach to estimate aqueous pK_a of drugs sparingly soluble in water. *Anal. Chim. Acta.* 550, 210-221.
- SPARC: <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc>.
- Şanlı, Y., Kaya, S., 1994. Veteriner farmakoloji ve ilaçla eğitim seçenekleri. Medisan Yayınevi, Ankara, 571-650.

Takacs-Novak, K., Box, K.J., Avdeef, A., 1997. Potentiometric pKa determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol/water mixtures. *Int. J. Pharm.* 151 (2), 235-248.

<http://www.infeksiyon.org/Detail.Kinolonlar>

<http://www.omu.edu.tr/~hakan/ders/30kinol2001.pdf>

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/farma/Florokinolonlar.ppt>

<http://www.sbimc.org/1999/fall/tulkens-van-bambeke-slides/sld001.htm>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tuğba SARDOHAN

Doğum Yeri: Isparta

Doğum Yılı: 05.05.1982

Medeni Hali: Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: 1996-1999 Isparta Gazi Lisesi

Lisans: 1999-2003 Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce

İş Deneyimi

2002-2003: S.D.Ü. Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Araştırma ve Uygulama Merkezi Kısmi Zamanlı Öğrenci

2006-.....: S.D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Araştırma Görevlisi