

284047

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ETANOLAMİN TÜREVİ ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN
DOLAYLI ELEKTROANALİTİK YÖNTEM İLE
ANALİZİ ÜZERİNDE BİR ÇALIŞMA**

Analitik Kimya Programı

DOKTORA TEZİ

Kim. Yük. Müh. NURAN ÖZALTIN

ANKARA — 1983

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETANOLAMİN TÜREVİ ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN
DOLAYLI ELEKTROANALİTİK YÖNTEM İLE
ANALİZİ ÜZERİNDE BİR ÇALIŞMA

Analitik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

Kim. Yük. Müh. NURAN ÖZALTIN

Rehber Öğretim Üyesi : Doç.Dr. AYTEKİN TEMİZER

ANKARA - 1983

Araştırmamı yöneten, her türlü bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Aytekin Temizer'e ve çalışmalarımındaki katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Aysen Karan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı aileme, çalışma arkadaşlarıma ve bilimsel personele teşekkürü bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
I- GİRİŞ ve AMAÇ _____	1
II- GENEL BİLGİLER _____	3
II.1. Antihistaminik İlaçların Tanımı ve Sınıflandırılması _____	3
II.1.1. Etanolamin Türevi Antihistaminikler _____	5
II.1.1.1. Kimyasal Yapıları _____	5
II.1.1.2. Farmakolojik Etkileri _____	6
II.1.1.3. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılımları _____	7
II.1.1.4. Yan Etkileri _____	7
II.1.1.5. Kullanılışları _____	8
II.2. Etanolamin Türevi Antihistaminiklerin Analiz Yöntemleri _____	8
II.2.1. Titrimetrik Yöntemler _____	8
II.2.1.1. Asit-Baz Titrasyonları _____	8
II.2.1.2. Susuz Ortam Titrasyonları _____	9
II.2.1.3. Yükseltgenme-İndirgenme Titrasyonları _____	10
II.2.1.4. Çöktürme Titrasyonları _____	11
II.2.2. Kromatografik Yöntemler _____	11
II.2.2.1. Kağıt Kromatografisi _____	11
II.2.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi _____	12
II.2.2.3. İyon-Değiştirici Kolon Kromatografisi _____	14
II.2.2.4. Gaz Kromatografisi _____	15
II.2.2.5. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi _____	16
II.2.3. Spektrofotometrik Yöntemler _____	17
II.2.3.1. UV Spektrofotometrik Yöntemler _____	17
II.2.3.2. Spektrofluorometrik Yöntemler _____	20
II.2.4. Polarografik Yöntemler _____	20

	<u>Sayfa</u>
II.3. Elektroanalitik Kimya _____	21
II.3.1. Polarografi _____	22
II.3.1.1. Polarografik Akımlar _____	27
II.3.1.2. Faradaik ve Kapasitif Akımlar _____	28
II.3.1.3. Polarografik Yöntemler _____	29
II.3.1.3.1. Doğru Akım Polarografisi _____	29
II.3.1.3.2. Tast Polarografisi _____	30
II.3.1.3.3. Puls Polarografisi _____	30
II.3.1.3.4. Diferansiyel Puls Polarografisi _____	32
II.3.1.4. Polarografik Türevlendirme _____	35
II.3.1.4.1. Kompleksleşmiş Metal İyonlarının Polarografik Davranışları _____	37
II.3.2. Eczacılıkta Polarografik Yöntemlerin Kullanılma Nedenleri _____	43
III. DENEYSEL KISIM _____	44
III.1. Kullanılan Maddeler _____	44
III.2. Kullanılan Araç ve Gereçler _____	46
III.3. Yöntemlerin Uygulanılışı _____	47
III.3.1. Çözeltilerin Hazırlanışı _____	47
III.3.2. Cıva Temizlenmesi _____	50
III.3.3. Platin Elektrotun Temizlenmesi _____	51
III.3.4. Elektrokimyasal Hücre Düzeneği _____	52
III.3.5. Elektrokimyasal Deneyler _____	53
IV. BULGULAR _____	54
V. TARTIŞMA ve SONUÇ _____	73
ÖZET-Türkçe _____	103
ÖZET-Yabancı Dilde _____	104
KAYNAKLAR _____	105
EKLER _____	113

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Doğru akım polarogramının şematik gösterilişi _____	24
Şekil 2 : Puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin zamana karşı değişimi _____	31
Şekil 3 : Puls süresince akımda görülen değişmeler _____	31
Şekil 4 : Diferansiyel puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin zamana karşı olan davranışı _____	33
Şekil 5 : Diferansiyel puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin hücre akımlarına olan etkisi _____	34
Şekil 6 : Toplam elektrot reaksiyonunun şematik gösterilişi _____	38
Şekil 7 : Serbest ve Cd(II)-difenhidramin kompleksi halindeki Cd(II) iyonunun farklı difenhidramin HCl konsantrasyonlarındaki diferansiyel puls polarografik pik akımları _____	56
Şekil 8 : Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat komplekslerinin pik akımlarının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimleri _____	57
Şekil 9 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin pik akımının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimi _____	58
Şekil 10 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimi _____	59
Şekil 11 : pH 8.00 borat tamponunda Cd(II)-difenhidramin kompleksinin değişen KNO ₃ çözeltisi konsantrasyonlarında diferansiyel puls polarogramları _____	60
Şekil 12 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin doğru akım polarogramı _____	61
Şekil 13 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin doğru akım polarogramı _____	61
Şekil 14 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımı ve potansiyelinin BR tamponunda ve borat tamponunda pH ile değişimleri _____	62
Şekil 15 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının sıcaklıkla değişimi _____	63
Şekil 16 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin, yüksek ligand konsantrasyonunda, pik akımının cıva sütun yüksekliği ile değişimi _____	64
Şekil 17 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımı ve pik potansiyelinin damlama süresi ve puls genliği ile değişimi _____	65
Şekil 18 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin doğru akım, tast, puls ve diferansiyel puls polarogramlarının karşılaştırılması _____	66

Şekil 19 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin kalibrasyon eğrisi _____	67
Şekil 20 : Cd(II)-dimenhidrinat kompleksinin kalibrasyon eğrisi _____	67
Şekil 21 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin kalibrasyon eğrisi _____	68
Şekil 22 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin kalibrasyon eğrisi _____	68
Şekil 23 : Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat kompleks- lerinin logaritmik analiz grafikleri _____	81
Şekil 24 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin logaritmik analiz grafığı _____	82
Şekil 25 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının pH ile değişim grafığı _____	86
Şekil 26 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik potansiyelinin pH ile değişim grafığı _____	86
Şekil 27 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, cıva sütun yüksekliği ve karekökü ile değişim grafikleri _____	90
Şekil 28 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, cıva sütun yüksekliği ve karekökü ile değişim grafikleri _____	92
Şekil 29 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin "(-log C)-(-E)" grafığı _____	95
Şekil 30 : Cd(II)-dimenhidrinat kompleksinin "(-log C)-(-E)" grafığı _____	95
Şekil 31 : Değişik Cd(II) iyonu başlangıç konsantrasyonlarında, Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimi _____	98

TABLULARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : Üzerinde çalışılan etanolamin türevi antihistaminikler ve bu türevleri içeren müstahzarlar _____	45
Tablo 2 : Cd-difenhidramin kompleksi için çalışılan destek elektrolit bileşimleri ile pik potansiyelleri ve pik akım değerleri _____	54
Tablo 3 : Değişik KNO ₃ çözeltisi konsantrasyonlarında Cd-difenhidramin kompleksinin pik potansiyeli ve pik akımı değerleri _____	55
Tablo 4 : Etanolamin türevlerinin DPP ile yapılan miktar tayinlerinde alt ve üst konsantrasyon sınırları _____	69
Tablo 5 : Etanolamin türevlerinin önerilen yöntemdeki kalibrasyon eğrilerinin istatistiksel hesaplamalarının sonuçları _____	70
Tablo 6 : Benadryl kapsül için değişik miktarlar alınarak yapılan analiz bulguları _____	71
Tablo 7 : Benadryl kapsül analiz bulguları _____	71
Tablo 8 : Benadryl eliksir analiz bulguları _____	71
Tablo 9 : Dramamin tablet analiz bulguları _____	72
Tablo 10 : Dramamin ampul analiz bulguları _____	72
Tablo 11 : Etanolamin türevlerinin Cd(II) iyonu ile oluşturdukları komplekslerin transfer katsayısı (α) değerleri _____	82
Tablo 12 : Etanolamin türevlerinin Cd(II) iyonu ile oluşturdukları komplekslerin ligand sayıları ve kompleks oluşum sabitleri _____	96
Tablo 13 : Regresyon varyans analiz tablosu _____	113

BÖLÜM I

G İ R İ Ő ve A M A Ç

Antihistaminik ilaçlar tıpta geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Bu ilaçların en önemli kullanılış yerleri allerjik hastalıklardır. Ayrıca sedatif ve lokal anestezi etkileri nedeniyle de kullanım alanları gittikçe genişlemiőtir (1).

Diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemiz ilaç piyasasında da çeőtli dozaj şekillerinde ve değişik etken madde iğereren antihistaminik preparatlar bulunmakta ve bu müstahzarlardaki etken maddelerin miktar tayinleri, gerek mamul madde gerekse piyasa kontrolü açısından önem taőtımaktadır.

Antihistaminik ilaçların tayini için, volumetrik, spektrofotometrik, kromatografik ve elektrokimyasal olmak üzere pekçok yöntem geliştirilmiştir.

Farmakolojik önemi olan organik maddelerin büyük bir kısmının elektroaktif olması veya elektroaktif bir hale getirilebilmesi, polarografik analiz yöntemlerinin farmasötik analizlerde de kullanılmasına neden olmuőtur. Son yıllarda diferansiyel puls polarografisinin geliőtirilmesiyle, ayrılabilirlik, tekrarlanabilirlik, duyarlık, kolaylık ve ucuzluk bakımından polarografi diğer birçok analiz yöntemlerinin yerine geçebilecek duruma gelmiőtir.

Antihistaminik ilaçların ve özellikle konumuz olan etanolamin türevlerinin polarografik miktar tayinleri üzerinde literatürde yeterli çalışmanın bulunmayıőı bizi bu araőtırmaya yönelten başlıca neden olmuőtur. Etanolamin

türevi antihistaminikler elektroaktif olmadıklarından, doğrudan polarografik yöntemle yapılan çalışmaların iyi sonuç vermediği bildirilmiştir (2). Oysa elektroinaktif maddeler için dolaylı polarografik yöntemler geliştirilmiştir (3,4). İncelenmiş olan değişik yapıdaki antihistaminik ilaçların bazı metal katyonları ile kompleks oluşturduğu bilinmektedir (5,6).

Bu çalışmada, etanolamin türevi antihistaminiklerin oluşturduğu metal komplekslerinin, çeşitli değişkenlere bağlı olarak, polarografik davranışlarının incelenmesi ve bu türevlere uygulanabilecek miktar tayini yönteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Etanolamin türevi antihistaminik ilaçların metal komplekslerinin oluşumuna dayanan polarografik analiz yöntemi geliştirildikten sonra, Türkiye'de bulunan etanolamin türevi müstahzarların kapsül, eliksir, tablet ve ampul farmasötik şekillerine uygulanarak, elde edilen sonuçların bu gruptaki ilaçlar için Türk veya yabancı farmakopelerde kayıtlı bulunan yöntemler ile karşılaştırılmaları öngörülmüştür.

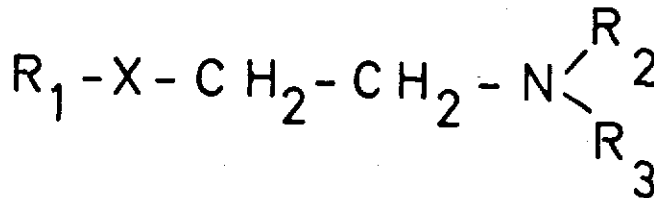
BÖLÜM II

G E N E L B İ L G İ L E R

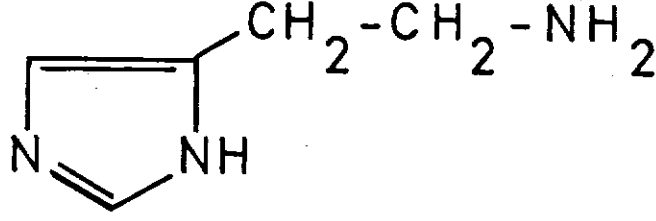
II.1. ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI (1,7,8) :

Histaminin, çeşitli hücrelerdeki histamin reseptörlerini aktive etmesini bloke eden ilaçlara "antihistaminik ilaçlar" denir. Bu ilaçlar, reseptörlere karşı histamin ile yarışarak, etkisini kompetitif bir şekilde engellerler. Reseptörlerle ilgili olarak kendileri etki oluşturmazlar; ancak reseptörler histamin tarafından aktive edilerek bir etki oluşmuşsa, antihistaminik ilaçlar, histaminin etkisini antagonize etmeleri şeklinde kendi etkilerini meydana getirirler. Antihistaminikler reseptörlere, ilgilerinin histaminden fazla olması nedeniyle, histaminden önce bağlanarak veya bağlanmış histamini reseptörlerden açığa çıkartarak histamin etkisini antagonize ederler. Antihistaminik ilaçların bir bölümü sadece histaminin H_1 reseptörlerini; diğer bölümü ise sadece H_2 reseptörlerini bloke ederler. H_1 reseptörlerini bloke edenlere "klasik antihistaminikler" adı verilir. H_2 reseptörlerini bloke edenler ise ilk kez 1972 yılında bulunmuşlardır.

Antihistaminiklerin genel yapısı, süstitüe edilmiş etilamin şeklinde gösterilebilir :



Histaminin yapısının 2-(4-imidazolil) etilamin olduğu gözönüne alındığında



HİSTAMİN

iki yapı arasındaki benzerlik kolayca görülebilir.

Kesin olmamakla birlikte, histaminin reseptörlere etilamin grubundan bağlandığından sözedilmekte ve buna bağlı olarak antihistaminiklerin de etilamin grupları aracılığı ile etki gösterdikleri düşünülmektedir. Temel yapıdaki R₂ ve R₃ çoğu zaman metil gruplarıdır.

Antihistaminikler kimyasal yapılarına göre beş gruba ayrılırlar :

1- Etanolamin türevleri : Bu gruptaki bileşiklerde genel formüldeki "X" atomu oksijendir. Antihistaminik, sedatif ve antikolinergik etkileri güçlüdür.

2- Etilendiamin türevleri : Bu grupta "X" atomu azottur. Güçlü antihistaminik ve belirgin derecede sedatif etki gösterirler.

3- Alkilamin türevleri : Bu grupta "X" atomu karbondur. En fazla etkinlik gösteren antihistaminiklerdir. Sedatif etkileri zayıftır.

4- Piperazin türevleri : Etki süreleri uzun ilaçlardır. Sedatif etkileri zayıftır.

5- Fenotiyazin türevleri : Güçlü antihistaminik ve sedatif etki gösterirler. Etki süreleri uzundur.

Bu yapılar dışında değişik kimyasal yapılarda olan antihistaminik ilaçlar da bulunmaktadır.

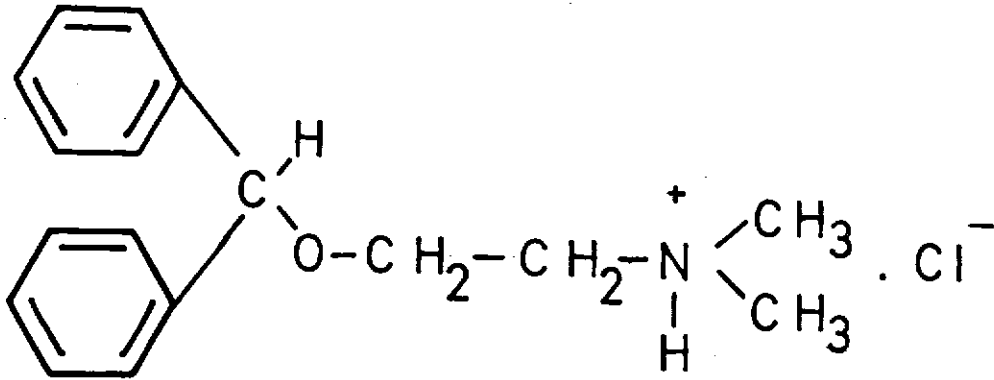
II.1.1. Etanolamin türevi antihistaminikler

Bu çalışma etanolamin türevi antihistaminikler üzerinde yapıldığından antihistaminik ilaçlardan yalnızca bu grup ayrıntılı olarak incelenecektir.

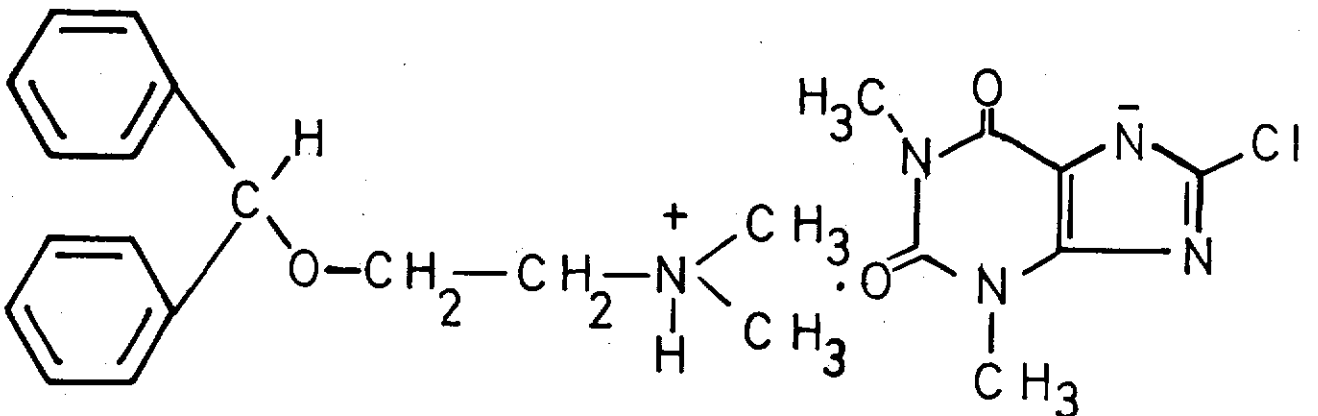
II.1.1.1. Kimyasal yapıları :

Etanolamin türevi antihistaminiklerin kimyasal yapıları ve isimleri aşağıda gösterilmektedir.

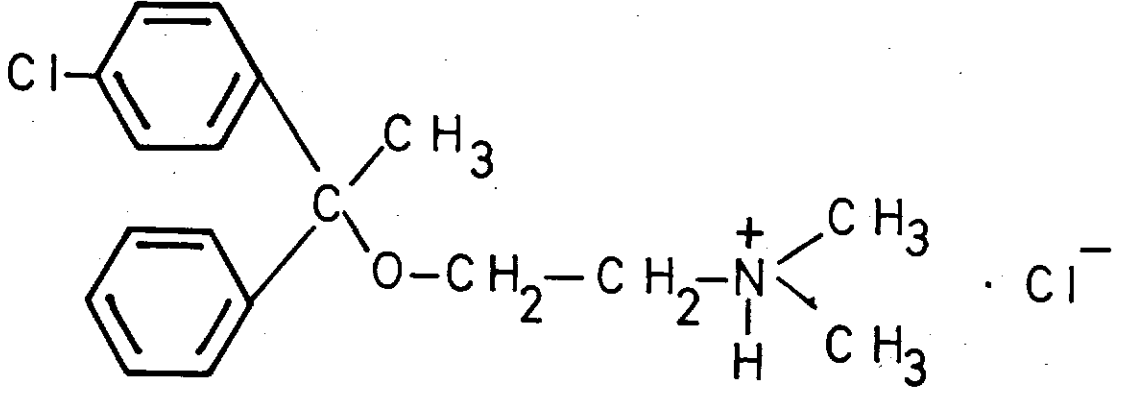
DİFENHİDRAMİN HİDROKLORÜR



DİMENHİDRİNAT



KLORFENOKSAMİN HİDROKLORÜR



Bu üç bileşiğin baz şekilleri çok benzer yapıdadır. Dimenhidrinat, difenhidramin'in 8-kloroteofilinat tuzudur. Klorfenoksamin ise difenhidramin'in p-kloro- α -metil türevidir. Bu bileşiklerin baz şekilleri suda çözünmediği halde, tuz şekilleri kolaylıkla çözünür.

II.1.1.2. Farmakolojik etkileri (1,7,8,9) :

Etanolamin türevi antihistaminik ilaçlar, H₁ reseptörlerini bloke edip histaminin etkilerini antagonize etmelerine bağlı spesifik etkileri yanında, histamin reseptörleri ile ilgili olmayan çeşitli etkiler de oluştururlar :

a- Histaminle ilgili spesifik etkileri : Dışarıdan verilen veya vücutta salıverilen histaminin H₁ reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyon, kapiller permeabilitesinde artma, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve barsak tonus ve motilitesindeki artma gibi etkilerini antagonize ederler. İnsanlarda ve köpeklerde, düşük dozda verilen histaminin yaptığı vazodilatasyonu ve hipotansiyonu tamamıyla bloke ederler. Kapiler permeabilite artmasına bağlı ürtiker veya anjiyonötik ödem ortadan kaldırırlar. Histaminin

yaptığı bronkospazmı yok ederler, ancak bronkospazmı tersine çevirip bronşlarda tam bir dilatasyon yapamazlar.

b- Spesifik olmayan etkileri : Bu etkilerin histamin reseptörlerinin blokajı ile bir ilişkisi yoktur. Klasik antihistaminiklerin çoğu, özellikle etanolamin türevi antihistaminik ilaçlar, belirgin sedatif etki oluştururlar. Normal dozlarda verilen bu ilaçlar nadiren huzursuzluk, eksitasyon ve uykusuzluk yaparlar. İç kulaktaki semisirküler kanallardaki denge reseptör organlarının uyarılmasına bağlı taşit tutması, baş dönmesi, meniere hastalığı gibi durumları tedavi edebilirler. Difenhidramin ve klorfenoksamin hidroklorür'ün antikolinergik etkileri de güçlüdür. Difenhidramin'in anti-parkinson etkisi vardır. Bu grup bileşiklerin lokal anesteziye etki gösterdiği de bildirilmiştir.

II.1.1.3. Absorpsiyon, metabolizma ve atılımları (7,8,10) :

Etanolamin türevi antihistaminikler mide-barsak kanalından iyi absorbe edilirler. Difenhidramin'in kan akımını çabuk terkettiği ve en çok akciğerler, böbrekler, karaciğer ve beyinde olmak üzere dokularda yoğunlaştığı gösterilmiştir. Pratik olarak ilacın tamamı metabolik değişikliğe uğrar ve yirmidört saatten az bir zamanda vücuttan atılır. Verilen dozun ancak çok küçük bir kısmı değişmeden atılır. Tek bir dozun ağızdan verilmesini takiben etki süresi üç-beş saattir.

II.1.1.4. Yan etkileri (1,7) :

Etanolamin türevi antihistaminiklerin en sık görülen yan etkileri sedasyondur. Merkezi sinir sistemi depresyonuna bağlı olarak uyusukluk hali, dikkati toplayamama, zihinsel uyum yeteneğinde azalma, baş dönmesi, ataksi ve uykuya eğilim oluştururlar. Bu tür ilaçları alan hastaların taşit ve dikkat isteyen makinaları kullanmamaları önerilir.

Parasempatolitik etkileri nedeniyle, ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, idrar retansiyonu, kabızlık gibi yan etkiler oluşturabilirler.

Allerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Bu etkiler özellikle lokal uygulamalarda görülür.

II.1.1.5. Kullanılışları (1,7) :

Etanolamin türevi antihistaminik ilaçlar, allerjik hastalıkların tedavisinde, özellikle saman nezlesi, hapşırma, burun boğaz ve gözlerdeki kaşıntıyı giderici olarak sıklıkla kullanılırlar. Böcek sokmalarına karşı da etkilidirler. Zehirli balıklar veya meduza ile temas eden yere difenhidramin hidroklorür enjekte edilebilir. Taşıt tutmasında dimenhidrinat oldukça etkilidir. Difenhidramin HCl'in sedatif etkisi fazla olduğundan genel anestezi veya ameliyattan önce hastayı sakinleştirmek için diğer ilaçlarla birlikte verilir. Parkinson hastalığının tedavisinde de difenhidramin HCl kullanılmaktadır.

II.2. ETANOLAMİN TÜREVİ ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN ANALİZ YÖNTEMLERİ

II.2.1. *T i t r i m e t r i k* yöntemler :

II.2.1.1. Asit-baz titrasyonları :

Etanolamin türevi antihistaminik ilaçların baz şekilleri suda çözünmediğinden doğrudan titrasyon uygulanamamakta ve ancak geri titrasyon yöntemiyle analizleri yapılabilmektedir. TF 1974 (11) ve BP 1973 (12)'de difenhidramin HCl'nin kapsül dozaj şekli için geri titrasyon yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemde, madde suda çözüldükten sonra bazik hale getirilip, eter ile birkaç kez tüketilir. Eterin bir kısmı uçurulur ve belli hacimde 0.1 N HCl çözeltisi eklenir. Kalan eter uçurulduktan sonra asit fazlası, metil kırmazısı belirteci varlığında 0.1 N NaOH çözeltisi ile titre edilir.

Ray (13)'in öksürük şuruplarında efedrin ile birlikte bulunan difenhidramin HCl'nin tayini için önerdiği yöntemde, karışımdan difenhidramin amonyum reineckate çözeltisi ile çöktürülüp, çökelekte difenhidramin'in; çözeltide efedrin'in tayini yapılır. Difenhidramin reineckate çökeleği asetonda çözüldükten sonra asetonun bir kısmı uçurular ve üzerine su eklenip asetonun tamamı uçurular. Daha sonra çözelti bazik hale getirilip BP 1973'e göre analiz edilir.

II.2.1.2. Susuz ortam titrasyonları :

Kashima (14), antihistaminik ilaçlara susuz ortam titrasyonu uygulamıştır. Bu yöntemde, madde susuz asetik asit içinde çözülüp üzerine merkürü asetat çözeltisi eklendikten sonra perklorik asit çözeltisi ile titre edilir. Dönüm noktası potansiyometrik olarak veya kristal viyole belirteci kullanılarak saptanır.

IP (15) ve USP XVIII (16)'de, difenhidramin ve dimenhidrinatın baz şekli için susuz ortam titrasyonu önerilmiştir. Bu yöntemde çözücü olarak glasiyel asitik asit kullanılıp, madde perklorik asit çözeltisiyle titre edilir. Dönüm noktası potansiyometrik olarak veya kristal viyole belirteciyle saptanır.

Meunlenhoff ve Von Sonsbeek (17), dimenhidrinat için USP XVIII'deki yöntemle kıyasla daha uygun olan susuz ortam titrasyonu uygulamışlardır. Maddenin difenhidramin ve 8-kloroteofilinat kısımlarının miktar tayinleri ayrı ayrı yapılmıştır. Bu yöntemde difenhidramin tayini için madde sıcak ve susuz asetik asit veya soğuk kloroformda çözülür. Belirteç olarak % 5 lik I-naftol'ün benzendeki çözeltisi kullanılıp, perklorik asit çözeltisiyle titre edilir. 8-kloro teofilinat tayini için madde piridinde çözülür, belirteç % 0.1 lik timol mavisidir. Titrant olarak sodyum metilat kullanılır.

Clair ve Chatten (18), onsekiz antihistaminik ilacın kapsül ve tablet dozaj şekilleri ile çalışmışlardır. Buna göre, toz materyal kloroform ile tüketildikten sonra süzülüp üzerine glasiyel asetik asit veya asetonitril eklenir. Belirteç olarak, glasiyel asetik asit çözücüsü ile kristal viyole; asetonitril çözücüsü ile metil kırmızısı kullanılır. Daha sonra perklorik asit çözeltisi ile titre edilir. Araştırmacılar sonuçları USP XVIII yöntemiyle karşılaştırmışlar ve uygunluğunu kanıtlamışlardır.

Mainville ve Chatten (19), susuz ortam titrasyonunda çözücü olarak asetonitril, titrant olarak ise dioksanda çözülmüş 0.1 N perklorik asit çözeltisi kullanmışlardır. Belirteç olarak metil kırmızısı kullanılmış, ayrıca dönüm noktaları potansiyometrik olarak da saptanmıştır.

Tsubouchi ve diğerleri (20), difenhidramin ve bazı aminlere uygulanabilecek iki fazlı titrasyon tekniği geliştirmişlerdir. Bu teknikte titrant olarak tetrafenilborat, belirteç olarak ise organik çözücüde çözülmüş tetrabromo fenolftalein etil esteri kullanmışlardır. Dönüm noktası, indikatörün organik fazda renk değiştirmesi ile belirlenmiştir.

Howarka ve diğerleri (21), difenhidramin HCl ve bazı zayıf asidik maddeler için susuz ortam titrasyonu uygulamışlardır. Çözücü olarak DMF veya DMSO-izo-proH (1:1), belirteç olarak ise timol mavisi kullanmışlardır.

II.2.1.3. Yükseltgenme-indirgenme titrasyonları :

Antihistaminik ilaçlardan bazıları reineckate kompleksleri halinde çöktürülüp, çökelek aşırı potasyum dikromatın sülfirik asitteki çözeltisiyle kaynatılmıştır. Aşırı dikromatın, potasyum iyodür ile muamelesi sonucu açığa çıkan iyot, sodyum tiyosülfat ile nişasta belirteci varlığında titre edilmiştir (22).

II.2.1.4. Çöktürme titrasyonları :

Antihistaminik ilaçlardan bazılarının Wolhard yöntemi ile arjentometrik analizleri yapılmıştır (23). Bu yöntemde maddeler, asidik ortamda amonyum reineckate ile çöktürüldükten sonra çökelek asetonda çözülerek üzerine Fehling alkali Rochelle tuzu eklenir ve çıplak alevde on dakika ısıtılır. Daha sonra üzerine % 25 lik HNO_3 ve belli hacimde 0.1 N AgNO_3 çözeltisi eklenir. Aşırı AgNO_3 , 0.1 N NH_4SCN çözeltisi ile titre edilir.

USPXVIII (16) ve BP 1973 (12) dimenhidrinat'ın 8-kloro teofilinat kısmı için çöktürme titrasyonuna dayanan yöntem önermişlerdir. Buna göre maddede bazik ortamda NH_4NO_3 çözeltisi ile çöktürüldükten sonra ısıtılıp, üzerine belli hacimde 0.1 N AgNO_3 çözeltisi eklenir. Sonra ortam asidik yapılarak ferrik amonyum sülfat belirteci varlığında aşırı AgNO_3 , 0.1 N NH_4SCN çözeltisi ile titre edilir.

Difenhidramin HCl ve kuaterner amonyum grubu içeren bazı organik katyonlar, titrant olarak sodyum tetrafenil borat'ın kullanıldığı çöktürme titrasyonu ile analiz edilmişlerdir (24). Bu yöntemde, dönüm noktası potansiyometrik olarak iyon seçici elektrotlarla saptanmıştır.

II.2.2. *K r o m a t o g r a f i k y ö n t e m l e r* :

II.2.2.1. Kağıt kromatografisi :

Kağıt kromatografisi, antihistaminikleri birbirinden, diğer alkaloidlerden ve safsızlıklardan ayırmak ve tanımak için kullanılmıştır. Antihistaminik ilaçların ayrılmasında düşük alifatik alkol içeren sulu çözücü sistemleri tercih edilmez. Bunun nedeni; bu sistemde maddelerin ayrılamadan sürüklenmeleridir (25).

Baruffini (26), kağıt elektroforezi ve kağıt kromatografisi ile anti-

histaminikleri ayırmak için değişik çözücü sistemleri ve gerekli şartları önermiştir.

Tulus ve Kandemir (27), kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile asidik, bazik, polar ve nonpolar çözücüler kullanarak bazı antihistaminikleri ve türevlerini ayırmak için çözücü sistemleri geliştirmişlerdir.

II.2.2.2. İnce tabaka kromatografisi :

Antihistaminik maddeler için en çok kullanılan adsorban silikajel, genel belirteçler ise dragendorff ve iyodoplatinat reaktifleridir (28). Ayrıca fluoresan özellikteki adsorbanlarda UV lambasıyla da belirlenebilirler. Antihistaminikleri ayırmak ve tanımak için farklı çözücü sistemleri ve renk reaktifleri önerilmiştir (29).

Kidman (30), dimenhidrinat'ın; Choudhury ve diğerleri (31) difenhidramin'in de bulunduğu bazı antihistaminiklerin ince tabaka kromatografisi ile ayrılması ve tanınmasıyla ilgili çalışmalar yapmışlardır.

Lee (32), avicel-kieselgel karışımı adsorban içeren plaklar kullanarak antihistaminik ilaçların ayrılması ve tanınması için yöntem önermiş ve değişik farmasötik müstahzarlara uygulamıştır.

Chiang ve diğerleri (33), poliamit-kieselgel karışımı adsorban içeren plaklar kullanmışlar ve bu adsorbanlardan birini içeren plaklardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, karışım içeren plaklarla daha iyi sonuç alındığını vurgulamışlardır.

Interschick ve diğerleri (34), difenhidramin'in de bulunduğu bir grup ilacı biyolojik materyalden, özel kolonlardan geçirerek veya pH 2 de sıvı-sıvı tüketmesi ile alıp asit hidroliz yapmışlardır. Bir kez daha tüketme

sonucu elde edilen ekstraktları silikajel plaklara tatbik edip, uygun çözücü sisteminde sürükledikten sonra lekeleri UV lambasında belirlemişlerdir.

Srivastova ve Reena (35), antihistaminiklerin ince tabaka kromatografisi ile ayrılmasında metal tuzu emdirilmiş silikajel plaklar kullanmışlardır. EtOH-DMF-NH₄OH (32:10:0.2) çözücü sisteminde ayrılan lekeleri, dragendorff reaktifi ile belirlemişlerdir. En iyi sonuç veren metal tuzu % 1 lik Zn(OAc)₂ olarak bulunmuştur. Metal tuzu emdirilmemiş plaktakilere göre R_f değerleri düşmüş ve lekeler daha net gözlenmiştir.

Mikheeva ve Brutko (36), sıvı ilaç şekillerinde karışım halinde bulunan difenhidramin HCl, kodein, kafeinsodyum benzoat ve sodyum barbitali birbirinden ayırmak için, karışımı % 0.005 lik bazik fluoresein çözeltisiyle muamele edilmiş poliakrilamit plaklara tatbik etmişlerdir. CHCl₃-Me₂CO (22:3) çözücü sisteminde sürükledikten sonra lekeleri UV lambasında belirlemişlerdir.

İnce tabaka kromatografisi ile antihistaminik ilaçların miktar tayini çalışmaları da yapılmıştır.

Morrison ve Chatten (37), antihistaminik içeren farmasötik preparatları ince tabakaya tatbik edip uygun çözücü sisteminde sürükledikten sonra, lekeleri seryum sülfat reaktifi ile değişik renklerde belirlemişler ve lekelerin alanının ölçümüne dayanan bir miktar tayini yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntem ile karışım halindeki preparatlarda herbir maddenin tayini de kolayca yapılmıştır.

Demir ve Amal (38), karışım halindeki antihistaminikleri birbirinden ve diğer bileşenlerden ayırmak için değişik adsorbanlar ve çözücü sistemleri denemişler ve lekeleri farklı reaktifler ile belirlemişlerdir. Daha sonra

bu lekelerin alanlarını ölçerek miktar tayini yapmışlardır. Her ilaç için kromatografide teşhis edilebilecek en düşük miktarları saptamışlardır.

Matsui ve diğerleri (39), antihistaminik ilaçların ince tabaka kromatografisi ile nicel analizini yapmışlar ve bu amaçla "asit boyama tekniği"nden yararlanmışlardır. Önerilen yöntemde, metanolde çözülen karışım halindeki preparat silikajel DSF-5 plağa tatbik edilip, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_3$ (100:8:1) çözücü sisteminde sürüklenir. Lekeler UV lambasında işaretlendikten sonra plaktan santrifüj tübüne alınıp % 1 lik HCl çözeltisi ile çözülür. Üzerine pH 8 tampon çözeltisi ve brotmol mavisini belirteci eklenir. Fotometrik çözücü olarak benzen veya % 1 benzen içeren izoamilalkol eklendikten sonra santrifüj edilir. Berrak çözeltinin 410 nm de absorbanı ölçülür. Referans olarak numune içermeyen silikajel plağın aynı yöntemle kazanıp, aynı işlemlerden geçtikten sonra elde edilen çözeltisi kullanılır.

Schlemmer ve Kammerl (40), çok bileşenli ilaçlarla çalışmışlar ve difenhidramin HCl'i diğerlerinden ayırmak için sikloheksan-kloroform-dietilamin (90:18:12) çözücü sistemini kullanmışlar, daha sonra lekeleri çözücü akışıyla belirleyip spektroskopik miktar tayini yapmışlardır.

II.2.2.3. İyon değiştirici kolon kromatografisi :

Antihistaminik ilaçların ayrılmasında iyon değiştirici teknikleri de kullanılmıştır.

Jindra ve Motl (41), kokain, kodein, morfin ve bazı antihistaminikler içeren karışımı % 50 lik etanol ile tüketmişler ve Amberlite IRA 400 kolonda ayırdıktan sonra potansiyometrik titrasyon ile analiz etmişlerdir.

Blaug ve Zope (42), iyon değiştirici tekniği kullanarak antihistaminik ilaçların analizi için yöntem geliştirmişlerdir. Amberlite IR-4B,

Amberlite IRA-410 ve Amberlite IRC-50 gibi iyon değiştirici reğineler kullanılmışlar ve bunları yüzde verimleri açısından karşılaştırmışlardır. Bu yöntemi farmasötik preparatların tablet, eliksir ve merhem dozaj Şekillerine uygulamışlardır. Önerilen yöntemde, belli miktarda antihistaminik tuzu etanolde çözüldür ve iyon değiştirici reğineyi içeren kolondan geçirilir. Akış hızı ayarlanıp, 50 cm³ eluat toplandıktan sonra, 0.1 N HCl çözeltilisi ile titre edilir. Belirteç olarak bromkrezol yeşili kullanılır.

Levine (43), antihistaminik ilaçlar için asidik ve bazik Celite-545 içeren kolonlar kullanmıştır. Bu yöntemde, belli miktarda madde asitte çözüldükten sonra uygun Şekilde hazırlanan kolondan geçirilip, eluatın belli dalga boyunda absorbensı ölçölmüştür. Sonuçlar USPXVI ile karşılaştırılıp uygunluğu kanıtlanmıştır.

De Fabrizio (44), içerisinde difenhidramin HCl'in de bulunduğu karışım halindeki kapsöl preparatlarından herbir maddeyi ayırmak için aljinik asit içeren kolonlar kullanmıştır.

II.2.2.4. Gaz kromatografisi :

Gaz kromatografisi ile antihistaminik ilaçların nitel ve nicel analizleri yapılmıştır.

Mac Donald ve Pflaum (45), onaltı antihistaminik maddenin gaz kromatografik davranışını incelemişlerdir. Dört farklı kolon sistemi için en uygun Şartları saptamışlardır.

Drach ve Howell (10), Rhesus maymunlarının idrarında difenhidramin metabolitlerinin ayrılması ve tanımı üzerinde çalışmışlardır. Önce ince tabaka kromatografisi ile uygun çözücü sistemi kullanılarak metabolitler ayrılmış ve R_f değerleri standartlarla karşılaştırılmıştır. Daha sonra lekeler

uygun çözücü ile plaktan alınmış, çözücü uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözülüp gaz kromatografisinde analiz edilmiştir. Alıkonma sürelerinin standartlarla karşılaştırılması sonucu elde edilen bilgilerin ışığında araştırmacılar Rhesus maymunlarında difenhidramin metabolizması konusunda öneride bulunmuşlardır.

Hishta ve Laubeck (46), bazı antihistaminik ilaçların tablet ve şurup dozaj şekillerini gaz kromatografisi ile analiz etmişlerdir.

Difenhidramin'in de bulunduğu bir grup bazik ilacın gaz kromatografik analizinde maddeler kandan, konsantre NH_4OH ortamında n-bütil klorür ile tüketilerek alınmışlardır. Organik faz NH_4Cl ile muamele edildikten sonra % 3 OV-17 veya % 5 Apiezon L - % 10 KOH kolonu ve alev iyonizasyon detektörü kullanılarak analiz edilmişlerdir (47).

Zavrazhnaya (48), difenhidramin HCl, promedol ve diprazin'in gaz kromatografisi ile tayininde Chromoton N-OW-HMDS (0.2-0.25 mm) kolon ve alev iyonizasyon detektörü kullanmıştır.

Karışım halindeki preparatlar gaz kromatografisi ile nicel ve nitel olarak analiz edilmişlerdir (49).

Ayrıca biyolojik sıvılarda da antihistaminiklerin gaz kromatografik analizleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (50,51).

II.2.2.5. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi :

Massart ve Detaevernier (52), yüz adet bazik ilacın yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile ayrılması üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Sabit ve hareketli fazların bileşimlerini değiştirerek, onbeş değişik sistem ile çalışmışlar ve antihistaminik ilaçların ayrılması için iki sistem önermiş-

lerdir. Önerdikleri sistemlerde farklı karışımlardaki antihistaminikleri ayırmak için kullanılan şartları belirtmişlerdir.

II.2.3. Spektrofotometrik yöntemler :

II.2.3.1. UV spektrofotometrik yöntemler :

Antihistaminik ilaçların spektrofotometrik tayini ile ilgili olarak pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı maddelerin kendilerine özgü spektrumlarıyla ilgilidir.

Demir ve Amal (53), oniki antihistaminik ilaçla çalışmışlar ve her madde için kalibrasyon eğrilerini çizip $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ değerlerini hesaplamışlardır. Kapsül, draje ve tablet dozaj şekillerinde antihistaminik maddeler, etanol ile tüketilerek ilaçtan nicel olarak alındıktan sonra uygun konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanıp, belli dalga boylarında verdikleri absorbanslar ölçülmüş ve kalibrasyon eğrilerinden miktar tayinine geçilmiştir. Ampullerde miktar tayini etanolla seyreltmeden sonra yapılmıştır.

Boonen (54) farmasötik preparatlardaki antihistaminiklerin spektrofotometrik miktar tayininde, maddeleri tablet ve kapsüllerden sıvı-sıvı tüketmesi, kremlerden ise tuz-dağılım kromatografisi yöntemi ile izole etmiş ve belli dalga boyunda absorbans ölçerek miktar tayinine geçmiştir. Tüketme işleminin verimini tayin etmek için iç standart yöntemi kullanmıştır. Bu çalışmada kremlerdeki maddelerin izole edilmesi için Celite-545 içeren kolonlardan yararlanılmıştır.

Woo ve diğerleri (55), eliksir dozaj şeklindeki difenhidramin HCl'nin spektrofotometrik tayini için bir yöntem önermişlerdir. Araştırmacılar difenhidraminin muhtemel bozunma ürünleri ve 5-(Hidroksimetil)-2-furaldehit içeren preparatlarda bu maddelerin yöntemi etkilemediğini bildirmişlerdir.

Yöntemde bazik ortamda sikloheksan ile tüketme sonucu istenmeyen maddeler sulu faza alınmış, organik fazın absorbansı ölçülerek miktar tayinine gidilmiştir. Araştırmacılar 60°C de değişik bekleme süreleri sonunda eliksirleri önerdikleri yöntem ve USP XVIII ile analiz edip sonuçları karşılaştırmışlar ve önerdikleri yöntemin uygunluğunu kanıtlamışlardır.

De Fabrizio'nin öksürük şuruplarında (56) ve antiallerjik kremlerde (57) difenhidramin HCl'nin miktar tayini için yaptığı çalışmada, madde ilaçtan asidik ortamda kloroform ile tüketilmiştir. Daha sonra kloroform uçurulup kalıntı % 95 lik etanolde çözülmüş ve bu çözelti aljinik asit içeren kolondan geçirilip 258 nm dalga boyunda absorbans değeri ölçülmüştür.

Baranov ve Khabarov (58), difenhidramin HCl'nin biyolojik materyalden tayini için yaptıkları çalışmada biyolojik materyali H₂SO₄ ile muamele etmişler ve daha sonra fotometrik olarak ölçüm yapmışlardır. Numuneye DMF eklendiğinde duyarlılığın arttığını bildirmişlerdir.

Antihistaminik ilaçların, özellikle etanolamin türevlerinin absorptivite-leri oldukça düşüktür ($\epsilon_{\max} \approx 450$). Bu nedenle daha büyük absorptiviteye sahip bileşiklerine dönüştürülerek spektrofotometrik tayinleri de yapılmıştır.

Wallace ve diğerleri (59), difenhidramin HCl ve dimenhidrinat yapısındaki eterik bağın asit hidroliz ile kırılması sonucu oluşan benzhidrol'ü, potasyum bikromatın sülfirik asitteki çözeltisi ile benzofenona yükseltmişler ve bu ürünün verdiği absorbanstan miktar tayinine geçmişlerdir. Oluşan ürünün benzofenon olduğunu UV ve IR spektrofotometrik çalışmalarla saptamışlardır. Bu ürünün absorbansı difenhidramin'in absorbansından yaklaşık on kat fazla olduğu görülmüştür. Bu yöntemle biyolojik sıvılarda difenhidramin ve dimenhidrinat tayini yapılabilmektedir.

Shamsa ve Maghssoudi (60), difenhidramin HCl'nin dipikrilamin ile oluşturduğu kompleksin absorbansının ölçümüne dayanan bir yöntem önermişlerdir. Oluşan kompleks pH 5.0 de kloroform ile tüketilir. Kompleksin kloroformdaki absorbansı benzer şekilde oluşturulan köre karşı 420 nm dalga boyunda ölçülür. Yöntem tablet, şurup, kapsül, ampul ve eliksir dozaj şekillerine uygulanmıştır.

Karıbyan ve diğerleri (61) difenhidramin HCl'nin iyot ile yük-transfer kompleksleri üzerinde çalışmışlardır. pH 1.5-4.0 arasında kompleksi kloroform ile tükettikten sonra, 293 nm veya 360 nm dalga boyunda absorbans ölçerek miktar tayini yapmışlardır. Kompleksteki bileşenlerin mol oranı 1:1 olarak bulunmuştur. Bu yöntemle diğer maddelerin varlığında difenhidramin HCl'nin tayininin yapılabilceği gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından kan ve böbrek numunesinden tüketme ile alınan difenhidramin HCl'nin iyot ile yük-transfer kompleksinin veya vanadyum ile oluşturduğu kompleksin fotometrik tayini yapılmıştır (62).

Ogorodnik (63), merhemlerdeki difenhidramin HCl'nin spektrofotometrik tayini için yöntem önermiştir. Buna göre maddenin amonyum molibdat, KCNS, $PbCl_2$ ile asidik ortamda oluşturduğu kompleks kloroform ile tükettildikten sonra 434 nm dalga boyunda absorbansı ölçülür.

Sanghavi ve diğerleri (64), dimenhidrinat ve difenhidramin'in de içinde bulunduğu bir grup antihistaminik maddeyi fosfomolibdit asit ile çöktürüp, bu kompleksleri hidrazin hidrat ile molibden mavisine nicel olarak indirgemişlerdir. Bu ürünün absorbansı ile ilacın konsantrasyonu arasında doğrusal ilişki olduğunu bulmuşlar ve yöntemi tabletlere uygulamışlardır.

Kar ve Aniuha (65) ilaçlarda dimenhidrinat tayini için geliştirdikleri

yöntemde, maddeyi asidik ortamda reineckate tuzu ile çöktürmüşlerdir. Çökeleği süzüp asetonda çözdükten sonra 540 nm dalga boyunda absorbands ölçmüşlerdir.

Ayrıca difenhidramin HCl'nin kobalt tiyosiyonat, eosin ve KIO_4 gibi renk reaktifleriyle oluşturduğu renkli komplekslerin absorbandsları ölçülerek tayininin yapılabileceği gösterilmiştir (66-68).

II.2.3.2. Spektrofluorometrik yöntemler :

Jensen ve Pflaum (69), onaltı antihistaminik maddeyi, hidrojen peroksit ile reaksiyona sokup reaksiyon ürünlerinin fluoresans karakterlerini incelemişlerdir. Ayrıca antihistaminik maddelerin siyanojen bromür ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerin fluoresans karakterleri ile hidrojen peroksit ile yapılan deney sonuçları karşılaştırılmıştır. Ancak antihistaminik madde konsantrasyonu ile fluoresans şiddeti arasındaki ilişki gösterilmemiştir.

II.2.4. *Polarografik yöntemler :*

Antihistaminik ilaçlar ile, özellikle etanolamin türevleri ile, çok az polarografik çalışma yapılmıştır. Bunun nedeni yapıda elektroaktif grup bulunmaması, oluşan polarografik dalgaların konsantrasyonla doğrusal değişmemesi ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilememesidir.

Bingenheimer ve Christian (2) bazı antihistaminik maddelerle, değişik destek elektrolitlerde çalışmışlardır. Maddelerin hepsinde başlangıçta düzenli olan dalgalar yükselmeye başlamadan düzensizleşmiş ve dalga yüksekliğinin konsantrasyonla doğrusal değişmediği görülmüştür. Ayrıca sonuçlar da tekrarlanabilir bulunmamıştır.

Difenhidramin HCl elektroaktif hale getirilerek çalışma yapılmıştır. Bu

çalışmada madde hidrojen peroksit ile aminoksit haline dönüştürülüp, amin oksitin verdiği indirgenme dalgasından miktar tayinine geçilmiştir (70).

Diğer bir çalışmada ise, Cd(II) iyonu ile antihistaminik ilaçlardan bazılarının oluşturduğu komplekslerin polarografik olarak termodinamik özellikleri araştırılmıştır (6).

II.3. ELEKTROANALİTİK KİMYA

Elektroanalitik kimya, numune çözeltisinin elektrokimyasal hücredeki davranışlarını inceleyen bir dizi kimyasal analiz yöntemleri topluluğudur.

Denge durumundaki her sistem sıcaklık, basınç ve hacim değişikliği gibi etkilere karşı tepki gösterir. Aynı şekilde elektroanalitik kimyada da elektrot-çözelti dengesi, elektrotta akım veya potansiyel uygulanarak bozulur. Sistemin yeniden dengeye ulaşabilmesi için gösterdiği davranışlar incelenir. Bu tekniğe "voltametri" denir.

Elektroanalitik yöntemler üç ana grupta toplanabilir :

1) Potansiyel, akım, direnç, iletkenlik, sığa (kapasitans) ve elektrik miktarı gibi değişkenler ile konsantrasyon arasındaki ilişkilerin incelenmesine dayanan voltametrik yöntemler, örneğin, kulometri ve polarografi.

2) Elektriksel ölçümler ile volumetrik analizde dönüm noktası tayinine dayanan voltametrik yöntemler, örneğin, potansiyometri, amperometri ve kondüktometri.

3) Elektrolitin bileşenlerinin elektrik akımı ile faz değiştirmesine dayanan yöntemler, örneğin, elektrogravimetri.

Kullanılan elektrotların cinsine, uygulanan akım ve potansiyelin şiddetine, sabitliğine ve dengenin bozulma hızına bağlı olarak çeşitli voltametrik yöntemler geliştirilmiştir.

Voltametrizde kullanılan elektrotlar iki grupta incelenebilir :

a) Polarize edilemeyen (referans) elektrotlar : Potansiyeli dış etkilerle değişmeyen elektrotlardır, örneğin , doymuş kalomel elektrot (DKE), gümüş-gümüş klorür elektrotu.

b) Polarize edilebilen (çalışma) elektrotlar : Potansiyeli dış etkilerle değiştirilebilen elektrotlardır. Genellikle soy metallere yapılır. Örneğin , Platin, altın, damlayan cıva elektrotu ve asılı duran cıva elektrotu.

Çalışma elektrotu olarak damlayan cıva elektrotunun kullanıldığı voltametrik yöntem "POLAROGRAFİ" adı verilir.

II.3.1. Polarografi :

Polarografi, ilk kez 1922 yılında Çekoslovak bilim adamı Prof. Jaroslav Heyrovský tarafından geliştirilmiş ve bugüne kadar pek çok aşamalar göstermiştir (71).

Polarografinin temel çalışma elektrotu, çok ince bir kılcaldan devamlı olarak damlayan cıvadır. Damlayan cıva elektrotunun üstünlükleri şöylece sıralanabilir :

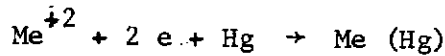
1. Cıvanın devamlı damlaması ile yüzey yenilenmekte ve elektrot kirlenmesi önlenmektedir.
2. Damlayan cıva yeterli karıştırmayı sağladığından belirli bir potansiyelde görülen akım değişimleri olmamaktadır.

3. Boyutları küçük olduğundan mikro hücreler ile çalışılabilmektedir.
4. Yüzeyin küçük olması nedeniyle elektrokimyasal değişmeye uğrayan madde miktarı çok az olduğundan tekrarlanabilirlik yüksektir.
5. Cıva üzerinde hidrojen aşırı gerilimi büyük olduğundan çözücü veya hidrojen iyonu indirgenmeden önce geniş bir potansiyel aralığı bulunmaktadır.

Cıva elektrotunun kullanılmasında kısıtlayıcı bir unsur, elektrolitik olarak cıvanın çözünmesidir. DKE'a göre +0.4 volttan daha pozitif potansiyellerde metalik cıva çözünmektedir.

Damlayan cıva elektrotu, maddelerin analizinden ayrı olarak elektrot olaylarının açığa çıkarılması yönünden de önem taşır. Araştırılan maddenin polarografik analizinde rol alan reaksiyon tipi anlaşıldıktan sonra, çalışılacak çözeltide analizi örten maddeleri yok etmek ve tekrarlanabilirliği sağlamak için etkin değişkenleri kontrol altında tutma olanağı doğar. Sistemin özellikleri bilinirse hangi değişkenlerin ne kadar duyarlılıkla kontrol edilmeleri gerektiğine karar verilir.

Polarografide esas olan, incelenecek çözelti içindeki elektroaktif maddelerin devamlı potansiyel taraması karşısında gösterdiği davranıştır. Bu tarama referans elektrot olarak kullanılan DKE'a karşı damlayan cıva elektrotunun potansiyelinin değiştirilmesi ile gerçekleştirilir. Bu işlem sırasında elde edilen akım-potansiyel eğrileri her madde için karakteristik olup "POLAROGRAM" adını alırlar. Şekil-1'de normal polarografide rastlanan bir polarogram görülmektedir. Me(II) iyonları cıva damlası üzerinde

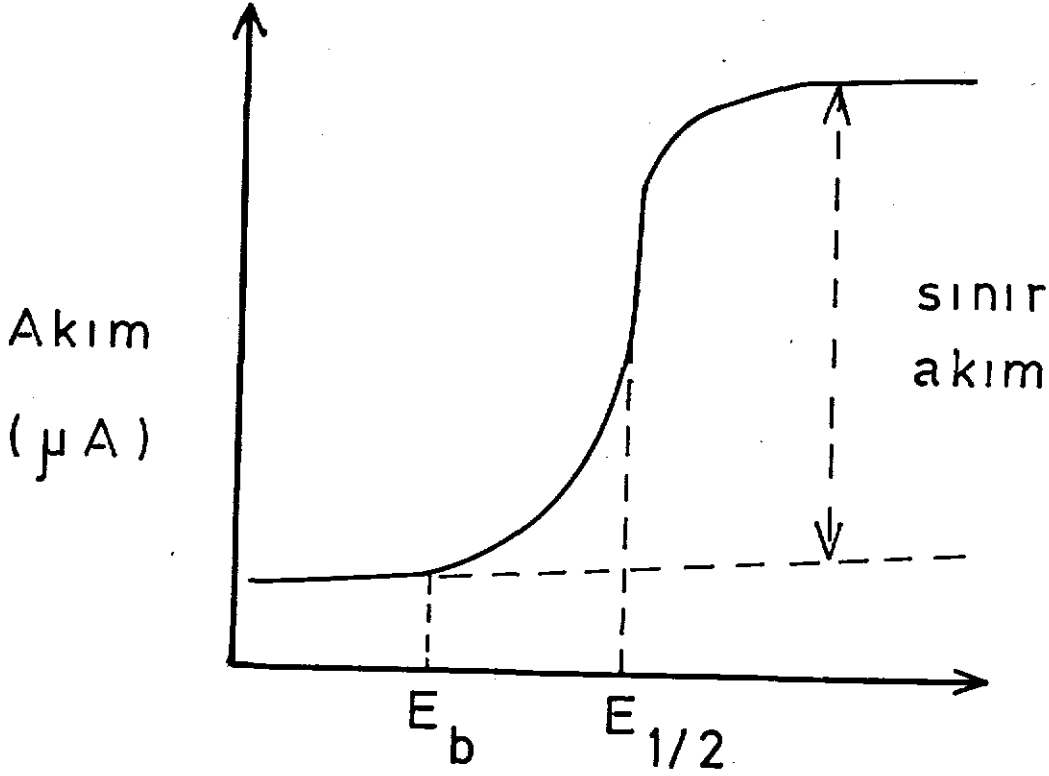


reaksiyonuna göre indirgenerek amalgam oluştururlar. Bu reaksiyonun henüz başlamadığı potansiyellerde küçük de olsa bir akımın varlığı gözlenmektedir.

"Artık akım" adı verilen bu akımın iki nedeni vardır :

a- Çözelti içinde analiz edilecek maddeden daha elektroaktif safsızlıkların indirgenmesi (faradaik akım),

b- Cıva damlasının yüklenmesi sonucu oluşan elektriksel çift tabakanın kapasitör gibi davranması (kapasitif akım)'dır.



POTANSİYEL (Volt DKE 'a karşı)

Şekil 1 : Doğru akım polarogramının şematik gösterilişi.

Me(II) iyonlarının indirgenmeye başladığı potansiyele "bozunma potansiyeli, (E_b)" denir. Bozunma potansiyelinden sonra çok az bir potansiyel değişmesine karşılık oluşan akımda hızlı bir artış gözlenir. Belli bir potansiyelden sonra platoya ulaşılır. Bu akıma "sınır akımı" adı verilir. Sınır akımı ile artık akım arasındaki farka "dalga yüksekliği"; dalga yüksek-

liğinin yarısına karşigelen potansiyele de "yarı dalga potansiyeli, ($E_{1/2}$)" denir. Bu değer elektroaktif maddenin karakteristiği olup nitel amaçla kullanılır (72).

Tersinir elektrot reaksiyonlarında polarogramın yükselen kısmında akım-potansiyel ilişkisi için kullanılan eşitlik (reaksiyon ürünü çözünebilir veya amalgam oluşturabilirse), Nernst Eşitliği olup ;

$$E = E_{1/2} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i - i_{da}}{i_{dk} - i} \quad (1)$$

şeklindedir. Burada,

- i : Uygulanan potansiyeldeki akım (μA),
- i_{da} : Anodik sınır akımı (μA),
- i_{dk} : Katodik sınır akımı (μA),
- R : Gaz sabiti ($= 8.315 \text{ jül mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$),
- T : Mutlak sıcaklık ($^{\circ}K$),
- n : Aktarılan elektron sayısı,
- F : Faraday sabiti (96500 kulon),
- $E_{1/2}$: Yarı dalga potansiyeli (volt).

Bozunma potansiyelinden daha pozitif değerlerde metal iyonları indirgenmediği için artık akım dışında bir akım gözlenmez. Bozunma potansiyelinden sonra cıva damlası yüzeyindeki iyonlar indirgenmeye başlayacaktır. Elektrot yüzeyindeki indirgenmeden ötürü ana çözelti ve elektrot yüzeyi arasında metal iyonu konsantrasyonu farkı doğacak, bunun sonucunda çözültiden elektrota doğru, konsantrasyon farkını gidermek üzere iyon hareketi başlayacaktır.

Madde elektrota doğru üç şekilde göç eder :

- a- Konveksiyon (mekanik karıştırma) ve termal karıştırma,
- b- Elektrostatik çekim (iyonik göç): Uygulanan potansiyelin elektrotları yüklemesi sonucu, çözültideki iyonlara elektrostatik kuvvet uygulayarak çekmesi veya itmesidir.

c- Difüzyon : Maddenin yoğun olduğu bölgeden (ana çözeltiden), seyreltik olduğu bölgeye (elektrot yüzeyine) hareketidir.

Analiz durgun bir ortamda yapılırsa konveksiyon; sabit sıcaklıkta yapılırsa termal karışım önlenemez. İyonik göçü önlemek için ise elektroaktif maddenin aktarım sayısını azaltmak gerekir. Çözeltiye incelenecek madde konsantrasyonunun en az yüz katı fazla ve eşdeğer iletkenliği yüksek olan bir tuz çözeltisi eklenirse, elektroaktif maddenin aktarım sayısı sıfıra yaklaşır (71). Eklenen bu tuz çözeltisine "destek elektrolit" adı verilir. Polarografide konveksiyon ve iyonik göç yok edilerek veya etkileri en aza indirilerek maddenin elektrota difüzyonla ulaşması sağlanır. Polarogramın yükselen kısmında akımı kontrol eden etken potansiyeldir (eşitlik 1). Sınır akımı bölgesinde elektron aktarımı yeteri kadar hızlı olduğundan akım potansiyel ile değişmez. Elektrot yüzeyine ulaşan iyonlar hızlı bir şekilde indirgendiği veya yükseltildiği için akım, madde miktarı ile orantılıdır. Elektrota gelen madde miktarı ise difüzyonla sınırlıdır. Cıva yüzeyinde madde konsantrasyonu sıfır ve difüzyon tabakasının kalınlığı da sabit olduğu için gelen madde miktarı da sabittir. Plato bölgesinde akımın değişmemesinin nedeni budur. Sınır akımı ile ana çözeltideki madde konsantrasyonu arasındaki ilişki "İlkoviç Eşitliği" ile verilir :

$$i_d = 607 n D^{1/2} m^{2/3} t^{1/6} C \quad (2)$$

Burada,

- i_d : Difüzyon akımı (μA)
- D : Maddenin difüzyon katsayısı (cm^2/sn)
- m : Cıvanın akış hızı (mg/sn)
- t : Damlama süresi (sn)
- C : Madde konsantrasyonu (mol/l).

Bu eşitlikte damlama süresi ve cıva akış hızı sabit tutulabilir. Aktarılan elektron sayısı belli bir reaksiyon için sabittir, difüzyon katsayısı

ise sıcaklığa bağlı bir değişkendir. Sabit sıcaklıkta İlkoviç eşitliği;

$$i_d = \alpha C \quad (3)$$

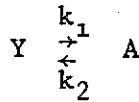
şeklinde yazılabilir. Burada, α sabit bir terimdir. Bu eşitliğe göre difüzyon akımı madde konsantrasyonu ile doğrusal değişmektedir. Bu özellikten yararlanılarak nicel analiz yapılmaktadır.

II.3.1.1. Polarografik akımlar :

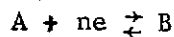
Sınır akımının oluşmasına neden olan olaylara göre polarografik akımlar; difüzyon, kinetik (katalitik) ve adsorpsiyon kontrollü olmak üzere çeşitlere ayrılırlar (73).

1- Difüzyon kontrollü sınır akımı : Elektroaktif maddenin elektrot yüzeyine taşınma hızı difüzyon tarafından tayin edilir. Difüzyon akımı pH'ya bağlı olmayıp, cıva sütun yüksekliğinin karekökü ile doğru orantılıdır. Sıcaklığa bağımlılığı % 1.8/°C olup doğru orantılı olarak değişir. Polarografik analizlerde hemen bütün pratik yöntemler difüzyon akımının ölçülmesine dayandığı için sık karşılaşılan bir akım türüdür.

2- Kinetik kontrollü sınır akımı : Elektron aktarım basamağından önce kimyasal reaksiyon sözkonusu ise ve elektroaktif A maddesi, elektroinaktif Y maddesinden oluşuyorsa :



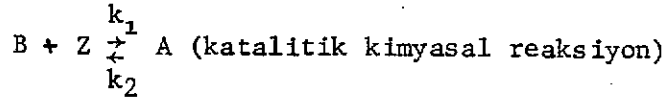
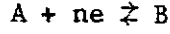
A maddesinin oluşturduğu akım kinetik kontrollüdür.



Oluşan kinetik akım Y'nin ve A'nın ana çözeltideki denge konsantrasyonlarına,

ayrıca da k_1 ve k_2 değerlerine bağlıdır. Kinetik kontrollü akım, cıva sütun yüksekliği ile değişmez. Hız sabitlerine bağlı olduğu için ortamın pH'sı sıcaklığı ve çözeltinin iyonik şiddetinden çok etkilenir. Sıcaklığa bağımlılığı % 5-20/°C dir.

Kinetik akımın bir türü ise katalitik akımdır.



Katalitik akım, elektroaktif maddelerin indirgenme potansiyellerinin, elektro-inaktif katalizörün etkisiyle, daha pozitif değerlere kaydırılmasına neden olan katalizör etkisiyle sınırlıdır. pH'ya bağımlı olan katalitik akım, cıva sütun yüksekliğinin değişmesiyle aynı kalabildiği gibi artar veya azalabilir. Genel olarak sıcaklıkla artış gösterir. Katalitik akımın duyarlılığı, difüzyon akımına göre birkaç yüz kez daha büyüktür.

3- Adsorpsiyon kontrollü sınır akımı : Elektroaktif maddenin, elektroliz ürününün, ara ürünlerden herhangi birisinin veya bunların karışımlarının elektrot yüzeyine adsorpsiyonu sonucu oluşur. Bu akım elektrot yüzeyinin adsorplanmış tabaka tarafından kaplanma hızı ile sınırlıdır. pH'ya bağımlı olmayıp, cıva sütun yüksekliği ile doğru orantılı olarak değişir. Artan sıcaklıkla aynı kalabildiği gibi artar veya azalabilir. Ancak sıcaklık arttıkça akımda azalma gözlemlendiğinde, akım adsorpsiyon kontrollüdür denilebilir (73).

II.3.1.2. Faradaik ve kapasitif akımlar :

Elektroliz, elektrot yüzeyindeki reaksiyonları içerir. Herbir reaksiyonun hızı ve dolayısıyla akım, elektron aktarım reaksiyonları ve çözeltideki elektroaktif maddenin elektrot yüzeyine taşınma hızı ile kontrol edilir.

Elektron aktarım hızının, kütle taşınma hızından çok az olduğu durumlarda çözelti homojen bir görünümde olup, ana çözelti ile elektrot yüzeyindeki elektroaktif madde konsantrasyonu aynıdır. Elektron aktarım hızı elektroaktif maddenin yapısına, konsantrasyonuna, elektrotun yapısına ve potansiyeline bağlıdır. Analizi istenen maddenin, elektrot-elektrolit arakesitinde, aktarılan elektronu tarafından oluşturulan akıma "Faradaik akım" denir. Ortalama faradaik akım İlkoviç eşitliği (eşitlik 2) ile gösterilip polarografide ölçülmek istenen akımdır.

Elektrot yüzeyinde faradaik akımın yanısıra, faradaik olmayan akımlar da bulunmaktadır. Elektrot yüzeyine adsorbe olan maddenin elektrot-elektrolit arakesitindeki elektriksel çift tabakanın kapasitansına etki etmesi sonucu oluşan akıma "kapasitif akım" adı verilir. Kapasitif akım elektrot büyüklüğünün veya potansiyelinin değişmesi sonucu oluşur. Bir damla ömrü süresince potansiyelde değişme çok az olduğundan, polarografide gözlenen kapasitif akımın nedeni elektrot yüzey alanındaki değişmedir. Yeni geliştirilen her polarografik yöntemde analizin duyarlılığını sınırlayan kapasitif akımın etkisinin en aza indirilmesi için çalışılmıştır.

II.3.1.3. Polarografik yöntemler

II.3.1.3.1. Doğru akım (DC) polarografisi :

İlk uygulanan polarografik yöntemdir. Polarogramlar potansiyometrik titrasyon eğrilerinin benzeri olup, her damla süresince oluşan faradaik ve kapasitif akım değişimlerini gösterdiği için görünümleri karışıktır. Doğru akım polarogramlarına "polarografik dalga" adı verilir.

Doğru akım polarografisinde damlayan cıva elektrotuna düzgün artan potansiyel uygulanıp, ortalama akım ölçülür. Bu yöntemle $5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3} M$ konsantrasyonları arasındaki nicel analizler % 4-10 duyarlıkla yapılabilir (74).

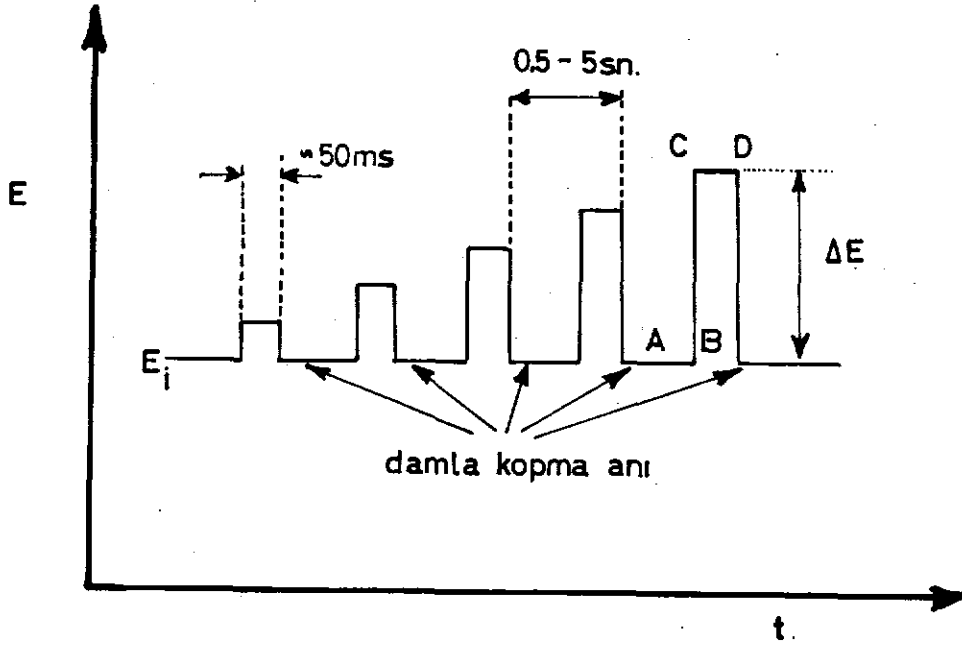
II.3.1.3.2. Tast polarografisi :

Damlanın düşmesine yakın bir andaki akımın ölçülmesi prensibine dayanan yöntemle "tast polarografisi" adı verilir (73). Damla ömrünün son 5-20 milisaniyesinde, faradaik akım en büyük, kapasitif akım ise en küçük değerdedir. Ölçüm kapasitif akımın en küçük olduğu bu anda yapılarak duyarlılık artırılmış olur. Bunun yanında damla akım salınımlarının neden olduğu okuma zorluğu ortadan kalkar. Okuma anındaki damla alanının değişmesi en az olduğu için akım çok az değişir. Polarogramlar, normal polarogramın çizgi halindeki görünümü olduğundan yorumlanması daha kolaydır (Şekil 18). Bu yöntemle 2.5×10^{-5} - 1×10^{-3} M konsantrasyonları arasında nicel analizler yapılabilir (74).

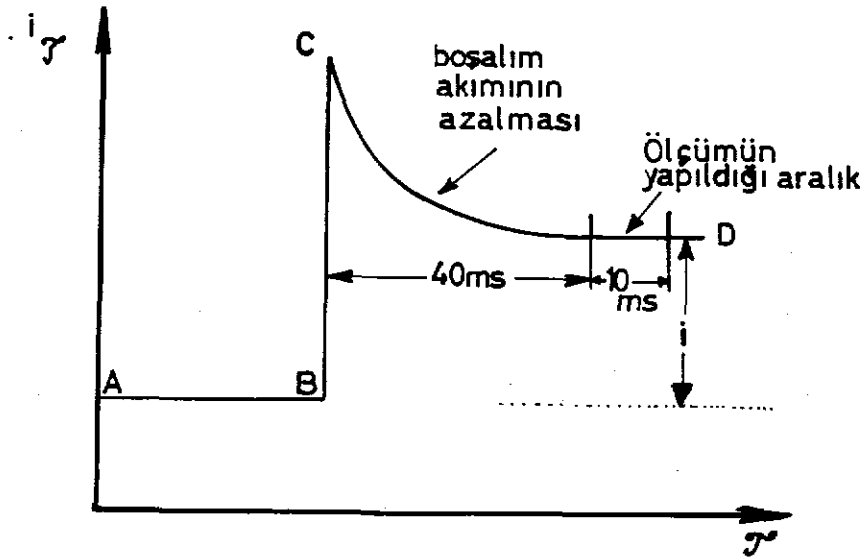
II.3.1.3.3. Puls polarografisi (PP) :

Elektrot-elektrolit arakesitinde oluşan kapasitif akımın yok edilmesi için puls tipi sinyallerin kullanıldığı yöntemler geliştirilmiştir (75-78). Puls polarografisinde sabit doğru akım potansiyeline zamanla genliği artan pulslar bindirilir (Şekil 2). Damlanın büyüme hızı damla ömrünün sonuna doğru küçülür. Bu nedenle puls, damlanın kopmasına yakın bir zamanda 50 milisaniye süreyle uygulanıp, son 10 milisaniyede akım okuması yapılır (Şekil 3). Damla kopunca potansiyel, potansiyel başlangıç değerinde kalır. Oluşan akım içerisinde (79) :

- 1- Başlangıç potansiyeli tarafından oluşturulan ve pulsun uygulanmasından önceki referans akım,
- 2- Puls süresince elektriksel çift tabakanın yüklenip boşalmasından oluşan kapasitif akım,
- 3- Çözeltideki elektroaktif maddenin oluşturduğu faradaik akım bulunmaktadır.



Şekil 2 : Puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin zamana karşı değişimi.



Şekil 3 : Puls süresince akımda görülen değişimler.

Referans akım yüksek geçirgen bir elektronik devre ile yok edilir. Pulsun ikinci yarısında ölçüm alınması ile de kapasitif akım yok edilmeye çalışılır.

Doğru akım, tast ve puls polarografisi ile yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında puls polarografisinde, diğer iki yonteme göre daha büyük bir akım gözlenmiştir (Şekil 18). Puls polarografisi ile 10^{-6} - 10^{-4} M konsantrasyonları arasında nicel analizler % 2-5 duyarlıkla yapılabilir (74).

II.3.1.3.4. Diferansiyel puls polarografisi (DPP) :

Bu yöntemde yavaş artan ($< \sim 1$ milivolt(mV)/saniye) doğru akım potansiyeline sabit genlikli pulslar bindirilir (Şekil 4). Cıva damlasının kopma anına kadar geçen süre içinde belli bir τ anında akım ölçülüp, ufak genlikli ($\Delta E \ll 100$ mV) ve kısa süreli potansiyel pulsu elektrotta uygulanır. Puls uygulanmasından belli bir süre sonra akım tekrar ölçülür (Şekil 5), bu iki akımın farkı çıkış noktasıdır (76,77,80). Bunun diğer polarografik yöntemlerden farkı, potansiyel-zaman ayarlaması ve akım ölçme düzeneğinin, kapasitif akımın etkisinin en aza indirilmesini sağlayacak bir şekilde olmasıdır (81).

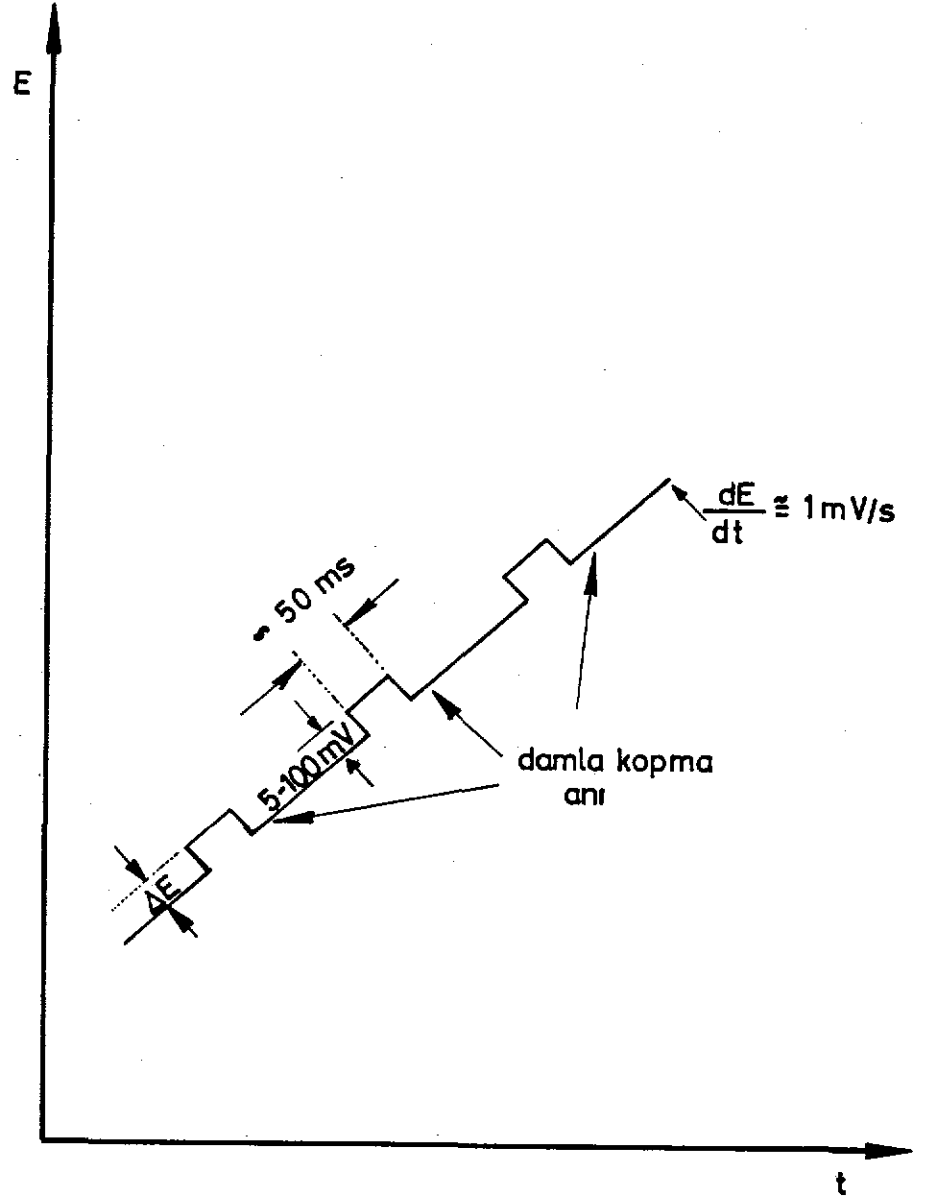
Diferansiyel puls polarografisinde sinyaller, kolaylıkla yorumlanabilecek "Gauss Eğrisi" şeklindeki piklerden oluşur. Pik yüksekliği (diferansiyel puls akımı) :

$$\Delta i_{\max} = n F A C \sqrt{\frac{D}{\pi t_m} \frac{\tau - 1}{\tau + 1}} \quad (4)$$

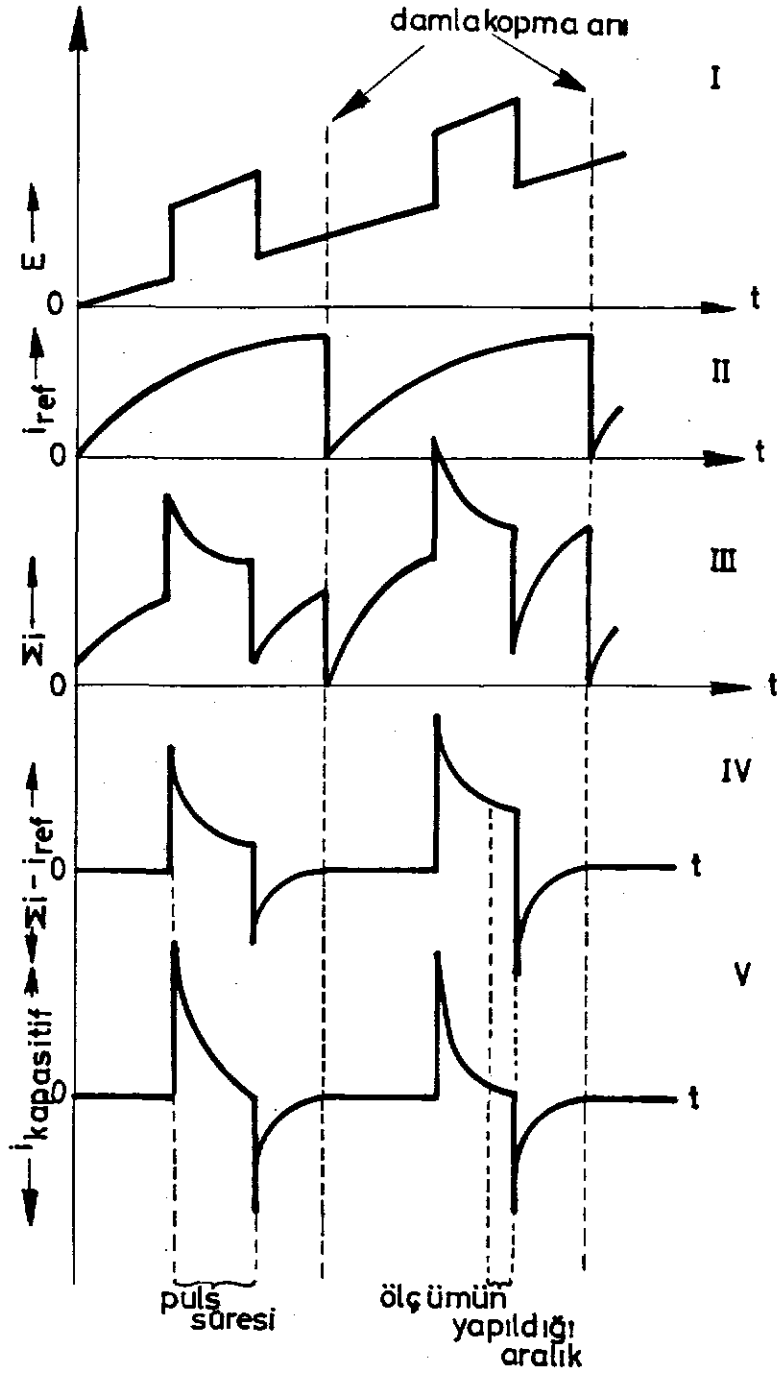
şeklinde gösterilir (77). Burada;

Δi_{\max} : Diferansiyel puls akımı (μA),
A : Cıva damlasının alanı (cm^2),
 t_m : Puls uygulanması ile akım okuması arasında geçen zaman (sn),
 $\tau = e^{-nF/RT} \left(\frac{\Delta E}{2} \right)$ (5)

ΔE : Puls genliğidir.



Şekil 4 : Diferansiyel puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin zamana karşı olan davranışı.



Şekil 5 : Diferansiyel puls polarografisinde uygulanan ani potansiyel sinyalinin hücre akımlarına olan etkisi. I) Uygulanan potansiyel, II) Referans akım, III) Referans ve pulsdan dolayı oluşan toplam akım, IV) Yüksek geçirgen elektronik filtreden geçtikten sonra elde edilen akım, V) Kapasitif akım.

Parry ve Osteryoung (77), DC polarografisinde $E_{1/2}$ ye eşit olan yarı dalga potansiyelini, DPP'de pik potansiyeli olarak değiştirip :

$$E_p = E_{1/2} - \frac{\Delta E}{2} \quad (6)$$

olduğunu göstermişlerdir. Yarı dalga potansiyeli ve pik potansiyeli teorik olarak aynı temele dayanırlar. Buna göre puls genliği arttıkça katodik dalga anodik bölgeye doğru kaymaktadır.

DPP ile 5×10^{-7} - 1×10^{-4} M konsantrasyonları arasında nicel analizler yapılabilir (74). Bu yöntem farmasötik analizlerde son yıllarda en çok uygulanan polarografik yöntemdir (82-85).

II.3.1.4. Polarografik türevlendirme :

Damlayan cıva elektrotunda indirgenmeyen veya yükseltgenmeyen maddelerin polarografik analizi, elektroaktif bir grubun moleküle eklenmesi ile yapılabilir. Molekülü polarografik aktif hale getirmek için uygulanan yöntemler şöyle sıralanabilir (3,4) :

1- Kompleks oluşturma : Moleküle polarografik aktivite kazandırmak için uygulanır. Örneğin, pekçok amino asit polarografik inaktif olduğu halde, Cu(II) veya Ni(II) iyonları ile oluşturduğu komplekslere ait indirgenme dalgaları gözlenebilir (86). Kompleksleşme sonucu oluşan ürün elektroinaktif ise, dolaylı bir analiz yöntemine başvurulur. Bu yöntem serbest metal iyonu içeren çözeltiye elektroinaktif organik maddenin eklenmesi sonucu, metal iyonunun polarografik dalga yüksekliğinin azalmasına dayanır (87). Kompleks oluşumu ile elektrot olaylarının açıklaması yapılabildiği gibi, istenmeyen dalganın ortadan kalkması da sağlanabilir. Örneğin, lignin sülfonik asitlerde kompleksleştirme işlemi karışan katalitik dalganın ortadan kalkmasını sağlar (3).

2- Nitrolama : En sık kullanılan yöntemlerden biridir. ^{Aromatik} Hidrokarbonlara ve fenil halkası içeren bileşiklere uygulanır. Oluşan nitro ürünleri, iyi yorumlanabilen dalgalar verirler. Nitrolama işleminde NaNO_2/HCl , dumanlı HNO_3 , $\text{HNO}_3/\text{CH}_3\text{COOH}$, HNO_3 (saf veya H_2SO_4 ile karışım halinde) veya % 10 $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ gibi çözeltiler kullanılır. Kullanılan nitrolama çözeltilisine göre oluşan nitro ürününün polarogramı da farklı olur (88). Nitrolama işleminde sıcaklığın etkisi de büyüktür. Aynı madde için değişik nitrolama sıcaklıklarında elde edilen nitro ürünleri için farklı polarogramlar gözlenmiştir (89).

Maddelerin küçük miktarlarının nitrolanmasıyla yapılan analizlerdeki hata oranı oldukça büyüktür. Hata kaynakları :

a- Nitrolama karışımındaki safsızlıklar (inorganik nitrat ve nitritler) analizi etkiler.

b- Bileşik biyolojik ortamdan alınırken kullanılan organik çözücüler uzaklaştırılsa da eser miktarda kalabilirler. Nitrolama sırasında bunlar da reaksiyona girebilirler. *Bu nedenle çözücü seçerken dikkat edilmelidir.*

c- Nitrolama sırasında oluşan yan reaksiyonlar (örneğin, HNO_3 ile nitrosolama) da analizi etkiler.

Burada sayılan nedenlerle analizden önce kromatografik ayırma veya çözücü ile tüketme işlemine gerek duyulabilir.

3- Nitrosolama : Elektronların yoğun olduğu merkezler içeren moleküllerde (örneğin, fenoller, H_2O) bu türevlendirme önemlidir. Nitrosolama ^{amacıyla} NaNO_2/HCl karışımı kullanılır. Bunun sonucunda nitro türevlerinin de oluşması kaçınılmazdır. Nitrolamadaki dezavantajlar burada da bulunmaktadır.

4- N veya S oksitlenme : Bu yöntem daha çok farmasötik kalite kontrol analizlerinde kullanılır. Deneyler % 30 H₂O₂ veya etil asetat içindeki kloro-perbenzoik asit ile yapılır (70).

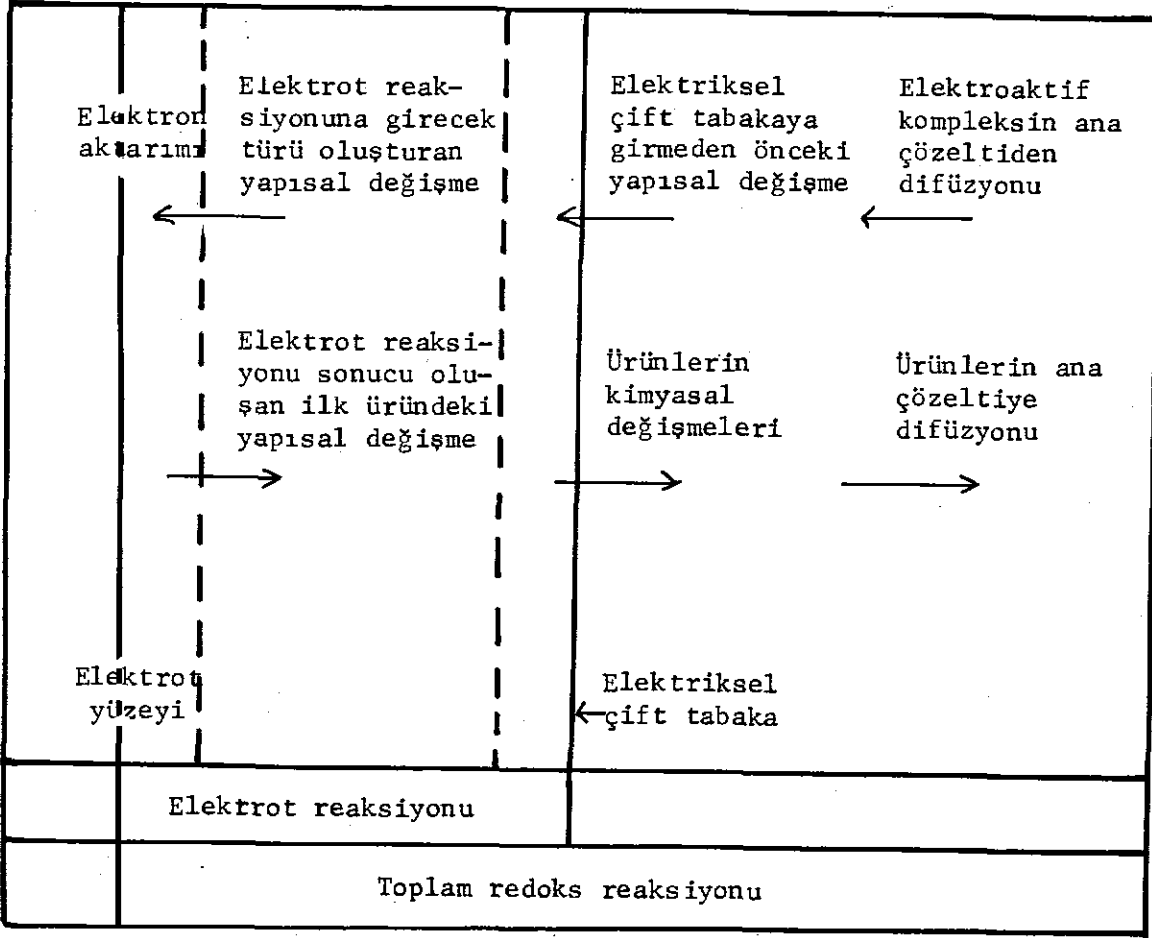
5- Kondensasyon : Organik polarografide analitik amaçlara en uygun kondensasyon reaksiyonları karbonil bileşiklerinin semikarbazon, hidrazon ve oksim oluşturmalarıdır (90). Aldehit ve keton semikarbazonlarının indirgenmesiyle analitik olarak değerlendirilebilir polarografik dalgalar elde edilmektedir.

6- Katılma reaksiyonları : Bu yöntem alkenlerin ve doymamış bileşiklerin tayininde kullanılır. Doymamış bağlara brom katılımı yapılır ve bileşiklerin bromüre indirgenme dalgaları gözlenir (3).

II.3.1.4.1. Kompleksleşmiş metal iyonlarının polarografik davranışları :

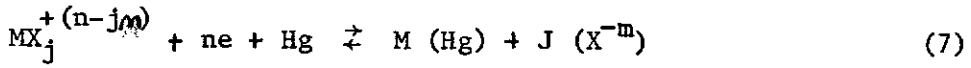
Kompleks yapısında bulunan metal iyonları elektrokimyasal reaksiyonlarda metalik hale indirgenebildiği gibi, yüksek değerlikten daha düşük bir değerliğe de indirgenebilirler.

Elektroaktif kompleksin ana çözeltilerden elektrot yüzeyine difüzyonu, elektriksel çift tabakadan geçişi ve elektron aktarımından önce ve sonra oluşan yapısal düzenlenmeler Şekil 6'daki gibi şematize edilebilir (91) :



Şekil 6 : Toplam elektrot reaksiyonunun şematik gösterilişi.

Damlayan cıva elektrotu üzerinde kompleks halindeki iyonun indirgenmesi şu şekildedir :



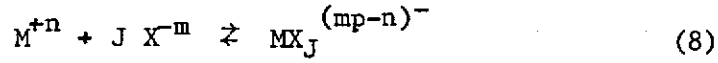
Burada ,

- MX_j : kompleksi,
- M^j : metal iyonunu,
- X : ligandı,
- J : koordinasyon sayısını göstermektedir.

Metal kompleksleri elektrot yüzeyinde tersinir veya tersinmez olarak indirgenebilirler.

a- Tersinir indirgenme reaksiyonlarında metal katyonu, ligand ve kompleks arasındaki denge çok hızlı sağlanır. Elektrot reaksiyonu oldukça hızlıdır. Ligand konsantrasyonu arttıkça kompleksin yarı dalga potansiyeli daha negatif değerlere kayar (71). İyonun kompleksten açığa çıkabilmesi için belirli miktarda enerji gerekmektedir. Bu nedenle kompleksin yarıdalga potansiyeli serbest iyonunkinden daha negatif değerdedir.

Kompleksin tersinir indirgenmesine ait eşitlikler Heyrovskÿ ve İlkoviç tarafından türetilmiştir. Kompleks oluşumu aşağıdaki denklemle gösterilebilir.



kompleksin oluşum sabiti ise :

$$K_{ol} = \frac{|MX_J|_o}{|M^{+n}|_o |X|_o^J} \quad (9)$$

şeklinde verilir. (Kolaylık olması açısından yükleri konmamıştır). Sıfır indeksi elektrot yüzeyindeki konsantrasyonları göstermek için kullanılmıştır. Kompleks oluşturucu ajanın (ligandın) konsantrasyonu fazla olup, ana çözeltide ve elektrot yüzeyinde aynı olduğu kabul edilmektedir. Damlayan civa elektrotu üzerinde sadece serbest katyonların indirgenmesi dengeyi bozar ve kompleksten serbest katyonları açığa çıkarır. Elektrot potansiyeli Nernst eşitliğine göre verilir :

$$E = E^o - \frac{RT}{nF} \ln \frac{|M|_o}{|M^{+n}|_o} \quad (10)$$

$|M^{+n}|_o$ yerine (9) daki değeri konursa :

$$E = E^o - \frac{RT}{nF} \ln \frac{|M|_o |X|_o^J K_{ol}}{|MX_J|_o}$$

elde edilir. Bu durumda elektrotta difüzenen partiküller kompleks katyonlardır. İlkviç eşitliğine göre akım :

$$i = k^{**} (|MX_J| - |MX_J|_o) \quad (12)$$

şeklindedir. $|MX_J|_o = 0$ olduğu zaman difüzyon sınır akımı

$$i_d = k^{**} |MX_J| \quad (13)$$

olur. Burada,

$$k^{**} = 6.3 n F D^{1/2} m^{2/3} t^{1/6} \quad (14)$$

dir. Ligandın bulunmadığı ortamda serbest metal iyonları ana çözültiden konsantrasyonun sıfır olduğu elektrot yüzeyine difüzenirler. Bu durumda akım,

$$i = k' |M|_o \quad (15)$$

şeklinde gösterilir.

Difüzyon şartları Nernst eşitliğine uygulanırsa, tersinir kompleks indirgenmeleri için aşağıdaki eşitlik elde edilir :

$$E_{\text{kompleks}} = E^o - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i}{i_d - i} \sqrt{\frac{D^{**}}{D'}} - \frac{RT}{nF} \ln K_{o1} - \frac{RT}{nF} \ln |X|^J \quad (16)$$

serbest iyonun indirgenmesinde, akımın fonksiyonu olarak potansiyel şu şekilde gösterilir :

$$E_{\text{serbest}} = E^o - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i}{i_d - i} \sqrt{\frac{D}{D'}} \quad (17)$$

$E_{1/2}$ için $i = i_d/2$ konup eşitlik- 16 'dan eşitlik- 17 çıkarılınca

$$(E_{1/2})_{\text{kompleks}} - (E_{1/2})_{\text{serbest}} = \frac{RT}{nF} \ln \sqrt{\frac{D}{D^{**}}} - \frac{RT}{nF} \ln K_{o1} - \frac{RT}{nF} \ln |X|^J \quad (18)$$

elde edilir. Eşitlik- 16 ligand konsantrasyonunun logaritması ile yarı dalga potansiyeli arasında doğrusal ilişki olduğunu gösterir. Doğrunun eğiminden ligand sayısı tayin edilebilir. Ligand sayısı bilinince eşitlik- 18 de yerine konarak K_{O1} değeri bulunabilir. K_{O1} değerinin büyük olması kompleksin kararlı olduğunu gösterir ve yarı dalga potansiyeli de daha negatif değerdedir.

Elektrokimyasal reaksiyon sırasında elektrot yüzeyinde serbest hale geçen ligand çözeltiliye tekrar difüzyonlanır. Buna göre elektrot yüzeyindeki ligand konsantrasyonundaki bağıl artış aşağıdaki eşitlikle açıklanabilir (91) :

$$\Delta X = \frac{|X|_0 - |X|}{|X|} = \frac{D^{*1/2}}{D_x^{1/2}} J \frac{|MX_J| - |MX_J|_0}{|X|} \quad (19)$$

Bu konsantrasyon değişiminden ortaya çıkan yarı dalga potansiyelindeki değişimi ($\Delta E_{1/2}$) şu şekilde göstermek mümkündür :

$$\Delta E_{1/2} = \frac{RT}{nF} \ln (1 + \Delta X)^J \approx \frac{RT}{nF} J \Delta X \quad (20)$$

Elektrot yüzeyindeki kompleksin konsantrasyonu, $|MX_J|_0$, yarı dalga potansiyeline eşit olarak uygulanan bir potansiyeldeki konsantrasyonun yarısı kadardır. Ligandın aşırısı N ile gösterilir.

$$N = \frac{|X|}{|MX_J|} \quad (21)$$

sonuç olarak,

$$\Delta E_{1/2} = \frac{J^2}{2} \left(\frac{D^*}{D_x} \right)^{1/2} \frac{1}{N} \cdot \frac{RT}{nF} \quad (22)$$

yazılabilir. Bu eşitlikten gerekli aşırı ligand konsantrasyonu hesaplanabilir.

b- Tersinmez kompleks indirgenmelerinde elektrot reaksiyonu yavaştır. Birçok metal kompleksleri tersinmez olarak indirgenirler. Bu reaksiyonlarda gözlenen akım :

$$i_{\text{tersinmez}} = n F \bar{q} k_e \left| \text{MX}_i \right|_0 \quad (23)$$

denklemlerle verilir. Burada,

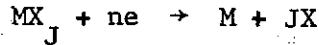
k_e : elektrot reaksiyonunun hız sabiti,
 \bar{q} : damlanın yüzey alanıdır.

Elektrot yüzeyinde indirgenen kompleksin bileşimi, ligand konsantrasyonu ile yarı dalga potansiyelinin değişimi ifadesinden yararlanılarak tayin edilebilir. Bu ifade şu şekildedir (71) :

$$- \frac{\partial E_{1/2}}{\partial \ln |X|} = (J - i) \frac{RT}{\alpha n F} \quad (24)$$

burada,

J : merkez atomun bağliayacağı maksimum ligand sayısı,
i : elektrotta indirgenen kompleksteki ligand sayısı,
 α : transfer katsayısıdır.



şeklinde tersinmez indirgenmede potansiyel :

$$E = E_{1/2}^r + 2.303 \frac{RT}{\alpha n F} \left[\log (0.886 k_e \sqrt{t_1}) - \log \frac{i}{i_d - i} \right] \quad (25)$$

eşitliği ile verilir. Burada,

$E_{1/2}^r$: Kompleksin tersinir yarıdalga potansiyeli,
 α : Transfer katsayısıdır.

Bu eşitliğe göre yeterli negatif potansiyelde E'ye karşı $\log \frac{i}{i_d - i}$ grafiğinin eğimi $- 2.303 (RT/\alpha n F)$ olmalıdır. Buradan transfer katsayısı:

$$\alpha = -2.303 \frac{RT}{nF} \left(\frac{\Delta \log \left[\frac{i}{i_d - i} \right]}{\Delta (-E)} \right) \text{ eşitliği bulunur.} \quad (26)$$

II.3.2. Eczacılıkta polarografik yöntem-
lerin kullanılmasının nedenleri :

Eczacılıkta polarografinin kullanılmasının nedenleri şöyle sıralanabi-
lir:

1- Fizyolojik aktiviteye sahip pek çok maddenin aynı zamanda polarogra-
fik aktiviteye de sahip olduğu gözlenmiştir. Polarografik inaktif olan madde-
ler ise kolaylıkla elektroaktif hale getirilebilirler.

2- Farmasötik müstahzarların genellikle oldukça saf ve bilinen karışım-
larda olmaları, çalışmalarını çok kolaylaştırır.

3- Birçok örneklerde numune hazırlanması, sıvı numunenin uygun destek
elektrolit ile seyreltilmesi veya tabletlerin uygun çözücüde çözünmesi şek-
lindedir.

4- Tabletlerdeki çözünmeyen kısımlar ile katkı maddelerinin polarogra-
fik etkinliği genelde yoktur. Süzme veya diğer ayırma işlemlerine gerek kal-
madan üstteki berrak kısım pipet yardımıyla alınıp analiz edilebilir.

5- Çoğunlukla toksik olan eser safsızlıkların polarografik tayinleri
oldukça kolay ve hızlıdır.

6- Pahalı ve az miktardaki numuneler ile duyar ve kesin analizler yapı-
labilir.

7- Analizin hızliliği, üretim kontrolünde de kullanılmasını sağlar.

BÖLÜM III

D E N E Y S E L K I S I M

III.1. KULLANILAN MADDELER :

Bu çalışmada kullanılan standart maddeler Refik Saydam Merkez Hıfzı-sıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Laboratuvarından temin edilmişlerdir. Bu maddelerin ergime derecesi tayinleri, ince tabaka kromatografisi, UV ve IR spektrumları yardımıyla saflık kontrolleri yapılmış uygun özellikte oldukları anlaşıldığından ön saflaştırma yapılmamıştır (29).

Kullanılan ilaçlar Ankara eczanelerinden temin edilmişlerdir.

Destek elektrolit ve diğer çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan maddeler şunlardır :

- 1) Nitrik asit (Merck)
- 2) Hidroklorik asit (Merck)
- 3) Sülfürik asit (Merck)
- 4) Fosforik asit (Merck pro analysi)
- 5) Borik asit (Merck pro analysi)
- 6) Oksalik asit (Merck)
- 7) Glasiyel asetik asit (BDH analar)
- 8) Tartarik asit (Merck pro analysi)
- 9) Sodyum hidroksit (Merck)
- 10) Sodyum karbonat (Merck)
- 11) Sodyum bikarbonat (Merck)
- 12) Sodyum asetat (BDH analar)
- 13) Potasyum dihidrojen fosfat (Merck pro analysi)
- 14) Disodyum hidrojen fosfat (Merck pro analysi)
- 15) Amonyak (Merck)
- 16) Potasyum klorür (Merck)
- 17) Potasyum nitrat (Merck)
- 18) Potasyum iyodür (Merck)
- 19) Sodyum klorür (Merck)
- 20) Kadmiyum nitrat (BDH analar)

- 21) Kobalt nitrat (Merck)
- 22) Bizmut nitrat (Merck)
- 23) Etilalkol % 99.9 (Tekel)
- 24) Metilalkol (Merck)
- 25) Kloroform (Merck)
- 26) Dietileter (Merck)
- 27) Dimetilformamid (Merck)
- 28) Dioksan (Carlo-Erba)
- 29) Tetrametil amonyum iyodür (Me_4NI) (Merck)
- 30) Tetrametil amonyum klorür (Me_4NCl) (Merck)
- 31) Tetrametil amonyum hidroksit (Me_4NOH) (BDH)
- 32) Tetrametil amonyum bromür (Me_4NBr) (Merck)
- 33) Tetrametil amonyum tetrafloroborat (Me_4NBF_4) (Merck)
- 34) Tetraetil amonyum iyodür (Et_4NI) (BDH)
- 35) Tetraetil amonyum hidroksit (Et_4NOH) (Merck)
- 36) Tetrabutil amonyum iyodür (Bu_4NI) (Sigma)
- 37) Metil kırmızısı (Merck)
- 38) Fenolftalein (Merck)
- 39) Silikajel G (Merck)
- 40) Silikajel HF 254 (Merck)

Tablo 1 : Üzerinde çalışılan etanolamin türevi antihistaminikler ve bu türevleri içeren müstahzarlar.

Madde adı	Müstahzar adı	Farmasötik şekli	Birim doz içeriği
Difenhidramin Hidroklorür	Benadryl ^(R)	Kapsül	25 mg difenhidramin hidroklorür
		Eliksir	10 mg/4 ml difenhidramin hidroklorür
Dimenhidrinat	Dramamine ^(R)	Tablet	50 mg dimenhidrinat
		Ampul	50 mg/ml dimenhidrinat
Klorfenoksamin Hidroklorür	Systral ^(R)	Ampul	10 mg/ml klorfenoksamin hidroklorür
	Systral-C ^(R)	Draje	50 mg kafein 20 mg klorfenoksamin hidroklorür

III.2. KULLANILAN ARAÇ ve GEREÇLER

- 1) Polarografik analiz aleti, Model 174 A, Princeton Applied Research Corporation (PAR), Princeton, New Jersey, U.S.A.
- 2) Mekanik damla düşürücüsü, Model 174/70, PAR
- 3) Doğrusal hızlı tarama ek parçası, Model 174/51 PAR
- 4) X-Y yazıcısı, Model 2000, Houston Instrument, Austin, Texas, U.S.A.
- 5) Polarografi sistemi, Model EUW-401, Heath Company Benton Harbor, Michigan, U.S.A.
- 6) Damlayan cıva elektrotu düzeneği, Model EUA-19-6 Heath
- 7) Yazıcı, Model-EU-20 B, Heath
- 8) Direnç kutusu, Model EU-30 A, Heath
- 9) Dijital voltmetre, Model EU-805, Heath
- 10) Potansiyel referans kaynağı, Model EU-80 A, Heath
- 11) Analog voltmetre, Model Avometer 8, AVO Limited Dover, England
- 12) Etüv, Model 5169 MAS, Laborteknik, Ankara
- 13) Etüv, Model Dedeoğlu
- 14) Manyetik karıştırıcı, Model MK 20 Nüve
- 15) Manyetik karıştırıcı, IKA-Combimag-RCD
- 16) Vakum pompası, Model Brand RS 2
- 17) Santrifüj, Model EBA III, Hettich
- 18) Santrifüj, Model T5, Janetzki
- 19) pH metre, Model 12, Corning. Corning Scientific Instrument, New York, U.S.A.
- 20) pH metre, Model 7, Corning. Corning Scientific Instrument, New York, U.S.A.
- 21) pH metre Cam elektrotu, Corning
- 22) pH metre referans elektrotu, Kalomel, Corning
- 23) pH metre kombine elektrotu, Corning
- 24) Isı sepeti, Model BN-626 Pilz

- 25) Isı sepeti, Model M2 Elektromag.
- 26) İletkenlik köprüsü, Model 31, Yellow Spring Instruments Co., Inc., Ohio, U.S.A.
- 27) Termostat, Model Haake FJ
- 28) Duyar terazi H-20 Mettler Instrument Corporation, Princetion N.J., U.S.A.
- 29) Duyar terazi, Sartorius
- 30) Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi, Model DB-GT Beckman Instruments GmbH Munich, Germany
- 31) Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi Pye Unicam SP-1700 ve Pye Unicam AR-25 yazıcı
- 32) IR spektrofotometresi, Perkin-Elmer Model 457
- 33) İnce tabaka kromatografi düzeneği, Camac
- 34) Erime noktası cihazı, Gallenkamp
- 35) Alkolimetre, Model alkolometre
- 36) Pipet yıkayıcı, J. Köttermann KG
- 37) Otomatik mikropipet 30 µl, Model Sigma
- 38) Otomatik mikropipetler (50 µl, 100 µl, 500 µl), Model Witopet
- 39) Çeşitli boy pyrex^R balonjoje ve pipetler,
- 40) Çeşitli boy pyrex^R ayırma hunileri,
- 41) Çeşitli çapta Tygon^R plastik borular,
- 42) Azot gazı, Habaş .

III.3. YÖNTEMLERİN UYGULANIŞI

III.3.1. Ç ö z e l t i l e r i n h a z ı r l a n ı ş ı :

Standart maddelerin ve ilaçların uygun konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır.

Kapsül analizlerinde 10 kapsül doğrudan ve tablet analizlerinde 10 tablet toz edilerek suda çözülmüş ve belli bir hacme tamamlanmıştır. Çözeltinin

bir kısmı tübe alınarak santrifüj edilmiş, üstteki berrak çözelti analiz için kullanılmıştır.

Ampul analizlerinde 5 ampul içeriği ve eliksir analizlerinde ise belli bir hacim alınıp su ile seyreltilerek istenilen konsantrasyon elde edilmiştir. Bulunan sonuçlar bir dozaj şekline indirgenmiştir.

Destek elektrolit ve diğer çözeltilerin hazırlanması :

0.1 M H_2SO_4 çözeltisi : 5.5 ml derişik H_2SO_4 çözeltisi alınıp su ile bir litreye tamamlanır.

Walpole asetat tamponu (92) : 49.2 ml glasiyel asetik asit ve 70.6 g sodyum asetat karıştırılıp su ile bir litreye tamamlanır.

Michaelis fosfat tamponu : 9.08 g KH_2PO_4 ve 11.87 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ ayrı ayrı tartılıp su ile çözüldükten sonra birer litreye tamamlanıp uygun miktarlarda karıştırılarak istenilen pH ya ayarlanır.

Michaelis borat tamponu (92) : 12.4 g borik asit 100 ml 1 N NaOH çözeltisinde çözümlenerek su ile bir litreye tamamlanır. 0.1 N HCl veya 0.1 N NaOH çözeltisi ile istenilen pH ya ayarlanır.

Britton-Robinson tamponu (BR) (92) : 2.47 g H_3BO_3 , 2.7 ml H_3PO_4 ve 2.3 ml glasiyel asetik asit karıştırılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır. Bundan alınan 100 ml üzerine uygun miktarda 0.2 F NaOH çözeltisi eklenerek istenilen pH elde edilir.

0.2 F NaOH çözeltisi : 8 g NaOH tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

NaOH TS (11) : 8 g NaOH tartılıp su ile çözüldükten sonra 100 ml ye tamamlanır.

Seyreltik NH_3 çözeltisi (11) : 400 ml % 25 lik amonyak çözeltisi alınıp su ile bir litreye tamamlanır.

0.1 N HCl çözeltisi : 8.44 ml derişik hidroklorik asit alınarak su ile bir litreye tamamlanır.

0.01 F Et_4NI çözeltisi : 2.57 g Et_4NI ($\text{C}_8\text{H}_{20}\text{NI}$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

0.01 F Et_4NI dioksandaki çözeltisi : 2.57 g Et_4NI ($\text{C}_8\text{H}_{20}\text{NI}$) tartılıp, % 75 lik dioksan çözeltisi ile çözümlenerek bir litreye tamamlanır.

0.01 F Et_4NOH çözeltisi : 7.288 ml % 20 lik Et_4NOH ($\text{C}_8\text{H}_{21}\text{NO}$) çözeltisi alınıp su ile bir litreye tamamlanır.

0.05 F Me_4NCl çözeltisi : 5.475 g Me_4NCl ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NCl}$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

0.01 F Me_4NBr çözeltisi : 1.54 g Me_4NBr ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NBr}$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

0.05 F Me_4NI çözeltisi : 2.05 g Me_4NI ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NI}$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

0.05 F Me_4NOH çözeltisi : 3.714 ml % 25 lik Me_4NOH ($\text{C}_4\text{H}_{13}\text{NO}$) çözeltisi alınıp su ile bir litreye tamamlanır.

0.01 F Me_4NBF_4 çözeltisi : 1.6081 g Me_4NBF_4 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NBF}_4$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

0.01 F Bu_4NI çözeltisi : 18.45 g Bu_4NI ($\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{NI}$) tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

Metil Kırmızısı (11) : 0.025 g metil kırmızısı 0.95 ml 0.05 N NaOH ile ısıtılır. 5 ml % 90 lık etanol eklenir. Madde tamamen çözüldükten sonra % 50 lık etanol çözeltisi ile 250 ml ye tamamlanır.

% 90 lık ve % 50 lık EtOH çözeltisi : % 99.9 luk alkol üzerine alkoli- metre ile kontrol edilerek uygun miktarda su eklenir.

0.05 F $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ çözeltisi : 1.542 g $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ tartılıp su ile çözüldükten sonra 100 ml ye tamamlanır.

0.015 F $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ çözeltisi : 0.4364 g $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ tartılıp su ile çözüldükten sonra 100 ml ye tamamlanır.

1 F KNO_3 çözeltisi : 101.11 g KNO_3 tartılıp su ile çözüldükten sonra bir litreye tamamlanır.

Çözeltilerin saklandığı balon jöjeler ve diğer cam eşya, yıkama çözeltisiyle temizlendikten sonra çeşme suyu ve damıtık su ile yıkanmışlardır.

Bütün çözeltilerin hazırlanmasında üç defa damıtılmış su kullanılmıştır. Yukarıda ve bundan sonra "su" denildiği zaman üç defa damıtılmış su anlaşılmalıdır. Bu suyu elde etmek için geliştirilen sistemde (93) Banstead tipi metalik damıtma cihazından alınan bidistile su, sırasıyla içerisinde seyreltik $KMnO_4$ ve seyreltik $K_2Cr_2O_7$ bulunan balonlarda arka arkaya damıtılır, son bir kez daha damıtılıp başka bir kaptan toplanır. Bütün bu üçlü damıtma sistemi birbirlerine uygun düzeneklerle bağlı olup, bu sistemden elde edilen suyun iletkenliği 1 μmho 'dan küçük olduğu görülmüştür.

III.3.2. C i v a t e m i z l e n m e s i :

Cıva içerisindeki kirliliklerin, elektrot reaksiyonuna etki edip engellemesi ve hidrojen aşırı gerilimini azaltması gibi sakıncaları bulunmaktadır.

Bu nedenle kullanılan cıvanın çok saf olması gerekmektedir. Literatürde çeşitli cıva temizleme yöntemleri mevcuttur. Bunlardan aşağıda anlatılan yöntem amacımıza en uygun, temizleme sırasındaki sakıncaları az ve yapılması kolay olduğu için seçilmiştir (94). Temizlenecek olan cıva alt tarafında bir iğne deliği bulunan ve bir huniye yerleştirilmiş olan Whatman 41 nicel süzgeç kağıdı içerisinden temiz bir erlene geçirilerek, üzerindeki kaba kirler uzaklaştırılır. Daha sonra yıkama şişesine aktarılan cıva üzerine önce su, daha sonra 2 F HNO_3 çözeltisi konulup ikişer gün aralıksız emdirilen hava akımı ile çalkalanır. Buradan alınan cıva, içinde önce 2 F HNO_3 çözeltisi, daha sonra su bulunan bir metre uzunluğunda 4 cm çapında cam boru içerisine, mikron çapında delikleri bulunan küçük bir elek içinden aktarılır. Bu sırada çok küçük parçacıklara ayrılan cıvanın bütün yüzeyi önce asit ve daha sonra da su ile temizlenmiş olur. Cıva, borunun altındaki musluktan, iğne deliği bulunan ve huniye yerleştirilmiş olan süzgeç kağıdına ve oradan da temiz bir erlene alınır. Cıvanın temizlendiği, ayırma hunisinde şiddetle çalkalanıp bırakıldığında oluşan kabarcıkların 10-15 saniye kararlı kalması ile anlaşılmaktadır. Temizlenen cıva, su ile iyice yıkanıp içerisinde asit kalmaması sağlandıktan sonra, nicel huniye yerleştirilen ve dibinde iğne deliği bulunan süzgeç kağıdından üç kez geçirilip kurutulur. Temiz ve kuru cıva, içinden azot gazı geçirilerek oksijeni uzaklaştırılmış ağzı kapalı teflon kaplarda saklanır.

III.3.3. *P l a t i n E l e k t r o t u n t e m i z l e n m e s i :*

Tekrarlanabilir sonuçların alınmasında platin elektrotun temizliği önem taşır. Platin elektrot, kullanılmadığı zaman 6 F HNO_3 çözeltisi içerisinde bekletilir. Kullanılacağı zaman önce su ile yıkanıp daha sonra 0.1 F HClO_4 çözeltisine daldırılır. Bu çözelti içerisinden 10 dakika azot gazı geçirilip doymuş kalomel elektrota göre sıfır voltta akım sıfıra düşene

kadar beklenir (95). Daha sonra su ile temizlenen platin elektrot ile elektrokimyasal çalışmalara geçilebilir.

III.3.4. Elektrokimyasal hücre düzeni :

Elektroanalitik çalışmalar üç elektrotlu sistemde yapılmıştır. Referans (karşılaştırma) elektrotu olarak doymuş kalomel elektrot, çalışma elektrotu olarak ucu giderek incelen bir kılcaldan oluşan damlayan cıva elektrotu, yardımcı elektrot olarak platin elektrot kullanılmıştır. Hücreye gerekli akım, damlayan cıva elektrotu yerine platin elektrot üzerinden sağlanır. Platin elektrotun kullanılış nedeni, damlayan cıva elektrotunun oluşturduğu ve istenilmeyen kapasitif akımın azalttığı duyarlık ve doğruluğun çoğaltılmasıdır. Damlanın kopma anında oluşan istenilmeyen "kılcal gürültüsü" de böylelikle önlenmiş olur. Damlayan cıva elektrotu tygon^R boru ile cıva haznesine bağlanmıştır. Cıva haznesi bir destek üzerinde hareket edecek şekilde tutturulmuş, böylece istenen hidrostatik basınç sağlanabilmektedir.

Seçilen 90 cm'lik cıva sütunu yüksekliğinde ve sıfır potansiyelde kılcal sabiti $1.557 \text{ mg/sn} \left(m^{2/3} t^{1/2} = 1.343 \right)$ olarak ölçülmüştür.

Damla kılcaldan mekanik damla düşürücüsü ile alınmaktadır. Bu sistemin 0.5-5 saniye damlama süreleri arasında istenilen değeri seçebilme ve seçilen bir değerde damla büyüklüğünün potansiyel taraması sırasında aynı kalmasını sağlama gibi üstünlükleri bulunmaktadır.

Hücre içindeki çözeltide çözünmüş olarak bulunan oksijeni uzaklaştırmak için hücreye azot gazı borusu da daldırılmıştır. Oksijenin varlığı polarografik tayinlerin yapılmasını güçleştirir. Oksijen bir elektron ile H_2O_2 'ye, ikinci elektron ile H_2O 'ya indirgenebildiği gibi, reaksiyonlar sonucu oluşan ürünlerle çözelti pH'sını da etkiler. pH değişmesi özellikle organik polaro-

grafide istenilmeyen bir olay olduğundan elektrolit içerisindeki çözünmüş oksijen deneye başlamadan önce uzaklaştırılmalıdır. Bunun için genellikle azot gazı kullanılır. Deney süresince oksijenin yeniden çözünmesini önlemek için, azot gazı çözelti üzerinden geçirilir. Azot gazı, içerisinde eser miktarda bulunabilecek oksijenden kurtarılması için, akkor haldeki bakır talaşlar üzerinden geçirilip soğutulur.

Nicel çalışmalarda hücre içerisindeki çözeltinin buharlaşmasını önlemek için azot gazı hücreye gelmeden önce, içerisinde destek elektrolit bulunan yıkama şişesinden geçirilerek nemlenmesi sağlanmıştır. Elektrokimyasal hücre düzeneği elektronik gürültülerden korunmak için "Faraday Kafesi" adı verilen madeni bir dolabın içerisine yerleştirilmiştir.

III.3.5. *Elektrokimyasal deneyler :*

Temiz ve kuru elektrokimyasal hücreye hassas pipetler yardımıyla çalışılacak destek elektrolit aktarıldıktan sonra içerisine üç elektrot ve azot gazı borusu daldırılır. Çözelti içerisinden 15 dakika azot gazı geçirilerek oksijen uzaklaştırıldıktan sonra azot gazı çözeltinin üzerine gönderilmeye başlanır. Potansiyel taraması için başlangıç potansiyeli hücreye uygulanıp elektronik devrelerin dengeye gelmesi için 30 saniye beklenilir. Uygulanan ilk potansiyel sonucu oluşan artık akım, PAR 174 A ve PAR 174/51 aletleri üzerinde bulunan düğmeler yardımıyla sıfırlandıktan sonra X-Y yazıcısı hazırlanır ve "tarama" düğmesine basılarak polarogramların otomatik olarak kaydedilmesi sağlanır.

Destek elektrolitin polarogramı alındıktan sonra hücreye otomatik pipet yardımıyla mikrolitre düzeyinde madde eklenip, bir dakika süreyle azot gazı çözelti içerisinden geçirilir. Böylece hem eklenen çözelti içerisindeki oksijen uzaklaştırılmış, hem de karışma sağlanmış olur. Bir dakika sonunda azot gazı yine çözeltinin üzerine gönderilip aynı şekilde polarogramlar çekilir.

BÖLÜM IV

B U L G U L A R

Etanolamin türevlerinin diferansiyel puls polarografisi ile yapılan çalışmalarda, oluşan komplekslerin pik akım şiddetlerinin en büyük olduğu elektrolit ve pH değeri için Tablo 2'de verilen elektrolit bileşimleri bulunmuştur.

Tablo 2 : Cd(II)-difenhidramin kompleksi için çalışılan destek elektrolit bileşimleri ile pik potansiyelleri* ve pik akım değerleri.

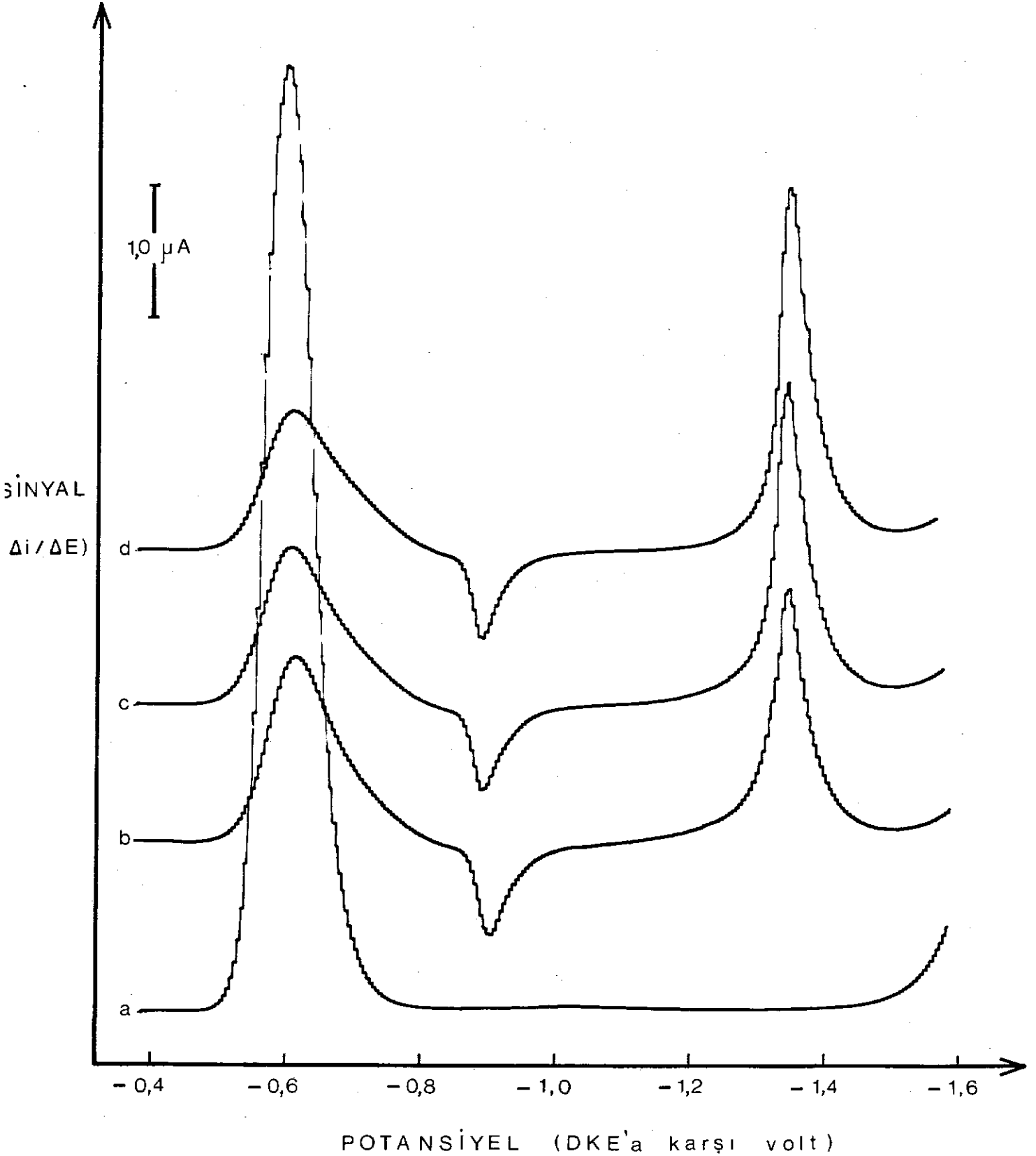
Destek elektrolit bileşimi	$-E_p$ (V)	i_p (nA)
pH 3 BR tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $1 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.364	192.9
pH 4.5 Asetat tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $1 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.364	452.8
pH 5 BR tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $1 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.356	244.0
pH 7 BR tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $3 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.354	255.9
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $1.49 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.353	149.6
pH 9 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NI + $1 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.340	271.7
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $8.8 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.353	2106
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NOH + $8.8 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.312	610.2
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $1 \times 10^{-3}M$ Et_4NOH + $8.8 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.289	994.0
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $9.8 \times 10^{-3}M$ Me_4NBF_4 + $8.8 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.336	1702.8
pH 8 Borat tamponu + 0.3M KNO_3 + $5 \times 10^{-3}M$ Me_4NCl + $8.8 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1.233	1670.0

* Pik potansiyelleri, ligand konsantrasyonuna ve deney parametrelerine bağlı olduğu için yukarıdaki veriler şu deney şartlarında alınmıştır : Difenhidramin HCl konsantrasyonu = $2.3 \times 10^{-4}M$; damlama süresi = 1 damla/sn; tarama hızı = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = $20^\circ C \pm 0.1$; h = 90 cm.

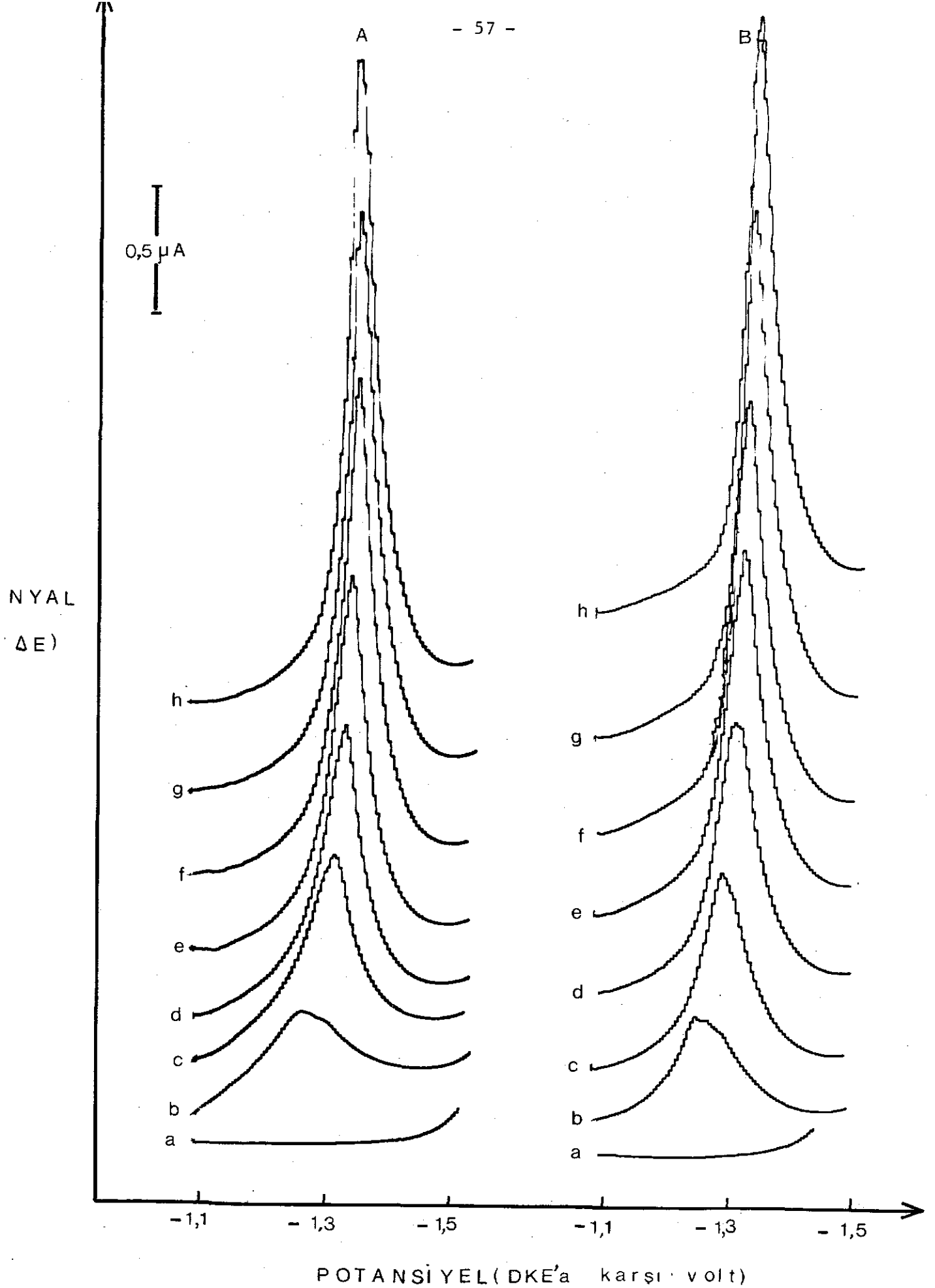
Bu destek elektrolitler yanında, KNO_3 çözeltisinin konsantrasyonu değiştirilerek de çalışmalar yapılmıştır. Denenen KNO_3 konsantrasyonlarındaki pik akımı ve pik potansiyeli değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3 : Değişik KNO_3 çözeltisi konsantrasyonlarında Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik potansiyeli ve pik akımı değerleri.

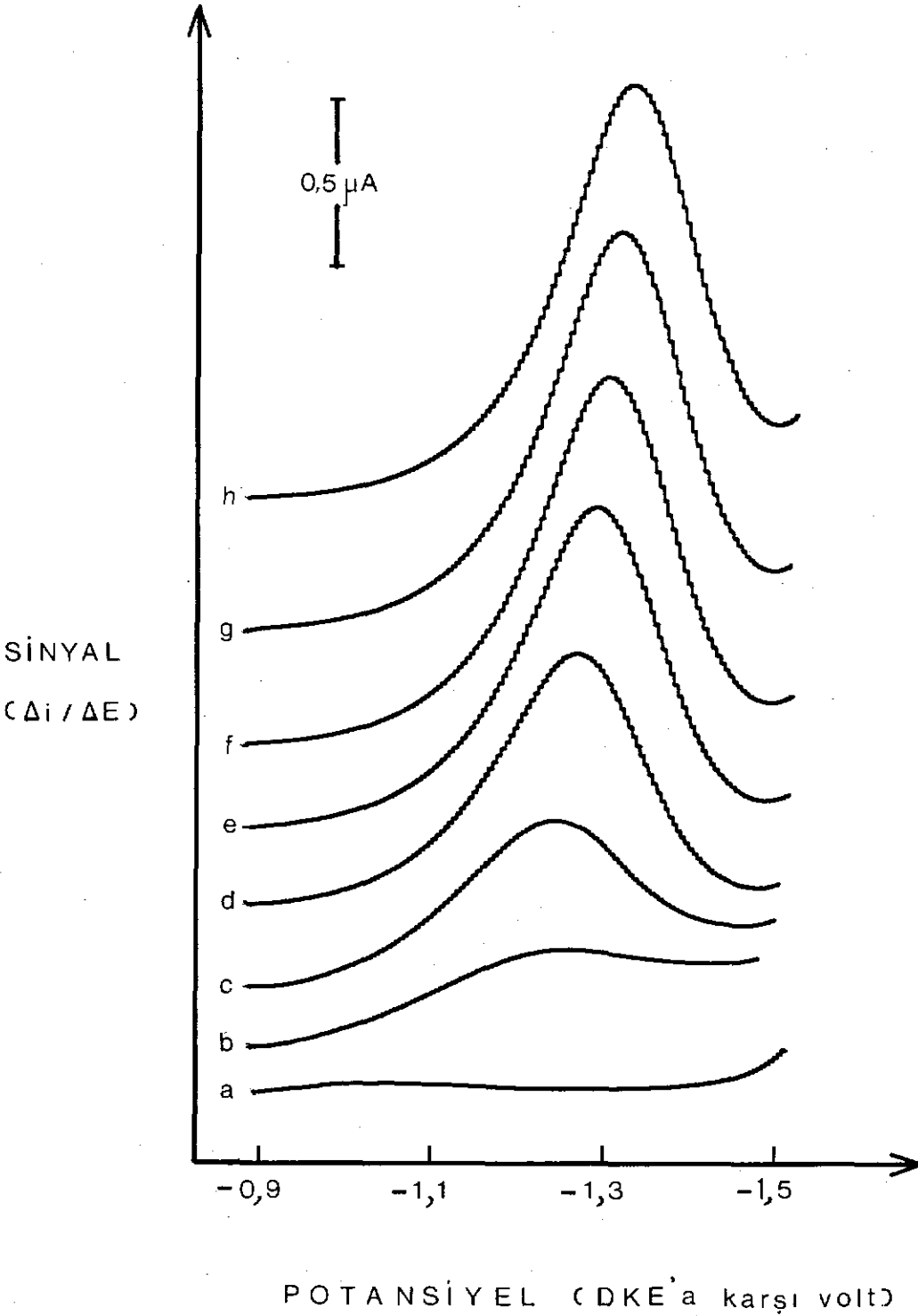
KNO_3 çözeltisi konsantrasyonu(M)	$-E_p$ (V)	i_p (μA)
0	-	-
0.0192	1.200	0.108
0.098	1.237	0.512
0.196	1.293	0.925
0.294	1.324	1.181
0.43	1.348	1.575
0.588	1.359	1.575



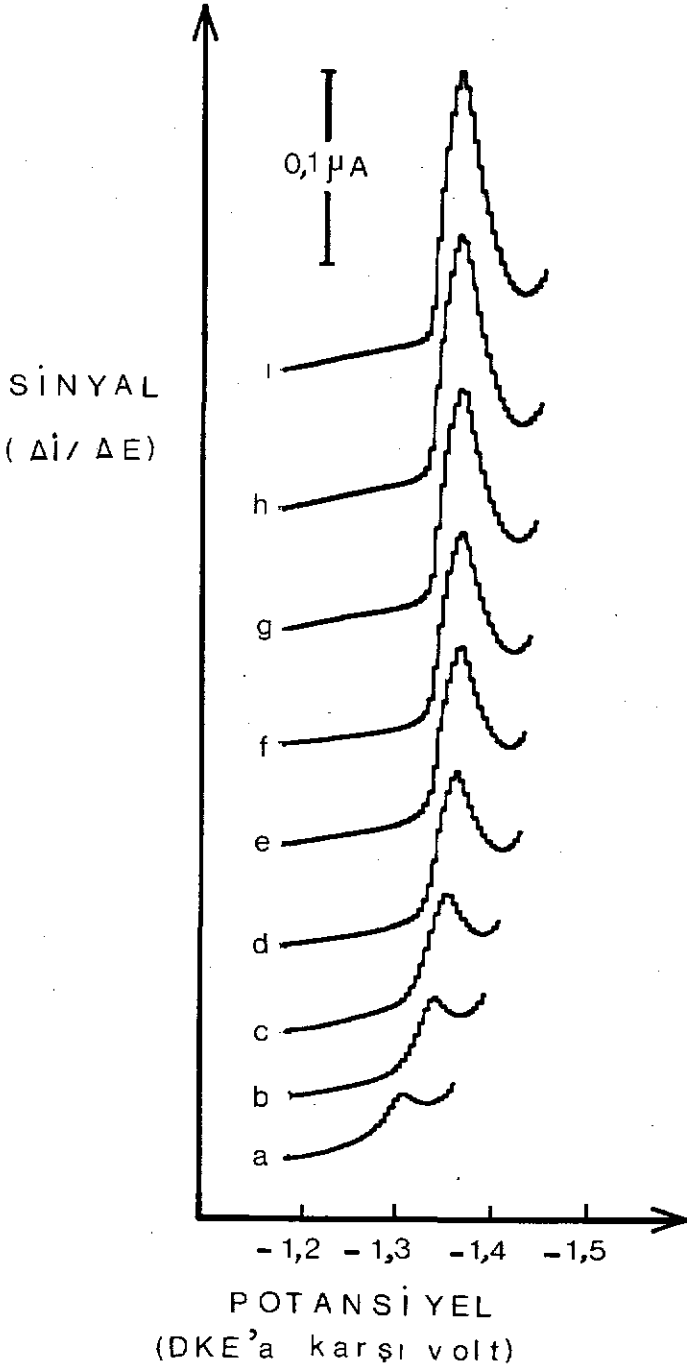
Şekil 7 : Serbest ve Cd(II)-difenhidramin kompleksi halindeki Cd(II) iyonunun farklı difenhidramin HCl konsantrasyonlarındaki diferansiyel puls polarografik pik akımları : a) Destek elektrolit, b) $2.64 \times 10^{-4}M$, c) $3.02 \times 10^{-4}M$, d) $3.39 \times 10^{-4}M$. (Damlama süresi (DS) = 1 damla/sn; tarama hızı (TH) = 5 mV/sn; $\Delta E = 50$ mV; $t = 20^{\circ}C \pm 0.1$; $h = 90$ cm).



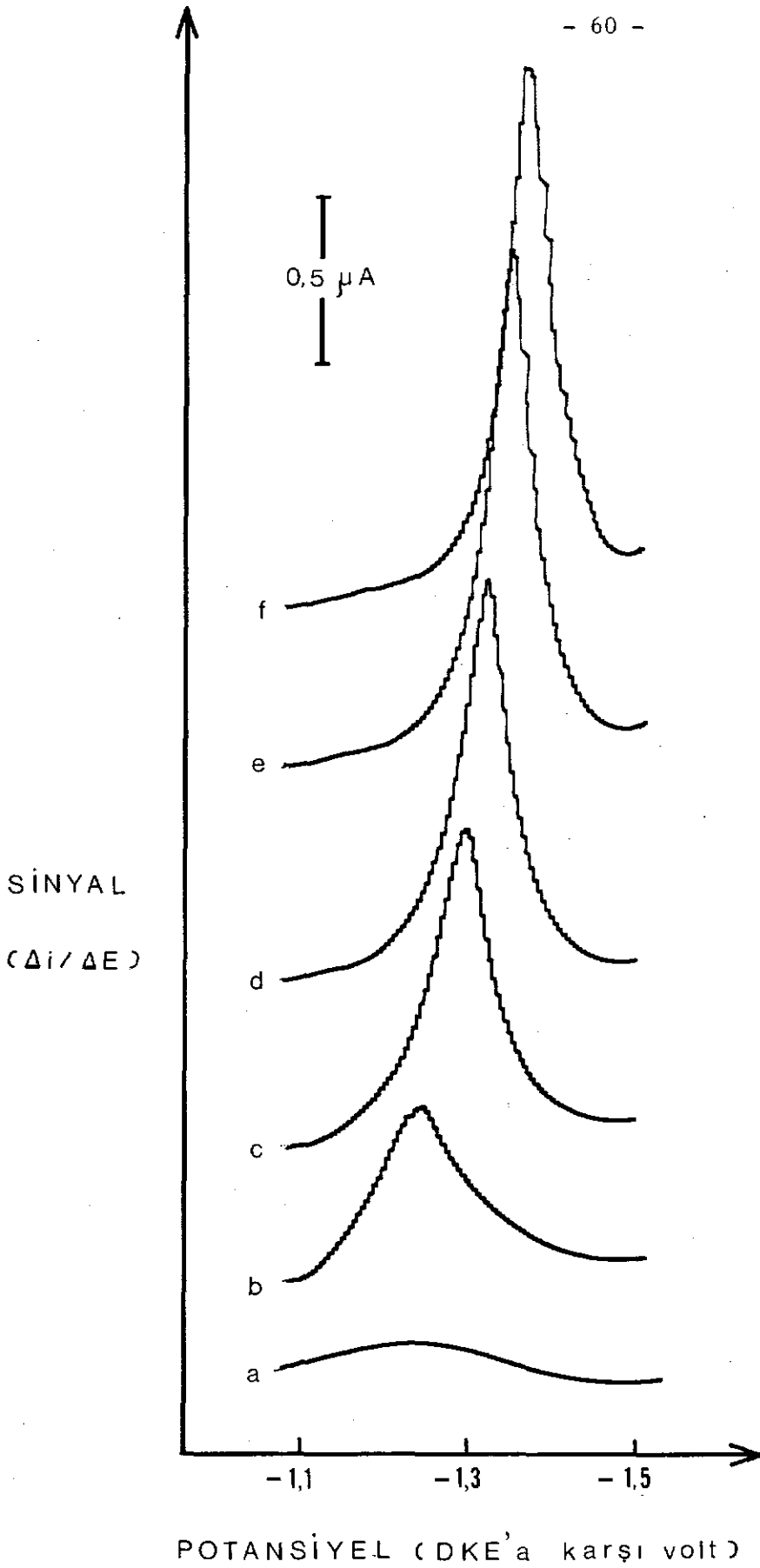
Şekil 8 : A) Cd(II)-difenhidramin ve B) Cd(II)-dimenhidrinat komplekslerinin pik akımlarının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimleri : a) destek elektrolit; b) $1.608 \times 10^{-4}M$; c) $1.858 \times 10^{-4}M$; d) $2.037 \times 10^{-4}M$; e) $2.236 \times 10^{-4}M$; f) $2.438 \times 10^{-4}M$. (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; $\Delta E = 50$ mV; $t = 20^{\circ}C \pm 0.1$; $h = 90$ cm).
g) $2,64 \times 10^{-4}M$, h) $2,82 \times 10^{-4}M$



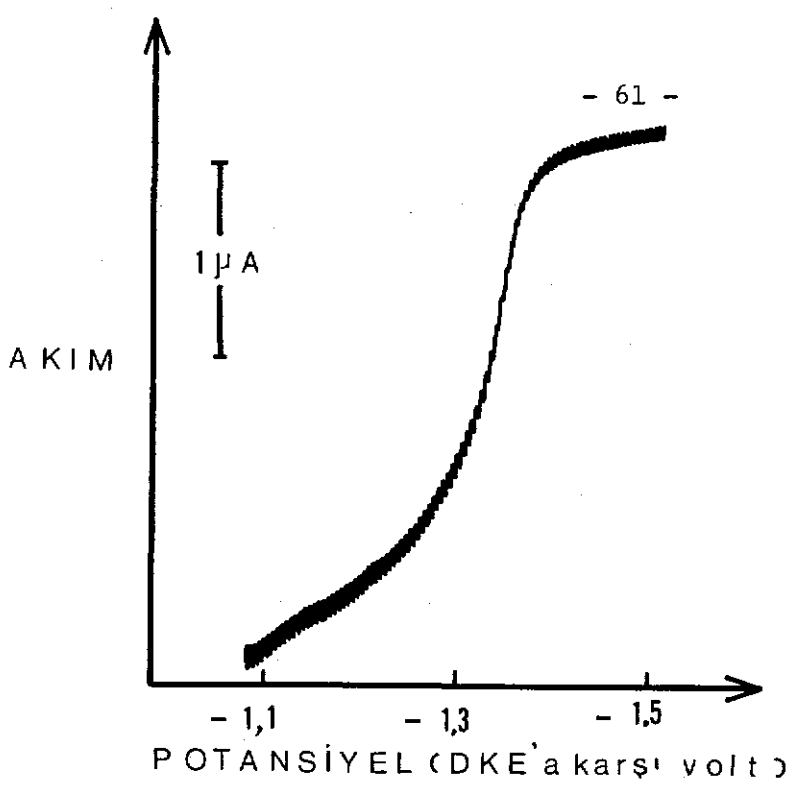
Şekil 9 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin pik akımının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimi : a) destek elektrolit, b) $1.39 \times 10^{-4}M$, c) $1.606 \times 10^{-4}M$, d) $1.818 \times 10^{-4}M$, e) 2.03×10^{-4} , f) $2.23 \times 10^{-4}M$, g) $2.43 \times 10^{-4}M$, h) $2.63 \times 10^{-4}M$ (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; $\Delta E = 50$ mV; $t = 20^\circ C \pm 0.1$; $h = 90$ cm).



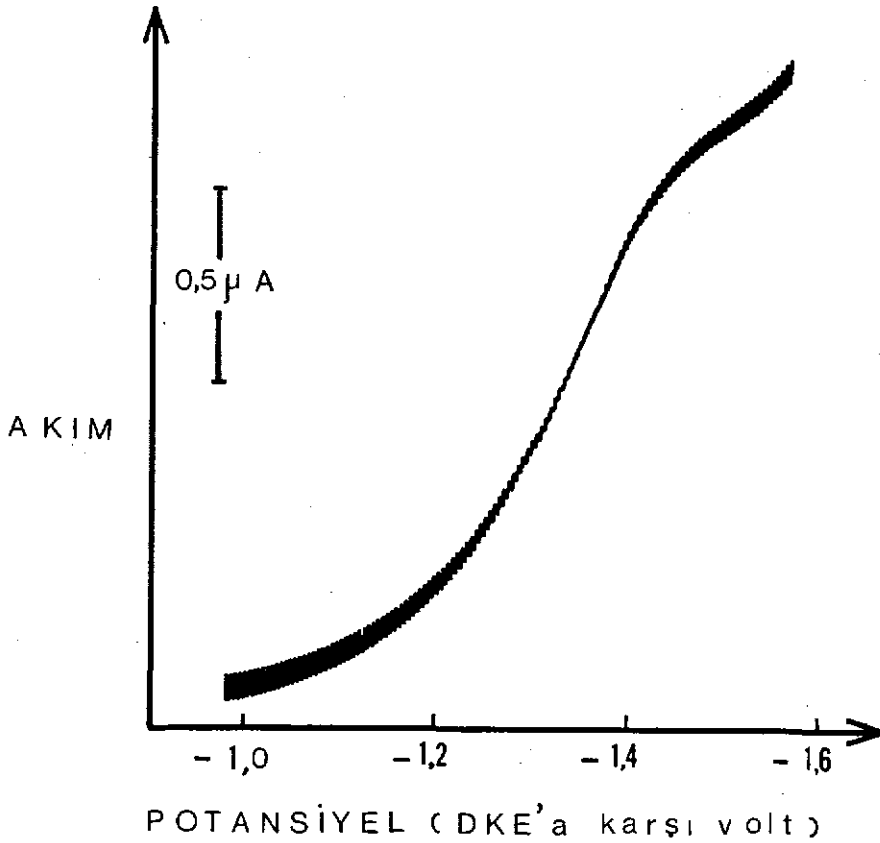
Şekil 10 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişimi: a) $1.75 \times 10^{-4}M$, b) $2.155 \times 10^{-4}M$, c) $2.54 \times 10^{-4}M$, e) $2.916 \times 10^{-4}M$, f) $3.279 \times 10^{-4}M$, g) $3.629 \times 10^{-4}M$, h) $3.968 \times 10^{-4}M$, i) $4.297 \times 10^{-4}M$, (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; $\Delta E = 50$ mV; $t = 20^{\circ}C \pm 0.1$; $h = 90$ cm).



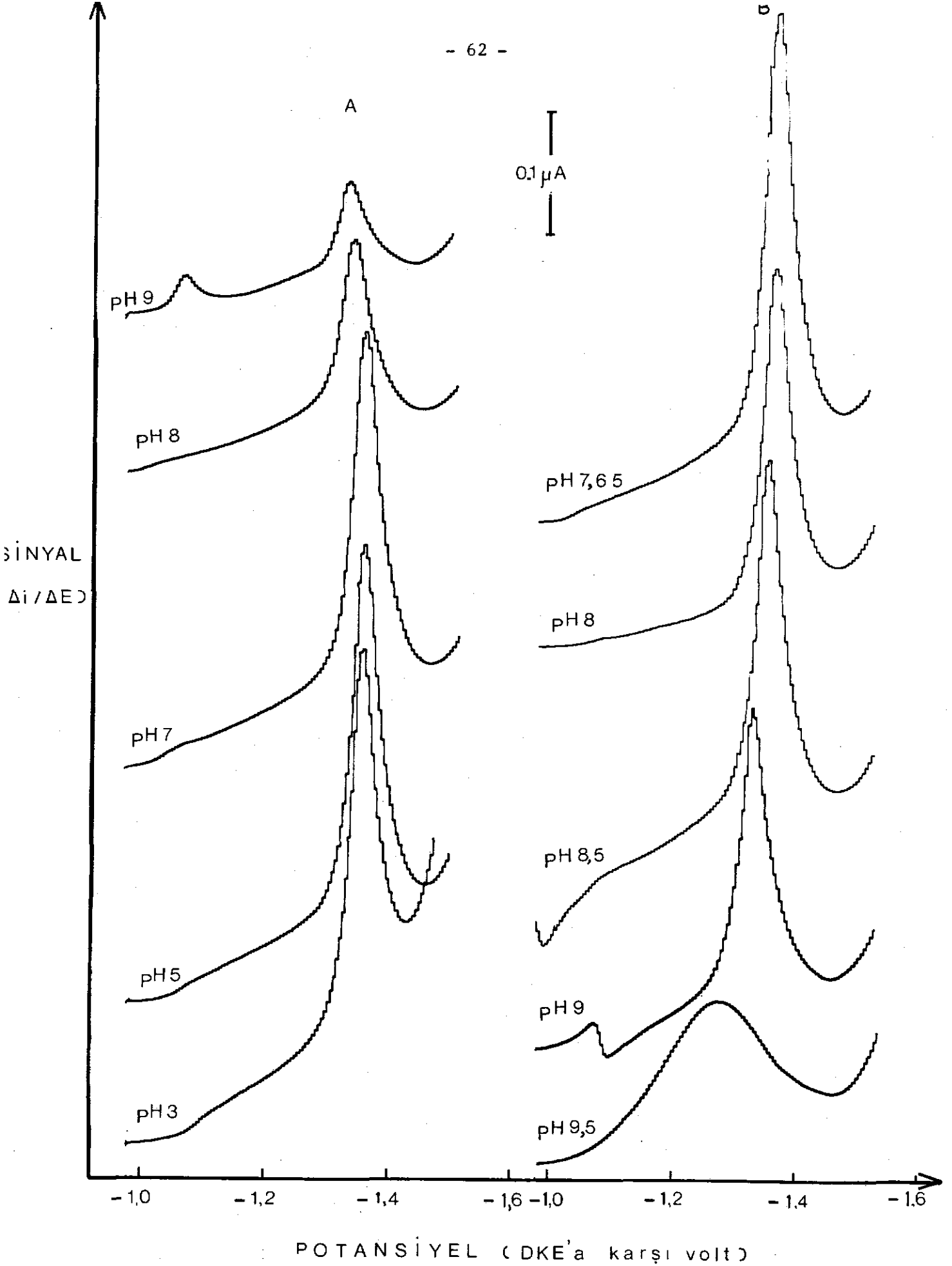
Şekil 11 : pH 8.00 borat tamponunda Cd(II)-difenhidramin kompleksinin değişen KNO_3 çözeltisi konsantrasyonlarında diferansiyel puls polarogramları : a) $1,96 \times 10^{-2} M$, b) $9,8 \times 10^{-2} M$, c) $0,96 M$, d) $0,3 M$, e) $0,43 M$, f) $0,59 M$ (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; $\Delta E = 50 mV$; $t = 20^\circ C \pm 0,1$; h = 90 cm).



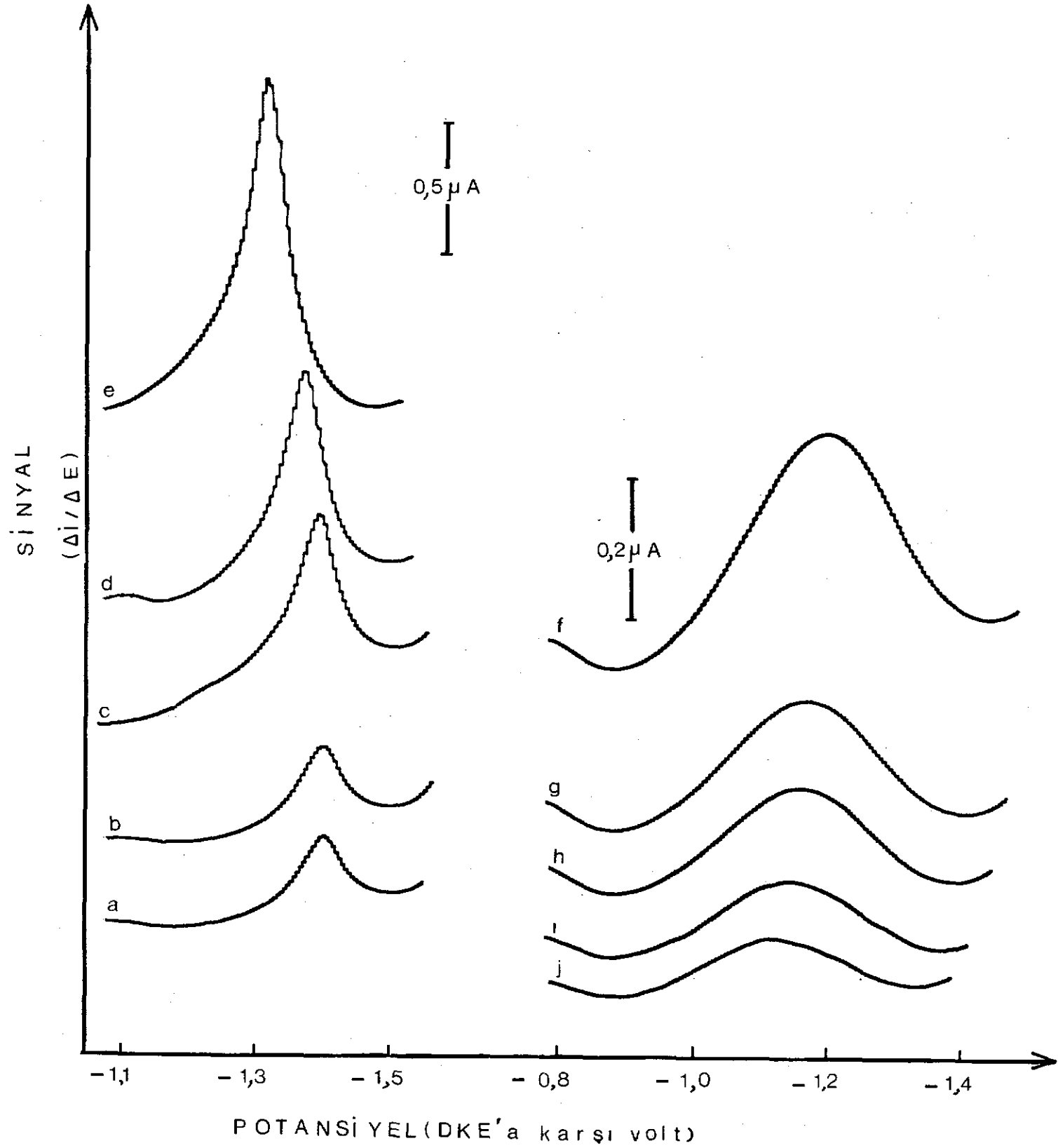
Şekil 12 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin doğru akım polarogramı :
 pH 8.00 Borat tamponu + 0.3 M KNO₃ + 9.8 X 10⁻³M Me₄NBF₄ +
 8.8 X 10⁻⁴M Cd(NO₃)₂ . 4H₂O + 2.8 X 10⁻⁴M difenhidramin HCl.
 (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = 20°C ± 0.1;
 h = 90 cm).



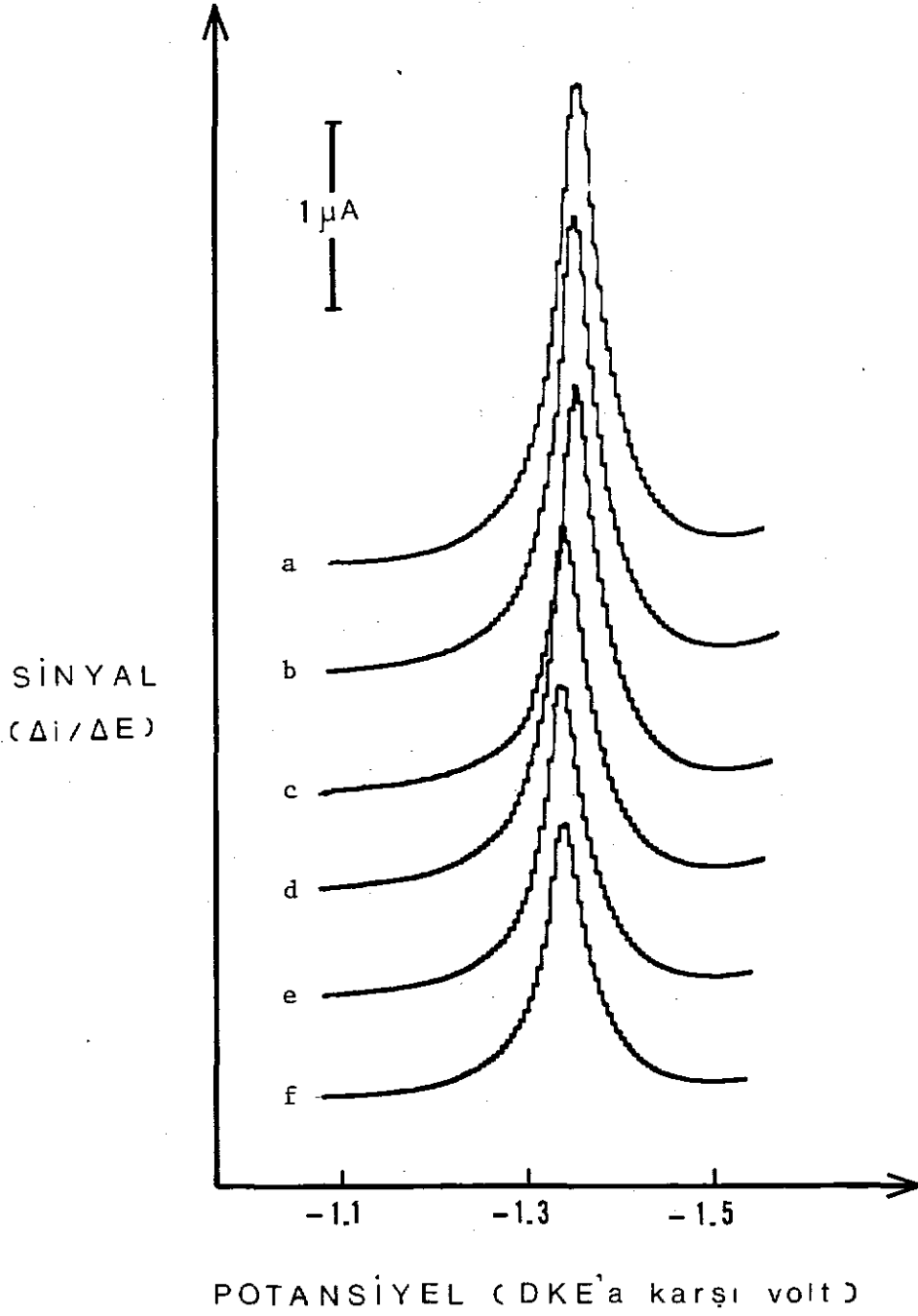
Şekil 13 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin doğru akım polarogramı :
 pH 8.00 Borat tamponu + 0.3 M KNO₃ + 9.8 X 10⁻³M Me₄NBF₄ +
 5.9 X 10⁻⁴M Cd(NO₃)₂ . 4H₂O + 2.29 X 10⁻⁴M klorfenoksamin HCl.
 (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = 20°C ± 0.1;
 h = 90 cm).



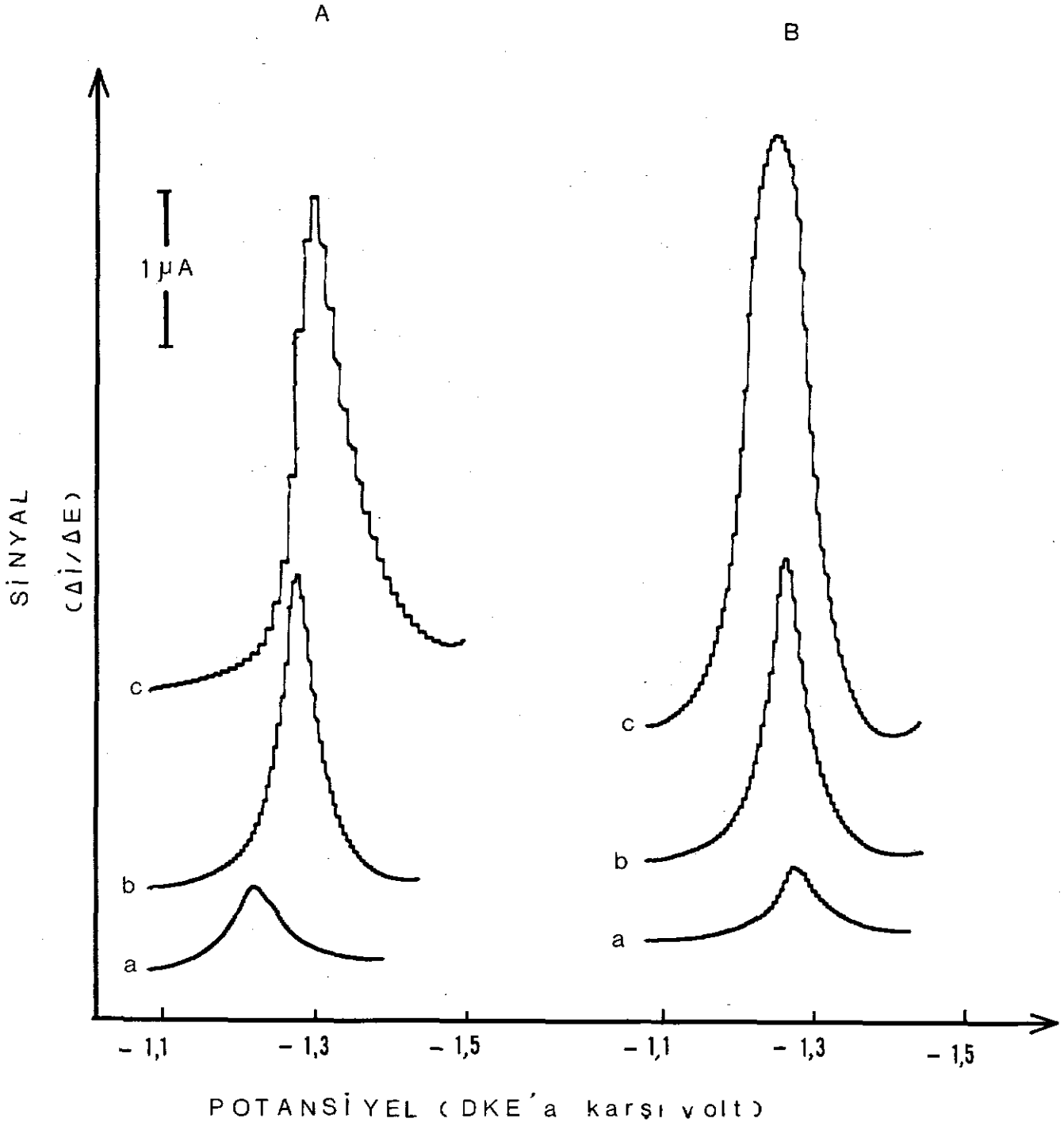
Şekil 14 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımı ve potansiyelinin A) BR tamponunda; B) borat tamponunda pH ile değişimleri. Tampon + 0.3 M KNO₃ + 1 X 10⁻⁴M Cd(NO₃)₂.4H₂O + 5 X 10⁻³M Me₄NI + 2.85 X 10⁻⁴M difenhidramin HCl. (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = 20°C ± 0.1; h = 90 cm).



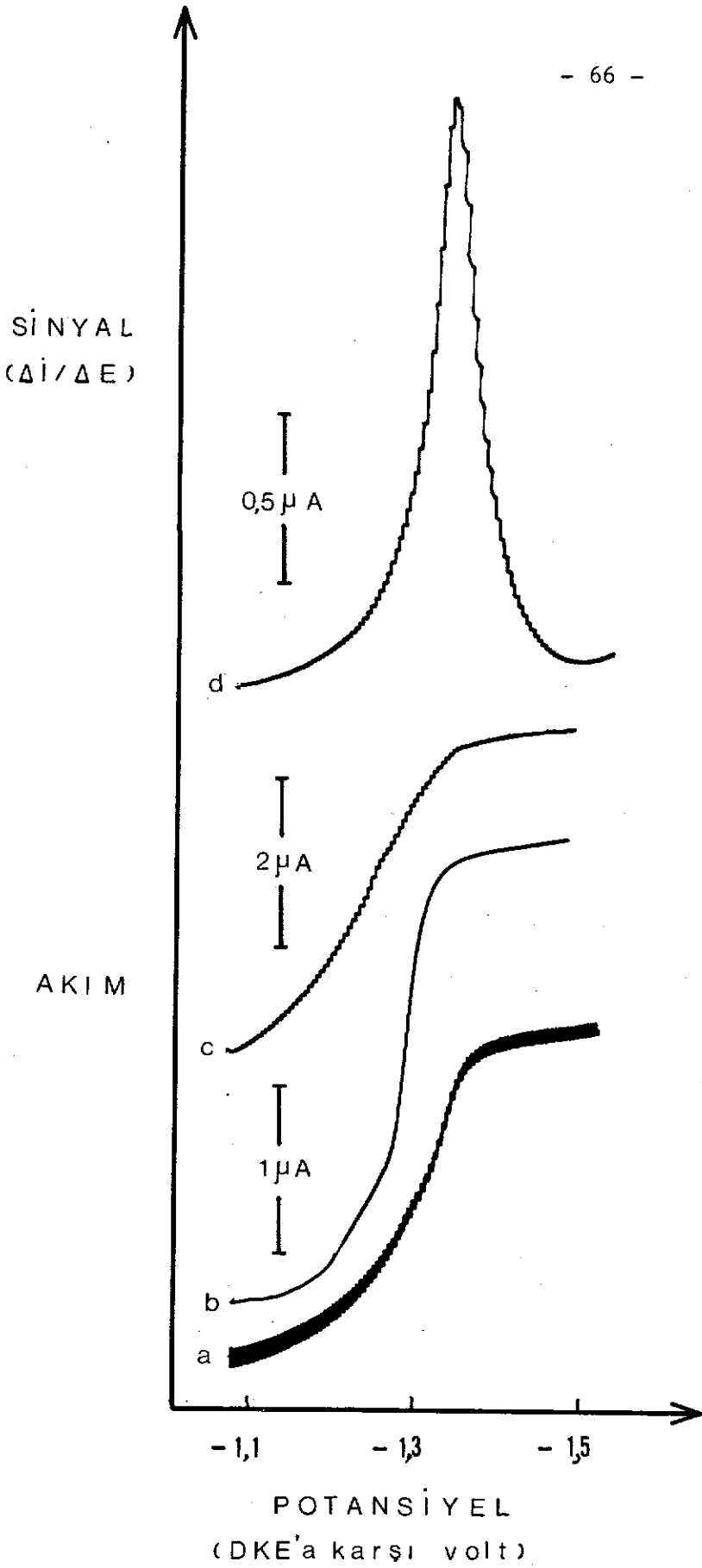
Şekil 15 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının sıcaklıkla değişimi: Destek elektrolit + 1.82×10^{-4} M difenhidramin HCl. a) 4°C, b) 7°C, c) 12°C, d) 16°C, e) 22°C, f) 35°C, g) 40°C, h) 45°C, ı) 50°C, j) 55°C. (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; h = 90 cm).



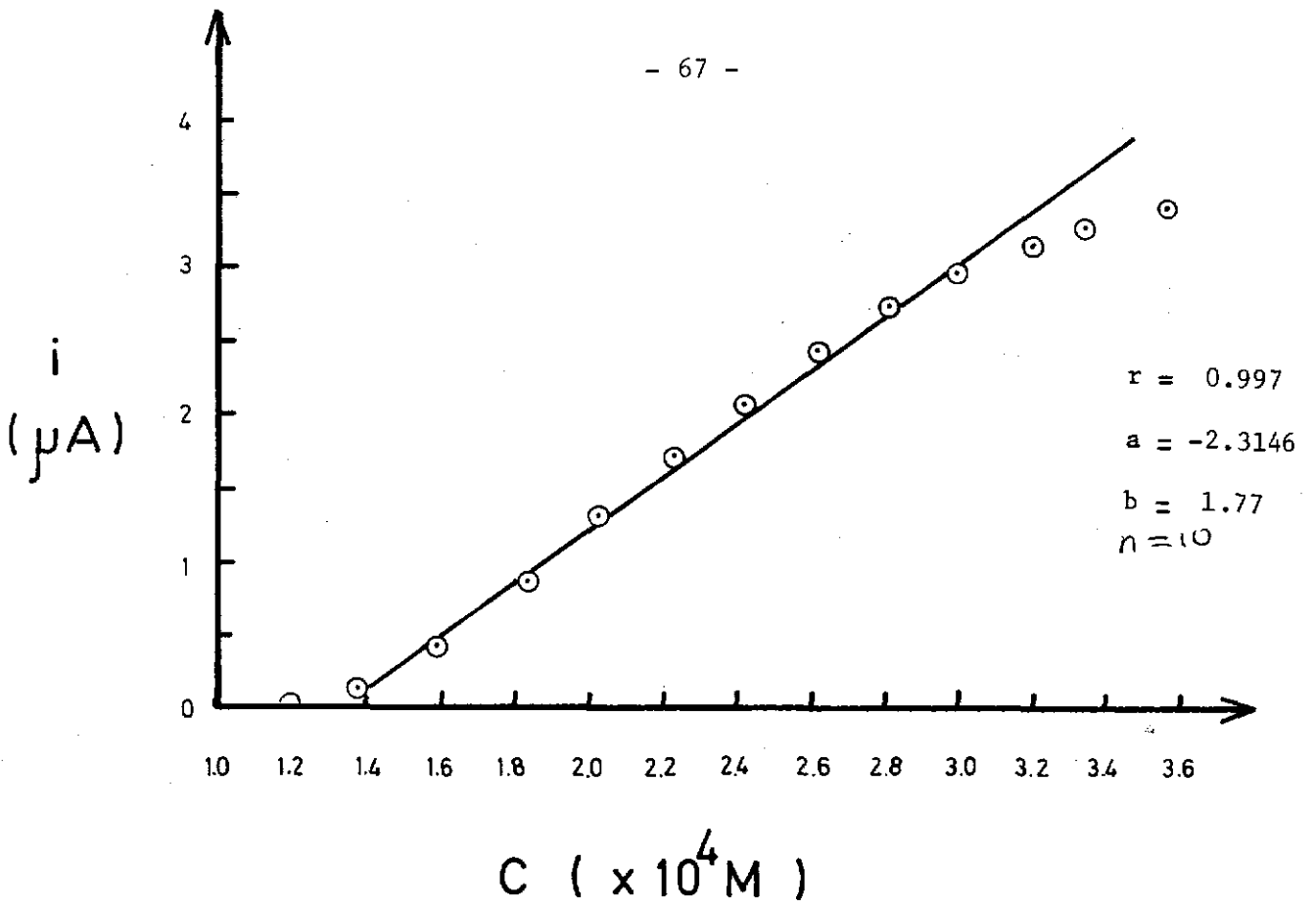
Şekil 16 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin, yüksek ligand konsantrasyonunda ($3.22 \times 10^{-4}M$), pik akımının cıva sütun yüksekliği ile değişimi : a) 90 cm, b) 80 cm, c) 70 cm, d) 60 cm, e) 50 cm, f) 40 cm. (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = 20°C ± 0.1).



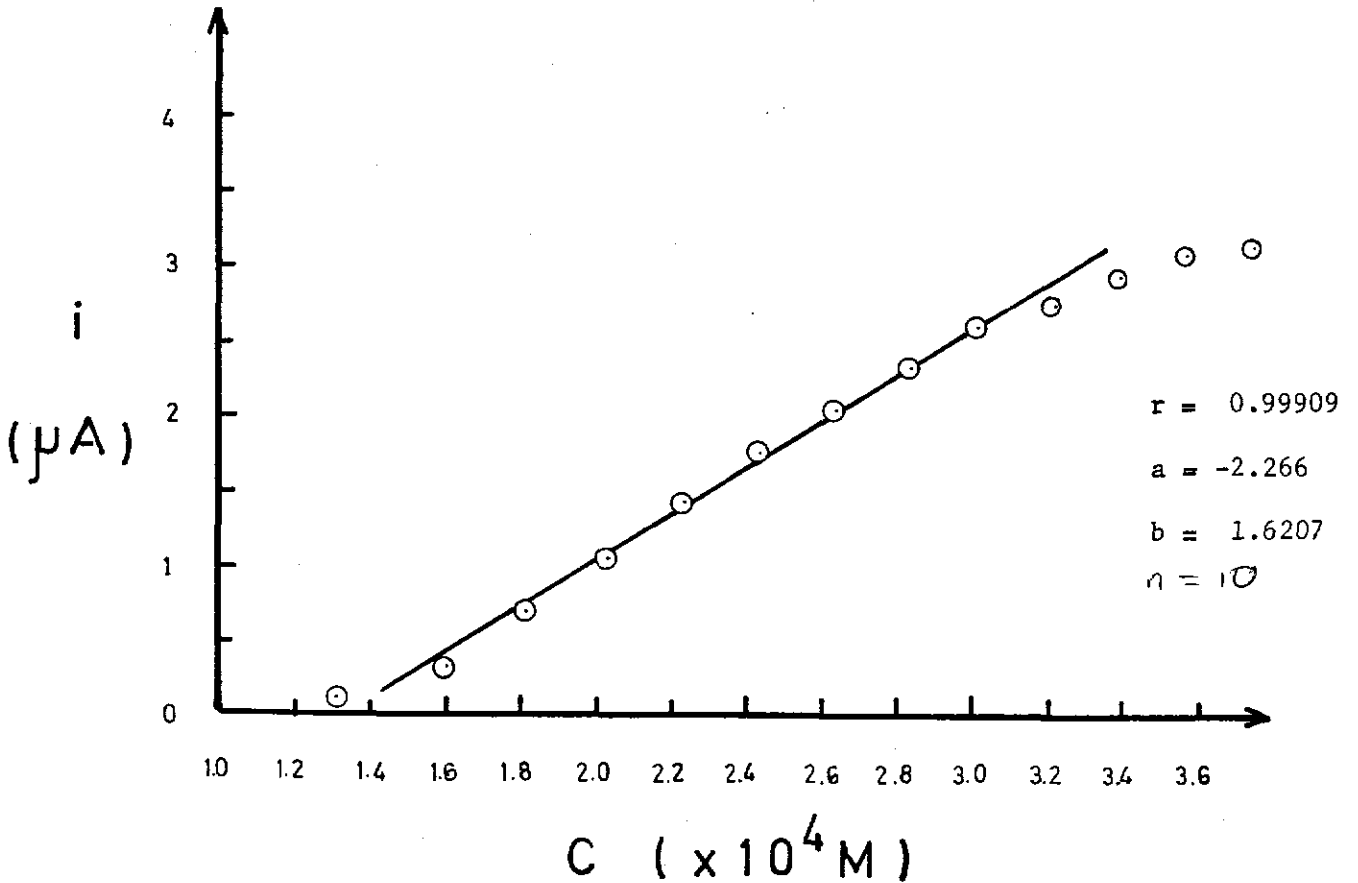
Şekil 17 : Cd(II)difenhidramin kompleksinin pik akımı ve pik potansiyelinin;
A) damlama süresi ile değişimi : a) 0.5 sn, b) 1 sn, c) 2 sn.
(TH = 5 mV/sn; $\Delta E = 50$ mV; $t = 20^\circ\text{C} \pm 0.1$; $h = 90$ cm). B) puls
genliği ile değişimi : a) 25 mV, b) 50 mV, c) 100 mV (DS = 1 damla/sn;
TH = 5 mV/sn; $t = 20^\circ\text{C} \pm 0.1$; $h = 90$ cm).
pH 8.00 Borat tamponu + 0.3 M KNO_3 + 9.8×10^{-3} M Me_4NBF_4 +
 8.8×10^{-4} M $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ + 2.64×10^{-4} difenhidramin HCl.



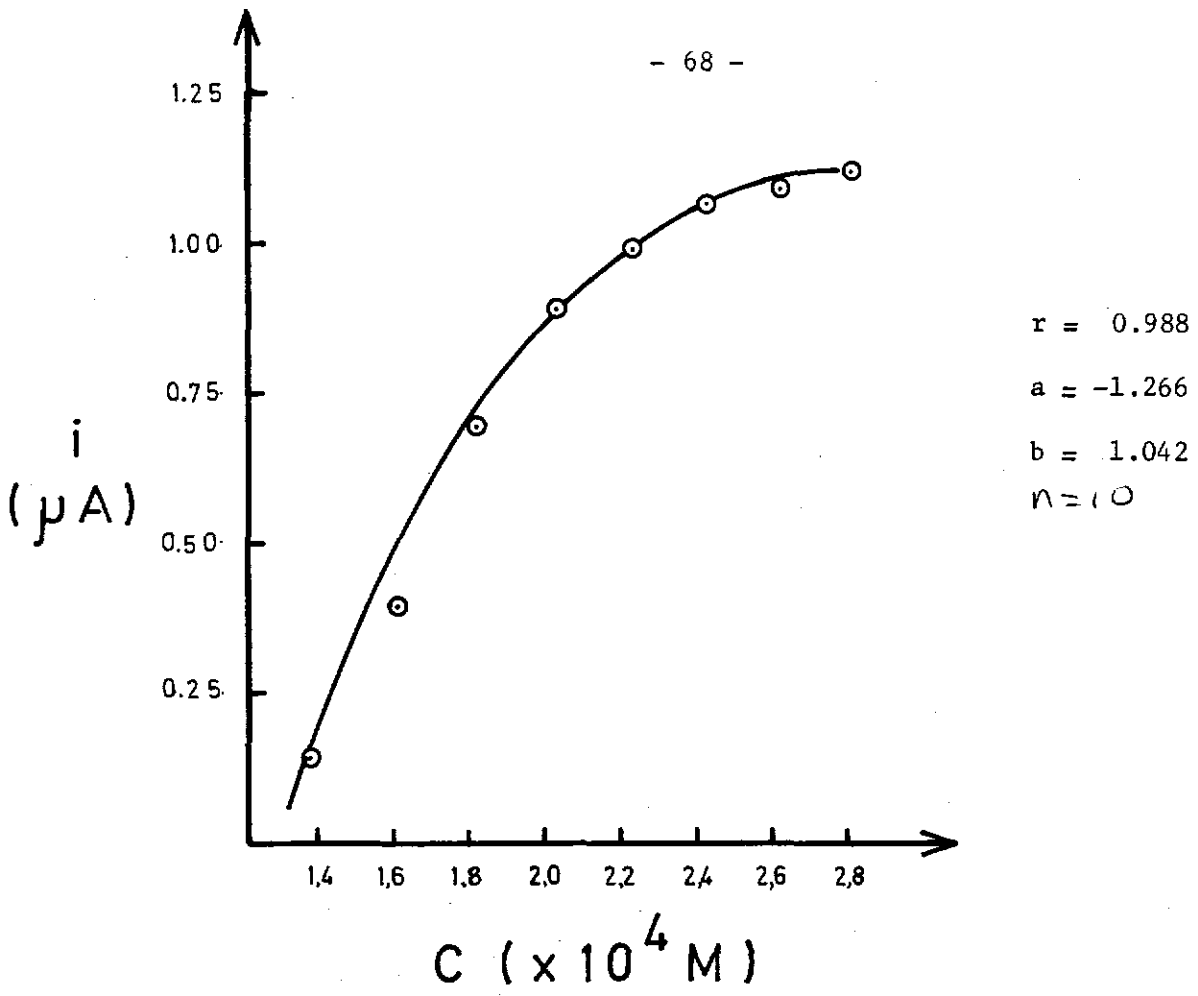
Şekil 18 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin doğru akım, tast, puls ve diferansiyel puls polarogramlarının karşılaştırılması : pH 8,00 borat tamponu + 0,3 M KNO₃ + 9,8 X 10⁻³M Me₄NBF₄ + 8,8 X 10⁻⁴M Cd(NO₃)₂.4H₂O + 2,24 X 10⁻⁴M difenhidramin HCl. a) Doğru akım, b) tast, c) puls, d) diferansiyel puls polarografisi. (DS = 1 damla/sn; TH = 5 mV/sn; ΔE = 50 mV; t = 20°C ± 0,1; h = 90 cm).



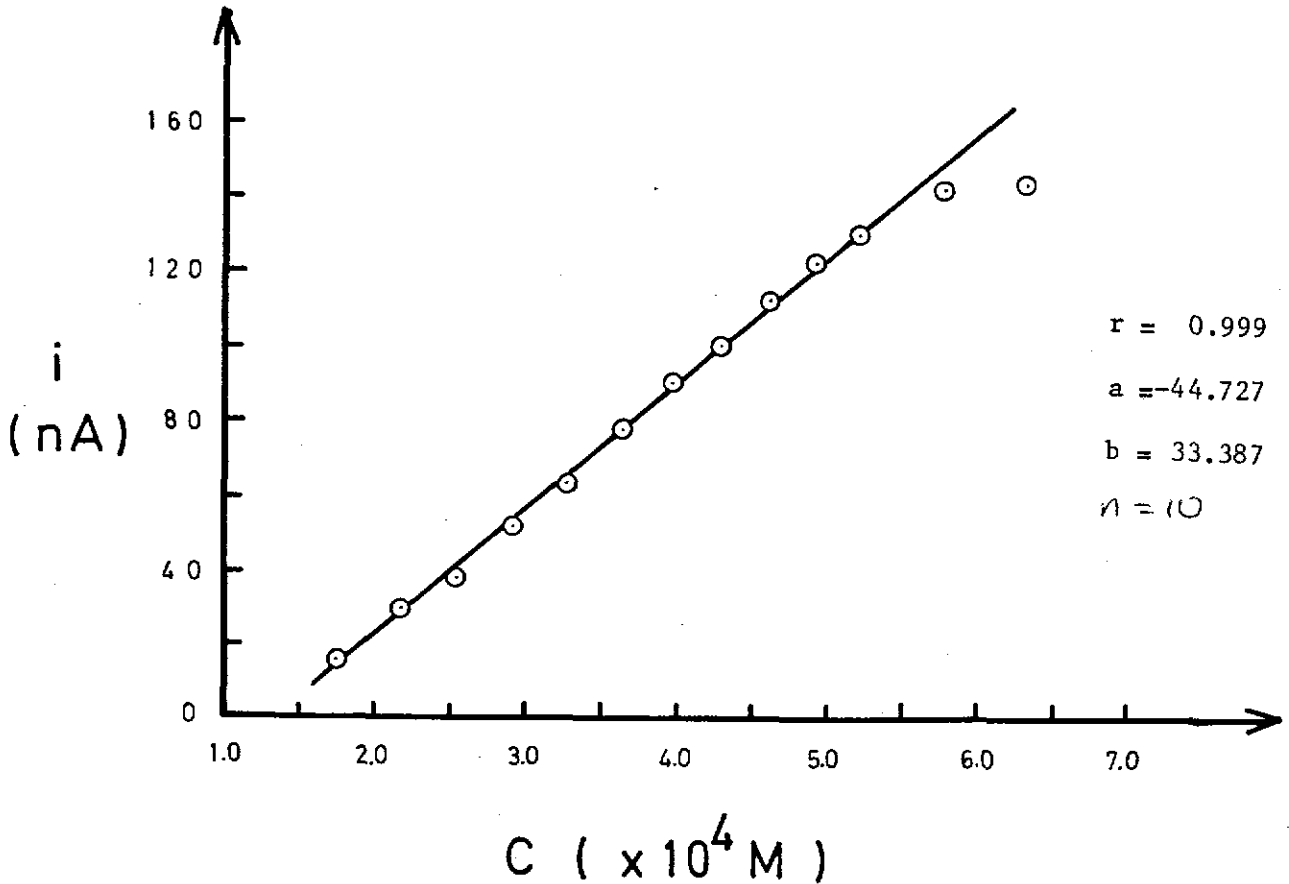
Şekil 19 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 20 : Cd(II)-dimenhidrinat kompleksinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 21 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 22 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin kalibrasyon eğrisi.

Tablo 4 : Difenhidramin hidroklorür, dimenhidrinat ve klorfenoksamin hidroklorür'ün diferansiyel puls polarografisi ile yapılan miktar tayinlerinde alt ve üst konsantrasyon sınırları.

Madde adı	Alt tayin sınırı		Üst tayin sınırı	
	mmol/ml	mg/ml	mmol/ml	mg/ml
Difenhidramin hidroklorür	1.39×10^{-4}	0.0406	3.03×10^{-4}	0.0884
Dimenhidrinat	1.606×10^{-4}	0.0755	3.03×10^{-4}	0.1424
Klorfenoksamin hidroklorür	1.39×10^{-4}	0.0474	2.23×10^{-4}	0.0761

Tablo 5 : Etanolamin türevi antihistaminiklerin komplekslerinin diferansiyel puls polarografik kalibrasyon eğrilerinin, korelasyon ve regresyon katsayıları ile doğrusalıktan ayrılışın önem kontrolü için yapılan hesaplamaların sonuçları.

Standart eğri	n	b	r	S _r	t _H	t _T	OAKT	RKT	RAKT	OAKO	RAKO	F _H	F _T
Cd(II)-difenhidramin kompleksi	9	1.78	0.997	0.02925	34.085	2.36	7.783	7.819	0.036	0.9729	0.005	0.0051	3.73
Cd(II)-dimenhidrinat kompleksi	8	1.62	0.999	0.01825	54.74	2.45	4.4924	4.4838	0.0086	0.6417	0.0014	0.0022	4.215
Cd(II)-klorfenoksamin kompleksi	5	1.042	0.988	0.008	123.48	3.18	0.4910	0.4792	0.0118	0.123	0.0039	0.0317	9.12
Co(II)-difenhidramin kompleksi	11	27.226	0.999	0.0149	67.047	2.26	14778.512027	62750.971477	85305.66	0.2068	0.2068	3.15	

Tablo 6 : Benadryl kapsül için değişik miktarlar alınarak yapılan analiz bulguları.

Adet	Belir.miktar mg/kapsül	Bulun. miktar mg/kapsül
5	25	25.07
10	25	25.18
20	25	25.20

Tablo 7 : Benadryl kapsül analiz bulguları.

Numune No	Bulunan difenhidramin HCl mg/kapsül	
1	25.087	Belirtilen miktar : 25 mg/kapsül $\bar{X} = 25.4057$ mg/kapsül % S.S = 0.227 Bulunanın % si = % 101.6
2	25.477	
3	25.18	
4	25.45	
5	25.56	
6	25.68	
TF 1974'e göre 24.39 mg/kapsül		

Tablo 8 : Benadryl Eliksir analiz bulguları

Numune No	Bulunan difenhidramin HCl mg/4 ml	
1	9.986	Belirtilen miktar : 10 mg/4 ml $\bar{X} = 10.0825$ mg/4 ml % S.S. = 0.115 Bulunanın % si = % 100.825
2	10.120	
3	10.068	
4	9.92	
5	10.174	
6	10.227	
USP XVIII'e göre 10.01 mg/4 ml		

Tablo 9 : Dramamin tablet analiz bulguları.

Numune No	Bulunan dimenhidrinat mg/tablet	
1	49.957	Belirtilen miktar: 50 mg/tablet $\bar{X} = 50.431$ mg/tablet % S.S. = 0.392 Bulunanın % si = % 100.862
2	49.950	
3	50.597	
4	50.500	
5	50.696	
6	50.890	
BP 1973'e göre 48.5 mg/tablet		

Tablo 10 : Dramamin ampul analiz bulguları.

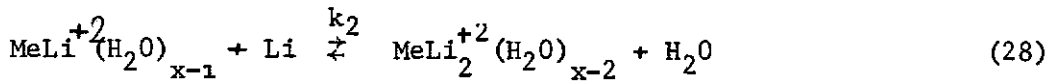
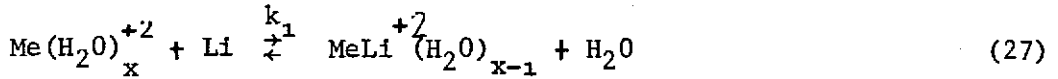
Numune No	Bulunan dimenhidrinat mg/ampul	
1	49.995	Belirtilen miktar : 50 mg/ml ampul $\bar{X} = 50.15$ mg/ml % S.S. = 0.237 Bulunanın % si = % 100.3
2	50.53	
3	49.844	
4	50.098	
5	50.264	
6	50.211	
BP 1973'e göre 48.9 mg/ml ampul		

BÖLÜM V

T A R T I Ş M A v e S O N U Ç

Tartışmanın başında antihistaminiklerin sulu çözeltide oluşturduğu komplekslere ilişkin ön bilgi vermek yerinde olur. Bazı antihistaminiklerin sulu çözeltide Cd(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Be(II) gibi iyonlarla kararlı kompleksler oluşturduğu bilinmektedir (5,6,96). Araştırmacılar bu komplekslerin oluşumunun kendiliğinden yürüyen bir reaksiyon olduğunu ileri sürmüşlerdir. Oluşan komplekste metal-ligand oranınının 1:2 olduğu ve antihistaminiklerin büyük bir olasılıkla yapılarındaki azot atomu üzerinden kompleksleşmeye girdiği bildirilmiştir (6). Etanolamin türevlerinin yapısında tek azot atomu bulunduğundan bu maddeler "monodentat ligand"dırlar.

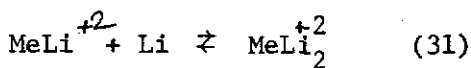
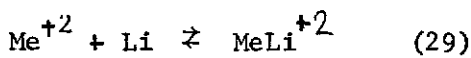
Kompleks oluşum reaksiyonu sırası aşağıdaki şekilde gösterilebilir (96):



Burada,

Me : Metal iyonunu
Li : Ligandı

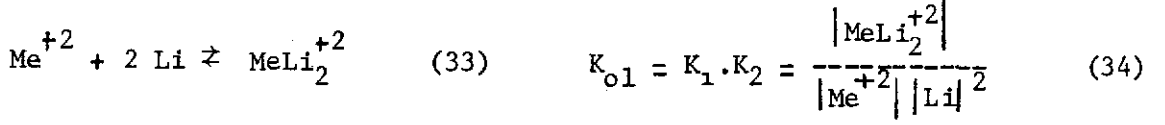
göstermektedir. Genelde koordine su molekülleri yazılmaz (91).



$$K_1 = \frac{|\text{MeLi}^{+2}|}{|\text{Me}^{+2}| |\text{Li}|} \quad (30)$$

$$K_2 = \frac{|\text{MeLi}_2^{+2}|}{|\text{MeLi}^{+2}| |\text{Li}|} \quad (32)$$

Toplam reaksiyon,



şeklinde verilebilir. K_{01} , kompleksin "kararlılık sabiti" veya "oluşum sabiti" olarak bilinip pratikte logaritması alınarak kullanılır.

Polarografi hücresinde bulunan destek elektrolite belli konsantrasyonda ligand eklendiğinde, çözeltide bulunan metal iyonları ile kendiliğinden kompleks oluşturur. Kompleksin oluşması için gerekli azot atmosferi çözelti üzerine gönderilen azot gazı ile sağlanır.

Bu çalışma sırasında belli konsantrasyona kadar olan ligand eklenmelerinde kompleksin pikine rastlanamamıştır. Aynı durum Fe(III)-sitrat kompleksinde de gözlenmiştir (97). Bunun nedeni eşitlik-21 ile açıklanabilir. Artan ligand konsantrasyonu ile kompleksin yarı dalga potansiyeli negatif değerlere kaymaktadır (71). Eşitlik-22'de bu kayma için N değerine ulaşmak gerekmektedir.

$$N = \frac{|X|}{|\text{MX}_J|} \quad (21)$$

Burada,

- X : Kompleks oluşumuna girmeyen aşırı ligand konsantrasyonu,
MX_J : Oluşan kompleksin konsantrasyonudur.

Buna göre belli bir yarı dalga potansiyelindeki indirgenmenin oluşabilmesi için, çözeltide bulunan serbest ligand konsantrasyonunun, oluşan kompleksin konsantrasyonuna oranının belli bir değere ulaşması gerekmektedir. Bu değere ulaşıncaya kadar ligand eklenmelerinde kompleks pikinin gözlenememesi bu nedenle olabilir.

Kompleks pikinin görüldüğü ligand konsantrasyonundan sonraki eklemelerde pik akımının ligand konsantrasyonu ile arttığı gözlenmiştir. Bu durum şöyle açıklanabilir : Eklenen her ligand, ortamda aşırı miktarda bulunan metal iyonu ile hemen kompleks oluşturmakta, bu nedenle gözlenen kompleksin piki giderek büyümektedir. Pik akımı eklenen ligand konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirildiğinde, belli sınırlarda doğrusal olduğu bulunmuş ve bu sınırlar içinde eklenen ligandın (etanolamin türevi antihistaminiklerin) miktar tayininin yapılabilceği düşünülmüştür. Buna benzer yöntemle Fe(III)-sitrat kompleksindeki sitrat'ın miktar tayini yapılmıştır (97). Ayrıca literatürde propilendiamin'in Cu(II) ile (98), Nitrilotriasetik asit'in Cd(II) ile (99) ve 1,2-diaminosikloheksan'ın Cu(II), Co(II) ve Ni(II) ile (100) oluşturduğu komplekslerin incelenmesine dayanan dolaylı polarografik miktar tayini yöntemlerine de rastlanılmaktadır.

Bu çalışmada etanolamin türevi antihistaminiklerin Cd(II) ve Co(II) iyonlarıyla oluşturdukları komplekslerin polarografik davranışları incelenmiştir. Cu(II) iyonlarıyla oluşturdukları kompleksin indirgenme piki ise çalışılan elektrolitte gözlenememiştir. Bunun nedeninin difenhidramin'in Cd(II), Co(II) ve Cu(II) ile oluşturduğu komplekslerin $\log K_{01}(\text{Cd}) = 7.28$, $\log K_{01}(\text{Co}) = 6.55$, $\log K_{01}(\text{Ni}) = 6.53$ ve $\log K_{01}(\text{Cu}) = 10.14$ değerleri karşılaştırıldığında, Cu(II) ile oluşan kompleksin diğerlerinden daha kararlı olduğu görülmektedir.

Cu-difenhidramin kompleksini bozmak için uygulanması gereken potansiyel, çalışılan elektrolitin bozunma potansiyelinden daha negatif değerdedir. Buna benzer davranış Cu(II)-tiyosiyanat kompleksinde de gözlenmiştir (101).

Etanolamin türevi antihistaminiklerin Ni(II) ile oluşturduğu komplekslerin incelenmesi sonucunda, gözlenen pik potansiyelinin, eklenen ligand

konsantrasyonu ile negatif değerlere kaydığı, ancak pik akımındaki artışın ligand konsantrasyonu ile orantılı değişmediği bulunmuştur. Oluşan Ni(II)-difenhidramin kompleksinin çalışma şartlarında elektrot yüzeyine adsorpsiyonunun analizi etkilediği açıktır.

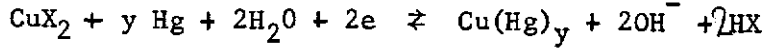
Tekrarlanabilirlik ve değerlendirme açısından en iyi sonuçlar, Cd(II) iyonları ile oluşan komplekslerde elde edildiğinden, ilaçlardaki miktar tayini çalışmalarının Cd(II) kompleksleri ile yapılmasına karar verilmiş ve genellikle bu kompleks pikinin davranışları üzerinde durulmuştur.

Etanolamin türevi antihistaminikler olan difenhidramin HCl, dimenhidrinat ve klorfenoksamin HCl'nin baz şekillerinin kimyasal yapıları çok benzer olup, kompleks oluşumu reaksiyonu, yapıdaki azot atomu üzerinden yürümektedir (6). Bu nedenle tartışmalar Cd(II)-difenhidramin kompleksinin polarografik davranışları için yapılması yeterli olacaktır. Diğerleri de benzer özellik göstermektedirler.

DESTEK ELEKTROLİTİN SEÇİMİ :

Genel olarak komplekslerin oluşmasında gerekli ortamın sağlanması için destek elektrolit olarak baz tuzları içeren çözeltiler kullanılır. Geniş bir aralıkta değişen tuz konsantrasyonu, serbest metal iyonlarında olduğu gibi, kompleksleşmiş metal iyonlarında da dalga şeklini, büyüklüğünü ve yarıdalga potansiyelini etkiler (102). Heksaamin kobalt klorürün indirgenmesi üzerine pekçok destek elektrolitin etkisi incelenmiş ve baz tuzlarının, yarıdalga potansiyeli ve difüzyon sınır akımı üzerinde belirgin bir etkisi olduğu gözlenmiştir (103). Tuz konsantrasyonu arttıkça, kompleksin birinci indirgenme basamağının yarıdalga potansiyeli negatif değerlere kaymış ve difüzyon hızı belli derecede azalmıştır. Ayrıca komplekslerin polarografik davranışına

susuz çözücülerin etkileri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda komplekslerin kararlılığı üzerine dielektrik sabitindeki değişikliğin etkisinin büyük olduğu bulunmuştur. Nightingale ve Holtzclaw (104), tarafından 1,3 diketonların Cu(II) iyonu ile oluşturdukları komplekslerin indirgenmesine susuz çözücülerin etkileri üzerinde çalışmalar yapılmış, çözücü olarak etanol, 2-metoksi metanol ve dioksanın sulu çözeltileri kullanılmıştır. Çözelti bileşimi değiştikçe, yarıdalga potansiyelinin ve difüzyon katsayısının buna bağlı olarak da difüzyon akımının değiştiği gözlenmiştir. Sulu çözeltide ligand iyonları hızla hidroliz olduğundan tüm reaksiyon şu şekilde yazılabilir :



Etanolamin türevlerinin kompleks oluşturmaya dayanan çalışmada destek elektrolit için değişik baz tuzları denenmiş ve en uygun olarak KNO_3 çözeltisi seçilmiştir. Baz tuzunun bulunmadığı ortamlarda yapılan deneylerde kompleks piki gözlenememesi kompleksin oluşmadığını göstermektedir. Çözeltide KNO_3 konsantrasyonu arttıkça pikin şekli düzgünleşmiş olup difüzyon akımı belli değere kadar büyümüş ve yarıdalga potansiyeli de negatif değerlere kaymıştır (Şekil 11). En uygun konsantrasyon 0.3 M KNO_3 olarak seçilmiştir. Susuz çözücü etkisini incelemek üzere yapılan çalışmalar iyi sonuç vermemiştir. Çözücü olarak % 75 lik dioksan çözeltisi ve metanol kullanılmış olup, her iki ortamda da kompleks pikine rastlanmamıştır.

Polarografik çalışmalarda pH'daki değişmeler difüzyon akımını ve yarıdalga potansiyelini etkilediğinden kullanılan destek elektrolitin pH'sı önemlidir. pH değişimini önlemek amacıyla tampon çözeltiler kullanılır. Bu nedenle destek elektrolit içerisinde KNO_3 ile birlikte tampon çözelti de bulunmaktadır.

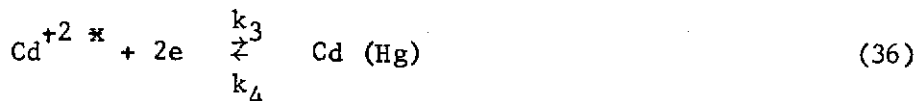
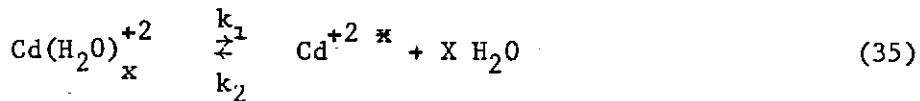
Kompleksler büyük organik moleküller olduğundan damlayan cıva elektrotu

üzerine kolayca adsorbe olmaktadır. Bu durum üst tayin sınırını azaltmaktadır. Adsorpsiyonu az da olsa engelleyebilmek için ortama kuaterner amonyum tuzlarının eklenmesi yararlı görülmüştür. Değişik tuzlar denenmiş, en uygun olarak tetrametil amonyum tetrafloroborat (Me_4NBF_4) bulunmuştur (Tablo 2). Destek elektrolit içinde bu tuz da bulunmalıdır. Ayrıca kompleks oluşturacak metal iyonunu da içermelidir. Bu durumda destek elektrolit dört çözeltilinin uygun konsantrasyonlardaki karışımından oluşmaktadır. Değişik oranlarda ve karışımlarda çalışmalar yapılmış, en uygun destek elektrolit karışımı :

pH 8 borat tamponu + 0.3M KNO_3 + 9.8×10^{-4} M Me_4NBF_4 + 8.8×10^{-4} M $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ olarak bulunmuştur (Tablo 2). Bu karışımdaki destek elektrolitin polarogramı alındığında sadece Cd(II) iyonunun indirgenme piki gözlenmiştir. Destek elektrolite analizi yapılacak olan ligand yeteri kadar eklenip tekrar polarogramı alındığında Cd(II) pikinde azalma ile birlikte, daha negatif potansiyelde ikinci bir pik ortaya çıkmıştır. Bu, oluşan kompleksin piki olup, artan ligand konsantrasyonu ile kompleksin pik akımında artış gözlenmiştir (Şekil 7).

ELEKTROT REAKSİYONUNUN NİTELİĞİ :

Bir maddenin polarografik analizinde elde edilen nitel bilgilerin yanı sıra, elektrot reaksiyonunun oluşumuna neden olan olayların açıklanması da önemlidir. Çeşitli değişkenlere bağlı olarak bir maddenin polarografik davranışları, fizikokimyasal özelliklerini yansıtması bakımından önemli bulgularlardır. Elektrot olayları birkaç fiziksel olayın toplamı şeklindedir. Örneğin, Cd(II) iyonlarının damlayan cıva elektrotu üzerinde indirgenmesi açık olarak yazılacak olursa :



şeklindedir. Burada :

k_1 ve k_2 : kimyasal hız sabitleri,

k_3 ve k_4 : elektron aktarım basamağının hız sabitleri,

Cd^{+2} * : dehidrate kadmiyum iyonları

dır. Cd(II) iyonları sulu çözeltilerde hidrate durumda olup elektrotta bu şekilde difüze olurlar. Elektrot yüzeyinde hidrate durumdan kurtulup elektrot - çözeltilerde elektrottan elektron alarak cıva ile amalgam oluştururlar.

Cd(II) iyonlarının indirgenmediği bir potansiyelde, elektrot yüzeyinde Cd(II) iyonu ve Cd(Hg) amalgam konsantrasyonları denge halindedir. Potansiyel çok az değiştiğinde bu denge bozulmaktadır. Sistemin tekrar dengeye gelmesi reaksiyon hız sabitlerine bağlıdır. Hız sabiti büyükse sistem çok hızlı bir şekilde dengeye ulaşır. Böyle sistemlere "tersinir sistemler" adı verilir. Bir sistemin tersinir olması, elektrot reaksiyonunun hızlı olması demektir. Tersinir elektrot reaksiyonları Nernst eşitliğine uyarlar (eşitlik-1).

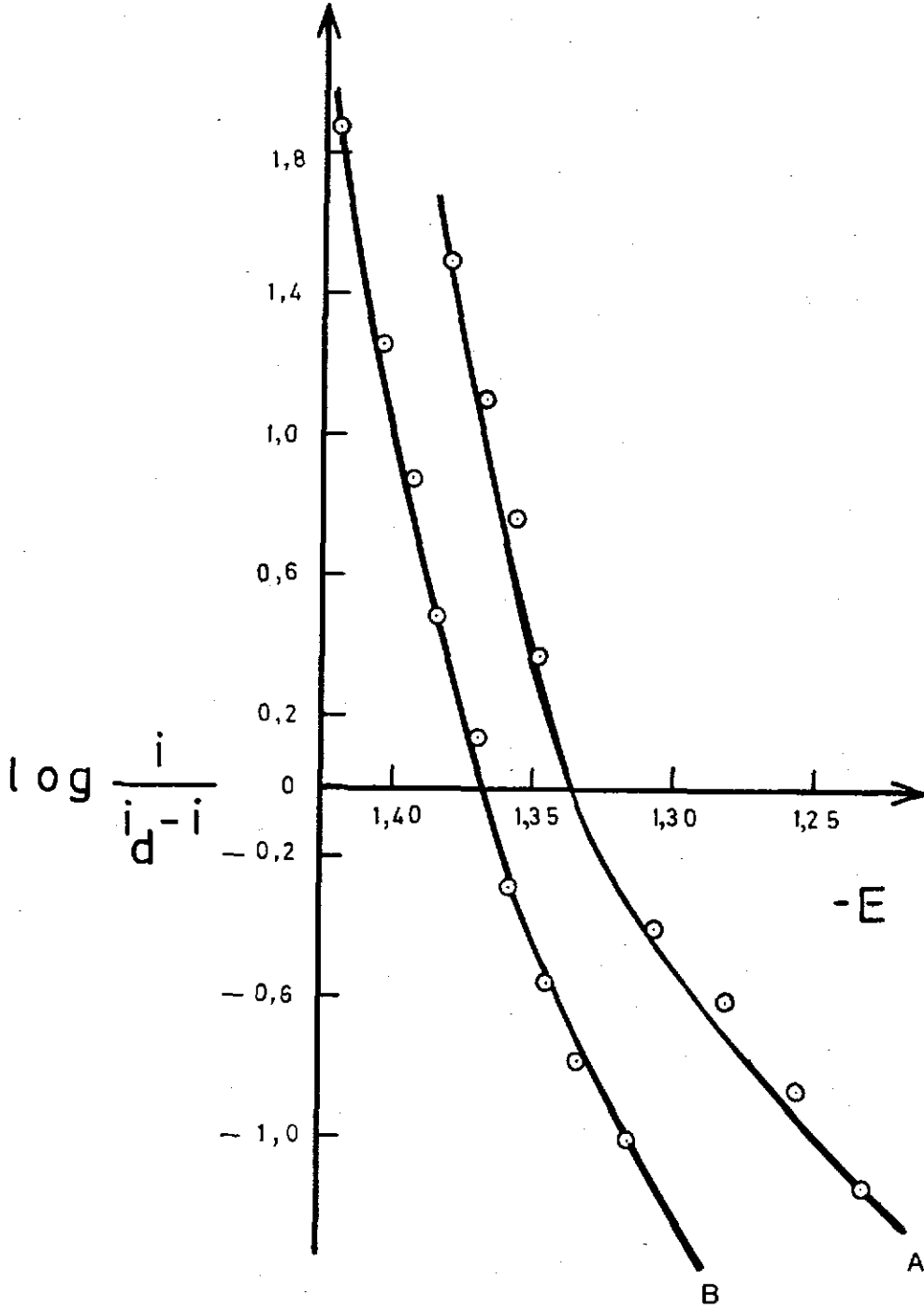
Elektrot reaksiyonlarında uygulanan potansiyel, reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli aktivasyon enerjisini düşürür. Ancak ileri ve geri yöndeki reaksiyonlara etkisi aynı değildir. Örneğin, uygulanan E potansiyelinin " αE " kadarı reaksiyonun sağa yürümesini sağlarken, " $(1-\alpha)E$ " kadarı da sola yürümesine yardım eder. α , "transfer katsayısı" olarak bilinir ve elektrot reaksiyonunun önemli bir değişkenidir. $\alpha \approx 1$ olduğu zaman elektrot reaksiyonu tersinir ve $\alpha < 1$ iken tersinmezdir.

Eşitlik-1'den görüleceği gibi, tersinir elektrot reaksiyonlarında $\log (i/i_d - i)$ 'nin $-E$ ile değişimi dalganın yükselen kısmında doğrusaldır. Bu doğrunun eğimi ise $25^\circ C$ de " $-0.059/n$ "dir. Elektrot reaksiyonunun tersinir olmadığı durumlarda eğim " $-0.059/\alpha n$ " değerine eşittir. Bazen $\log (i/i_d - i)$ nin $-E$ 'ye karşı grafiği doğrusal olmaz. Bu durumda elektrot reaksiyonu

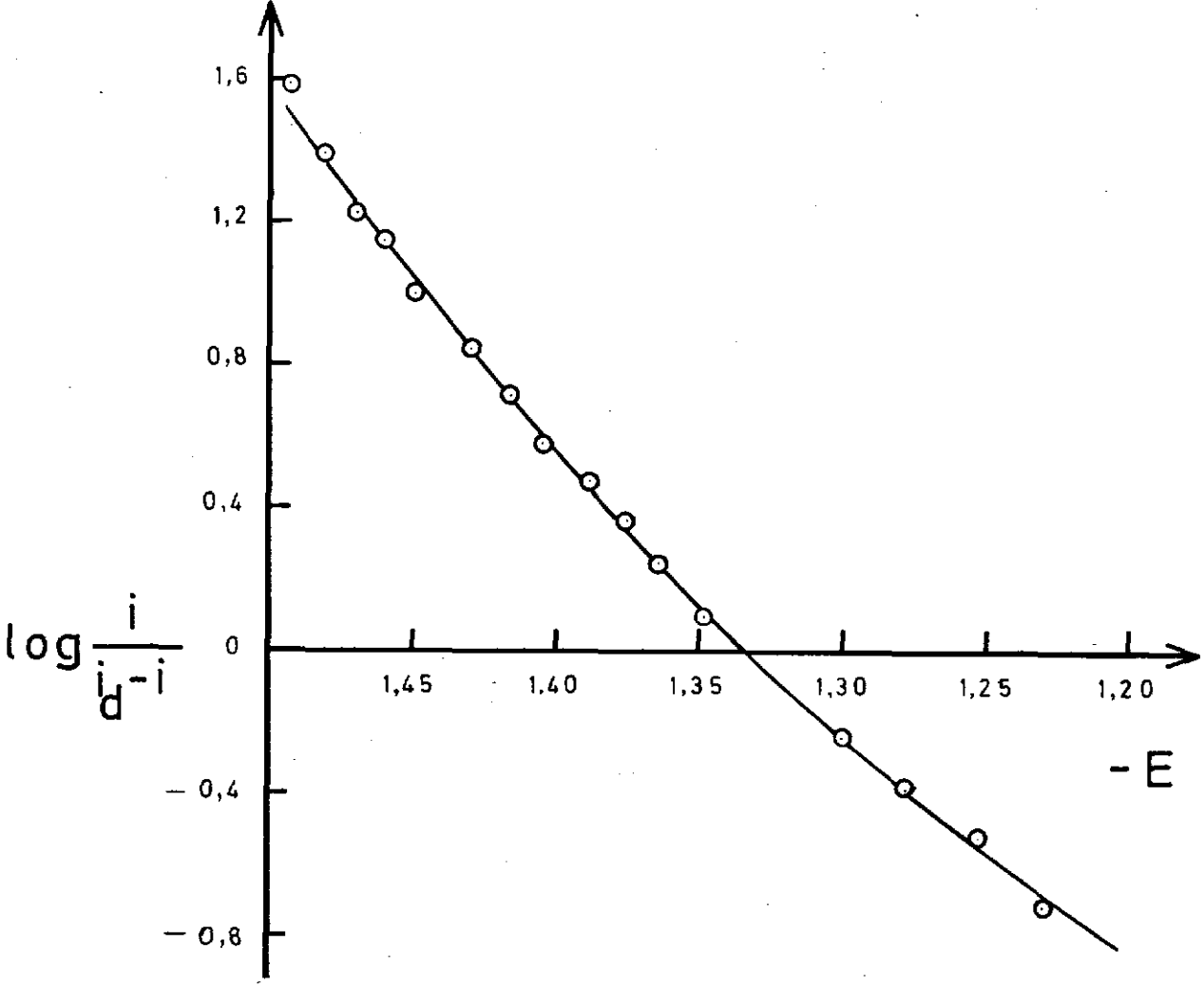
"yarı tersinirdir" denir. Bu tür reaksiyonlarda yeterli pozitif potansiyelde akım, pratik olarak tersinir akıma eşit kabul edilir. $\log (i/i_d - i)$ 'ye karşı -E eğrisinin pozitif potansiyeldeki doğrusal kısmının absisi kestiği nokta, tersinir yarıdalga potansiyeline eşittir (71). Yarı tersinir dalgalarda (α) transfer katsayısı ise yeterli negatif potansiyel değerlerindeki doğrusal kısmın eğiminden yararlanılarak bulunur (eşitlik-26).

Bu çalışmada logaritmik analiz bulguları elektrot reaksiyonunun, Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat kompleksleri için yarı tersinir, Cd(II)-klorfenoksamın kompleksi için ise tersinmez olduğunu göstermektedir (Şekil 23,24). Yarı tersinir olan reaksiyonlarda logaritmik eğrinin pozitif potansiyellerdeki eğiminden, transfer katsayısının iki elektron aktarılması halinde bir'e çok yakın olduğu gözlenmiştir. Negatif potansiyellerdeki eğimlerden eşitlik-26'ya göre bulunan α değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Ayrıca tersinir dalgaların yarıdalga potansiyeli, damla ömrü ile değişmediği halde, tersinmez dalgalarınki değişir. Çalışma sırasında değişik damlama sürelerinde, pik potansiyelinin değiştiği gözlenmiştir (Şekil 17-A). Bu bulgu da elektrot reaksiyonunun tersinmez olduğunu gösterir. Başka bir tersinirlik testi de şöyledir : Bir polarografik dalgada difüzyon akımının 1/4 ve 3/4'üne karşı gelen potansiyel değerleri arasındaki fark, $E_{3/4} - E_{1/4} < 0.0564/n$ olduğunda elektrot reaksiyonu tersinir, büyük ise tersinmezdir. Çalışma sırasında Cd(II)-difenhidramin kompleksi için $E_{3/4} - E_{1/4} = 0.0433 > 0.0564/2$ bulunmuştur. Bu durumda çalışılan her üç maddenin elektrot reaksiyonunun tersinir olmadığı söylenebilir. Bu bulgulardan Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat kompleksleri için yarı tersinir olan elektrot reaksiyonunun, Cd(II)-klorfenoksamın kompleksi için ise tamamen tersinmez olduğu sonucuna varılmıştır.

Yarı tersinir reaksiyonlarda kompleksin tersinir yarıdalga potansiyelinin



Sekil 23 : A) Cd(II)-difenhidramin ve B) Cd(II)-dimenhidrinat komplekslerinin " $\log \frac{i}{i_d - i} - (-E)$ " grafikleri. (pH 8,00 Borat tamponu + 0.3 M KNO_3 + 9.8×10^{-3} M Me_4NBF_4 + 8.8×10^{-4} M $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ + 2.8×10^{-4} M ligand).



Şekil 24 : Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin " $\log \frac{i}{(i_d - i)} - (-E)$ " grafiği. (pH 8.00 Borat tamponu + 0.3 M KNO_3 + $9.8 \times 10^{-3}M$ Me_4NBF_4 + $5.9 \times 10^{-4}M$ $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ + $2.29 \times 10^{-4}M$ klorfenoksamin HCl).

Tablo 11 : Etanolamin türevi antihistaminiklerin Cd(II) iyonu ile oluşturdukları komplekslerin logaritmik analiz sonucu bulunan transfer katsayısı (α) değerleri.

İndirgenen kompleks	α
Cd(II)-difenhidramin	0.297
Cd(II)-dimenhidrinat	0.484
Cd(II)-klorfenoksamin	0.290

($E_{1/2}^r$) ve elektrot reaksiyonunun kinetik parametresinin (k_e^*) tayini için Şekil 23'den yararlanılmıştır. Buna göre grafik üzerinde " $E_{1/2}^r$ " ve " $E_{1/\alpha+1}$ " olmak üzere iki potansiyel seçilmiş,

$$E_{1/2}^r = E_{1/\alpha+1} - 2,3 \frac{RT}{nF} \left(\log \left[\alpha \exp \frac{\alpha nF}{RT} (E_{1/\alpha+1} - E_{1/2}^r) \right] \right) \quad (37)$$

eşitliğinde grafikten seçilen değerler ve eşitlik-26'dan bulunan α yerine bulunduğu Cd(II)-difenhidramin kompleksi için $E_{1/2}^r = -1.334$ V bulunmuştur. Grafikte pozitif potansiyeldeki doğrusal kısmın absisi kestiği nokta -1.335 V olarak gözlenmektedir. Bu durum grafikte ve hesapla bulunan sonuçların uygunluğunu kanıtlamaktadır.

Elektrot reaksiyonunun kinetik parametresi için türetilen,

$$\log k_e^* = \frac{\alpha nF}{2,3RT} (E_{1/2}^r - E_{1/2}^r) + 0.053 - \frac{1}{2} \log t_1 \quad (38)$$

eşitliğinden $\log k_e^* = -0.0495$, $k_e^* = 0.893$ olarak bulunmuştur.

KOMPLEKSLERİN POLAROGRAFİK DAVRANIŞINA pH ETKİSİ :

Çözeltinin pH'sının değişmesiyle kompleks sistemde pek çok değişiklik ortaya çıkar. Bunlardan bazıları :

1- Birkaç basamaktan oluşan indirgenmelerde pH değişimi, bazı ara basamakların kaybolmasına neden olur.

2- Elektrot reaksiyonu bazı pH sınırlarında tersinir, bazılarında tersinmez olabilir.

3- Bir pH sınırında diğerine göre çok farklı kompleks oluşabilir.

Lingane (105), Fe(III) iyonunun oksalat, sitrat ve tartarat kompleksleri üzerinde pH etkisini incelemiştir. pH < 6 olduğunda indirgenmenin birinci basamağı-Fe(III) kompleksinin, Fe(II) kompleksine indirgenmesi- gözlenmiş; ikinci basamağını görmek için ise bazik tartarat ortamı veya sitratin kuvvetli bazik çözeltisini kullanmak gerekmiştir. pH 7.9 oksalat çözeltisinde Fe(III) iyonu oksit halinde çöker. Her üç komplekste pH < 7 olduğunda elektrot reaksiyonu tersinir, bazik sitrat ve tartarat ortamında ise tersinmez olduğu bulunmuştur. Benzer davranış Cu(II) tartarat komplekslerinde Meites (106) tarafından gözlenmiştir. pH < 6 da tek dalga gözlenmiş ve bu dalganın yarıdalga potansiyeli pH ile doğrusal değiştiği bulunmuştur. pH 6-7 arasında ise dalganın ikiye bölünüp negatif potansiyeye kaydığı gözlenmiştir. Bu iki dalganın dengedeki iki komplekse karşılık olduğu belirtilmiştir. pH < 7 ortamında en etkin türün $Cu(H\ tart)_4^{-2}$ olmasına karşın, kuvvetli bazik çözeltilerde $Cu(OH)_2(tart)_2^{-4}$ türü giderek önemini artırır. Kolthoff ve Lingane (101), bu durumda kompleksleşmenin, tartarat ve hidrojen tartarat iyonlarının bakır iyonlarına basitçe koordine olmaları şeklinde değil de, tartarat iyonlarındaki hidroksil gruplarının protonlarının, bakır iyonu ile yer değiştirilmesiyle ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Bu yorumu destekleyen iki gözlem vardır : Birincisi, sodyum tartarat ve bakır sülfat çözeltileri karıştırıldığında pH'da ölçülebilir miktarda bir azalma gözlemlendiğinden, kompleksleşme reaksiyonunun ürünü olan hidrojen iyonunun açığa çıktığı söylenebilir. İkincisi ise, pH titrasyon eğrileri, reaksiyonda protonların değiştirildiğini göstermektedir.

Laitinen ve Onstot (107), Cu(II) iyonunun pirofosfat ile oluşturduğu komplekslerde pH etkisini inceleyip pH < 5 ve pH > 12.5 olduğu durumlarda iki pik, pH 5-12 arasında ise tek pik gözlemişlerdir. Burada görülen iki pikin, iki basamaklı indirgenme sonucu olmadığını; birbiriyle yavaş denge

halinde bulunan iki farklı kompleks türünün ayrı ayrı indirgenmesine karşılık olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Meites (108,109), Cu(II) iyonunun sitrat, oksalat ve karbonat iyonları ile değişik pH değerlerinde oluşan komplekslerin yapılarını, bu komplekslerin indirgendiği yarıdalga potansiyellerinden yararlanarak açıklamıştır.

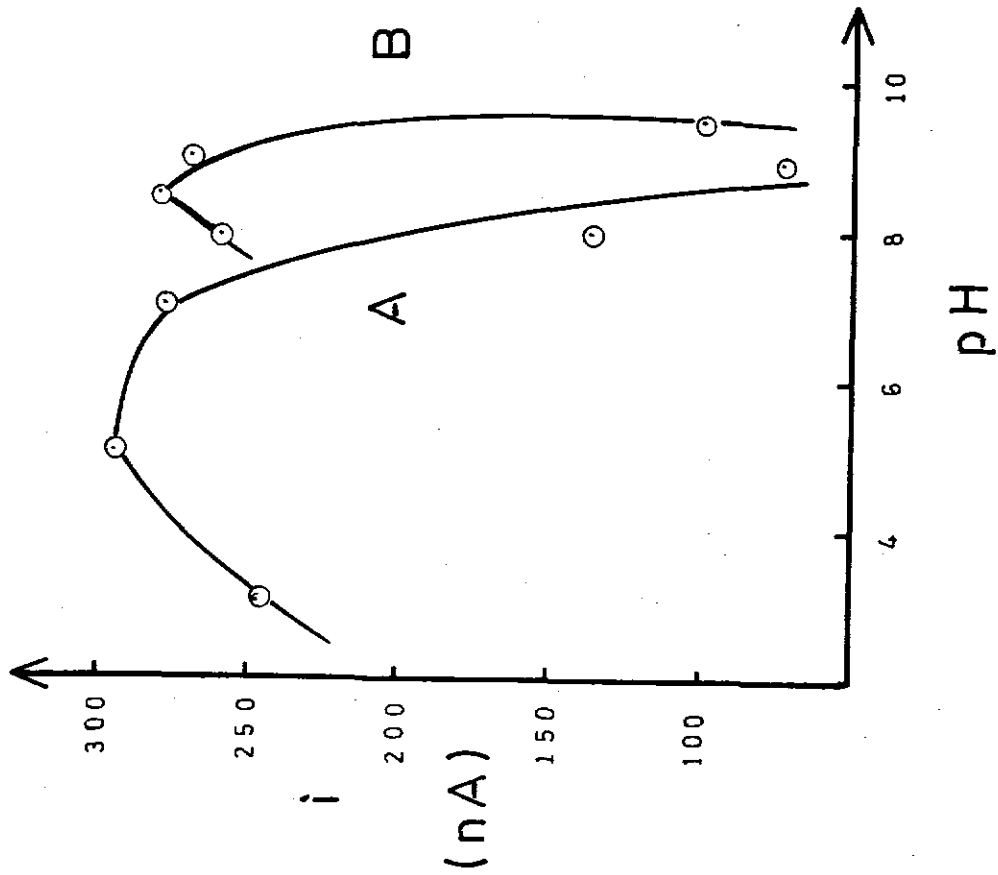
Antihistaminiklerin Be(II) iyonu ile pH 4-7.5 arasında kararlı kompleksler oluşturduğu bildirilmiştir (96). Çalışma sırasında asidik ve nötral pH'larda pik akımı, bazik pH'lardakinden daha büyük bulunmuştur (Şekil 14,25). Bu durum kompleksin asidik ortamda daha kararlı olduğunu, bu nedenle oluşan kompleksin konsantrasyonunun da büyük olduğunu göstermektedir. Ayrıca artan pH ile piklerin pozitif potansiyele doğru kayması, bazik pH'larda kompleksin indirgenmesinin kolaylaştığını, dolayısıyla kararlılığının azaldığını gösterir.

pH > 8 olduğu durumlarda Cd(II)-difenhidramin kompleks pikinden daha pozitif potansiyelerde çok küçük de olsa bir pik gözlenmektedir. Bazik pH'larda, eşitlik-31 dengesinin sola kayması şeklinde kompleksin bozunması sonucu, çözeltilerde çok az da olsa "MeLi⁺²" oluşabilir. Gözlenen küçük pik bunun indirgenme piki olabilir. Fakat bu pik değerlendirilemeyecek kadar küçük ve şekli bozuktur. pH 9 BR tamponunda gözlenen iki pik, birbiriyle yavaş denge halinde bulunan MeLi⁺² ve MeLi₂⁺² kompleks türlerinin ayrı ayrı indirgenme pikleri olabilir. MeLi⁺² türü daha az kararlı olduğundan daha pozitif potansiyelerde indirgenebilmektedir. pH 9.5 borat tamponunda gözlenen geniş pik, iki ayrı pikin zarf şeklinde birleşmiş görünümü olabilir.

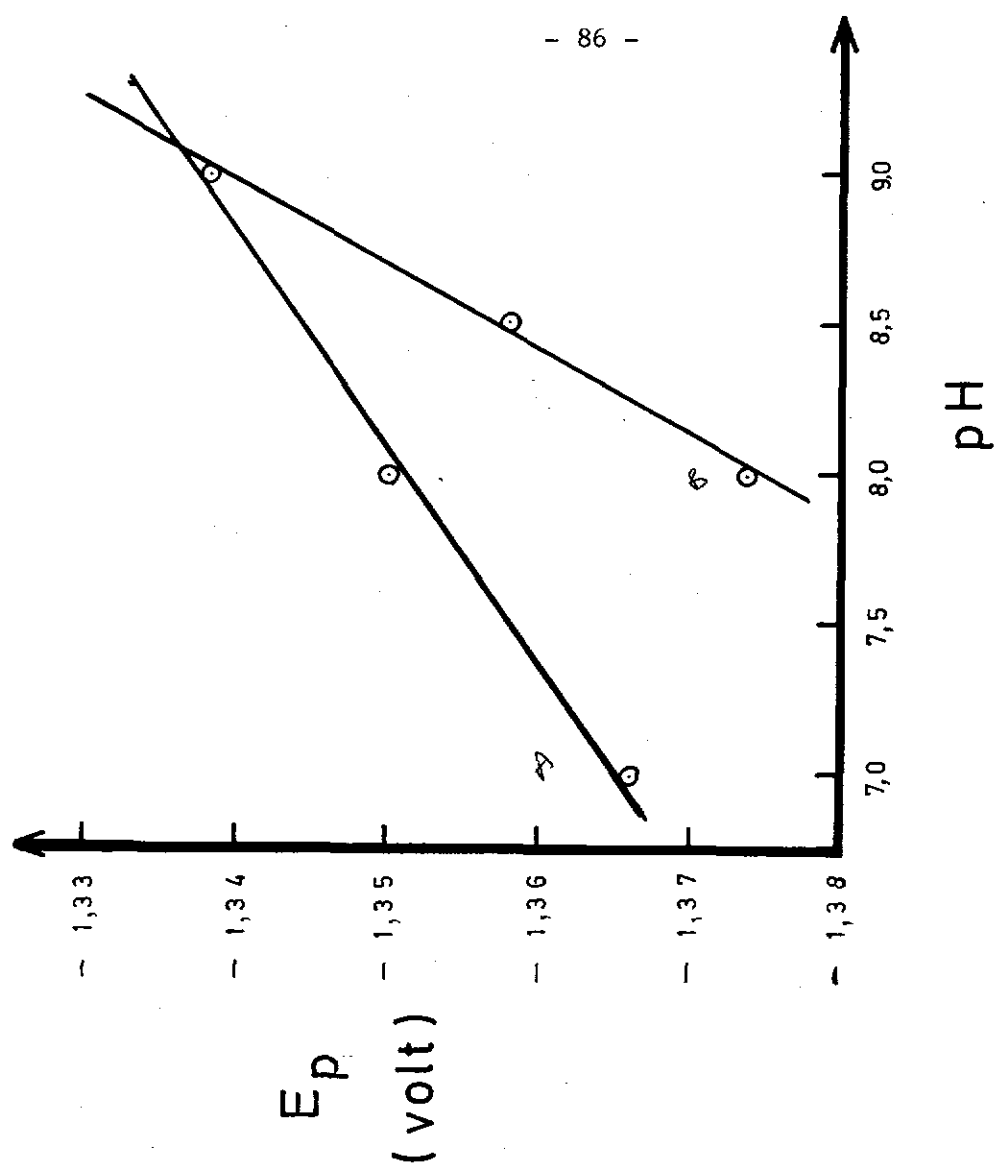
Kuaterner amonyum tuzu BH⁺ ile gösterilirse sulu çözeltilerde :



dengesi sözkonusudur (9). pH < 7 de denge sola kayar. Bu durumda ortama



Şekil 25 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının pH ile değişim grafiği : A) BR tamponu, B) bofat tamponu (Tampon + $0.3 \text{ M KNO}_3 + 1 \times 10^{-4} \text{ M Cd(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} + 5 \times 10^{-3} \text{ M Me}_4\text{NI} + 2.85 \times 10^{-4} \text{ M difenhidramin HCl}$).



Şekil 26 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik potansiyelinin pH ile değişim grafiği. A) BR tamponu; B) bofat tamponu.

eklenen ligand, kuarterner amonyum tuzu halinde kalır. Asidik ortamda gözlenen kararlı kompleks, kuarterner tuzun asidik protonu ile metal iyonunun yer değiştirmesi şeklinde oluşmaktadır. Bu yorum Kolthoff ve Lingane (101)'in görüşlerine de uymaktadır. Eklenen tüm ligand BH^+ şeklinde kalıp kompleks oluşumuna katıldığından, asidik ortamda pik akımı büyük olmaktadır. Bazik ortamda yukarıda gösterilen denge sağa kayarak eklenen ligandın konsantrasyonuna bağlı olarak bir kısmı baz haline geçer. Bu ortamda kuarterner tuz konsantrasyonu azalacağından, oluşan kompleks konsantrasyonu, asidik pH'daki aynı ligand konsantrasyonunda oluşan kompleksinkine göre daha az olacaktır.

Bu çalışmada pik potansiyellerinin, çalışılan pH 3, 5 ve 7 BR tamponlarında aynı olduğu halde, daha büyük pH'larda pozitif değerlere kaydığı gözlenmiştir. Buna göre pH 3-7 arasında kararlı bir kompleks olduğu söylenebilir. Borat tamponunda pH 7.65 ve pH 8'de gözlenen pik potansiyelinin, pH 7 BR tamponundaki ile aynı olması aynı kararlı kompleksin oluştuğunu göstermektedir.

pH > 8 de pik potansiyelinin pH ile değişimi grafiğe geçirildiğinde doğrusal olduğu bulunmuştur (Şekil 26).

Norman ve Doody (110), Cu(II) iyonunun aspartat ve alaninat kompleksleri ile yaptıkları çalışmada pH > 6.9 da pik potansiyelinin pH ile doğrusal değiştiğini gözlemişlerdir.

SICAKLIK ETKİSİ :

Serbest iyonlarda olduğu gibi, birçok komplekste de yarıdalga potansiyeli artan sıcaklıkla pozitif değerlere kayar (91). Sıcaklığın pik akımı üzerine etkisi akımın karakteri konusunda bilgi veren bir parametredir (72).

Bu çalışmada artan sıcaklıkla pik potansiyelinin pozitif değerlere kaydığı gözlenmiştir. Pik akımı 25°C'ye kadar artmış, daha yüksek sıcaklıklarda ise azalma göstermiştir. Bu davranış adsorpsiyon kontrollü dalgaların özelliğidir. Ayrıca etanolamin türevi antihistaminiklerin oluşturduğu metal komplekslerinin kararlılığı artan sıcaklıkla azalmaktadır (5,6). Büyük bir olasılıkla 25°C'nin üzerinde kompleks bozunmaya başladığı için pik akımı azalmakta, pikin şekli genişlemekte ve omuz şeklinde oluşan ikinci pike rastlanmaktadır. Genişlemiş pik iki ayrı pikin zarf şeklinde birleşmiş görünümü olabilir. İkinci pik MeX₂ kompleksinin bozunması sonucu eşitlik-31 dengesine göre çözültide oluşan MeX kompleksine ait indirgenme piki olabilir.

Değişik sıcaklıklardaki sıcaklık katsayılarının % ($\Delta i_p / ^\circ\text{C}$) bulunması için kullanılan eşitlik :

$$\% (\Delta i_p / ^\circ\text{C}) = \frac{i_{\text{ref}} - i_t}{i_{\text{ref}}} \times 100 \quad (40)$$

şeklindedir. Burada :

- i_{ref} : Referans alınan sıcaklıktaki pik akımı (μA)
- i_t : Seçilen sıcaklıktaki pik akımı (μA)
- Δt : Referans ve seçilen sıcaklıklar arasındaki fark ($^\circ\text{C}$)

Cd(II)-difenhidramin kompleksi için bu eşitlikten sıcaklık katsayısı % 2.1/ $^\circ\text{C}$ olarak bulunmuştur.

CIVA SÜTUN YÜKSEKLİĞİNİN ETKİSİ ve AKIMIN KARAKTERİ :

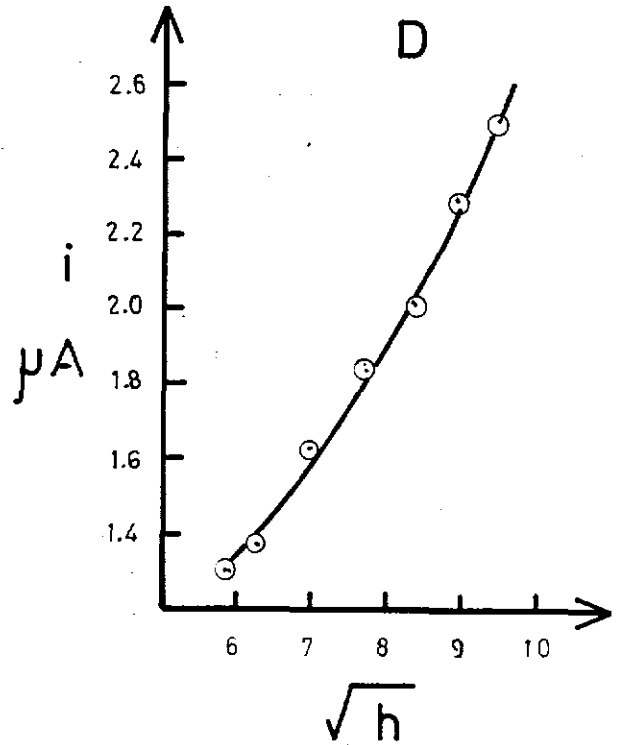
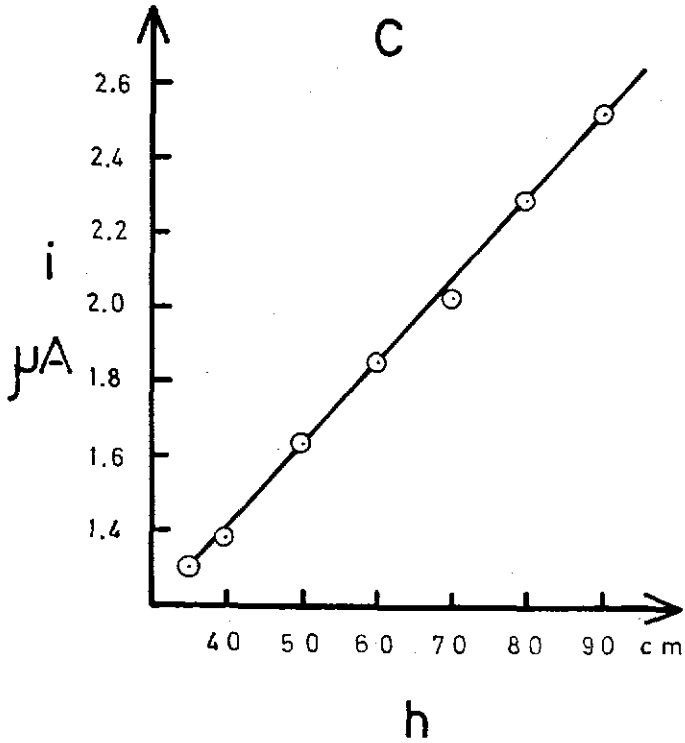
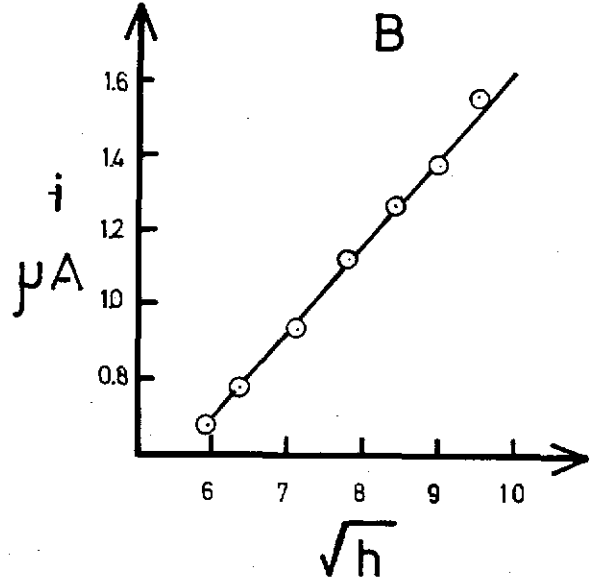
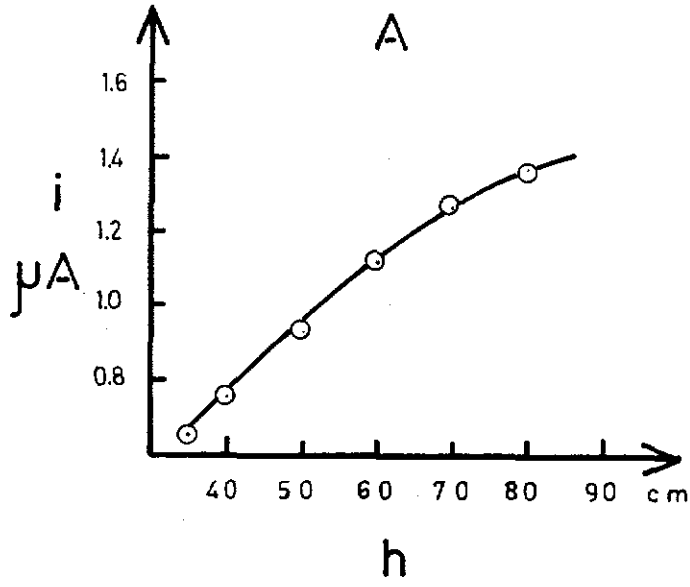
Cıva sütun yüksekliği pik akımı ve pik potansiyelini etkileyen bir değişkendir. Sınır akımının cıvanın akış hızına bağlı olduğu bilinmektedir (eşitlik-2).

Cıva sütun yüksekliği ile pik akımı arasında bir ilişki bulunup akımın karakterini belirler. Sınır akımının difüzyon, adsorpsiyon, kinetik veya

katalitik kontrollü olmasına göre pik akımı, cıva sütun yüksekliği (h), cıva sütun yüksekliğinin karekökü (\sqrt{h}) ve sıcaklıkla farklı şekilde değişir. Sınır akımının karakteri elektrot reaksiyonu ve mekanizma hakkında bilgi verir.

Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının cıva sütun yüksekliği ile değişimleri Şekil-16'da gösterilmiştir. Analizin yapılabileceği doğrusal bölge sınırları içinde iki farklı konsantrasyonda çalışılmış, gözlenen akım h ve \sqrt{h} 'a karşı grafiğe geçirilmiştir. Şekil-27'de görüldüğü gibi pik akımı, düşük ligand konsantrasyonlarında (1.4×10^{-4} M difenhidramin HCl) h ile parabolik, yüksek ligand konsantrasyonlarında (3.22×10^{-4} M difenhidramin HCl) ise h ile doğrusal olarak değişmektedir. Pik akımının \sqrt{h} ile değişimleri ise düşük ligand konsantrasyonlarında doğrusal ve yüksek ligand konsantrasyonlarında paraboliktir. Pik akımının h ile parabolik, \sqrt{h} ile doğrusal değişmesi, akımın difüzyon kontrollü; h ile doğrusal \sqrt{h} ile parabolik değişmesi ise adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösterir (72). Buna göre Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımı, düşük konsantrasyonlarda difüzyon ve yüksek konsantrasyonlarda adsorpsiyon kontrollü olmaktadır. Difüzyon kontrollü akımlarda sıcaklık katsayıları, tersinir elektrot reaksiyonları için ikiden küçük olup, tersinmez elektrot reaksiyonlarında bundan birkaç kez büyüktür (91). Bu çalışmada Cd(II)-difenhidramin kompleksinin sıcaklık katsayısı % 2.1 $\Delta i_p / ^\circ C$ olarak bulunmuştur. Bu değer yarı tersinir reaksiyonlar için difüzyon akımına karşılıktır.

Kompleksin pik akımı eklenen ligand konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen şekil "Langmuir Adsorpsiyon Eğrisi"ne benzemektedir. Bu bulgu akımın yüksek konsantrasyonlarda adsorpsiyon kontrollü olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu düşüncüyü destekleyen diğer bir bulgu ise $25^\circ C$ 'nin üzerindeki sıcaklıklarda pik akımında gözlenen azalmadır (Şekil 15). Adsorpsiyon akımı sıcaklıkla artar, azalır veya hiç değişmez. Ancak sıcaklık



Şekil 27 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, cıva sütun yüksekliği ve karekökü ile değişim grafikleri. A, B düşük ligand konsantrasyonunda ($1.4 \times 10^{-4}M$); C, D yüksek ligand konsantrasyonunda ($3.22 \times 10^{-4}M$).

arttıkça akımda gözlenen azalmanın nedeni, sınır akımının adsorpsiyon kontrollü olmasıyla açıklanabilir (73).

Elektrot yüzeyine adsorbe olan maddeler kapasitif ve faradaik akımları etkilerler. Elektroaktif maddenin kendisinin, elektrot reaksiyonu ürününün veya çözelti içindeki diğer maddelerin elektrot yüzeyine adsorplanması, sınır akımında düzensizliklere neden olabileceği gibi, pik kayması ve bölünmesine de yol açar. Birim elektrot yüzeyine adsorbe olan maddelerin mol sayısı "Langmuir Adsorpsiyon İzotermi" ile gösterilebilir (111,112) :

$$a = \frac{Z \cdot W C_{ox}^0}{1 + W C_{ox}^0} \quad (41)$$

Burada ,

Z : Elektrot yüzeyini tamamen kaplayan moleküllerin mol sayısı,
W : Adsorplanan molekülün adsorpsiyon katsayısı,
 C_{ox}^0 : Adsorplanan molekülün elektrot yüzeyindeki konsantrasyonudur.

Yüzey adsorplanan madde ile tamamen kaplandığında akım, eklenen madde konsantrasyonu ile değişmez. Bu durumda adsorpsiyon akımı :

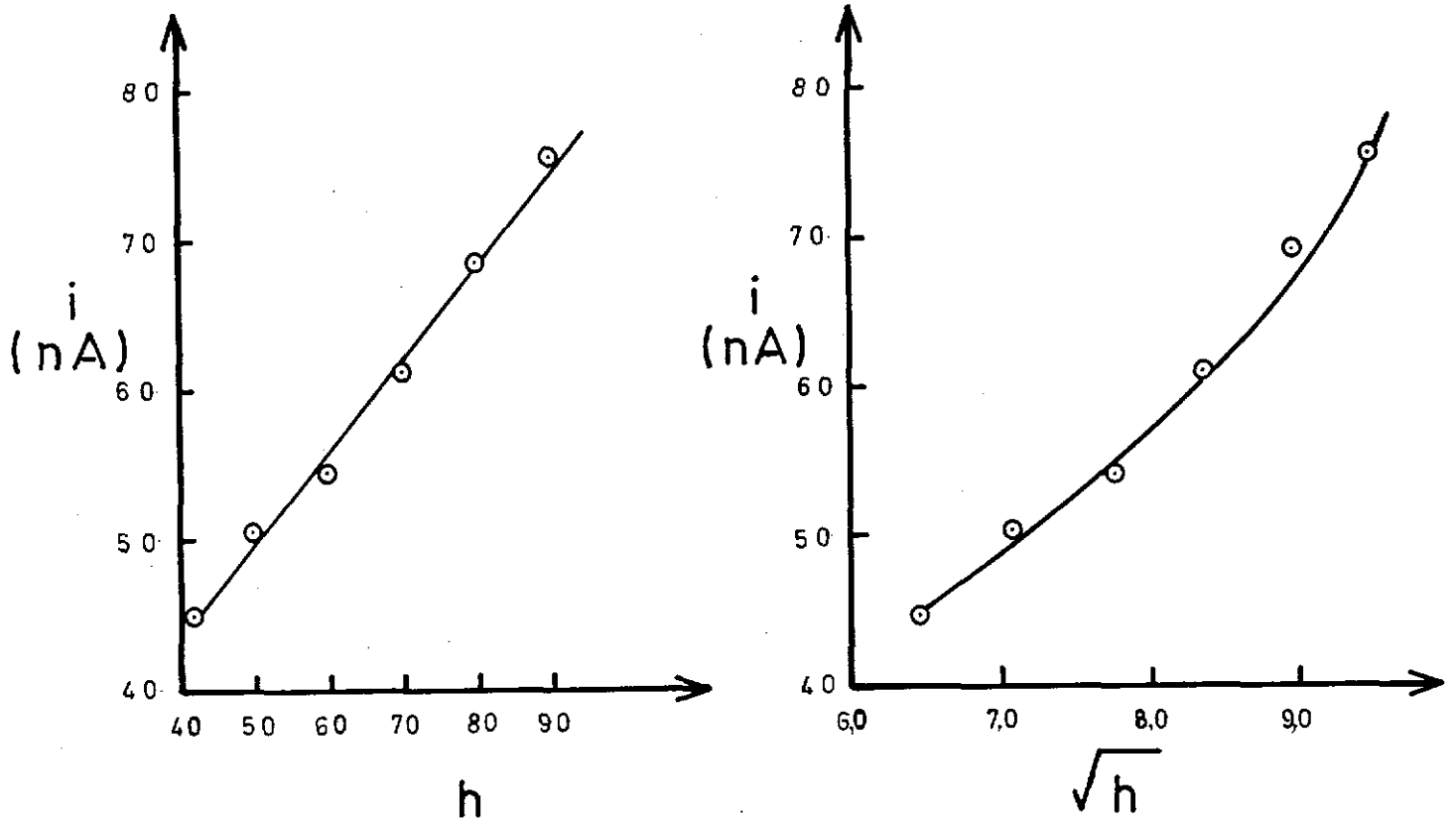
$$i_a = nF z 0.85 m^{2/3} t^{1/3} \quad (42)$$

ifadesiyle belirtilir. Bu eşitlikten adsorpsiyon akımı ile madde konsantrasyonu arasında bir ilişki olmadığı görülmektedir. Yüksek ligand konsantrasyonlarında pik akımının eklenen ligand konsantrasyonu ile değişmemesi, adsorpsiyon olayının etkinliğini artırmış olmasındandır.

Cıva sütun yüksekliği değiştikçe pik potansiyelinde herhangi bir kayma gözlenmemiştir. Bu çalışmada pik potansiyeli cıva sütun yüksekliğinden bağımsızdır denilebilir.

Co(II)-difenhidramin kompleksinde kompleks pikinin görüldükten sonraki ligand konsantrasyonunda ($3.28 \times 10^{-4} M$ difenhidramin HCl) pik akımı h ile

doğrusal, \sqrt{h} ile parabolik değişmektedir (Şekil 28). Bu bulgu Co(II)-difenhidramin kompleksinde akımın adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösterir. Bu nedenle miktar tayini çalışması için, Co(II)-difenhidramin kompleksinin oluşmasına dayanan yöntem önerilmemektedir.



Şekil 28 : Co(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, cıva sütun yüksekliği ve karekökü ile değişim grafikleri. (3.28×10^{-4} M difenhidramin HCl).

LİGAND KONSANTRASYONUNUN PİK POTANSİYELİNE ETKİSİ :

Metal iyonları sulu çözeltide, sudan başka ligandlarla kompleks oluşturduğu zaman polarogramlarında iki farklı yönde değişme gözlenir :

- Yarı dalga potansiyeli değişerek daha negatif değerlere kayar,
- Difüzyon akımı azalır.

Metal komplekslerinin kararlılığı ile ilgili polarografik çalışmalar, artan ligand konsantrasyonlarında yarıdalga potansiyelindeki ve difüzyon akımındaki değişimler ile ilgilidir. Kompleks haldeki metal iyonunun serbest haldekine göre, daha negatif potansiyellerde indirgenmesinin nedeni, serbest iyonun kompleksten açığa çıkması için belli bir enerjiye gerek duyulmasıdır.

Ligand konsantrasyonu ile yarıdalga potansiyelinin değişmesinden yararlanılarak, komplekslerin koordinasyon sayılarının ve kompleks oluşum sabitlerinin bulunması için yöntem geliştirilmiştir (91). Buna göre, damlayan cıva elektrotunda kompleks halindeki iyonun indirgenmesi eşitlik-7 ile gösterilebilir. Serbest haldeki ve kompleks içindeki metal iyonunun tersinir indirgenmeleri sırasında gözlenen yarıdalga potansiyelleri arasındaki fark şu şekilde belirtilebilir :

$$(E_{1/2})_s - (E_{1/2})_c = \Delta E_{1/2} = \frac{2.303 RT}{nF} \log K_{ol} \cdot C_x \quad (43)$$

Burada,

$(E_{1/2})_s$: Serbest iyonun yarıdalga potansiyeli,

$(E_{1/2})_c$: Kompleks halindeki iyonun yarıdalga potansiyeli,

K_{ol} : Kompleksin oluşum sabiti,

C_x : Aşırı ligand konsantrasyonudur.

Bu eşitlik düzenlenirse,

$$\Delta E_{1/2} = \frac{0.059}{n} \log K_{ol} + J \cdot \frac{0.059}{n} \log C_x \quad (44)$$

elde edilir.

Kompleksin yarıdalga potansiyelinin aşırı ligand konsantrasyonu ile değişimi için :

$$(E_{1/2})_c = E^o - \frac{0.059}{n} \log K_{ol} - J \frac{0.059}{n} \log C_x \quad (45)$$

eşitliği yazılabilir. Buna göre yarı dalga potansiyelinin aşırı ligand konsantrasyonu ile değişim hızı şöyle gösterilebilir :

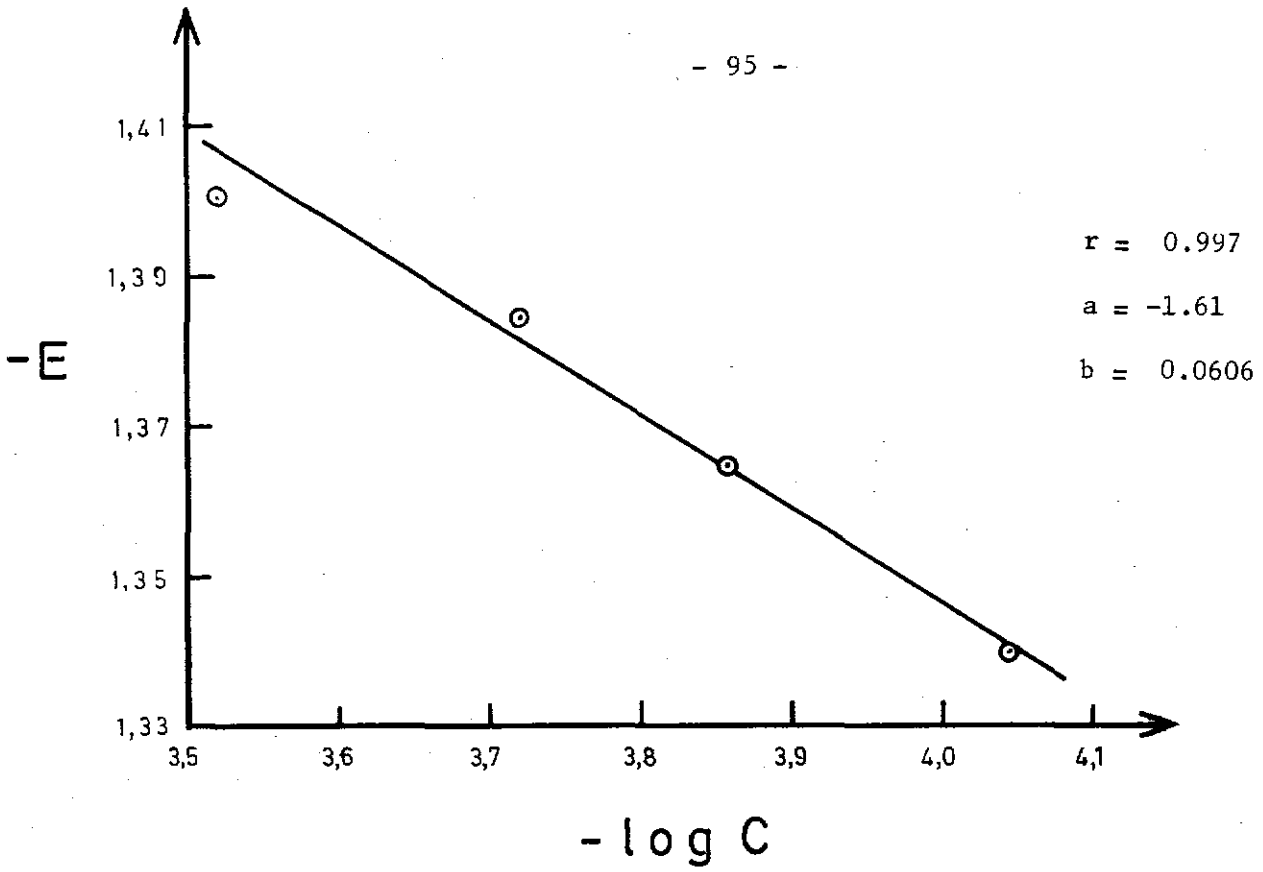
$$\frac{d(E_{1/2})}{d \log C_x} = -J \frac{0.059}{n} \quad (46)$$

Aşırı ligand konsantrasyonunun logaritması, yarı dalga potansiyel değerlerine karşı grafiğe geçirildiğinde doğrusal olup eğimi $-J (0.059/n)$ 'e eşittir. Aktarılan elektron sayısı bilinirse kompleksteki ligand sayısı (J) bulunabilir. J bulunduktan sonra eşitlik-45'de yerine konarak $\log K_{01}$ değeri hesaplanabilir.

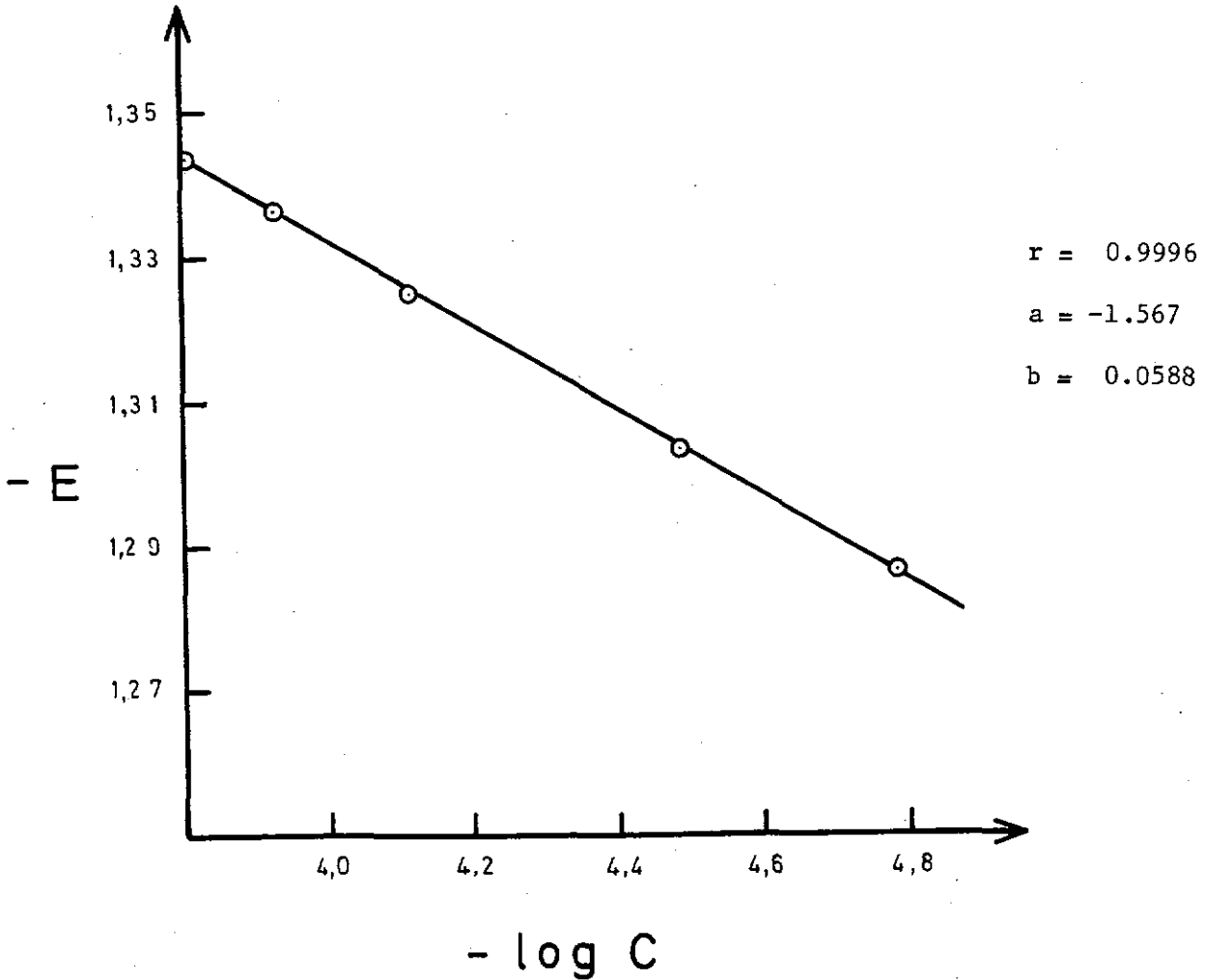
DeFord ve Hume (113,114), ligand konsantrasyonuna bağlı olarak birbirini takibeden komplekslerin oluştuğu çözeltilerde, herbir kompleksin oluşum sabitinin tayini için, yarıdalga potansiyelinin ligand konsantrasyonu ile değişiminden yararlanmışlardır. Türettikleri matematiksel ifadeleri Cd(II)-tiyosiyanat komplekslerinin kararlılık sabitlerinin bulunmasında kullanmışlardır.

Yapılan çalışmada Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat komplekslerinde aşırı ligand konsantrasyonu ile yarıdalga potansiyelinin değişimi grafiğe geçirilmiş ve Şekil 29,30 elde edilmiştir. Aşırı ligand konsantrasyonu, çözeltideki toplam ligand konsantrasyonundan, Cd(II) iyonu ile kompleks oluşumuna harcanan miktar çıkarılarak bulunmuştur. Bu şekilde elde edilen konsantrasyonların logaritmaları alınmış, gözlenen yarıdalga potansiyellerine karşı grafiğe geçirilmiştir. Elde edilen doğrunun eğiminden $J = 2$ olduğu bulunmuştur. Buna göre oluşan kompleksteki metal-ligand oranı 1:2 dir. Kompleksin yapısının MeX_2 şeklinde olduğu söylenebilir.

Kompleksin kararlılık sabitinin bulunması için türetilen eşitlik-44,



Şekil 29 : Cd(II)-difenhidramin kompleksinin " $(-\log C) - (-E)$ " grafiği.



Şekil 30 : Cd(II)-dimenhidrinat kompleksinin " $(-\log C) - (-E)$ " grafiği.

ligand konsantrasyonunun pH ile değişmediği durumlarda geçerlidir. Kompleks oluşumunda etkin olan ligand şeklinin (BH⁺) konsantrasyonunun pH'ya bağlı olduğu durumlarda, Laitinen ve arkadaşları (115) tarafından türetilen eşitlik kullanılır. Bu eşitliğe göre eşitlik-44'deki C_x yerine,

$$PK - pH = \log \frac{|Li|_{\text{etkin}}}{|Li|_{\text{serbest}}} - 1 \quad (47)$$

eşitliğinden bulunan $|Li|_{\text{serbest}}$ değeri kullanılmaktadır. Burada $|Li|_{\text{etkin}}$ çözeltideki toplam ligand konsantrasyonundan kompleks oluşumuna katılan miktarın farkına eşittir. Bu şekilde Cd(II)-difenhidramin ve Cd(II)-dimenhidrinat kompleksleri için bulunan $\log K_{o1}$ değerleri Tablo 12'de görülmektedir.

Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin elektrot reaksiyonu tersinmez olduğu için bu yöntemle oluşum sabiti tayin edilememiştir.

Tablo 12 : Etanolamin türevi antihistaminiklerin Cd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin ligand sayıları ve kompleks oluşum sabitleri.

Kompleksin adı	Ligand sayısı (J)	$\log K_{o1}$
Cd(II)-difenhidramin	2	7.26
Cd(II)-dimenhidrinat	2	7.105
Cd(II)-klorfenoksamin	2	Bu yöntemle tayin edilemedi

LİGAND KONSANTRASYONUNUN PİK AKIMINA ETKİSİ :

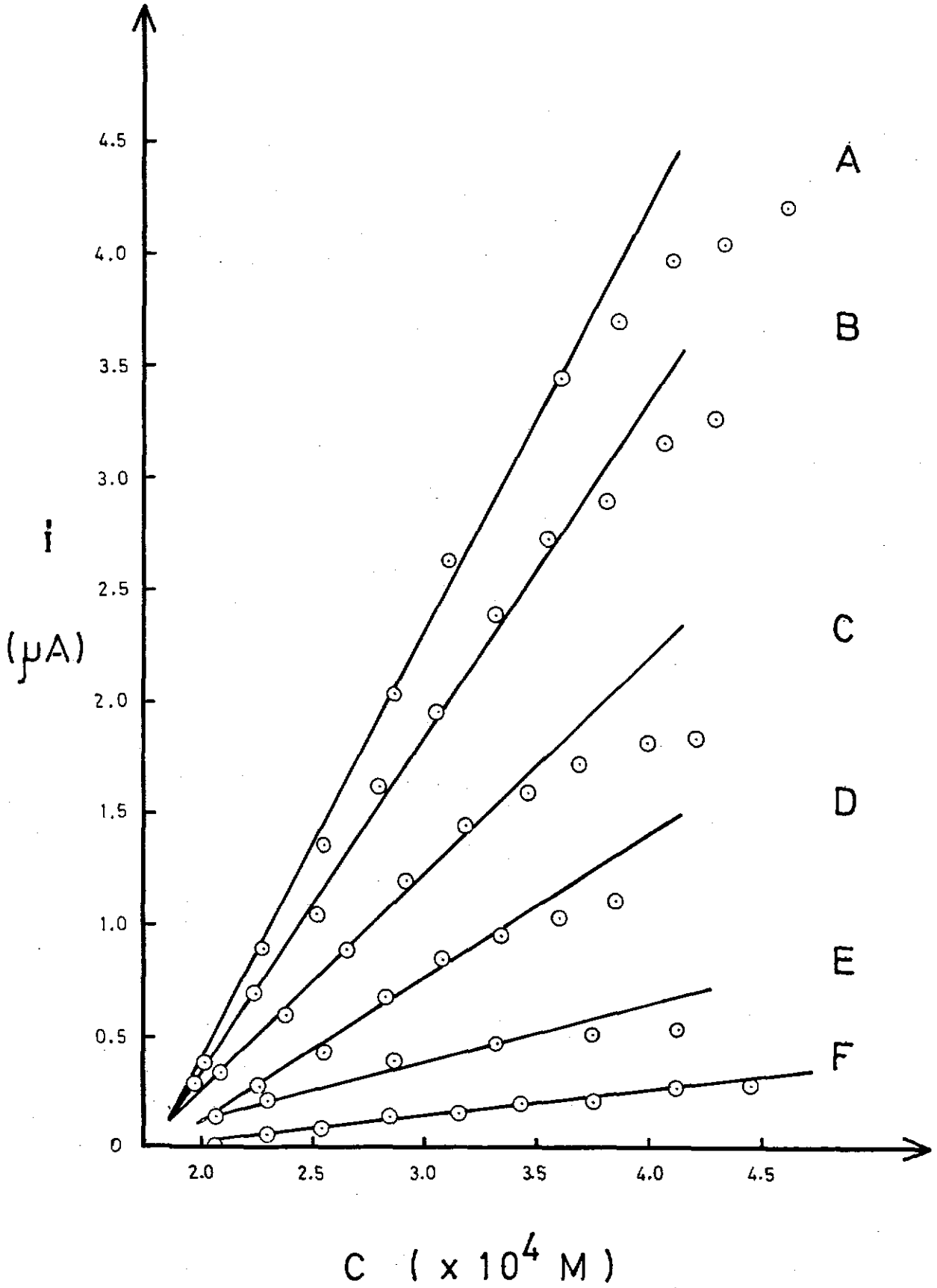
İlkoviç eşitliğine (eşitlik-2) göre pik akımı elektroaktif maddenin konsantrasyonu ile orantılıdır. Eklenen elektroaktif madde konsantrasyonuna karşı gözlenen pik akımı grafiğe geçirildiğinde, akımın karakterine bağlı olarak, belli sınırlar içinde doğrusal olan bir eğri elde edilir. Bu özellikten yararlanılarak nicel analiz yapılabilir.

Bu çalışmada eklenen ligand elektroaktif olmayıp, ligandın çözeltide bulunan metal iyonu ile oluşturduğu kompleks elektroaktiftir. Bu kompleksin konsantrasyonu, eklenen ligand konsantrasyonu ile orantılıdır. Gözlenen elektroaktif kompleksin pik akımının; eklenen ligand konsantrasyonu ile belli sınırlarda doğrusal olarak değiştiği bulunmuştur (Şekil 19-21). Ancak akımın karakteri yüksek ligand konsantrasyonlarında adsorpsiyon kontrollü olduğundan doğrusallık sınırı pek fazla değildir ($1.39 - 3.2 \times 10^{-4}$ M difenhidramin HCl). Alt tayin sınırının oldukça kaba olması kompleks oluşumuyla ilgili tartışmada belirtilen $|X|/|MX_J|$ oranının sağlanmasıyla ilgilidir. Bu çalışmanın amacı ilaç etken maddesi ve müstahzar analizi olduğu için, ileri sürülen yöntem yeterli görülmektedir. Ayrıca ileride de değinileceği gibi kayıtlı farmakope yöntemlerine göre bazı üstünlükleri olduğu bulunmuştur.

METAL İYONU KONSANTRASYONUNUN PİK AKIMINA ETKİSİ :

Toplam kompleks oluşum reaksiyonundaki denge ifadesi (eşitlik-33) incelendiğinde, metal iyonu konsantrasyonu arttıkça, dengenin sağa kaydığı ve daha fazla kompleks oluştuğu görülmektedir. Bu nedenle gözlenen pik akımı da büyük olur.

Değişik metal iyonu başlangıç konsantrasyonlarında pik akımının eklenen



Sekil 31 : Değişik Cd(II) iyonu başlangıç konsantrasyonlarında, Cd(II)-difenhidramin kompleksinin pik akımının, eklenen ligand(difenhidramin HCl) konsantrasyonu ile değişimi. A) $1 \times 10^{-3}\text{M}$, B) $8.8 \times 10^{-4}\text{M}$, C) $5 \times 10^{-4}\text{M}$, D) $2.98 \times 10^{-4} \text{ M}$, E) $2 \times 10^{-4}\text{M}$, F) $1 \times 10^{-4}\text{M}$.

ligand konsantrasyonu ile değişimi incelenmiş, metal iyonunun başlangıç konsantrasyonu arttıkça pik akımlarında da artış gözlenmiştir (Şekil-31). Ancak doğrusallık sınırı değişmemiştir. Ortamda bulunan aşırı metal iyonunun damlayan cıva elektrotu üzerinde adsorbe olduğu bilinmektedir. Bu nedenle aşırı metal iyonu konsantrasyonundan kaçınmak gerekir. Bu çalışmada Cd(II) iyonu başlangıç konsantrasyonu $8.84 \times 10^{-4}M$ olarak seçilmiştir.

DAMLAMA SÜRESİNİN PİK POTANSİYELİ ve PİK AKIMINA ETKİSİ :

Tersinir elektrot reaksiyonlarında yarıdalga potansiyeli damlama süresi ile değişmez. Yarı tersinir reaksiyonlarda ise, aşağıdaki eşitlik gereğince damlama süresi arttıkça yarıdalga potansiyeli negatif değerlere kayar (116).

$$\frac{d(E_{1/2})}{d(\log t_{1/2})} = - \frac{0.02957}{n}$$

Burada, $t_{1/2}$: Yarıdalga potansiyelindeki damlama süresidir.

Bu çalışmada 0.5, 1 ve 2 saniye damlama sürelerinde pik potansiyelinin, damlama süresi arttıkça negatif değerlere kaydığı gözlenmiştir (Şekil 17-A).

Damlama süresinin uzaması adsorpsiyon olayını arttırır. Ancak faradaik akımın, kapasitif akıma oranı, damlama süresi uzadıkça en büyük değere eriştiğinden gözlenen akım da büyümektedir.

PULS GENLİĞİNİN PİK POTANSİYELİ ve PİK AKIMINA ETKİSİ :

Puls genliği kavramı, puls ve diferansiyel puls polarografisi teknikleri için geçerlidir (II.3.1.3.3, II.3.1.3.4). Diferansiyel puls polarografisinde puls genliği değiştirildikçe eşitlik-6'ya göre pik potansiyeli daha

pozitif değerlere kayar. Diferansiyel puls akımı ile puls genliği arasında eşitlik-4 gereğince doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

Değişik puls genlikleri ile yapılan çalışmalar sonucunda puls genliği- nin artmasıyla pik potansiyelinin pozitif değerlere kaydığı ve pik akımının giderek arttığı gözlenmiştir (şekil 17-B). Bu bulgular teorik bilgilerle uyum içerisinde-dir. Ancak çok küçük ve çok byk puls genlikleri ile tekrarlanabilir sonuçların alınmaması üzerine, çalışmalar için orta puls genliklerinin (25, 50 mV) daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

POLAROGRAFİK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI :

Cd(II)-difenhidramin kompleksinin doğru akım, tast, puls ve diferansiyel puls polarogramları şekil-18'de görülmektedir. Diferansiyel puls polarografisi yönteminde duyarlık diğerlerinden fazla olup, polarogramın değerlendirilmesi de daha kolaydır. Ayrıca doğru akım, tast ve puls polarografisi ile çalışılırken polarogramda gözlenen istenilmeyen maksimumu ortadan kaldırmak amacıyla çalışılan çözeltiye yüzey aktif maddeler eklenmesi gerekmektedir. Bu nedenlerle çalışma sırasında diferansiyel puls polarografisi yöntemi kullanılmıştır.

YÖNTEMİN ANALİTİK KULLANILABİLİRLİğİNİN ARAŐTIRILMASI :

Etanolamin türevleri olan difenhidramin HCl, dimenhidrinat ve klorfenoksamin HCl'nin Cd(II) iyonu ile oluşturdukları komplekslerin diferansiyel puls polarografik kalibrasyon eğrileri için doğrusal regresyon analizi, doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü yapılıp, korelasyon katsayıları hesaplanarak, Tablo-4'de gösterilen sınırlar arasında yöntemin analitik olarak kullanılabilir nitelikte bir yöntem olup olmadığı araştırılmıştır (117).

Regresyon doğrusunun eğimi (b), korelasyon katsayısının (r) değeri Ek-1'de verilen formüller yardımıyla hesaplanmıştır.

Doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü için Ek-1'de verilen varyans analiz tablosu kurularak her türev için hesaplanan F_H değerleri ile seçilen yanılma olasılığındaki ($p=0.05$) F_T değerleri tablolardan bulunup bu iki değer karşılaştırılmıştır.

Tablo 5'de görüldüğü gibi Cd(II)-difenhidramin, Cd(II)-dimenhidrinat ve Co(II)-difenhidramin komplekslerinin belirtilen doğrusal konsantrasyon bölgesinde diferansiyel puls polarografik akım-konsantrasyon doğruları deneysel noktaları temsil etmektedir ($F_H < F_T$). Bu türevler için yöntemin analitik olarak kullanılabilir bir yöntem olduğuna karar verilmiştir.

Cd(II)-klorfenoksamin kompleksinin kalibrasyon eğrisinde doğrusallık sınırının çok kısa olduğu görülmektedir (Şekil 21). Bu sınırlar içinde $F_H < F_T$ bulunmuştur. Ancak çok kısa olan doğrusallık sınırları içinde miktar tayini çalışmalarında hata büyük olacağından klorfenoksamin HCl içeren müstahzarlarla yapılan çalışmalar teze konmamıştır.

ETANOLAMİN TÜREVİ İÇEREN MÜSTAHZARLARIN DİFERANSİYEL PULS POLAROGRAFİK ANALİZLERİ

Tablo-1'de gösterilen müstahzarların uygun şekilde çözeltileri hazırlandıktan sonra destek elektrolite eklemeler yapılmış, elde edilen pik akımına karşı gelen değerler kalibrasyon eğrisinden yararlanarak bulunmuştur. Aynı konsantrasyonlarda hazırlanan standart madde ve ilaç çözeltilerinin polarogramları alındığında, pik akımlarının aynı olduğu gözlemlendiği için matriks etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Kapsül ve tabletlerle çalışılırken homojenliği sağlamak için en uygun ilaç sayısını saptamak amacıyla alınan

5, 10 ve 20 kapsül ile yapılan çalışmalarda sonuçlarda bir fark gözlenmemiştir (Tablo 6). Bu nedenle 10 kapsül ve 10 tablet alınarak uygun konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bir dozaj şekli için on ayrı ilaç ile yapılan analiz sonucu bulunan değerlerin standart sapması çok küçük bulunduğu için diğer farmasötik şekillerde altışar ilaç ile çalışılmıştır.

Etanolamin türevlerinden difenhidramin HCl ve dimenhidrinat içeren müshazırların kapsül, tablet ve ampul farmasötik şekillerinin analizi için TF 1974 (11) ve BP 1973 (12) geri titrasyon önermektedirler. Bu yöntemde tüketme ile ön ayırma işlemlerine gerek duyulmaktadır. Bu işlemler sırasında maddenin tamamı tüketilemeyeceği için duyarlılığın azalacağı açıktır. Ayrıca tüketme işlemi birkaç kez yapıldığından zaman kaybı da olmaktadır. Doğrudan UV spektrofotometrik yöntemlerde diğer aktif ve katkı maddelerinin girişimi sözkonusu olduğundan yine tüketme ile ön ayırma işlemlerine başvurulmaktadır (54-57). USP XVIII (16)'in difenhidramin HCl içeren eliksir farmasötik şekli için önerdiği UV spektroskopik yöntemde de tüketme işlemi bulunmaktadır. Kompleks oluşumuna dayanan kolorimetrik yöntemler zaman almaktadır (60,61). Gaz kromatografik yöntemler ise sadece etanolamin türevi antihistaminiklere özgü olmayıp, genelde organik bazlar için kullanılırlar (46-49). Diferansiyel puls polarografik yöntemde ise ilaç bileşiminde bulunan katkı maddeleri genelde elektroaktif olmadığından ortamda bulunmaları yöntemi etkilemez. Bu nedenle ön ayırma işlemine çoğu zaman gerek duyulmaz. Toz edilen kapsül veya tabletin doğrudan suda çözülmesiyle, ampul veya eliksirin ise istenilen konsantrasyonu su ile seyreltilmesiyle hazırlanan çözeltiler hiçbir ön ayırma yapmadan analiz edilebilirler. Bu yöntemle ilaçlardaki madde miktarları farmakopelerin verdiği sınırlar arasında bulunmuştur. Aynı ilaçlarla yapılan farmakope analizlerinde miktarın daha düşük bulunması, tüketme sırasındaki madde kaybı ve titrasyondan gelebilecek hatalar nedeniyle olabilir (Bak, Tablo 7-10).

Ö Z E T

Bu çalışmada etanolamin türevi antihistaminik ilaçlar olan difenhidramin HCl, dimenhidrinat ve klorfenoksamin HCl'nin Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Cd(II) iyonları ile oluşturduğu komplekslerin polarografik davranışları incelenmiştir. Etanolamin türevi antihistaminiklerin Cu(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin indirgenme pikinin çalışılan destek elektrolitlerde gözlenememesi; Ni(II) iyonuyla oluşturduğu komplekslerin pik akımlarının ligand konsantrasyonu ile doğrusal değişmemesi ve Co(II) iyonu ile oluşan komplekslerin vermiş olduğu akımların adsorpsiyon kontrollü olması nedeniyle önerilen miktar tayini yöntemi için bu kompleksler tercih edilmemiştir. Aynı türevlerin Cd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin pik akımlarının difüzyon kontrollü olması, polarogramlarının değerlendirilmesinin kolay ve sonuçların tekrarlanabilir olması nedeniyle, Cd(II) iyonu ile oluşan komplekslerin incelenmesine dayanan miktar tayini yöntemi geliştirilmiştir.

Etanolamin türevi antihistaminik ilaçların Cd(II) iyonu ile oluşturduğu komplekslerin doğru akım (DC), tast, puls (PP) ve diferansiyel puls polarogramları (DPP) karşılaştırıldığında duyarlık ve doğruluk açısından en uygun olarak DPP yöntemi seçilmiş ve çalışmalar bu yöntemle yapılmıştır.

Oluşan komplekslerin çeşitli değişkenlere bağlı olarak davranışlarının incelenmesi sonucu elde edilen bulgulardan, elektrot reaksiyonunun niteliği ve hızı, akımın karakteri, oluşan kompleksin bileşimi ve kompleks oluşum sabitleri hakkında bilgi edinilmiştir.

Ayrıca geliştirilen miktar tayini yöntemi, Türkiye'de bulunan etanolamin türevi müstahzarların kapsül, eliksir, tablet ve ampul farmasötik şekillerine uygulanmış ve elde edilen sonuçlar bu gruptaki ilaçlar için Türk ve yabancı farmakopelerde kayıtlı bulunan yöntemler ile karşılaştırılarak verilen sınırlar içinde olduğu bulunmuştur.

S U M M A R Y

In this study, the polarographic behaviors of the complexes formed by Cu(II), Co(II), Ni(II) and Cd(II) ions with the ethanolamine derivative antihistaminics such as, diphenhydramine HCl, dimenhydrinate and chlorphenoxamine HCl were studied. Since there was no peak observed due to the reduction of the complexes formed by Cu(II) ion with the ethanolamine derivatives in the supporting electrolytes, the peak currents of the complexes of these derivatives formed by the Ni(II) ion didn't show any linear variation with the ligand concentration and the peak currents of the complexes formed by Co(II) ion has been found to be as adsorption controlled, these complexes were not preferred for the suggested method of the determination. The peak currents of the complexes formed by Cd(II) ion with the same derivatives were found to be diffusion controlled, polarograms were well developed and the results were reproducible and because of that, a method which based on the reduction of the complexes formed by the Cd(II) ion, was developed for the analysis of the ethanolamine derivatives.

After comparing the direct current (DC), tast, pulse (PP) and differential pulse polarograms (DPP) of the complexes formed by the Cd(II) ions with the ethanolamine derivative antihistaminics studied, accuracy and precision were found to be the highest in DPP method of analysis.

The nature of the electrode reaction and its rate, character of the current, composition of the complexes formed and complex formation constants have been evaluated by investigation of the polarographic behavior of the complexes under the effect of the variables.

The method of analysis developed have been applied to the capcule, elixir, tablet and injection forms of ethanolamine derivative drugs found in Turkey. The results were found to be in the limits by comparing them with those in the officinal Turkish and foreign pharmacopeias.

K A Y N A K L A R

1. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji, Nüve Matbaası, Ankara, Cilt 3 (1983).
2. Bingenheimer, Jr. L.E., John, E.C., Polarographic Studies of Some Antihistamine Compounds and Some Official Iron Preparations, J. Am. Pharm. Assoc., 40, 164 (1951).
3. Smyth, F.W., Polarography of Molecules of Biological Significance, Academic Press, New York (1979).
4. Zuman, P., Perrin, C.L., Organic Polarography, Interscience Publishers A division of John Wiley and Sons, New York (1969).
5. Andrews, A.C., Lyons, T.D., O'brien, T.D., Copper (II), Cobalt (II), and Nickel (II) Complexes of Various Antihistaminic Compounds : Their Stability and Thermodynamic Values, J. Chem. Soc., 1776 (1962).
6. Andrews, A.C., Romary, J.K., Polarography of the Complexes of Cadmium (II) with Histamine, Antihistamine and some Related Molecules : a Thermodynamic Analysis, J. Chem. Soc., 405 (1964).
7. Goth, A. (Çev. ed.: Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, O.S., Kıran, B.K.), Tıbbi Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara (1976).
8. Foye, W., Principles of Medicinal Chemistry, Lea and Febiger, Philadelphia (1976).
9. Lordi, G.N., Christian, E.J., Physical Properties and Pharmacological Activity : Antihistaminics, J. Am. Pharm. Assoc., 45, 5 (1956).
10. Drach, J.C., Howell, J.P., Identification of Diphenhydramine Urinary Metabolites in the Rhesus Monkey. Biochem. Pharmac., 17, 2125 (1968).
11. Türk Farmakopesi 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).
12. British Pharmacopoeia 1973, Her Majesty's Stationary Office University Printing House, Cambridge (1973).
13. Ray, Sudhindra, C., A method for Estimation of Diphenhydramine Hydrochloride and Ephedrine Hydrochloride in Cough Mixture, Indian J. Pharm., 35, 33 (1973).
14. Kashima, T., Determination of Antihistamine Drugs (Derivatives of Dimethylamino ethane) and Their Basicity in Anhydrous Acetic Acid, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 332 (1955). ref : CA 49 9885 d (1955).

15. Specifications for the Quality Control of Pharmaceutical Preparations. 2nd Edn. of the International Pharmacopoeia, World Health Organization, Geneva (1967).
16. The Pharmacopoeia of the United States of America, XVIII, Mark Printing Co., Easton (1970).
17. Meunlenhoff, J., Von Sonsbeek, J.J., Determination of Dimenhydrinate by Titration in Anhydrous Medium, Pharm. Weekblad, 91, 453 (1956). Ref : CA 50 16043 d (1956).
18. Clair, E.G., Chatten, L.G., Determination of Antihistamines in Pharmaceutical Products by Nonaqueous Titration, J. Pharm. Sci., 50, 848 (1961).
19. Mainville, C.A., Chatten, L.G., Scope of Acetonitrile as a Solvent in the Nonaqueous Titration of Organic Medicinals, J. Pharm. Sci., 53, 154 (1964).
20. Tsubouchi, M., Mitsushio, H., Yamasaki, N., Matsuoka, K., Application of One-phase End-point Change System in Two-phase Titration to Amine Drug Analysis, J. Pharm. Sci., 70, 1286 (1981).
21. Howarka, B., Howarka, K., Simple Quantitative Determination of Weak Acids, Pharm. Ztg., 127, 497 (1982).
22. Beltogy, Y.A., Volumetric Determination of Organic Bases Reineckates Using Dicromate, Pharmazie, 32, 51 (1977).
23. Kanzo, O., Nobuo, K., Quantitative Analysis for Organic Bases with Ammonium Reineckate, J. Pharm. Soc. Japan, 72, 1056 (1952). Ref : CA 46 11046 i (1952).
24. Selig, W., Potentiometric Titration of Organic Cations Precipitated by Tetraphenyl Borate. Part II., Fresenius' Z. Anal. Chem., 308, 21 (1981).
25. Macek, K., Pharmaceutical Applications of Thin Layer and Paper Chromatography, Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1972).
26. Baruffini, A., Electrophoresis and Paper Chromatography of Some Antihistaminics, Farmaco Ed., Prat. 13, 459 (1958). Ref: CA 53 16473 b (1959).
27. Tulus, R., Kandemir, G., Paper and Thin Layer Chromatography of Sympathomimetic and Antihistamine Amines and Their Ethyl p-Nitro Benzoylcyano Acetate Derivatives, İstanbul Univ. Ecz. Fak. Mecm., 12, 75 (1976).
28. Stahl, E., Thin Layer Chromatography, 2nd Edn., Springer-Verlag, Berlin (1969).
29. Clarke, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London (1969).
30. Kidman, S.L., Identification and Determination of the Active Ingredients in Travel and Seasickness Tablets, J. Ass. Pub. Anal., 9, 24 (1971). Ref: CA 75 25473 t (1971).

31. Choudhury, C.L., Bhowmik, S., Gupta, A.C., Identification of Ephedrine, Chlorpheniramine, Codeine and Diphenhydramine by Thin Layer Chromatography, *J. Inst. Chem. (India)*, 50, 184 (1978). Ref: CA 90 210211 d (1979).
32. Lee, S.C., Avicel Layer Chromatography. 2-Application to Mixed Anticold Pharmaceutical Preparations, *Hua Hsueh*, 4, 117 (1973). Ref: CA 81 126819 q (1974).
33. Chiang, H., Liaw, C., Chen, L., Polyamide-Kieselghur Thin Layer Chromatography of Antihistamines and Tranquilizers, *Pei I Hsueh Pao*, 5, 118 (1973). Ref: CA 81 16738 e (1974).
34. Interschick, E., Wuest, H., Wimmer, H., Thin Layer Chromatographical Traces of Drugs in Urine and Stomach Secretion. A Systematic Analytical Procedure, *GIT Labor-Med.*, 4, 412 (1981). Ref: CA 96 98886 y (1982).
35. Srivastova, S.P., Reena, A., Chromatographic Separation of Some Antihistamines on Metal Salt-impregnated Silica Gel Thin Layer Plates, *Anal. Lett.*, 15, 451 (1982).
36. Mikheeva, M.N., Brutko, L.I., Identification of Dimedrol, Codeine, Caffeine-Sodium Benzoate and Barbitol Sodium in Liquid Drug Forms, *Farmatsiya (Moskow)*, 32, 58 (1983). Ref: CA 98 166984 x (1983).
37. Morrison, J.C., Chatten, L.G., Analysis of Drug Mixtures Containing Antihistamines by Quantitative Thin Layer Chromatography, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1205 (1964).
38. Demir, S., Amal, H., Analysis of Pharmaceuticals Containing Antihistamines by Quantitative Thin Layer Chromatography, *Istanbul Univ. Ecz. Fak. Mecm.*, 5, 80 (1969).
39. Matsui, F., Watson, J.R., French, W.N., Use of the Acid Dye Technique for Quantitation of Pharmaceuticals Amines Eluted from Thin Layer Chromatograms, *J. Chromatog.*, 44, 109 (1969).
40. Schlemmer, W., Kammerl, E., Application of Quantitative Thin Layer Chromatography in Drug Assay and Stability Testing, *J. Chromatog.*, 82, 143 (1973).
41. Jindra, A., Motl, O., Ion Exchangers in the Control of Content of Tablets and Dragees, *Ceskoslov. Farm.*, 2, 190 (1953). Ref: CA 49 2031 a (1955).
42. Blaug, M.S., Zope, C.L., The Ion Exchange Chromatographic Determination of Antihistamines. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 45, 9 (1956).
43. Levine, J., Analysis of Organic Bases by Salt Partition, *J. Pharm. Sci.*, 54, 485 (1965).
44. DeFabrizio, F., Analysis of Acetaminophen, Phenylephrine Hydrochloride, Diphenhydramine Hydrochloride, and Ascorbic Acid in a Capsule Preparation. *J. Pharm. Sci.*, 63, 91 (1974).
45. Mac Donald, A., Pflaum, R.T., Gas Chromatography of Some Antihistamines, *J. Pharm. Sci.*, 53, 887 (1964).

46. Hishta, C., Laubeck, R., Gas Chromatographic Analysis of Amine Mixtures in Drug Formulations, *J. Pharm. Sci.*, 58, 745 (1969).
47. Hota, M., Takahashi, S., Matsubora, K., Fukui, Y., The Use of n-Butyl Chloride as Extracting Solvent in Gas Chromatographic Analysis for Quantitative Determination of Some Basic Drugs, *Nippon Hoigaku Zasshi*, 34, 645 (1980). Ref: CA 96 63772 f (1982).
48. Zavrzhnaya, T.A., Gas Chromatographic Determination of a Drug Mixture Containing Promedol, Dimedrol and Diprazin, *Farmatsiya (Moskow)*, 30, 35 (1981). Ref: CA 95 138712 b (1981).
49. Kaplan, E.R., Spark, A.A., Quantitative Gas Liquid Chromatographic Determination of Mixed Pharmaceutical Formulations. *S. Afr. J. Sci.*, 71, 241 (1975).
50. Meyer, U.L., Hauck, G., Determination of Common Antihistamines After a Therapeutic Dose, *Beitr. Gerichtl. Med.*, 34 129 (1976). Ref: CA 87 15621 y (1977).
51. Stepanova, E.N., Gas Chromatographic Determination of Diphenhydramine, Benzhydrol and Benzofenon, *Farmatsiya (Moskow)*, 31, 36 (1982). Ref: CA 96 194603 z (1982).
52. Massart, D.L., Detaevernier, M.R., The Selection of Preferred Systems for the HPLC of Basic Drugs. Application to the Separation of Antihistamine Drugs, *J. Chromatogr. Sci.*, 18, 139 (1980).
53. Demir, S., Amal, H., Analysis of Pharmaceuticals Containing Antihistamines by Ultraviolet Spectrophotometry, *Istanbul Univ. Ecz. Fak. Mecm.*, 6, 14 (1970).
54. Boonen, F., Quantitative Determination of Antihistamines in Pharmaceutical Preparations by Ultraviolet Spectrophotometry. *J. Pharm. Belg.*, 28, 410 (1973).
55. Woo, D., Yen, J.K.C., Heinlich, K.R., Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in Elixir. *J. Pharm. Sci.*, 62, 1993 (1973).
56. De Fabrizio, F., The Spectrophotometric Determination of Diphenhydramine in a Cough Mixture. *J.S. Afr. Chem. Inst.*, 20, 194 (1967). Ref: CA 68 53309 t (1968).
57. De Fabrizio, F., Spectrophotometric Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in an Antiallergic Cream, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1470 (1970).
58. Baranov, V.P., Khabarov, A.A., Determination of Dimedrol in Biological Materials, *Otkrytiya, Izobret, Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki*, 19, 168 (1982). Ref: CA 97 104218 w (1982).
59. Wallace, J.E., Briggs, J.D., Dahl, E.V., Determination of Diphenhydramine and Certain Related Compounds by Ultraviolet Spectrophotometry. *Anal. Chem.*, 38, 831 (1966).
60. Shamsa, F.A., Maghssoudi, R.H., Spectrophotometric Determination of Diphenhydramine Hydrochloride Using Dipicrylamine, *J. Pharm. Sci.* 65, 761 (1976).

61. Karibyan, E.S., Shesterova, J.P., Talipov, Sh.T., Study of Charge Transfer Complex of Dimedrol with Iodine and Its Use in Analysis, Deposited DOC. Viniti, 6, 2690 (1975). Ref: CA 87 90803 n (1977).
62. Talipov, Sh.T., Karibyan, E.S., Shesterova, I.P., Shakirova, P., Extraction-photometric Determination of Dimedrol in Biological Material, Dokl. Akad. Nauk. Uzb. SSR, 1, 56 (1980). Ref: Ca 95 127 h (1981).
63. Ogorodnik, V.V., Photometric Determination of Dimedrol in Ointments, Farmatsiya (Moscow), 31, 57 (1982). Ref: CA 97 203310 b (1982).
64. Sanghavi, N.M., Kotwaney, H.N., Chandramohan, H.S., Colorimetric Determination of Insoluble Phosphomolybdic Acid Complexes of Antihistamines, Indian Drugs, 18, 25 (1980). Ref: CA 94 20511 m (1980).
65. Kar, A., Aniuha, G.I., Spectrophotometric Determination of Dimenhydrinate with Reinecke salt, J. Pharm. Sci., 70, 690 (1981).
66. Godyatskii, V.E., Sichlo, A.I., Interaction of Dimedrol and Cobaltous Thiocyanate, Farmatsiya (Moscow), 17, 52 (1968). Ref: CA 69 80249 a (1968).
67. Chuiko, I.V., Photometric Study of the Reaction of Eosin with Aprophen, Diprophen, Promedol, Dimedrol and Tropicaine, Aktual. Vap. Farm., 76 (1968). Ref: CA 76 63183 b (1972).
68. Koval'chuk, T.V., Koget, T.A., Determination of Dimedrol, Otkrytiya Izobret. Prom. Obraztsy Tovarnye Znaki 25, 191 (1982). Ref: CA: 97 229521 w (1982).
69. Jensen, R.E., Pflaum, R.T., Fluorometric Study of Antihistamines. J. Pharm. Sci., 53, 835 (1964).
70. Hoffmann, H., Polarographische Bestimmung Tertiärer Amine über ihrer Aminoxide, Arch. Pharmaz., 305, 254 (1972).
71. Heyrovsky, J., Kuta, J., Principles of Polarography, Academic Press, New York (1966).
72. Zuman, P., Elucidation of Organic Electrode Processes, Academic Press, London (1969).
73. Bond, A.M., Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry, Marcel Dekker, Inc., New York (1980).
74. Afghan, B.K., Kulkarni, A.V., Ryan, J.F., Determination of Nanogram Quantities of Carbonyl Compounds Using Twin Cell Potential Sweep Voltammetry, Anal. Chem., 47 488 (1975).
75. Barker, G.C., Gardner, A.W., Pulse Polarography. Z. Anal. Chem., 173, 79 (1960).
76. Parry, E.P., Osteryoung, R.A., A Preliminary Evaluation of a New Electronic Polarographic Instrument, Anal. Chem., 36, 1366 (1964).
77. Parry, E.P., Osteryoung, R.A., Evaluation of Analytical Pulse Polarography, Anal. Chem., 37, 1634 (1965).

78. Ruzic, I., Theory of Pulse Polarography and Related Chronoamperometric and Chronocoulometric Techniques, *J. Electroanal. Chem.*, 75, 25 (1977).
79. Christie, J.H., Osteryoung, R.A., Direct Current Effects in Pulse Polarography at the Dropping Mercury Electrode, *J. Electroanal. Chem.*, 49, 301 (1974).
80. Bond, A.M., Grabaric, B.S., Jones, R.D., Rumble, N.W., Theory of AC Differential Pulse Polarography - A Wave Form for Simultaneously Obtaining DC, AC and Pulse Polarograms, *J. Electroanal. Chem.*, 100, 625 (1979).
81. Birke, R.L., Current-Potential-Time Relationship in Differential Pulse Polarography : Theory of Reversible, Quasireversible and Irreversible Electrode Processes, *Anal. Chem.*, 50, 1489 (1978).
82. Temizer, A., Determination of o-Tolidine at ppm Level by Differential Pulse Polarography, *J. Pharm. Belg.*, 37, 157 (1982).
83. Von Dorne, P., Differential Pulse Polarographische Bestimmung Van Benzodiazepinen, *Pharm. Weekbl.*, 110, 149 (1975).
84. Kabasakalian, P., Kalliney, S., Westcott, A., Differential Pulse Polarographic Analysis of Everninomicin Complex in Fermentation Broth, *J. Pharm. Sci.*, 63, 641 (1974).
85. Kadish, K.M., Spiehler, V.R., Differential Pulse Polarographic Determination of Digoxin and Digitoxin, *Anal. Chem.*, 47, 1715 (1975).
86. Bladel, W.J., Todd, J.W., Indirect Polarographic Determination of Amino Acids by the Copper Phosphate Method, *Anal. Chem.*, 32, 1018 (1960).
87. Chien, Y.W., Lambert, H.J., Sanvordeker, D.R., Interaction of Metronidazole with Metallic Ions of Biological Importance, *J. Pharm. Sci.*, 64, 957 (1975).
88. Skórzyńska, K., Eine Indirekte Polarographische Methode zur Bestimmung von β -Diäthylamino-Äthyl-(o-benzyl-phenyl) Äther-hydrochlorid (AH₃), *Microchim. Acta*, 6, 1090 (1967).
89. Brooks, M.A., de Silva, J.A.F., Hackman, M.R., The Determination of Phenobarbital and Diphenylhydantoin in Blood by Differential Pulse Polarography, *Anal. Chim. Acta*, 64, 165 (1973).
90. Wolfe, J.K., Hershberg, E.B., Fiesher, L.F., The Polarographic Determination of Ketonic Steroids, *J. Biol. Chem.*, 136, 653 (1940).
91. Crow, D.R., Polarography of Metal Complexes, Academic Press, London (1969).
92. Dean, J.A., Lange's Handbook of Chemistry, Mc Graw Hill, New York (1979).
93. Solak, A.O., Voltametrik Analiz Yöntemi ile Barbitüratların Çeşitli Ortamlarda Tayinleri, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1981).
94. Gordon, C.L., Wichers, E., Purification of Mercury and its Physical Properties, *Annals.N.Y. Acad. Sci.*, 65, 369 (1957).

95. Temizer, A., Derişik Tiyonin Çözeltisinin Fotokimyası, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1976).
96. Chawla, I.D., Andrews, A.C., Coordination Complexes of Beryllium(II) with Various Antihistaminic Substances : Their Stabilities and Thermodynamic Values, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 31, 3809 (1969).
97. Prasad, R., Determination of Citrate as Its Iron (III) Complex by Differential Pulse Polarography, *Analyst*, 102, 601 (1977).
98. Horton, A.D., Thomasun, P.F., Kelley, M.T., Indirect Polarographic Determination of Propylenediamine, *Anal. Chem.*, 27, 269 (1955).
99. Roger, L.D., Blanc, R.B., Polarographic Determination of Nitrilotriacetic Acid in (Ethylenedinitrilo) Tetraacetic Acid, *Anal. Chem.*, 31, 1221 (1959).
100. Maynard, E.H., Polarographic Determination of 1,2-Diaminocyclohexane in Hexamethylenediamine, *Anal. Chem.*, 31, 1219 (1959).
101. Kolthoff, I.M., Lingane, J.J., *Polarography*, 2nd Edn. Interscience Publishers, New York (1952).
102. Sellers, D.E., Vanderborgh, N.E., The Influence of Ionic Strength on Half-Wave Potentials. I. Aqueous Systems Involving Reversible Electrode Reactions and Amalgamation of the Reduced Species in Uni-univalent Inert Electrolytes, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1934 (1964).
103. Lartinen, H.A., Bailar, J.C., Holtzclaw, H.F., Quagliano, J.V., Polarographic Investigation of Hexamminecobaltic Chloride in Various Supporting Electrolytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2999 (1948).
104. Nightingale, E.R., Holtzclaw, H.F., Polarographic Reduction of Copper Chelates of 1,3-Diketones. III. Solvent Effects, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3523 (1959).
105. Lingane, J.J., Polarographic Investigation of Oxalate, Citrate, and Tartrate Complexes of Ferric and Ferrous Iron, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2448 (1946).
106. Meites, L., Polarographic Studies of Metal Complexes. I. The Copper(II) Tartrates, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3269 (1949).
107. Laitinen, H.A., Onslott, E.I., Polarography of Copper Complexes. III. Pyrophosphate Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4729 (1950).
108. Meites, L., Polarographic Studies of Metal Complexes. II. The Copper (II) Citrates. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 181 (1950).
109. Meites, L., Polarographic Studies of Metal Complexes. III. The Copper (II) Oxalates and Carbonates, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 184 (1950).
110. Norman, C.L., Doody, E., Polarographic, Potentiometric and Conductometric Studies on the Aspartat and Alaninat Complexes of Copper. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1891 (1950).

111. Langmuir, I., The Adsorption of Gases on Plane Surface of Glass, Mica and Platinum. J. Am. Chem. Soc., 40, 1361 (1918).
112. Langmuir, I., The Constitution and Fundamental Properties of Solids and Liquids. II. Liquids. J. Am. Chem. Soc., 39, 1948 (1917).
113. DeFord, D.D., Hume, D.N., The Determination of Consecutive Formation Constants of Complex Ions from Polarographic Data, J. Am. Chem. Soc., 73, 5320 (1951).
114. Hume, D.N., DeFord, D.D., Cave, G.C.B., A Polarographic Study of the Cadmium Thiocyanate Complexes, J. Am. Chem. Soc., 73, 5323 (1951).
115. Laitinen, H.A., Onslott, E.I., Bailar, J.C., Swann, S., Polarography of Copper Complexes. I. Ethylenediamine, Propylenediamine, diethylenetriamine and Glycine Complexes, J. Am. Chem. Soc., 71, 1550 (1949).
116. Meites, L., Polarographic Techniques, 2nd. Edn. Interscience Publishers, A division of John Wiley and Sons., New York (1965).
117. Sümbüloğlu, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, ağ Matbaası, Ankara (1978).

Ek 1 : Standart Eğrilerin Çizilmesinde Yapılan İstatistiksel Hesaplamalar

Korelasyon katsayısı (r) aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır (117).

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}}$$

x = Konsantrasyon (mmol/ml)
y = Pik akımı (µA)

Korelasyon katsayısının önem kontrolü için H_0 hipotezi "korelasyon katsayısı tesadüfi bir değerdir" şeklinde kurulmuştur. Bu hipotezi sınamak amacıyla korelasyon katsayısının standart hatası (S_r) bulunarak t_H değeri hesaplanmıştır.

$$t_H = \frac{r}{S_r}$$

Bundan sonra t tablosundan 0.05 yanılma olasılığında, (n-2) serbestlik derecesinde t_T değeri bulunmuştur. $t_T < t_H$ olduğundan H_0 hipotezi reddedilerek korelasyon katsayısının önemli bir değer olduğuna karar verilmiştir.

Doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolünü yapmak için H_0 hipotezi, "doğrusallıktan ayrılış önemsizdir" şeklinde kurulmuş bu hipotezi sınamak amacıyla regresyon varyans analiz tablosu düzenlenmiştir.

Tablo 13 : Regresyon varyans analiz tablosu.

Varyans kaynağı	Serbestlik derecesi (SD)	Kareler toplamı (KT)	Kareler ortalaması (KO)	F_H
OA	n-1	OAKT	OAKO	$\frac{RAKO}{OAKO}$
R	1	b x XYÇT	RKO	
RA	n-2	OAKT-RKT	RAKO	

Tablo 13'de ortalamadan ayrılış OA, regresyon R, regresyondan ayrılış RA, x ve y'nin çarpımlar toplamı XYÇT, ölçüm sayısı n olarak kısaltılmıştır. Bu tablodan yararlanılarak F_H değeri hesaplanmıştır. F tablosundan 0.05 yanılma olasılığında, (n-2) serbestlik derecesinde F_T değeri bulunmuştur. $F_H < F_T$ olduğundan H_0 hipotezi kabul edilerek doğrusallıktan ayrılışın önemsiz olduğuna karar verilmiştir.

Doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolünde kullanılan çeşitli terimler aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır :

$$b = (\text{regresyon katsayısı}) = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$XYÇT = \sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}$$

$$OAKT = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

$$RAKT = OAKT - RKT$$

$$RKT = b \cdot XYÇT$$

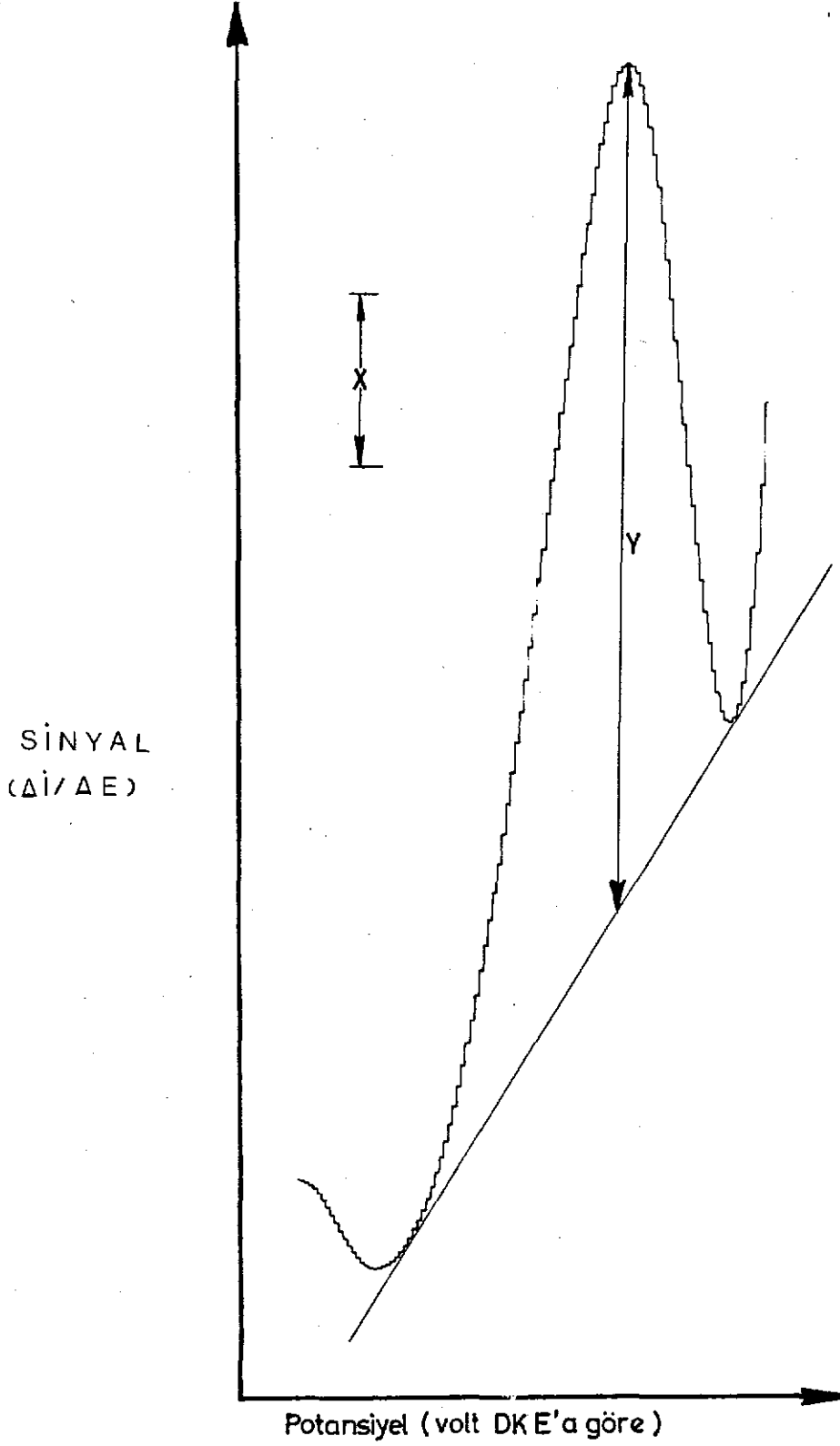
$$OAKO = \frac{OAKT}{OASD}$$

$$RKO = \frac{RKT}{RSD}$$

$$RAKO = \frac{RAKT}{RASD}$$

$$F_H = \frac{RAKO}{OAKO}$$

EK 2. PİK AKIMIN HESAPLANMASI



$$i_p = \frac{Y}{X}$$

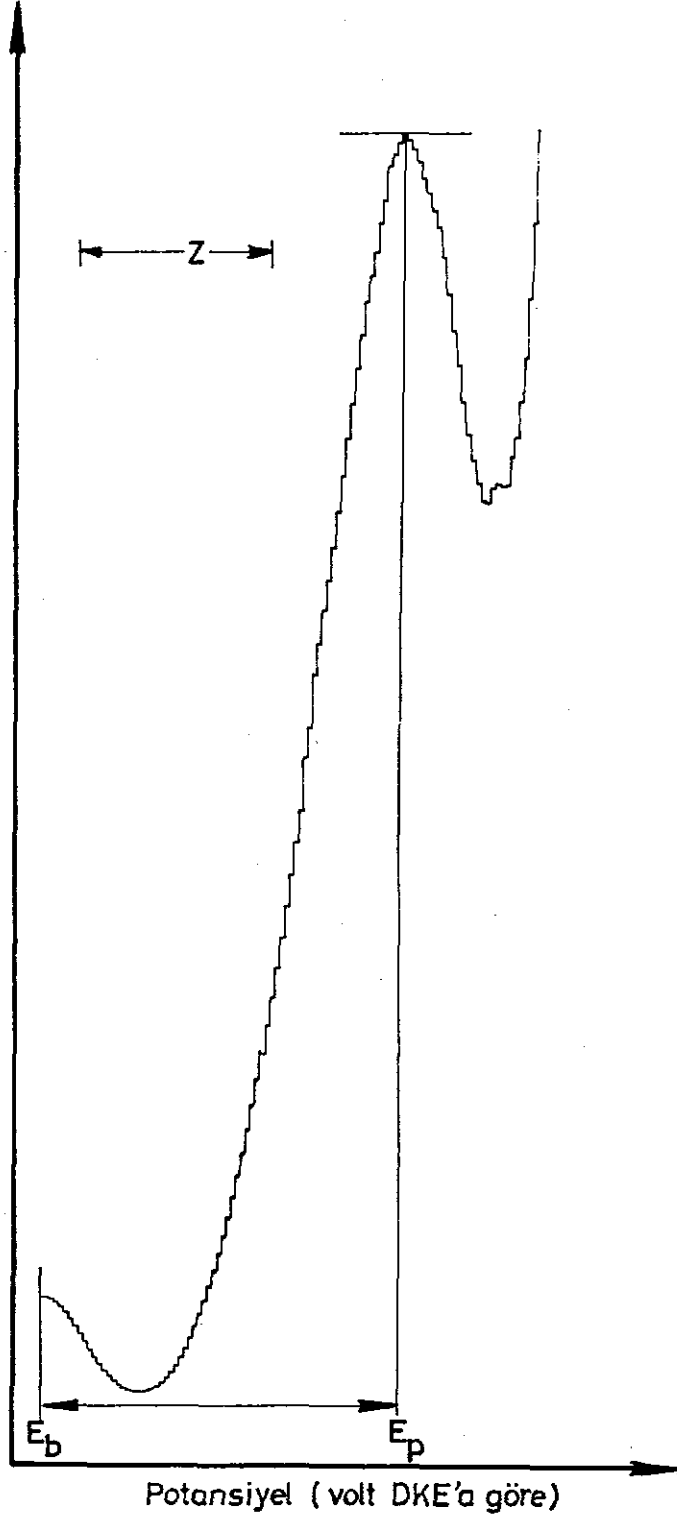
Y : Numune pik yüksekliği (cm)

X : Birim ölçüdeki akım miktarı (2.54 cm/nA)

i_p : Numune pik akımı (nA)

EK 3. PİK POTANSİYELİNİN HESAPLANMASI

SİNYAL
($\Delta i/\Delta E$)



$$E_p = E_b + \frac{(E_p - E_b) 0.2}{z}$$

E_p : Numune pik potansiyeli (volt)

E_b : Başlangıç potansiyeli (volt)

z : Birim ölçüdeki potansiyel miktarı (2.54 cm/volt)

Ö Z G E Ç M İ Ş

1954 yılında Bandırma'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Bandırma'da tamamladıktan sonra 1971 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Kimya Fakültesinden 1977 yılında Kimya Yüksek Mühendisi olarak mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Bilim Dalında asistan olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmalarımı sürdürmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

