

NÖROLEPTİK FENOTİYAZİN TÜREVLERİNİN ANALİZİ

Analitik Kimya Programı
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. NUR ONAR

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

NÖROLEPTİK FENOTİYAZİN
TÜREVLERİNİN ANALİZİ

Analitik Kimya Programı
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. NUR ONAR

Rehber Öğretim Görevlisi : Dr. Ayla Yeşilruscuk

ANKARA - 1982

Araştırmamı yöneten, yardım ve desteği ile gerçekleşmesini sağlayan Dr. Ayla Yeşilruscuk'a teşekkürü borç bilirim. Çalışmalarında her türlü bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Aysen Karan'a katkılarından dolayı tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yakın ilgi gösteren Dr.Ali Osman Solak'a ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa

BÖLÜM I

GİRİŞ ve AMAÇ 1

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER 3

II.1. Nöroleptik İlaçların Tanımı ve Sınıflandırılması 3

II.2. Fenotiyazin Türevi Nöroleptikler 4

II.2.1. Kimyasal Yapı 4

II.2.2. Farmakolojik Özellikleri 6

II.2.2.1. Etki Mekanizması 7

II.2.2.2. Absorbsiyon, Metabolizma ve İtrahı 8

II.2.2.3. Yan Etkileri 9

II.2.2.4. Kullanılışları 10

II.3. Nöroleptik Fenotiyazinlerin Bozunmaları ve Bozunma Ürünleri 11

II.4. Fenotiyazin Türevlerinin Analiz Yöntemleri 16

II.4.1. Gravimetrik Yöntemler 16

II.4.2. Titrimetrik Yöntemler 16

II.4.2.1. Yükseltgenme Titrasyonları 16

II.4.2.2. Susuz Ortam Titrasyonları 17

II.4.2.3. Kompleks Oluşumuna Dayanan Titrimetrik Yöntemler ve Diğerleri 18

II.4.3. Kromatografik Yöntemler 19

II.4.3.1. Kağıt Kromatografi 20

II.4.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi	20
II.4.3.3. Gaz Kromatografisi	21
II.4.4. Polarografik Yöntemler	22
II.4.5. Spektrofotometrik Yöntemler	23
II.4.5.1. Kolorimetrik Yöntemler	23
II.4.5.2. Spektrofluorometri	25
II.4.5.3. UV Spektrofotometrik Yöntemler	27

BÖLÜM III

DENEYSEL KISIM	31
III.1. Kullanılan Maddeler	31
III.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	31
III.3. Üzerinde Çalışılan Müstahzarların Sağlanması	31
III.4. Yöntemler	32
III.4.1. Müstahzarlardaki Fenotiyazin Türevleri nin Miktar Tayininde ve Bozunma Ürünle rinin Saptanmasında Kullanılan Yöntem ler	32
III.4.2. Spektrofotometrik Yöntem	36
III.4.2.1. Spektrofotometrik Yöntemde Kullanılan Çözeltiler	36
III.4.2.2. Referans Standart ve Çalışma Standart Çözeltileri	36
III.4.2.3. Standart Çözeltilerin Spektrum- larının Çizilmesi ve Dalga Boyu Seçimi	37
III.4.2.4. Zamana Karşı Spektrum Alınması	38
III.4.2.5. Standart Eğri Çizimleri	39

III.4.2.6. Spektrofotometrik Çalışmada Müs-	
tahzarlara Uygulanan İşlemler .	39
III.4.2.7. Hesapların Yapılışı ve Sonuçların	
İfade Edilişi	43
III.4.3. Kromatografi Yöntemi	44
III.4.3.1. Kromatografi Plakların Hazırlanışı	44
III.4.3.2. Kromatografi Çözücü Sistemi . .	44
III.4.3.3. İnce Tabaka Kromatografisine Tat-	
bik Edilen Çözeltiler	45
III.4.3.4. Kromatografi İşlemi	46
III.4.4. İstatiksel Analizler	46

BÖLÜM IV

BULGULAR	47
IV.1. Klorpromazin Hidroklorür	47
IV.1.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi . .	47
IV.1.2. Standart Eğri	48
IV.1.3. Müstahzarlar	48
IV.2. Tiyoridazin Hidroklorür	53
IV.2.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi	53
IV.2.2. Standart Eğri	53
IV.2.3. Müstahzarlar	57
IV.3. Mezoridazin Besilat	59
IV.3.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi .	59
IV.3.2. Standart Eğri	64
IV.3.3. Müstahzarlar	64
IV.4. Trifluoperazin Hidroklorür	66

IV.4.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi	66
IV.4.2. Standart Eğri	66
IV.4.3. Müstahzarlar	70
IV.5. Flufenazin	72
IV.5.1. Dalga Boyu Seçimi	72
IV.5.2. Zaman Aralığı Seçimi	72
IV.5.2.1. Flufenazin Dihidroklorür	72
IV.5.2.2. Flufenazin Dekanoat	73
IV.5.3. Standart Eğri	73
IV.5.4. Müstahzarlar	78
IV.5.4.1. Flufenazin Hidroklorür İçeren Müstahzarlar	78
IV.5.4.2. Flufenazin Dekanoat İçeren Müstahzarlar	78
IV.6. Regresyon Katsayısının Önem Kontrolü ve Doğrusallıktan Ayrılışın Önem Kontrolü	80
IV.7. Kromatografi Bulguları	82

BÖLÜM V

SONUÇ ve TARTIŞMA	84
V.1. Yöntemlere İlişkin Tartışma	84
V.1.1. Yöntem Seçimi	84
V.1.2. Seçilen Yöntemin Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması Üzerine Tartışma	85
V.1.3. Absorbans Farkı Yönteminin Uygulanmasına İlişkin Tartışma	86
V.1.4. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemine İlişkin Tartışma	91

V.2. Bulgulara İlişkin Tartışma	93
V.2.1. Yöntemin Uygulanabilirliğinin Saptan- masına İlişkin Tartışma	93
V.2.2. Standart Maddeler ile Elde Edilen Bulgulara İlişkin Tartışma	94
V.2.3. Müstahzarlardan Elde Edilen Bulgulara İlişkin Tartışma	100
V.2.3.1. Klorpromazin Hidroklorür	100
V.2.3.2. Tiyoridazin Hidroklorür	101
V.2.3.3. Mezoridazin Besilat	102
V.2.3.4. Trifluoperazin Dihidrokorür	102
V.2.3.5. Flufenazin Dihidrokorür	102
ÖZET - TÜRKÇE	103
ÖZET - YABANCI DİLDE	105
KAYNAKLAR	107
KISALTMA TABLOSU	117
ÖZGEÇMİŞ	118

BÖLÜM I

G İ R İ Ş ve A M A Ç

Nöroleptik ilaçlar, 1950'den bu yana kullanılmaya başlanmış, hastaneye yatırılarak izlenen psikotik hastaların ayakta ve daha etkin şekilde tedavi edilmelerini sağlayarak psikiyatri kliniklerinin yükünü hafifletmiş, önemli ve terapötik değeri yüksek ilaçlardır.(1).

Nöroleptikler içinde bugün en fazla kullanılan ilaçlar fenotiyazin türevleridir. Ancak bu maddeler dış etkenlere karşı duyarlı oldukları için kolayca bozunarak yapıları ve biyolojik etkinlikleri değişebilmektedir. Işık veya sıcaklık etkisiyle, bir fenotiyazin türevi olan klorpromazinden oluşan klorpromazin sulfoksidin etkinliği, tavşanlarda sakınma reaksiyonunun kaybolması açısından ölçüldüğü zaman, klorpromazin etkinliğinin ancak % 15'i kadar olduğu bulunmuştur (2). Ayrıca fenotiyazin türevlerinin kullanılmasından sonra ortaya çıktığı bildirilen fotoduyarlılık olaylarına fenotiyazin türevlerinin bozunma ürünlerinin neden olduğunu gösteren bulgular da elde edilmiştir(3). Fenotiyazin türevlerinin kolayca bozunabilmeleri ve oluşan bozunma ürünlerinin tedavi değerlerinin çok düşük oluşunun yanısıra bazı reaksiyonlara da yol açabilmeleri nedeniyle bu maddeleri içeren müstahzarların piyasa kontrol analizleri ayrı bir önem taşır.

Bu ilaç grubunun analizi için geliştirilen ve farmakopelerde anlatılan yöntemlerin çoğu, özgül olmadıkları için eleştirilere uğramaktadırlar (4,5). Zira, bozunma ürünlerinin bir kısmı yapıları

ve özellikleri açısından fenotiyazin türevlerine benzedikleri ve fenotiyazin türevlerinin girdikleri pek çok tepkimeye katıldıkları için analiz yöntemlerini etkilemektedirler. Bozunma ürünlerinin yanısıra ilacın imalatı sırasında kullanılan dolgu ve katkı maddelerinin de analizlerde yanılığa neden olabileceği öne sürülmüştür (6). Ayrıca analiz yöntemi uzun tüketme ve seyreltme işlemleri gerektiriyorsa bu sırada da fenotiyazin türevlerinin bozunma olasılığı ortaya çıkabilmektedir (7).

Ülkemizde, müstahzarların piyasa kontrol analizlerini yapan kuruluşta (Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü) her bir fenotiyazin türevi için farklı bir prensibe dayanan, çeşitli farmakopelerde kayıtlı yöntemlerin uygulanmakta olduğu öğrenilmiştir.

Bu çalışmada tüm fenotiyazin türevlerinin aynı heterosiklik halkaya sahip oldukları göz önüne alınarak, yayınlarda belirtilen çeşitli yöntemler arasından fenotiyazin türevlerini içeren müstahzarların hepsine uygulanabilecek nitelikte olan tek bir yöntemin saptanarak geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemin günlük analizlere uygun, kısa sürede sonuç verebilen, duyarlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olması öngörülmüştür. Bu özellikleri taşıyan bir yöntemle işlerlik kazandırılması halinde, özellikle ilaç analizi ve kontrolü yapan kuruluşlar için, insan gücü ve parasal açıdan da olumlu katkıların sağlanabileceği yadsınamaz.

Yukarıda belirtilen özellikleri taşıyan bir yöntemi önerebilmek, uygulanabilirliği saptamak ve tartışmak üzere ülkemiz piyasasında bulunan ve nöroleptik fenotiyazin türevlerini içeren tüm müstahzarlardan ve bunların değişik dozaj şekillerinden sağlanan örnekler üzerinde çalışılmıştır.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. Nöroleptik İlaçların Tanımı ve Sınıflandırılması (1,2) :

Nöroleptik ilaçlar, santral sinir sistemini seçici deprese eden, özellikle akut ve kronik psikozların tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır.

Nöroleptikler, insan ve deney hayvanlarında uyanıklık durumunu çok etkilemeksizin, spontan hareketlerde yavaşlama, çevreye ilgisizlik, çevreden gelen uyarılara cevap vermeye isteksizlik, yavaşlama, heyecansızlık, inisyatif ve merakta azalma oluştururlar. Ancak motor işlevlerde bozukluk, entellektüel yeteneklerde değişme ve bilinç bulanıklığı görülmez. İlaça bağılı olarak gelişen bu psikişik tabloya nöroleptik sendrom adı verilir. Bu ilaçların anti-psikotik özelliği şizofrenik ve diğer psikozlu hastaları sakinleştirmelerinden farklı, bağımsız ve özgül bir etkidir.

Nöroleptik ilaçlar, kimyasal yapıları yönünden üç ana grupta toplanırlar:

1. Fenotiyazin türevleri
2. Butirofenon türevleri
3. Rauwolfia alkaloidleri

II.2. Fenotiyazin Türevi Nöroleptikler :

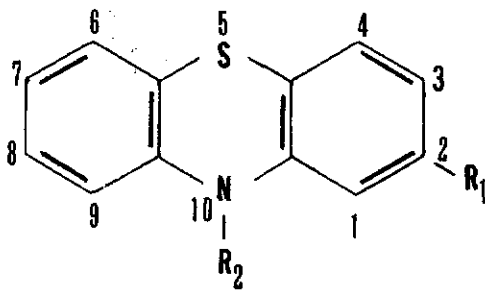
II.2.1. Kimyasal Yapı (1,2) :

İlk kez, 1934 yılında, fenotiyazin antihelmentik ajan olarak tedaviye girmiştir. Bir süre sonra fenotiyazin türevi olan prometazin kuvvetli sedatif etkide bir antihistaminik olarak tanıtılmıştır. Prometazinden başka antihistaminik etkili ilaçlar geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucu, 1950'de klorpromazin sentezlenmiş, ancak zayıf etkide bir antihistaminik olduğu bulunmuştur. Bunun yanısıra kuvvetli antiemetik, antipuritik, antikonvulsan, antifibrilatör ve α adrenerjik reseptör bloke edici etkileri olduğu anlaşılmıştır. 1952'de ise klorpromazinin pek çok psikiyatrik bozuklukta etkili olduğu bildirilmiş ve tedaviye girmiştir. Bu önemli buluştan sonra diğer fenotiyazin türevlerinin sentezlenmesine yönelik çalışmalar başlamıştır.

Fenotiyazin çekirdeği üzerindeki azot atomuna bağlı radikal kimyasal özelliğine göre, fenotiyazin türevi ilaçlar grubunun çeşitli üyeleri arasında, farmakolojik etki yönünden bazı farklar bulunur. Bu radikalın türüne göre fenotiyazin türevleri üç gruba ayrılırlar:

- a. Dimetil aminopropil bileşikleri,
- b. Piperazin bileşikleri,
- c. Piperidin bileşikleri.

Bu bileşikler Tablo 1'de topluca sunulmuştur. Piperidin bileşiklerinden mezoridazin, tiyoridazinin metabolitidir, sentezlenerek ilaç olarak piyasa çıkarılmıştır. Piperazin bileşiği olan flufenazin, ağızdan alınabildiği gibi, dekanat tuzu halinde depo etkili i.m. preparatı hazırlanmıştır. Bu ilacın yarattığı uzun etki, devamlı ilaç kullanımındaki güçlükleri ortadan kaldırmıştır.

R₁R₂

Dimetil Amino Propil Bileşikleri	Klorpromazin	Cl-	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
	Asepromazin	$CH_3-C \begin{matrix} O \\ \end{matrix}$	$-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_2-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
	Levomepromazin	CH_3-O-	$-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_2-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
	Promazin	H-	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$
Piperazin Bileşikleri	Perfenazin	Cl-	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-(CH_2)_2-OH$
	Flufenazin	CF ₃ -	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-(CH_2)_2-OH$
	Trifluoperazin	CF ₃ -	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-CH_3$
	Proklorperazin	Cl-	$-(CH_2)_3-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} N-CH_3$
Piperidin Bileşikleri	Tiyoridazin	CH_3-S-	$-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} CH_3$
	Mezoridazin	$CH_3-S \begin{matrix} \\ O \end{matrix}$	$-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} CH_3$
	Properisiyazin	CN-	$-CH_2-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -OH$

Tablo 1. Nöroleptik fenotiyazin türevleri (1).

II.2.2. Farmakolojik Özellikleri(1,2) :

Klorpromazin, nöroleptik fenotiyazin türevlerinin prototipi olarak seçilmiştir. Farmakolojik özelliklerin klorpromazin ile anlatılması kolaylık sağlamaktadır.

Klorpromazin, insana 25-50 mg. dozda ağızdan veya intramusküler verildiğinde nöroleptik sendrom belirtilerini oluşturur. Ayrıca sedatif etkiside vardır. Klorpromazin tedavisindeki kişiler, motor aktiviteleri azaldığı için, deprese olmuş, sakin ve bazan uykuludurlar. Çevreye ilgileri az ve cevapları yavaş olmakla birlikte, kolayca uyarılabilirler.

Klorpromazin, narkotik analjeziklerin ve hipnotik ilaçların yaptığı sedasyon, hipnozisi halini ve genel anesteziğin etkisini artırır. Piperazin bileşikleri bu özelliğe sahip değildirler.

Klorpromazin yüksek dozda insan ve deney hayvanlarında katalepsi oluşturur. Bu, iskelet kaslarının tonusunun azalması sonucu, ekstremitelere verilen pozisyon değişikliğinin aynen kalmasıdır.

Nöroleptik fenotiyazinlerden iki tanesi, dietazin ve etopropazin antiparkinson etki gösterirler. Diğerleri ise yan etki olarak parkinson'a benzer sendromun ortaya çıkmasına neden olurlar.

Klorpromazinin antikolinergik, antiserotonin ve antihistaminik etkileri vardır. Nöroleptik fenotiyazin türevleri içinde en fazla antiemetik etki gösteren türev flufenazindir. Klorpromazinin vücut sıcaklığını düşürmesi, iştah artırması bilinen etkileri arasındadır.

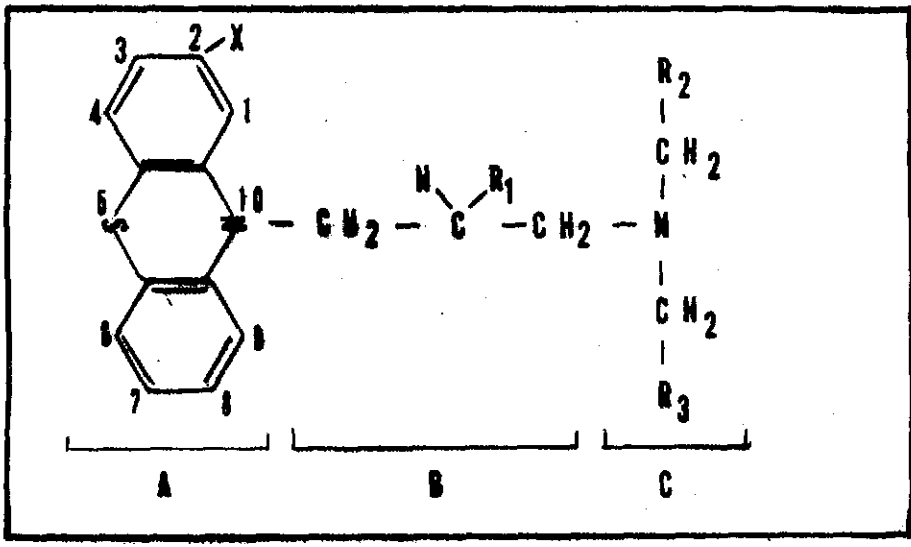
II.2.2.1. Etki Mekanizması (1,2) :

Klorpromazin beyinde noradrenalin ve dopamin reseptörlerini bloke eder. Antipsikotik etkisinden dopamin reseptörlerinin blokajının sorumlu olduğu ve noradrenalin reseptörlerinin blokajının bu etkiye katkısının ikincil derecede olduğu sanılmaktadır. Şizofrenik hastalardaki psikopatolojik bozukluklara, beyinde dopamin değişiminin artmasının neden olduğunu gösteren deneysel bulgular vardır. Bu bulgular klorpromazinin antipsikotik tesirinin anti-dopaminerjik etkiye bağlı olduğunu kanıtlamaktadır.

Klorpromazin kuvvetli α adrenerjik reseptör bloke edici etkiye sahip olduğu için hipotansiyon yapar.

Deney hayvanlarında, sakinme reaksiyonunun kaybolmasına neden olduğu halde kaçma reaksiyonunu etkilemez. Bu bulgular, klorpromazinin limbik sistemi inhibe ettiği düşüncesini desteklemektedir.

Fenotiyazinlerin nöroleptik etkileri, sakinme reaksiyonunu bloke etmeleri üzerinden ölçülerek klorpromazine göre kıyaslanmıştır. Yapı aktivite ilişkileri incelendiğinde türevlerin üç farklı bölgede reseptörle etkileştikleri kanısına varılmıştır. (Şekil 1)



Şekil 1.

Fenotiyazin halkası üzerinde bir, üç ve dört numaralı karbonlara substituent bağlanması etkiyi yok etmektedir. Halkada iki numaralı karbon atomunda iyonik karakter taşımayan elektron çekici gruplar olması nöroleptik etkiyi artırmaktadır. Antihistaminik etki ise iki numaralı karbon atomundaki gruba bağlı olarak şu sırayla azalmaktadır.

Hidrojen >asetil > klor > triflorometil

B bölgesinde en iyi etkiyi üçlü karbon zinciri yaratmaktadır. R₁ grubu hidrojen yerine metil olduğu zaman etki artmakta, daha büyük grup girdiği zaman ise azalmaktadır. B bölgesinde ikili karbon zincirinin olması antikolinergik etkinin çoğalmasına neden olmaktadır. Parkinson sendromunda kullanılabilen dietazin ve etopropazin , kuvvetli antihistaminik etkide olan prometazin ikili karbon zinciri taşırlar.

C Bölgesinde, R gruplarının metil olması, etkiyi belirgin şekilde değiştirmemekte, daha büyük radikallerin bağlanması ise nöroleptik etkiyi azaltmaktadır. Ancak azot üzerindeki gruplar piperazin gibi bir halkanın parçaları olunca etki artmaktadır.

II.2.2.2. Absorbsiyon, Metabolizma ve İtrahı :

Klorpromazin ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından tam olarak absorbe edilir. Absorbe edilen miktarın %60-70 kadarı karaciğerden safraya atılır ve enterohepatik sıklusa girer. Klorpromazin rektum mukozasından da absorbe edilir. Rektal kullanılıştta oral doza göre iki misli dozda verilmelidir.

Fenotiyazinlerin karaciğerde biyodönüşümleri sırasında oluşan tepkimeler üç grupta toplanır (2):

- A. Hidroksillenme,
- B. Demetillenme,
- C. Sulfoksit oluşumu.

Hidroksillenmeyi glukuronik asitle birleşme izler. Azota bağlı yan zincir üzerindeki metillerin birinin veya ikisinin kopmasıyla demetillenmiş metabolitler oluşur. Fenotiyazinlerin sulfoksitleri, fenotiyazinlerden daha az etkilidirler.

Bu ilaçların metabolitleri üzerinde çalışan araştırmacılar, idrarda büyük kısımlarının sulfoksit şeklinde, çok az kısımlarının da bozunmadan atıldığını bulmuşlardır. Bunun yanı sıra farklı yapıda ve çok sayıda metabolitlere rastlanmaktadır. Örneğin, prometazinin 30 ayrı metaboliti saptanmıştır. İlk gün atılan miktarın, verilen dozun ancak % 10'u civarında olduğu bulunmuştur (8). Biyolojik yazgı ürünlerinin çalışıldığı araştırmalarda, ilacın verilebilecek en yüksek dozunun kullanılmış olması bu nedenledir. Bazı organ ve dokularda biriktikleri, ilaç kesildikten aylarca sonra bile idrarda metabolitlerin görülebildiği anlaşılmıştır(9).

II.2.2.3. Yan Etkileri (1,10) :

Nöroleptik fenotiyazinler tıpta kullanılan en güvenilir ilaçlardandır. Yan etkileri tehlikeli olmaktan çok rahatsız edicidir.

Sedatif etki özellikle dimetil amino propil bileşiklerinde belirgindir.

Ekstrapiramidal bozukluklar. piperazin bileşikleri ile ve çocuklarla, gençlerde daha sık ortaya çıkar. Bu bozukluklar hiperkinetik ve hipokinetik tipte olanlar diye ikiye ayrılırlar. Hipokinetik tipte bozukluk olanlarda parkinson hastalığına benzer titreme, rijidite, yürüme ve postür bozukluğu ile aşırı salya salgılanması gibi belirtiler vardır.

Klorpromazin ortostatik hipotansiyona neden olur. Antikolinergik etkilerine bağlı olarak ağız, boğaz kuruluğu, konstipasyon, midriyazis, görme bulanıklığı, taşikardi ve palpitasyon yapabilir.

Daha seyrek görülen yan etkileri ise sarılık, agranülositoz, aplastik anemi, anormal pigmentasyon, ciltte alerjik belirtiler ve ışık duyarlılığıdır. EKG de bozukluk yapmaları, epilepsili hastalarda nöbetlerin sıklaşmasına neden olmaları ve çeşitli endokrin etkileri az rastlanan yan etkileri arasındadır.

II.2.2.4. Kullanılışları :

Fenotiyazin türevleri, akut psikozda ve idame tedavide psikotik hali önlemek için verilmektedirler .

Fenotiyazin türevi nöroleptiklere, şizofreni, paranoya ve paranoid durumlarda, ajitasyon ve psikotik belirtilerin baskın olduğu affektif psikozlarda, kronik ve akut beyin sendromunda (demans, delirium) hastayı sakinleştirmek için başvurulmaktadır (10). Klorpromazin Huntington korea hastalığının semptomatik tedavisinde kullanıldığı gibi, MAO inhibitörü alan kişilerde, bazı ilaç, yiyecek ve içecekler nedeniyle ortaya çıkan merkezi sinir sistemine ait toksik belirtilere karşı adrenerjik blokaj yaptıkları için fentolaminle beraber parenteral uygulanmaktadır (10,11).

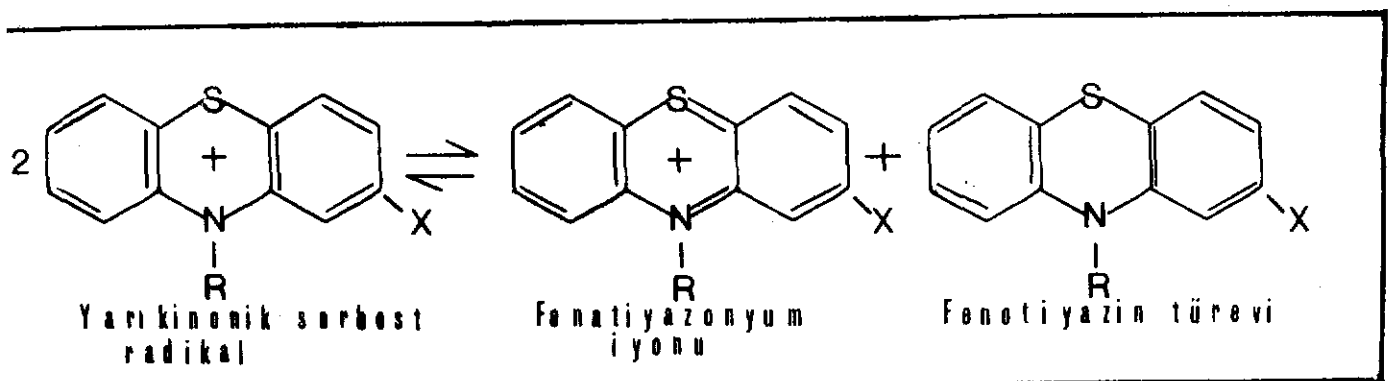
Ayrıca, elektroensefalogramda epileptik aktivitenin belirlenmesinde klorpromazin kullanılmaktadır (12).

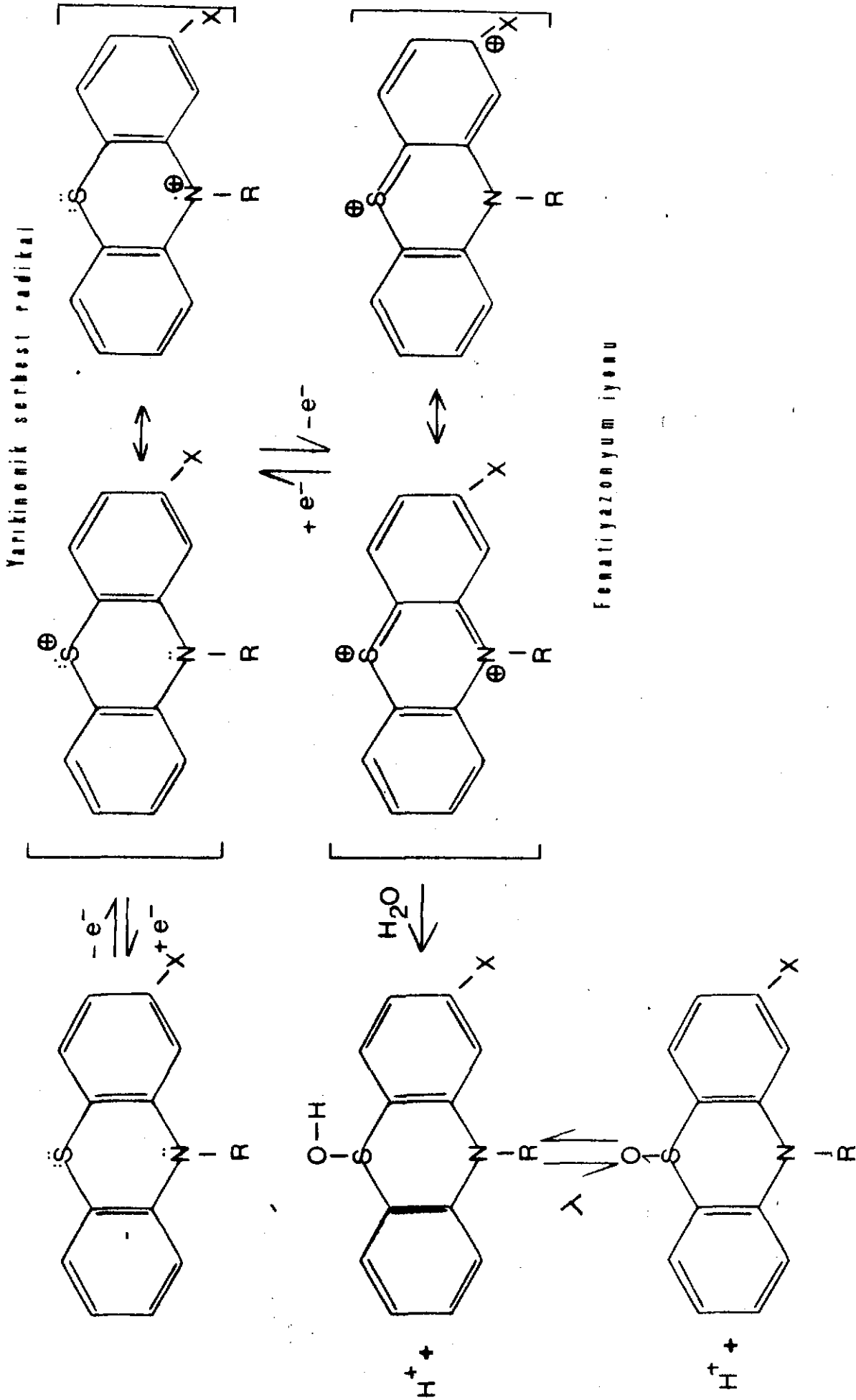
Fenotiyazin türevi nöroleptikler ameliyat öncesi anesteziğin etkisini artırdığı, daha sonra ise ameliyat sonucu olan şoku azalttığı, hastayı sakinleştirip rahat uyumasını sağladığı için verilmektedir(10).

II.3. Nöroleptik Fenotiyazinlerin Bozunmaları ve Bozunma Ürünleri:

Nöroleptik fenotiyazinler ışığa duyarlı, kolay bozunabilen ve değişmeye uğrayan ilaçlardır. Işığın yanı sıra sıcaklık, bu türevlerin dayanıklılığını etkilemektedir. Sonuçta sulfoksit oluşmasına yol açan yükseltgenmeye yatkınlıklarının fenotiyazin çekirdeğinden kaynaklandığı bulunmuştur (13).

Fenotiyazin türevleri, ışık etkisiyle bir elektron kaybederek, yükseltgenmenin ilk basamağında yarıkinonik serbest radikal verirler, böylece çözeltileri renklenir (14). (Şek.3) Yarıkinonik serbest radikal dayanıksızdır, bir elektron daha kaybederek fenotiyazonyum iyonuna dönüşür. Bazı araştırmacılara göre bu iyon serbest radikalın disproporsiyonu sonucu ortaya çıkar (14). (Şek 2) Fenotiyazonyum iyonunun hidratasyonu ile sulfonyum, bundan da sulfoksit oluşmaktadır. Işık etkisiyle gözlenebilen ilk dayanıklı bozunma ürünü sulfoksittir (15). Zamanla maddenin yapısına bağlı olarak N-oksit türevi ve fenolik yapıda çeşitli bozunma ürünleri ortaya çıkmaktadır. Fenotiyazin halkasındaki azota bağlı alkil zincirinin kırılmasıyla bozunma ürünlerinin sayısı artmaktadır (16).





Şekil 3. Fenotiazin türevlerinin bozunması (14).

Işıma yapılması fenotiyazin türevlerinin sulu çözeltilerinin pH larının düşmesine neden olmaktadır. Kısa ömürlü fenotiyazonyum iyonunun suyla tepkimesi sonucunda sulfoksit oluşurken, iki mol H^+ iyonu açığa çıkmaktadır.(bkz.Şek.3) Klorpromazine susuz ve oksijensiz ortamda ışımaya yapılmasıyla, sulfoksit oluşmadığı ancak UV spektrumunda maksimum dalga boyunda ufak bir batokromik kayma olduğu gözlenmiştir(17).

Fenotiyazin türevlerinin fotoyükseltgenmelerinin birinci dereceden bir tepkime olduğu anlaşılmıştır (18). Fotoyükseltgenme hız sabitini değiştiren etkenler, pH, sıcaklık, uygulanan ışının dalga boyu ve fenotiyazin türevinin yapısıdır.

Fenotiyazin çözeltilerinde, ışığın etkisiyle, bozunma hızının genellikle pH 4-4.9 civarında en az olduğu, daha yüksek ve düşük pH larda bozunma hızının arttığı sonucuna varılmıştır (15).Fotoyükseltgenme hız sabiti sıcaklığın artmasıyla büyümektedir. Bozunmanın su banyosu sıcaklığında, oda sıcaklığında olduğundan daha hızlı ilerlediği, $0^{\circ}C$ de ise çok yavaş olduğu gözlenmiştir. Uygulanan ışının dalga boyu oluşan ürünleri etkilememekte ancak fotoyükseltgenme UV bölgede görünür bölgeye göre daha çabuk gelişmektedir (19).

Fenotiyazin çekirdeğindeki azota ve iki numaralı karbon atomuna bağlı gruplar, halkanın elektron yoğunluğunu fazlalaştırıyorsa, azot ve kükürt atomları kolayca elektronlarını vererek, bozunma hızının artmasına neden olmaktadır (15).

Roseboom ve Perrin (20), fenotiyazin ve 10-metil fenotiyazinin bozunma hız sabitlerini inceledikleri zaman 10-metil fenotiyazinin daha zor yükseltgendiğini saptamışlardır. Metil grubunun halka üzerindeki elektron yoğunluğunu artırması, böylece elektron kaybının

kolaylaşması beklenirken bunun tam tersi olmuştur. Bu durum sterik etki ile açıklanabilmektedir. Fenotiyazinlerin bir konformasyonunda azot üzerindeki elektron çifti, halkadaki π elektronlarıyla kolayca etkileşebilmektedir. Diğer konformasyonda ise elektron çifti sistemin dışına itilmiştir. 10-metil fenotiyazinin bu ikinci konformasyonda olduğu düşünülmüştür. Böylece aromatik halkadaki elektron yoğunluğu azalmış ve dayanıklılık artmıştır.

Sıcaklık ile fenotiyazinlerin bozunmalarını inceleyen araştırmacılar karanlıkta çalışmışlardır (16). Sıcaklık etkisiyle, fotoyükseltgenmeye benzer şekilde, sulfoksit ana bozunma ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Sulfoksit türevlerinin yanısıra 3H-fenotiyazin-3-on, 7-(10-fenotiyazinil) -3H fenotiyazin-3-on, 7-hidroksi-3H fenotiyazin-3-on tanınabilen bileşiklerdir (16, 22-24). Anaerobik koşullarda sıcaklık etkisiyle bozunma olmadığı ve bozunma hızını değiştiren etkenin oksijen olduğu saptanmıştır. Fenotiyazin ve 10-metil fenotiyazin çözeltilerinde etanol derişiminin artmasıyla bozunma hızı düşmüştür. Buna neden büyük olasılıkla, çözeltide oksijen çözünürlüğünün azalmasıdır.

Bütün sıcaklıklarda bozunmanın birinci dereceden olduğu bulunmuştur. Sıcaklık artışıyla oksijen çözünürlüğü azalmaktadır. Ancak bu durum yükselen oksijen basıncının, çözünürlüğü arttıran yönde etkilemesiyle dengelenmektedir ve sonuçta sıcaklık artışıyla bozunma hız sabiti yükselmektedir (21).

Fenotiyazin türevlerinin bozunma mekanizmasını açıklayabilmek için yükseltgenme sırasında oluşan yarıkinonik serbest radikaller üzerinde çalışmalar yapılmıştır (14, 23-24).

Elektron spin rezonans spektroskopisi ile radikallerin parçalanma hızı incelendiğinde, hız sabitinin asit derişimi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (24). Hidrojen iyonu derişimi 4 N nin altına indiği zaman yarıkinonik serbest radikal hızla bozunduğu halde 9 N sülfürik asit içinde dayanıklı olduğu saptanmıştır.(14).

Fenotiyazin türevi maddelerin yükseltgenmelerinde nitrik asit, seryum sülfat, potasyum permanganat ve hidrojen peroksit kullanılmaktadır (13, 24-26). Nitrik asit ile yükseltgenmede istenmeyen nitro ürünleride oluşmaktadır (25). Seryum sülfat ve potasyum permanganat kullanıldığında zaman ise sulfoksit ve sulfon türevleri karışım halinde bulunmaktadır (26). Yükseltgenme hidrojen peroksit ile yapıldığında tepkime istenilen basamakta durdurulabilmektedir. Bu kolaylığı nedeniyle hidrojen peroksit tercih edilmektedir(13,19). Sulfoksit hazırlamak için en iyi yolun fenotiyazin türevini bir mol hidrojen peroksit ile yükseltgemek olduğu iki mol hidrojen peroksit kullanıldığında zaman oldukça iyi verimli sulfon elde edildiği saptanmıştır (15).

II.4. Fenotiyazin Türevlerinin Analiz Yöntemleri :

II.4.1. Gravimetrik Yöntemler :

Bu yöntemlerden bir kısmı, fenotiyazin türevlerinin alkaloid belirteçleriyle çökelek vermesine dayanmaktadır. Bu grup ilaçların silikotungstik asitle çöktürülerek gravimetrik analizi yapılabilir. Buna göre geliştirilen yöntemde klorpromazin asidik ortamda ısıtılarak silikotungstik asitle tepkimeye sokulmuştur (27).

Sodyum vanadat ile çöktürüldükten sonra gravimetrik, konduktometrik, turbidimetrik tayin yöntemleri de önerilmiştir. Türevlerin, potasyum bromat ve potasyum bromür çözeltisi ile etkileşmeleri sonunda oluşan ürünler kloroformla tüketilmiş, çözücü uçurulduktan sonra kalan artık kurutularak tartılmıştır (28).

Kompleks oluşumuna dayanan gravimetrik yöntemlerde tetraiyodokadmiyum, tetraiyodoplumbit ve halomerküri kompleksleri kullanılmıştır (29).

II.4.2. Titrimetrik Yöntemler :

II.4.2.1. Yükseltgenme Titrasyonları :

Fenotiyazin türevlerinin seryum sülfat, potasyum bromat ve kurşun asetat ile yükseltgenmelerinden yararlanılarak titrimetrik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yükseltgenlerle türevlerin tepkimesi sonucu, önce bir elektron kaybıyla renkli yarıkinonik serbest radikal oluştuğu, daha sonra bu radikalden bir elektron daha çıkması sonucu çözeltilerin renksiz hale geçtiği bulunmuştur (29).

BP 1963 (30), tabletlerdeki klorpromazin hidroklorür tayini için serik amonyum sülfat ile titrasyon önermiştir. Ayrıca sodyum vanadat ile asidik ortamda titrimetrik tayin yapılmıştır (31).

II.4.2.2. Susuz Ortam Titrasyonları :

Milne ve Chatten (32), 1957'de, klorpromazin için susuz ortam titrasyonu uygulamışlardır. Saf halde veya tablet, ampul, supozituarlardaki klorpromazin tayininde çözücü olarak aseton, indikatör olarak metil kırmızısı kullanmışlar, dioksan içindeki perklorik asitle titre etmişlerdir. Geliştirdikleri ikinci yöntemde ise klorpromazin hidroklorürü, potasyum hidroksit kullanarak baz haline çevirip, hekzan ile tükettikten ve aseton ekledikten sonra titrasyona geçmişlerdir. Bu yöntemi Blazek ve Steiskal'in (27), gravimetrik tayiniyle karşılaştırmışlar ve sonuçların uygun olduğunu gözlemişlerdir.

Türk Farmakopesi (33), USP XVIII (34) ve BP 1973 (35), saf fenotiyazin türevleri için susuz ortam titrasyonunu önermişlerdir. Türk Farmakopesi ve USP XVIII de çözücü glasiyel asetik asit, BP 1973 de ise aseton kullanılır. Bu yöntemlerde madde belirtilen çözücüde çözülür, merkuri asetat çözeltisi eklendikten sonra 0.1N perklorik asit çözeltisiyle titre edilir, sonuç potansiyometrik olarak saptanır.

NF XIII(36), Flufenazin enantat enjeksiyonluk müstahzarının nicel analizi için susuz ortam titrasyonundan faydalanır.

Nöroleptik fenotiyazin türevleri iki farklı azot atomu içerirler. Heterosiklik halka sistemindeki azot atomunun çevresindeki elektron yoğunluğu fazladır, ancak rezonans nedeniyle protonlarla etkileşemez. Tersiyer amin grubundaki azot atomu ise perklorik asitle titre edildiği zaman kuvvetli bir baz gibi davranarak proton tutabilir. Fenotiyazin türevleri, glasiyel asetik asitli ortamda, yükseltgenme gücü merkuri asetatla katalizlenen perklorik asitle, kolay bozunabildikleri için renkli bozunma ürünleri vererek dönüm noktalarının görünmesini olanaksız kılarlar. Bu nedenle yukarıda bahsedilen

yöntemlerde potansiyometriye baş vurulmuştur.

Klorpromazin hidroklorür için dönüm noktası gözle saptanabilecek, kullanışlı bir susuz ortam titrasyon yöntemi geliştirilmiş ve çeşitli farmasötik preparatlara uygulanmıştır. Çözücü olarak glasiyel asetik asit, indikatör olarak kristal viyole kullanılmıştır. Çözeltide kırmızı rengin oluşması askorbik asit eklenmesiyle önlenmiştir. Askorbik asit yarıkinonik serbest radikali indirgeyerek klorpromazin verirken, kendisi dehidroaskorbik aside yükseltgenmiştir. Askorbik asit ve yükseltgenme ürünü, glasiyel asetik asitte nötr oldukları için klorpromazin hidroklorür tayinini etkilememiştir. Yöntem enjeksiyonluk preparatlara uygulandığı zaman su içeriklerinin uzaklaştırılması gerekmiştir (37).

II.4.2.3. Kompleks Oluşumuna Dayanan Titrimetrik Yöntemler ve Diğerleri:

Fenotiyazin türevleri, reinecke tuzu veya hekza tiyosiyanatokromat ile kompleksleri halinde çöktürülüp, süzüldükten sonra çözeltide kalan aşırı reinecke tuzu veya hekza tiyosiyanatokromat, potasyum bromat ile geri titre edilerek tayin gerçekleştirilmiştir. (38).

Bazı metal pikratlarıyla türevlerin kompleksometrik tayini geliştirilmiştir. Çinko pikrat komplekslerini süzerek ayırdıktan sonra çözeltide kalan aşırı çinko iyonları 0.01N EDTA ile geri titre edilmiştir. (28).

Fenotiyazin türevleri sodyum tetrafenilborat veya sodyum dioktil sulfosüksinat ile titre edilmişlerdir (39). Sodyum dioktil sulfosüksinat ile çalışırken tablet ve kapsüllerdeki kalsiyum iyonunun, tayini etkilememesi için ortama bir kaç damla oksalik asit eklenmiştir.

Anyonik yüzey aktif olan sodyum lauril sülfat ile titrasyon prometazin ve klorpromazin draje ve enjeksiyonluk preparatlarına uygulanmış, dolgu maddelerinin tayini etkilemediği saptanmıştır. Yöntem diğer organik bazların varlığında fenotiyazin türevleri için önerilmiştir (40).

Entalpi değişiminin incelendiği termometrik titrasyon yöntemi ile asitle konjuge fenotiyazin türevleri tayin edilmiştir. Termometrik titrasyon adyabatik hücre içinde eklenen titrant hacmine karşı sıcaklık değişimi ölçülerek yapılmıştır. Titrant olarak standart sodyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır. Fenotiyazin halkasındaki ve yan zincir üzerindeki azot atomları yeterince bazik olmadıkları için hidroklorik asit çözeltisi ile yapılan titrasyon başarısızlığa uğramıştır. Yöntem uzun etkili ilaçlarla yeterli sonuç vermesine karşın şurup tipi preparatlar da yetersiz kaldığı gibi pahalı elektronik cihazlar gerektirmektedir (41).

Gravimetrik ve titrimetrik yöntemler rutin analiz için fazla zaman alıcı ve yorucu işlemler gerektirmektedirler. Ayrıca titrimetri de seyrelme nedeniyle oluşan hata önlenememektedir.

II.4.3. Kromatografik Yöntemler :

Kağıt ve ince tabaka kromatografisi, bu türevleri birbirlerinden, safsızlıklarından ve bozunma ürünlerinden ayırmak ve tanımak için kullanılmıştır. Kağıt ve ince tabaka kromatografisi uygulamalarında karanlıkta çalışılması gerektiği genellikle kaydedilmiştir.

Gaz - likit ve yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemler 10-substitue fenotiyazin grubunun bütün türevlerine uygulanamamaktadır (27).

Gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, florometri ve radyoimmün deney yöntemlerine daha çok, biyolojik materyalde yarı ömrü bulmak, plazma ve idrarda metabolitleri incelemek, ilacın doz-cevap ilişkisini araştırmak amacıyla başvurulmuştur.

Bunlar pahalı, özel koşullar ve yorucu işlemler gerektiren veya uzun zaman alan tekniklerdir. Ayrıca bu yöntemler için gerekli cihazlar her laboratuvarında bulunmadığından, hızlı ve rutin çalışmalara uygun değildirler.

II.4.3.1. Kağıt Kromatografisi :

Whatman kağıtları ile yapılan kağıt kromatografisi tekniğinde sodyum format, sodyum asetat, sodyum klorür gibi tuz çözeltileri çözücü sistemi olarak kullanıldığı zaman 19 fenotiyazin türevini ayırmak mümkün olmuştur. Bu çözeltilere % 10 oranını aşmayacak şekilde asit ve küçük alkoller eklenince Rf değerindeki farklılıklar artmıştır. Bu 19 fenotiyazin türevi kağıt elektroforezinde uygulanmıştır. Türevlerin bazıları kullanıldığı için kağıdın negatif ucuna gitmeleri beklenmiş ve göçleri, UV ışığı altında floresan vermelelerinden faydalanılarak izlenmiştir (42). Fenotiyazin türevlerinin UV ışığı altında bekletilmesi sonucu oluşan ve son kullanma tarihi geçmiş müstahzarlarda ortaya çıkan bozunma ürünleri kağıt kromatografisi ile incelenmiş, çözücü sistemi olarak n-butanol-etanol-su(5:2:2) belirteç olarak sülfürik asit ve iyot buharları kullanılmıştır.

II.4.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi :

Mellinger ve Keeler (42), fenotiyazin türevlerini birbirlerinden ve bozunma ürünlerinden ayırmada ince tabaka kromatografisinin üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Belirteç olarak % 40 lık sülfürik asit kullanılması sonucu fenotiyazin türevleri iki numaralı karbon atomuna bağlı gruplara göre viyole, portakal, mavi ve pembe renkler almışlardır. Palladyum klorür belirteçi ise çok

duyar olmasına karşın bütün türevlerle birbirlerine yakın renkler vermiştir. Bu nedenlerle fenotiyazin türevlerini kromatografi plağı üzerinde UV lambası ile tanıma, çoğu renk tepkimesinden daha üstün bulunmuştur. Belirteç olarak 254 nm dalga boyunda ışın veren UV lambası ve iyodoplatinik asitin kullanıldığı çalışmada incetabaka plakları üzerinde hidrojen peroksit ile fenotiyazin türevleri, sulfoksitlerine çevrilmişlerdir(19).

Klorpromazin, prometazin, promazin tabletlerinde bulunabilecek safsızlıkların incelenmesinde (45), fenotiyazin sulfonları üzerindeki çalışmada. (26), fotoyükseltgenme (15) ve metabolizma ürünlerinin araştırılmasında (8,9) çeşitli yöntemlerin yanısıra ince tabaka kromatografisine başvurulmuştur.

Radyo izotop izleme tekniği ile ince tabaka kromatografisi birleştirilerek, proklorperazinin fotoyükseltgenmesi incelendiğinde duyarlılığın arttığı, bozunmanın ilk safhalarda bile izlenebildiği saptanmıştır (46).

II.4.3.3. Gaz kromatografisi

İnce tabaka kromatografisi ile fenotiyazin türevleri ve bozunma ürünleri birbirlerinden ayrılabilir, ancak nicel analizleri yapılamadığı için gaz kromatografisine gerek duyulmuştur. Gaz kromatografisi uygulamalarında fenotiyazin türevlerinin parçalanması ve piklerin geniş oluşu gibi sorunlar vardır (47).

Plazmada, tiyoridazin, mezoridazin ve metabolitlerinin ayrılması, tanınması ve miktar tayininde gaz kromatografisine başvurulmuş, sonuçlar spektrofotometrik yoldan elde edilenlerle karşılaştırılmıştır (48).

Sulu çözeltilerde prometazinin dayanıklılığına, pH'nin etkisini inceleyen araştırmacılar, gaz kromatografisi ile prometazini bozunma ürünlerinden ayırıp, nicel analiz yapmışlardır (49).

Ayrıca ince tabaka plakları üzerinde fenotiyazin türevlerini sulfoksitleri haline çevirip, UV analizlerini yaptıktan sonra gaz kromatografisinde referanslarla karşılaştırmışlardır (19).

Vücut dokularında ve idrarda fenotiyazin türevleri sulfoksitleri halinde buldukları ve bunların UV spektrumları birbirlerine çok benzediği için hangi türevin sulfoksidi olduğunu anlayabilmek hayli güç olmaktadır. Fenotiyazin sulfoksitleri çeşitli metaller (çinko, kalay) kullanarak, fenotiyazinlere çevirdikten sonra ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi ve IR spektroskopisi analizleri yardımıyla bu sorun çözülebilmektedir (50).

Takahashi (51), çeşitli farmasötik şekillerdeki klorpromazin hidroklorürün bozunma ürünlerinin analizlerini yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile başarmıştır.

II.4.4. Polarografik Yöntemler

İlk polarografik çalışma, Kabasakalian ve Mc Glotten (52) tarafından, 1959'da yapılmıştır. Fenotiyazin halkasındaki azot atomuna alkil tersiyeramin bağlanmış fenotiyazinlerin altın mikro elektrodunda verdikleri anodik voltametrik dalgaların analitik yünden kullanılabilirliğini araştırmışlardır.

Fenotiyazin türevleri damlayan cıva katodunda indirgenmedikleri için Porter (53), klorpromazinin bromlanmasıyla oluşan indirgenen türevinden yararlanmayı düşünmüştür. Klorpromazin sulfoksidi, katodik dalga verdiği için bromlamadan önce saptamış, daha

sonra klorpromazini, bromlayarak tayin etmiş ve yöntemin idrara uygulanabilirliğini göstermiştir. Bu yöntem türevsel puls polarografisine de uygulanarak, klorpromazin, promazin, prometazinin miktar tayini için çeşitli müstahzarlarda denenmiştir (54).

Destek elektrolit olarak 0.5 N hidroklorik asitin kullanıldığı çalışmada ilaçların bromlanması doymuş bromlu su ile yapılmıştır. Akım pik yükseklikleri ile, türevlerin 5-30 $\mu\text{g/ml}$ derişimleri arasında doğrusal ilişki bulunmuştur. Klorpromazin - N - oksit, klorpromazin - N - oksit - sulfoksit ve klorpromazin sulfoksidin katodik dalga polarografisi çalışılmıştır (55).

Fenotiyazin türevleri nitrolandıktan sonra da polarografik olarak incelenmişlerdir. Nitro ürünlerinin, UV, IR ve NMR analizleri, türevlere iki nitro grubunun yerleştiğini göstermiştir. İki nitro grubu indirgenirken 12 elektron kullanıldığı kulometri ile saptanmış ve polarogramlarda iki pik gözlenmiştir (56).

Farmasötik önemi olan fenotiyazinlerin sulfoksitlerinin analizi türevsel puls polarografisi ile yapılmıştır. Yüzey aktif maddeler yöntemi etkilediği ve fenotiyazin türevlerinin çoğu yüzey aktif özellik taşıdıkları için bir ön ayırma işlemine gerek duyulmuştur. Bu nedenle polarografik analizden önce ince tabaka kromatografisi ile fenotiyazin sulfoksitlerin, fenotiyazin türevlerinden ayrılmaları sağlanmıştır (57).

II.4.5. Spektrofotometrik Yöntemler :

II.4.5.1. Kolorimetrik Yöntemler :

Bu yöntemler, fenotiyazin türevlerinin, yükseltgenmeleri sonucu oluşan renkli ürünlerin, metal tuzlarıyla yaptıkları

komplekslerin veya bazı belirteçlerle tepkimeleriyle açığa çıkan boyar maddelerin absorbanlarının ölçümüne dayanmaktadır.

Dozaj şekillerinde fenotiyazin türevlerinin miktarını bulmak için fotometrik titrasyon yöntemi önerilmiştir. Asidik ilaç çözeltilisi ayarlı seryum sülfat ile titre edilirken 420 nm de absorban ölçülmüş, absorban seryum sülfat miktarına karşı grafiğe geçirilerek dönüm noktası saptanmıştır (58). Bu yöntemin, nipalgin, hidrokinnon, nisapol, sodyum sülfitten etkilendiği gözlenmiştir (59).

Amonyum vanadat ile trifluoperazinin etkileşmesiyle oluşan portakal renkli bileşiğin 525 nm deki absorbanı ölçülerek, tablet ve enjeksiyonluk müstahzarların analizi yapılmıştır (60).

Fenotiyazin türevlerinin, kükürt atomu üzerinden metallere kompleks vermelerine dayanan yöntemde, lauril sülfat anyonu ile fenotiyazin palladyum kompleksi iyon çifti bileşenleri halindedir (61). BPC 1973 (62), prometazin eliksiri ve NF XIII (36), flufenazin hidroklorür tableti için bu yolu önermiştir.

Fenotiyazin reinekathlarının gravimetrik ve volumetrik yoldan tayin edilebilmelerinin yanısıra koyu renkli bileşikler oluşturmaları, kolorimetrik absorban ölçümlerinin yapılabilmesini sağlamıştır. Klorpromazinin reinecke tuzu ($\text{NH}_4 [\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2]$) ve buna benzer üç bileşik ile verdiği kırmızı mor renkli kompleksler asetil aseton, dimetilformamid, dimetil sulfoksit gibi organik çözücülerde çözünerek 535-540 nm de absorbanları ölçülmüştür (63).

Bromokrezol mavisi, tropaeolin 000, 1,2-naftakinon -4- sulfonik asit sodyum tuzunun asidik ortamda fenotiyazin türevleriyle boyar madde vermelerine dayanan kolorimetrik tayin yöntemleri geliştirilmiştir (6,64,65). Yükseltgenme ürünlerinde 1,2-naftakinon -4-

sulfonik asit ile portakal kırmızısı renk oluşturdukları için bu yöntemin bozunmuş müstahzarlara uygulanamayacağı sonucuna varılmıştır (65).

Klorpromazinin Van Urk belirteciyle renk vermesine dayanan yöntem, dolgu katkı maddelerinden etkilenmediği için, kayıtlı yöntemlerdeki uzun tüketme işlemlerine gerek kalmadan dozaj şekillerindeki ilaç miktarı doğrudan 520 nm de ölçülerek bulunmuştur (66). Kolorimetrik yöntemlerde oluşan rengin şiddeti, çoğu kez tepkime koşullarına ve eklenen maddelerin kalitesine bağlıdır (59).

II.4.5.2. Spektroflorometri:

Fenotiyazin türevleri vücuttan çok yavaş atıldıkları için biyolojik materyalde derişimleri çok azdır, bunun sonucunda da absorbanları çok düşük okunabilmektedir. Spektrofotometrik yöntemlerle yapılan metabolizma çalışmalarında, ilaçların verilebilecek en yüksek dozda deney hayvanlarına enjekte edilmesi bu nedenledir. Oysa spektroflorometrik yöntemde buna gerek yoktur. Biyolojik materyalde, spektroflorometri ile miktar tayininin alt sınırının floresan veren doku maddelerine ve bunların her ilacın floresan spektrumunu bozma derecelerine bağlı olmakla birlikte, tayin alt sınırı 10 ppb ye kadar inebilmiştir (67).

Mellinger ve Keeler (68), fenotiyazin türevlerinin düşük floresan verdiklerini, bunun asidik ortamda biraz arttığını farketmişler ve fenotiyazin türevlerinin tanınmasında floresan eksitasyon spektrumlarından yararlanılabileceğini bildirmişlerdir.

Bu maddelerin bozunma ürünlerinin floresan şiddetlerinin çok daha fazla olduğunun anlaşılmasından sonra çalışmalar bu yönde yoğunlaştırılmıştır. Potasyum permanganat ile fenotiyazin türevlerinin tepkimeleri sonucu sulfoksitlerini verdikleri bulunmuş ve

uygun pH da permanganometrik floresan titrasyonu ile sulu çözeltilerde 0,002-0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ arasında ilaç analizi yapılabilmiştir. Her potasyum permanganat eklenmesiyle derişim değistiği için türevlerin eksitasyon spektrumlarında seyrelme düzeltilmesi yapmak gerekmiştir. Bu yöntemden; beyin, karaciğer gibi dokularda ve serumda, ilaç miktarını incelemeye yararlanılmıştır (67).

Kimyasal belirteçlerle fenotiyazinlerin yükseltgenerek daha fazla floresan türevlerinin elde edildiği yöntemlerin hepsinde seyrelmeyle derişim azalması, tayin alt sınırının büyümesine neden olmaktadır.

Tersiyer aminlerin 9-bromometil akridinle verdikleri katerner bileşiklerin fotoyükseltgenmeleri sonucu floresan özellikte maddeler oluşturmalarına dayanan yöntem klorpromazin biyoyararlanım çalışmalarında kullanılmıştır. Klorpromazin ile belirteç 18 saat 50°C 'de bekletildikten sonra oluşan ürün azot atmosferinde kurutulmuş, ince tabaka plak üzerine UV lambası altında üç dakika tutularak fotoyükseltgenmeye uğratılmıştır (55).

Fenotiyazinlerin floresan gösteren bozunma ürünlerini kimyasal yoldan hazırlamak çok zaman aldığı için UV ışması yaparak fotoyükseltgenmeleri sağlanmıştır. Böylece seyreltme işlemine de gerek kalmamıştır. Perfenazin, klorpromazin, flufenazin, trifluoperazin, tiyoridazin ile yapılan çalışmada kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. Kükürt içeren bileşiklerin fotoyükseltgenmelerinin çok karışık olması, tiyoridazin için doğrusal bir ilişki elde edilememesi geliştirilen bu yöntemin aksayan yönlerini oluşturmaktadır (69).

Floresan spektroskopisiyle yalnız primer amin veya hidrok-sil grubu taşıyan metabolitlerin tanınabilmesi, plazma da fosfo-resans yönteminin denenmesine yol açmıştır. Ancak geliştirilen fosforesans yönteminde sıvı azot gazına ve saniyenin binde birin - de cevap verebilecek düzeneklere gerek duyulmuştur. Çalışılan on-dört fenotiyazin türevinin fosforesans yarı ömürlerinin 60-80 mili-saniye olduğu, 485-505 nm de pik verdikleri gözlenmiştir (70).

II.4.5.3. UV Spektrofotometrik Yöntemler :

İncelenen yöntemler arasında, kolaylığı ve bütün türevlerine uygulanabilirliği açısından en üstünleri spektroskopik olanlarıdır. Fenotiyazin türevlerinin, UV spektrumları hem dalga boyu hem de şiddetleri yönünden karakteristiktir. İlk ve büyük pik, 250-265 nm, ikincisi 300-325 nm civarında gözlenmektedir. İki numaralı karbon atomuna bağlı grubun yapısı bu dalga boylarını etkilemek-tedir. Klor, triflorometil gibi halojenler bağlı olduğu zaman 250-265 nm de gözlenen pikte, 2-4 nm lik, az bir batokromik kayma yaratmışlardır. İki numaralı karbon atomunda karbonil grubu taşıyan fenotiyazinler ise diğerlerinden farklı olarak üç absorpsiyon bandı vermektedirler. Yan zincirdeki amin grubunun fenotiyazin çekirde-ğinden uzaklığına bağlı olarak 300-325 nm civarındaki pik etkilen-mektedir (71).

Fenotiyazin türevlerinin bu absorpsiyon özelliklerine dayanan pek çok tayin yöntemi geliştirilmiştir. Fenotiyazin türevlerinin organik çözücüler (etanol, kloroform, eter), su, inorganik ve orga-nik asitler (hidroklorik asit, sülfürik asit, asetik asit) ve tampon çözeltiler (asetat, fosfat, borat tamponları, pH 2-12)

içinde UV spektrofotometrik analizleri bildirilmiştir (28).

Müstahzarlardaki klorpromazin, promazin ve prometazinin analizi için spektroskopik ve polarografik yöntemler karşılaştırılmış ve düşük derişimlerde spektroskopik yöntemin daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır (72).

Breyer (73), perazin metabolitlerinin ayrılma ve tanınması için ince tabaka kromatografisi ve UV spektroskopisini kullanmıştır. Trifluoperazinin tavşanlardaki metabolizması incelenmiş trifluoperazin ve trifluoperazin sulfoksit ince tabaka kromatografisi ile ayrılarak miktarları UV spektrofotometrisi ile tayin edilmiştir(9).

USP XVIII (34) nın önerdiği yöntemde, tablet ve ampullerde klorpromazin hidroklorür tayini için, klorpromazin hidroklorür içeren çözeltiler alkalileştirilip, eter ile tüketilerek klorpromazin, eter fazına alınmaktadır. Eter içindeki klorpromazin seyreltik hidroklorik asit ile tüketilir. Klorpromazinin yanısıra sulu faza geçen az miktardaki eteri uçurmak için çözeltiliyi havalandırmak gerekmektedir. Tiyoridazin için hidroklorik asit yerine sülfürik asit kullanılmakta ve 265 nm de absorbans ölçülmektedir. Klorpromazin için ise iki dalga boyunda, 277 ve 254 nm de ölçüm alınması öngörülmektedir.

BP 1973(35), klorpromazin hidroklorür, promazin, hidroklorür tablet ve ampulleri, tiyoridazin hidroklorür, flufenazin hidroklorür ve trifluoperazin hidroklorür tabletleri için spektrofotometrik yöntem önermektedir. Klorpromazin hidroklorür tabletlerinin yirmi tanesi tartılarak, toz edilir. Bu toz edilmiş tablet karışımından 50 mg klorpromazin hidroklorür içeren miktar duyarlı olarak

tartılır, ve üzerine beş mililitre seyreltik hidroklorik asit, 200 ml su konur. Daha sonra onbeş dakika çalkalanır ve suyla 500 ml'ye tamamlanır. Bu karışımın yaklaşık 50 ml'si santrifüj edilir. Santrifüj edilen çözeltinin üst kısmından beş mililitre alınarak üzerine 10 mililitre N hidroklorik asit konur ve hacmi 100 ml olana dek su eklenir. Bu çözeltinin 254 nm deki absorbansı ölçülür, E değeri 915 alınarak tabletteki klorpromazin hidroklorür miktarı hesaplanır.

NF XIII(36), promazin hidroklorür tablet, şurup ve ampullerinin, trifluoperazin tabletlerinin içeriklerini USP XVIII de verilen yonteme benzer yöntemlerle saptamaktadır. Promazin hidroklorür ve trifluoperazin hidroklorür, sodyum hidroksit ile bazları haline çevrildikten sonra eterle tüketilirler. Trifluoperazin hidroklorür enjeksiyonluk müstahzarının tüketilme işleminde ise karbon tetraklorür ve sikloheksan kullanılmaktadır. NF XII de, flufenazin hidroklorür tabletinin miktar tayini için palladyum klorür ile verdiği renkli kompleksin absorbansının ölçümünden yararlanılması önerildiği halde flufenazin hidroklorür enjeksiyonluk müstahzarının n-heptan-izoamil karışımıyla tüketilmesi istenmektedir. Tüketme ve seyreltme işlemlerinin ardından 255 nm de absorbans ölçülmektedir.

Türk Farmakopesi 1974 (33), klorpromazin tabletin toz edilmiş karışımının seyreltik hidroklorik asit ile çalkalandıktan sonra süzülmesini istemektedir. Daha sonra 254 ve 277 nm de absorbans ölçümü yapılır. Klorpromazin hidroklorür miktarı hesaplanarak saptanır.

Bir ilaç kontrol laboratuvarında Gurka ve diğ.(7) tarafından geliştirilen otomize yöntemde akıcı bir sistem kullanılmıştır. Müstahzarlardan hazırlanan çözeltiler, bu sistem içinde, sodyum hidroksit ile bazık yapılmıştır. Baz haline geçen türevler butanol-heptan fazına alınmış, 0.1N hidroklorik asit ile tüketilerek absorbanları ölçülmüştür. Bazı ilaçların miktarları çok az olduğu için bu yöntemle tayinde güçlükler çıkmıştır. Bu durumda türevleri yükseltgedikten sonra bu sisteme sokmuşlardır. Pek çok ilaç için, bu yükseltgenme basamağı absorbanı artırmıştır. Bu da yeterli olmayınca florometriye başvurulmuştur.

Bütün fenotiyazin türevlere uygulanabilen absorban farkı yönteminde, numune çözeltisi, ilaç çözeltisinin peroksi asetik asit ile yükseltgenmesiyle hazırlanmaktadır. Referans çözeltisi ise numune ile aynı derişimde yükseltgenmemiş ilaç içerdiği için yöntem bozunmamış fenotiyazin türevlerine özgüdür. Müstahzarlarda bulunan renk ve koku vericiler, bozunma ürünleri ve diğer ilaçlar analizi etkilememiştir (5).

BÖLÜM III

DENEYSEL KISIM

III.1. Kullanılan Maddeler :

Çalışmada kullanılan amonyum asetat, glasiyel asetik asit ve hidroklorik asit Riedel firmasından, metanol, hidrojen peroksit (% 30) ve silikajel HF 254 Merck firmasından sağlanmıştır.

Çalışmada kullanılan standart maddeler olan klorpromazin hidroklorür (Ecza cıbaşı), tiyoridazin hidroklorür (Sandoz), flufenazin deka-noat (Squibb), mezoridazin besilat (Wander) ilgili firmalardan, trifluo-perazin dihidroklorür, flufenazin dihidroklorür Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü'nden sağlanmıştır. Bu standart maddelerin ergime derecesi tayinleri, ince tabaka kromatografisi, UV ve IR analizleri yardımıyla saflık kontrolleri yapılmış ve uygun özellikte oldukları anlaşılmıştır.

Çalışma sırasında iletkenliği 1μ MHO dan düşük damıtık su kullanılmıştır.

III.2. Kullanılan Araç ve Gereçler :

Deneylerde çalkalayıcı (Nüve), iletkenlik köprüsü (Yellow Spring Instruments, Model 31), UV lambası (Camag), spektrofotometre (Beckman DB-GT), Mettler H20 terazisi kullanılmıştır.

Çalışma sırasında kullanılan cam malzemelerin metal iyonlarından arındırılması için özen gösterilmiştir (74).

III.3. Üzerinde Çalışılan Müstahzarların Sağlanması :

Çalışma materyalimiz olan fenotiyazin türevlerini içeren müstahzarlar Ankara ili eczanelerinden sağlandı. Ülkemizde fenotiyazin türevi içeren beş ayrı müstahzar ve bunların farklı dozaj şekillerinin bulunduğu saptandı. Bu nedenle, söz konusu olan beş

müstahzarın her bir dozaj şekli için altı farklı seri numarası taşıyan örneklerinde çalışılması planlandı. Tablo 2 de, üzerinde çalışılan fenotiyazin türevleri ve bu türevleri içeren müstahzarlar topluca sunulmuştur.

III.4. Yöntemler :

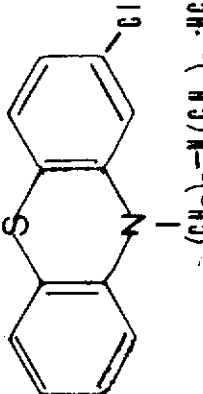
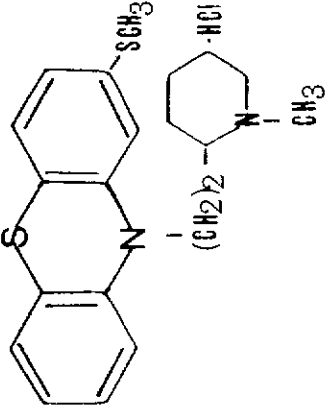
III.4.1. Müstahzarlardaki Fenotiyazin Türevlerinin Miktar Tayininde ve Bozunma Ürünlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler :

Müstahzarlardaki fenotiyazin türevlerinin miktarını saptamak için spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır(5). Bu yöntemin prensibi, fenotiyazin ve türevlerinin peroksi asetik asit ile tepkimeye girdiğinde fenotiyazin sulfoksit türevlerini vermesi ve bunların 345 nm civarında absorbanlarının ölçümüne dayanır.

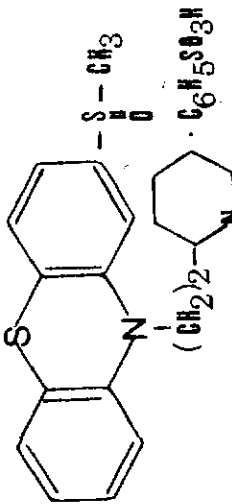
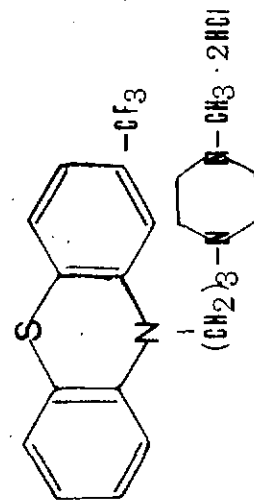
Bu amaçla, çeşitli müstahzarların farklı dozaj şekillerinden hazırlanan çözeltiler iki eşit kısma ayrıldı. İlaç çözeltilerinin bir kısmı sulfoksit türevlerini verecek işlemlere sokuldu. Diğer kısmı ise referans olarak kullanıldı. Okunan absorban değerlerinden yararlanılarak müstahzarlar içindeki fenotiyazin türevlerinin miktarı hesaplandı.

Klorpromazin ve tiyoridazin içeren iki preparat üzerinde, BP 1973 (35) de bildirilen miktar tayini yöntemi de uygulandı ve sonuçları uygulanan spektrofotometrik yöntem sonuçları ile karşılaştırıldı.

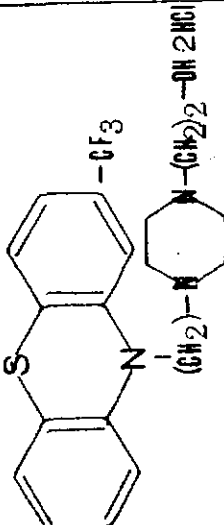
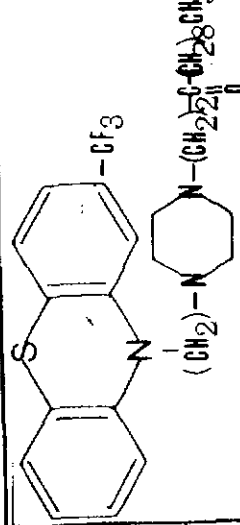
Müstahzarlarda fenotiyazin türevlerinin bozunma ürünlerinin bulunup bulunmadığı ince tabaka kromatografisi ile araştırıldı (19).

Madde Adı	Kimyasal Formül ve Okunuşu	Müstahzar Adı	Dozaj Şekli	Birim Doz İçeriği	Kullanılan Kısaltma	Analizleri Yapılan Müstahzarların Seri Numaraları
KLORPROMAZİN HİDROKLORÜR	 $(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ 2-Kloro-10-(3-dimetil amino propil) fenotiyazin hidroklorür	"LARGACTİL"®	AMPUL	25 mg/5 ml klorpromazin	KLP I	1)931112 4)933806 2)721415 5)030932 3)931109 6)018473
			TABLET	25 mg klorpromazin	KLP II	1)931204 4)106513 2)017010 5)102705 3)031703 6)031258
			DAMLA	30 mg/ml tiyoridazin	TYR I	1)12L9 4)09K9 2)14E0 5)08E9 3)03L8 6)02L8
TİYORİDAZİN HİDROKLORÜR	 $(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-HCl}$ 2-Metiltiyo-10-[2,1- (1-metil-2-piperidini) etil] fenotiyazin hidroklorür	"MELLERİTTE"®	DRAJE	10 mg tiyoridazin hidroklorür	TYR II	1)30D9 4)28L8 2)31F9 5)34AO 3)35D0 6)33AO
			DRAJE	25 mg tiyoridazin hidroklorür	TYR III	1)65D0 4)44E6 2)61J9 5)68J0 3)58C9 6)71F1
			DRAJE	100 mg tiyoridazin hidroklorür	TYR IV	1)56J0 4)55H0 2)68J0 5)57J0 3)58L0 6)54C0

Tablo 2.a. Üzerinde çalışılan nöroleptik fenotiyazin türevleri ve bu türevleri içeren müstahzarlar

Madde Adı	Kimyasal Formül ve Okunuşu	Müstahzar Adı	Dozaj Şekli	Birim Doz İçeriği	Kullanılan Kısaltma	Analizi Yapılan Müstahzarların Seri No.ları
MEZORİDAZİN BESİLAT	 <p>2-Metil sülfonil-10-[2-(1-metil-2-piperidinil) etil] fenotiyazin benzen sülfonat</p>	"LİDANİL"®	DRAJE	5 mg mezoridazin	MZR	1) 5166 4) 57C1 2) 52K9 5) 4768 3) 53AO 6) 45B8
TRİFLUOPERAZİN HİDROKLORÜR	 <p>10-[3-(4-Metil-1-piperazinil)-propil]-2-(triflorometil)-fenotiyazin dihidroklorür</p>	"TELAZİN"®	DRAJE	1 mg trifluoperazin 2 mg trifluoperazin	TFP I TFP II	1) 791032 -1 2) 790232 -1 3) 801032 -2 4) 810932 -1 5) 810932 -2 6) 791032 -2 1) 801033 -1 2) 810433 -1 3) 810933 -2 4) 810933 -1 5) 791033 -2 6) 791033 -1
			DRAJE	5 mg trifluoperazin	TFP III	1) 810134 -1 2) 791034 -1 3) 810934 -1 4) 790234 -1 5) 791034 -2 6) 801034 -1

Tablo 2.6. Üzerinde çalışılan nöroleptik fenotiyazin türevleri ve bu türevleri içeren müstahzarlar

Madde Adı	Kimyasal Formül ve Okunuşu	Müstahzar Adı	Dozaj Şekli	Birim Doz Kullanılan İçeriği Kısaltma	Analizi Yapılan Müstahzarların Seri Numaraları
FLUFENAZİN	 <p>4-[3-(2-Triflorometil)fenotiyazin-10-il]propil-1-piperazin-etanol dihidroklorür</p>	"MODİTEN"®	DRAJE	1 mg flufena- zin hidro- klorür	1)8E166 4)OK319 2)9A046 5)8D136 3)8F244 4)9L338
	 <p>4-[3-(2-Triflorometil)fenotiyazin-10-il]propil-1-piperazin-etildekanoat</p>	"PROLIXİN"® Decanoate Retart	AMPUL	25 mg/ml flufena- zin	1)1B068 4)1E088 2)9L348 5)9B088 3)1L418 6)1L018

Tablo 2. c. Üzerinde çalışılan nöroleptik fenotiazin türevleri ve bu türevleri içeren müstahzarlar

Bu yöntem, fenotiyazin türevlerinden peroksi asetik asit ile sulfoksit türevleri hazırlanırken istenmeyen yan ürünlerin ortaya çıkma olasılığını da kontrol etmemizi sağladı.

III.4.2. Spektrofotometrik Yöntem :

III.4.2.1. Spektrofotometrik Yöntemde Kullanılan

Çözeltiler :

- a) Peroksi asetik asit çözeltisi (Peroksi HAC çözeltisi):
2,5 ml % 30 luk hidrojen peroksit çözeltisi glasiyel HAC ile 250 ml ye tamamlandı ve bir saat 70° C de veya 16 saat oda sıcaklığında bekletildi. Bu şekilde hazırlanan çözeltiler engeç iki ay içinde kullanılmalıdır (5).
- b) % 5 ($\frac{h}{h}$) peroksi HAC çözeltisi : Peroksi HAC çözeltisinden damıtık su ile hazırlandı.
- c) 0.02 N Hidroklorik asit çözeltisi.

III.4.2.2. Referans Standart ve Çalışma Standart

Çözeltileri :

Bu çözeltileri hazırlamak için önce stok çözeltiler hazırlandı. 1 mg/ml derişiminde stok çözeltileri hazırlamak üzere saf fenotiyazin türevlerinden 100 mg tartılarak su ile 100 ml ye tamamlandı.

Referans standart çözeltileri (0.04 mg/ml) stok çözeltilerden 4'er ml alınarak damıtık su ile 100 ml ye seyreltilerek hazırlandı.

Çalışma standart çözeltileri (0.04 mg/ml) stok çözeltilerden 4'er ml alınarak üzerlerine 5 ml peroksi HAC kondu ve son hacim damıtık su ile 100 ml ye tamamlandı.

Klorpromazin hidroklorür standart çözeltilerinin absorbanları büyük olduğu için 0.03 mg/ml derişimde hazırlanarak kullanıldılar.

Flufenazin dekanat suda çözünmediğinden çözeltilerini hazırlamak için uygun çözücü arandı ve glasiyel asetik asit kullanılarak çözeltileri hazırlandı.

Tüm fenotiyazin türevlerini içeren çözeltilerin ışıktan korunmalarını sağlamak amacıyla buldukları kaplar alüminyum varak ile kaplandı.

III.4.2.3. Standart Çözeltilerin Spektrumlarının Çizilmesi ve Dalga Boyu Seçimi :

Aşağıdaki çözeltilerin 200-400 nm arasında absorbsiyon spektrumları alındı :

- a) Damıtık suya karşı % 5 ($\frac{h}{h}$) peroksi HAC çözeltisi,
- b) Damıtık suya karşı fenotiyazin türevlerinin çözeltileri (0.04 mg/ml, referans standart),
- c) % 5 ($\frac{h}{h}$) peroksi HAC çözeltisine karşı fenotiyazin sulfoksit türevlerinin çözeltileri (0.04 mg/ml, çalışma standartı)
- d) Fenotiyazin türevlerinin çözeltilerine (0.04 mg/ml, referans standart) karşı fenotiyazin sulfoksit türevlerinin çözeltileri (0.04 mg/ml, çalışma standartı) (ΔA spektrumu)

Elde edilen absorbsiyon spektrumları değerlendirilerek maksimum absorbsiyon gösterdikleri dalga boyları ve ΔA spektrumunda absorbsiyonun negatif olduğu bölgeler saptandı. Yükseltgen maddenin (peroksi HAC) absorbsiyon göstermediği bölgede ve ΔA spektrumunda maksimum pik verdikleri dalga boyu ölçümlerde kullanılmak üzere

seçildi. Bu dalga boyunun bütün türevler için 345 nm civarında olduğu görüldü.

III.4.2.4. Zamana Karşı Spektrum Alınması :

Zamana karşı absorbands okunurken bir referans standart çözeltisi ve iki çalışma standart çözeltisi hazırlandı. Çalışma standart çözeltilerinden bir tanesi ve referans standart çözeltisi alüminyum varak ile kaplanarak ışıktan korundu. Diğer çalışma standart çözeltisi ile, ışığın etkisini gözlemek amacıyla, kaplanmadan çalışıldı.

Referans standart ve çalışma standart çözeltilerinin hazırlanmalarından hemen sonra seçilen dalga boyunda referans standart çözeltilerine karşı çalışma standart çözeltilerinin absorbands (ΔA) birer dakika ara ile ölçülerek kaydedildi. Absorbans en yüksek değerine ulaşınca ΔA spektrumu çizildi. Seçilen dalga boyunda pik yüksekliğindeki azalma belirgin olana dek her 30 dakikada spektrum çizme işlemi tekrarlandı. Çalışılan fenotiyazin türevleri için ΔA nın değişmeden kaldığı zaman aralıkları saptanarak, müstahzarlarla yapılan çalışmalarda absorbandsın bu uygun zamanlarda ölçülmesine özen gösterildi.

Standart maddeler için saptanan absorbandsın değişiklik göstermediği zaman aralığı iki müstahzar için ayrıca denendi. Tablet ve draje şeklindeki dozaj formlarından etken maddeyi tüketebilmek için seyreltik hidroklorik asit kullanılması gerekti. Bu işlemin en uygun absorbands zaman aralığını ve dalga boyunu etkileyip etkilemediğini saptamak için klorpromazin tablet ve tiyoridazin draje dozaj şekillerinden yukarıda anlatılan işlemler tekrarlanarak ön denemeler yapıldı.

III.4.2.5. Standart Eğri Çizimleri :

Stok çözeltilerden (1 mg/ml fenotiyazin türevleri) 1-9'ar ml alınarak 0.01-0.09 mg/ml fenotiyazin türevi içeren referans standart ve çalışma standart çözeltileri kısım III.4.2.2. de anlatıldığı şekilde hazırlandı. Referans standart çözeltilerine karşı çalışma standart çözeltilerinin absorbens değerleri (ΔA) seçilen dalga boyunda (bkz.Kısım III.4.2.3.) ve saptanan uygun zaman aralığında (bkz.Kısım III.4.2.4.) ölçülerek kaydedildi. Etken maddelerin derişimlerine karşı elde edilen absorbens değerleri grafiğe geçirilerek standart eğriler çizildi.

III.4.2.6. Spektrofotometrik Çalışmada Müstahzarlara Uygulanan İşlemler :

Aynı seri numarasındaki bir preparat üzerine altı paralel çalışma yapıldı. Bu amaçla ayrı ayrı altı stok, referans ve numune çözeltileri hazırlandı. Referansa karşı numune çözeltisinin absorbensı (ΔA), seçilen dalga boyunda ölçüldü. Müstahzarlardaki etken madde dışında kalan (dolgu ve katkı maddeleri, koruyucular vb.) maddelerin etki olasılığı düşünülerek her bir dozaj şekli için ayrı bir ΔA spektrumu çizildi.

Aşağıda, spektrofotometrik yönteme başlamadan önce beş müstahzara uygulanan hazırlık işlemleri ayrı ayrı ve kısaca belirtilmiştir:

1. Klorpromazin hidroklorür içeren dozaj şekilleri :

KLPI (Ampul, 25 mg/5ml klorpromazin) %12 lik stok çözeltisi hazırlamak için bir ampulden 2,4 ml alındı, 100 ml ye damıtık su ile tamamlandı. Bu çözeltinin 25 ml si bullu

pipet yardımıyla balon jøjeye aktarıldı, hacmi 100 ml ye damıtık su ile tamamlanarak referans çözeltilisi (% 3lük) hazırlandı. Numune çözeltilisi (% 3 lük) hazırlamak için ise stok çözeltiliden tekrar 25 ml alındı ve ikinci bir 100 ml lik balon jøjeye kondu, üzerine 5 ml peroksi HAC katıldıktan sonra hacim damıtık su ile tamamlandı.

KLP II (Tablet, 25 mg klorpromazin): 20 tablet tartıldı, havanda toz edilerek homojen hale getirildi. Bir tabletin ortalama ağırlığından yararlanarak 12 mg klorpromazin içeren yaklaşık miktar hesaplandı. % 12 lik stok çözeltili hazırlamak için, toz edilmiş karışımdan duyarlı şekilde tartılarak alındı. Üzerine 100 ml 0.02 N hidroklorik asit eklendi, 15 dakika çalkalayıcıda çalkalandı. Bundan sonra çözeltiliyi berraklaştırmak için sırayla 2, 3 ve 4 numaralı cam filtrelerden tromp yardımıyla süzüldü. Bu çözeltiliden iki 100 ml lik balon jøjeye 25 er ml aktarıldı. Referans (% 3 lük) ve numune (% 3 lük) çözeltileri KLP I de anlatılan yol izlenerek hazırlandı.

2. Tiyoridazin hidroklorür içeren dozaj şekilleri:

TYR I (Damla, 30 mg/ml tiyoridazin): Preparatın ml'sinin ortalama ağırlığı saptandı. Yaklaşık 16 mg tiyoridazin içeren miktar duyarlı olarak tartıldı. 100 ml ye damıtık suyla tamamlanarak stok çözeltili (% 16 lık) hazırlandı. Referans (% 4 lük) ve numune (% 4 lük) çözeltileri için KLP I de anlatılan yol izlendi.

TYR II (Draje, 10 mg), TYR III (draje, 25 mg),
TYR IV (Drajē, 100 mg) : 20 Şer draje tartıldı ve havanda
toz edildi. Yaklaşık 16 mg tiyoridazin hidroklorür içeren
miktar duyarlı olarak tartıldı. KLP I de anlatılan Şekil-
de stok çözeltili (% 16 lık) ve bundan da referans
(% 4 lük) ve numune (% 4 lük) çözeltileri hazırlandı.

3. Mezoridazin besilat içeren dozaj Şekli :

MZR (Draje, 5 mg mezoridazin): 20 Draje tartıldı ve havan-
da toz edildi. Yaklaşık 12.5 mg mezoridazin içeren miktar
duyarlı olarak tartıldı. Üzerine 100 ml 0.02 N hidroklo-
rik asit konu. 15 dakika çalkalayıcıda çalkalandı. Sıra-
sıyla 2, 3 ve 4 numaralı cam filtrelerden tromp yardı-
mıyla süzöldü. Bu stok çözeltiden (% 12.5) iki balon
jojeye (50 ml lik) 20 Şer ml aktarıldı. İlki 50 ml ye
damıtık suyla tamamlandı (% 5 referans) . Diğerine 2.5 ml
peroksi HAc eklendikten sonra son hacme damıtık su ile
tamamlandı(% 5 numune).

4. Trifluoperazin dihidroklorür içeren dozaj Şekilleri:

TFP I (Draje, 1 mg trifluoperazin) : 20 draje tartıldı,
havanda toz edildi. Yaklaşık 2.5 mg trifluoperazin içeren
miktar duyarlı olarak tartıldı. 50 ml 0.02 N hidroklorik
asit eklendi.MZR de anlatılan yol izlenerek stok (% 5 lik
referans (% 2 lik) ve numune (% 2 lik) çözeltileri
hazırlandı.

TFP II (Draje, 2 mg trifluoperazin) : 20 draje tartıldı,
havanda toz edildi. Yaklaşık 5 mg trifluoperazin içeren
miktar duyarlı olarak tartıldı. TFP I de açıklanan Şekil-

de çözeltiler (stok (% 10), referans (% 4) ve numune (% 4) çözeltileri) hazırlandı.

TFP III (Draje, 5 mg trifluoperazin): Tiyoridazin drajeleri için anlatılan yol aynen izlenerek stok (% 12,8 lik) referans (% 3,2 lik) ve numune (% 3,2 lik) çözeltileri hazırlandı.

5. Flufenazin içeren dozaj şekilleri :

a) Flufenazin hidroklorür içeren dozaj şekilleri :

FLU I (Draje, 1 mg flufenazin hidroklorür): 20 draje tartılarak havanda toz edildi. Yaklaşık 2 mg flufenazin hidroklorür içeren miktar duyarlı olarak tartıldı. 50 ml 0.02 N hidroklorik asit çözeltisi içinde 15 dakika çalkalayıcıda çalkalandı. Sırasıyla 2, 3 ve 4 numaralı cam filtreden tromp yardımıyla süzüldü. Bu stok çözeltiden (% 4 lük) 25 ml lik iki balon jojeye 20 şer ml alındı. Referans (% 3,2 lik) ve numune (% 3,2 lik) çözeltilerini hazırlamak için ilk balon joje doğrudan, diğeri 1.25 ml peroksi HAc katıldıktan sonra damıtık su ile son hacme tamamlandı.

FLU II (Damla, 0,5 mg flufenazin hidroklorür) : Preparatın ml sinin ortalama ağırlığı saptandı.Yaklaşık 1.25 mg içeren miktar duyarlı olarak tartıldı, 50 ml ye damıtık su ile tamamlandı.Bu stok çözeltiden (% 2,5 luk) 50 ml lik iki balon jojeye 20 ml aktarıldı.MZR de anlatılan yol izlenerek referans (% 2 lik) ve numune (% 2 lik) çözeltileri hazırlandı.

b) Flufenazin dekanat içeren dozaj şekilleri :

FLU III (Ampul, 25 mg/ml flufenazin): 1 ml lik ampulun tamamı 100 ml ye glasiyel asetik asit ile seyreltildi. Bu çözeltiden (%25 lik) 25 ml lik iki balon jøjeye 5 er ml aktarıldı. Referans (% 5 lik) ve numune (% 5 lik) çözeltilerini hazırlamak için ilk balon joje doğrudan, diğeri 1.25 ml peroksi asit HAc katıldıktan sonra glasiyel asetik asit ile son hacme tamamlandı.

III.4.2.7. Hesapların Yapılışı ve Sonuçların İfade Edilişi :

Müstahzarların birim dozda içerdiği fenotiyazin türevlerinin miktarını bulmak için kullanılan formül

$$\text{Birim dozda fenotiyazin tür.mik.(mg)} = \frac{\Delta A_N}{\Delta A_S} \times D_S \times S_N \times \frac{\text{Birim doz miktarı}}{\text{Numune miktarı}}$$

şeklindedir. (5). Spektrofotometrik yöntemle elde edilen ΔA değerleri bu formülde yerlerine konarak sonuçlar birim dozda mg olarak ifade edilmiştir. Formüller ΔA_N değeri müstahzarlardan hazırlanan çözeltilerin, ΔA_S ise standart çözeltilerin absorbens farklarıdır. D_S , referans standart çözeltilerinin 100 ml de mg olarak derişim ifadesidir. S_N , müstahzarlardan referans ve numune çözeltileri hazırlarken yapılan seyreltme nedeniyle kullanılan bir faktördür. Birim doz ve numune miktarları ampuller için ml, tablet, draje ve damlalar için mg olarak formüle yerleştirilerek hesap yapılmıştır. Enjektabl müstahzarlar için bir ampul içeriği, tablet ve drajeler için birer tablet veya drajenin ortalama ağırlığı, damlalar için bir ml nin ortalama ağırlığı birim doz olarak seçilmiştir.

III.4.3. Kromatografi Yöntemi :

Spektrofotometrik yöntem ile nicel analizleri yapılan müstahzarlarda bozunma ürünlerinin bulunup bulunmadığını araştırmak için ince tabaka kromatografisine başvuruldu. Ayrıca, peroksi HAc ile fenotiyazin türevlerinin tepkimeleri sonucunda fenotiyazin sulfoksidin yanısıra istenmeyen yan ürünlerin oluşabileceği gözönüne alınarak, spektrofotometrik ölçümlerde kullanılmak üzere hazırlanan numune çözeltilerinin de ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmeleri sağlandı.

İnce tabaka kromatografisi karışım halinde bulunan maddelerin sabit faz ile hareketli faz arasında, farklı dağılıma dengelerine sahip olmaları nedeniyle, birbirlerinden ayrılmalarını sağlayan bir ayırma yöntemidir. Sabit faz olan absorban, cam veya plastik bir destek üzerine yayılarak ince tabaka plakları hazırlanır. Hareketli sıvı faz ise, bu absorban tabaka boyunca kapiller kuvvetle sürüklenen çözücü sistemidir.

III.4.3.1. Kromatografi Plaklarının Hazırlanması :

30 g Silikajel HF₂₅₄ , 70 ml damıtık suyla bir kaç dakika kuvvetle çalkalanarak bulamaç haline getirildi. Bu homojen karışım plak yayma aleti yardımıyla 10 x 20 cm lik cam plaklara yaklaşık 300µ kalınlıkta yayıldı. Plaklar 15 dakika oda sıcaklığında kurutulduktan sonra fırında 110^o C de 30 dakika aktive edildi. Bu şekilde hazırlanan plaklar, sıcaklık ve nem miktarı olabildiğince değişmeyen bir dolapta saklandı.

III.4.3.2. Kromatografi Çözücü Sistemi :

Kromatografik çözücü sistemi olarak amonyum asetat - damıtık su - metanol (3:20:100) karışımı kullanıldı (19). 3 g Amonyum

asetat, 20 ml suda çözüldükten sonra metanol ile 100 ml ye tamamlandı. Bu şekilde hazırlanan çözücü sistemi kromatografi tankına kondu, iki saat süreyle tankın doygunluğa erişmesi için bırakıldıktan sonra kullanıldı.

III.4.3.3. İnce Tabaka Kromatografisine Tatbik Edilen

Çözeltiler :

- a) Saf fenotiyazin türevleri : 4 mg/100 ml derişiminde olacak şekilde damıtık su ile hazırlanarak plağa tatbik edildiler.
- b) Saf fenotiyazin türevlerinin yükseltgenme ürünleri:" a " şıkında hazırlanışları açıklanan çözeltiler plağa ikinci kez tatbik edildikten sonra üzerlerine bir damla % 3 ($\frac{h}{h}$) hidrojen peroksit damlatıldı.
- c) Müstahzarlar : Çözelti tipi preparatlar seyreltilmek-sizin doğrudan kromatografi plağına uygulandı. Tablet ve drajeler ise havanda toz edildikten sonra belli miktarları tartılarak alındı, 0.16 mg/ml derişimde fenotiyazin türevlerini içerecek şekilde 0.02 N hidroklorik asit ile seyreltildi. Bu karışım 15 dakika çalkalayıcıda çalkalandı, cam filtreler yardımıyla süzöldükten sonra ince tabaka kromatografi plağına tatbik edildi.
- d) Referans numune çözeltileri : Spektrofotometrik ölçümlerde kullanılan referans standart, çalışma standart (bkz.Kısım III.4.2.2.), referans ve numune (bkz.Kısım III.4.2.6.), çözeltileri doğrudan plaklara tatbik edildi.

III.4.3.4. Kromatografi İşlemi :

Tüm kromatografi işlemleri çok az ışık alan bir odada gerçekleştirildi ve oda sıcaklığının 22 - 24^o C de olmasına özen gösterildi. Tatbik işlemi sırasında maddeleri ışıktan korumak amacıyla, kromatografi plağı, 22x15x4.5 cm boyutlarında dikdörtgenler prizması şeklinde hazırlanan bir kutuya yerleştirildi. Bu kutunun geniş yüzünde altkenardan 1.5 cm yukarıda ve 0.5 cm eninde açılan pencereden tatbik için yararlanıldı. Her tatbikten sonra lekeler soğuk hava akımı ile kurutuldu. Bu işlemi takiben plaklar alüminyum varak ile kaplı kromatografi tankına kondu ve çözücü ile sürüklenmesi için 30 dakika beklendi. Lekelerin tanımlanmasında 366 ve 254 nm dalga boyunda ışın veren UV lambası kullanıldı ve Rf değerleri saptandı.

III.4.4. İstatistiksel Analizler :

Standart çözeltiler ve müstahzarlarla yapılan çalışmaların sonuçları temel istatistik yöntemler ile değerlendirildi(75). Standart maddelerin Beer eğrileri çizilebilmek için doğrusal regresyon, doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü analizleri yapıldı, korelasyon katsayısı bulundu. Müstahzarlarda nicel analiz sonuçlarının ve ince tabaka kromatografisi ile elde edilen Rf değerlerinin aritmetik ortalaması, standart hatası ve varyasyon katsayısı hesaplandı.

BÖLÜM IV

IV. B U L G U L A R

Saf fenotiyazin türevleri ve bu türevleri içeren müstahzarlar ile yapılan spektrofotometrik çalışmaların sonuçları, her türev için ayrı başlık altında sunulmuştur.

Fenotiyazin türevlerinin ve fenotiyazin sulfoksit türevlerinin ince tabaka kromatografisi ile bulunan Rf değerleri ise Tablo 23 de topluca verilmiştir.

IV.1. Klorpromazin Hidroklorür :

IV.1.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi :

Klorpromazin hidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları Şek. 4 ve Şek. 5 de verilmiştir. Spektrumlardan görüleceği gibi maksimum absorpsiyon gözlenen dalga boyları klorpromazin hidroklorür (referans standart çözeltisi) için 308 ve 252 nm, klorpromazin sulfoksit hidroklorür (çalışma standart çözeltisi) için 343, 300, 275 ve 238 nm dir. ΔA spektrumunda ise 343, 298, 275, 224 nm de maksimum absorpsiyon pikleri vardır.(Şek. 5) Bunun yanısıra ΔA spektrumunda absorpsiyonun negatif olduğu bölgeler 324-315, 267-252 nm ler arasında yer almaktadır. Bu veriler göz önüne alınarak klorpromazin hidroklorür için absorpsiyon ölçümlerinin 343 nm de yapılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

Aluminyum varak ile kaplanarak ışıktan korunan klorpromazin hidroklorür standart çözeltilerinin 343 nm deki absorpsiyon farkının

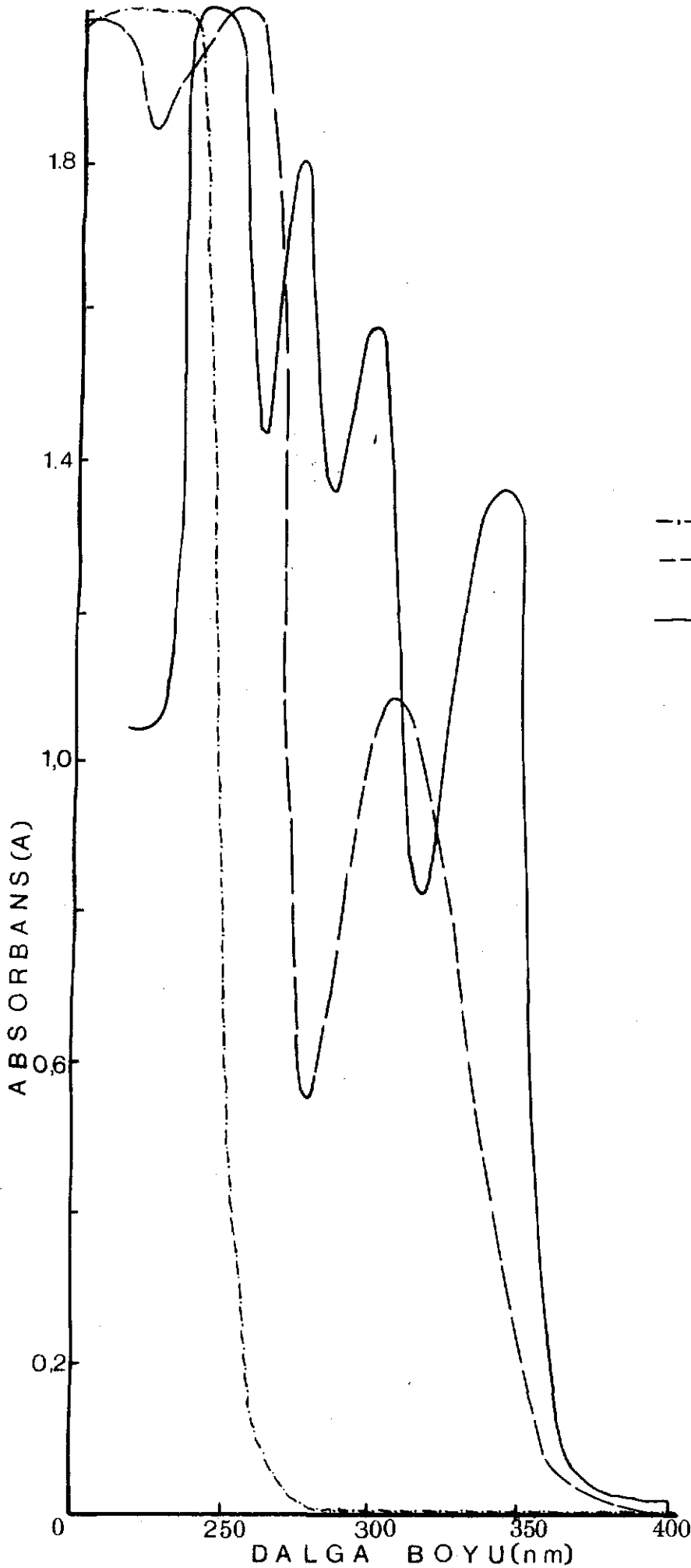
çözeltiler hazırlandıktan 10 dk. sonra en yüksek değerine eriştiği ve 7,5 saat boyunca değişmeden kaldığı, 8. saat sonunda pik yüksekliğinde ufak bir düşme olduğu gözlemlendi. KLP II tablet ile aynen tekrarlanan çalışmada da bu sonuç bulundu. Işıktan korunmayan klorpromazin hidroklorür çalışma standart çözeltisinin absorbans farkının ise 15 dk.da en yüksek değerine ulaştığı, ancak 6. saat sonunda azalmaya başladığı saptandı. Şek.6 da verilen spektrumlarda alüminyum varak ile kaplanmamış klorpromazin hidroklorür çalışma standart çözeltisinin, hazırlandıktan sonra 7. saat bekletilmesi halinde absorbans farkında ortaya çıkan azalma görülmektedir.

IV.1.2. Standart Eğri :

Klorpromazin hidroklorürü çeşitli derişimlerde içeren standart çözeltilerin 343 nm deki ortalama ΔA değerleri ve bunlara ilişkin standart hatalar Tablo 3 de sunulmuştur. Bu değerlere göre çizilen standart eğri ise Şek. 7 de verilmiştir.

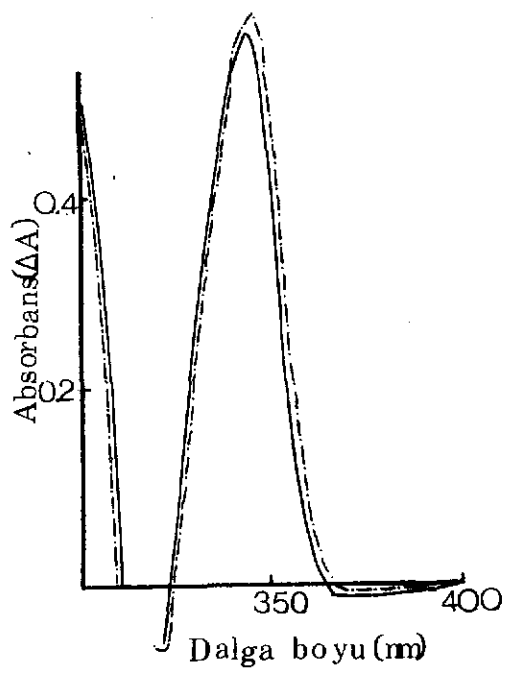
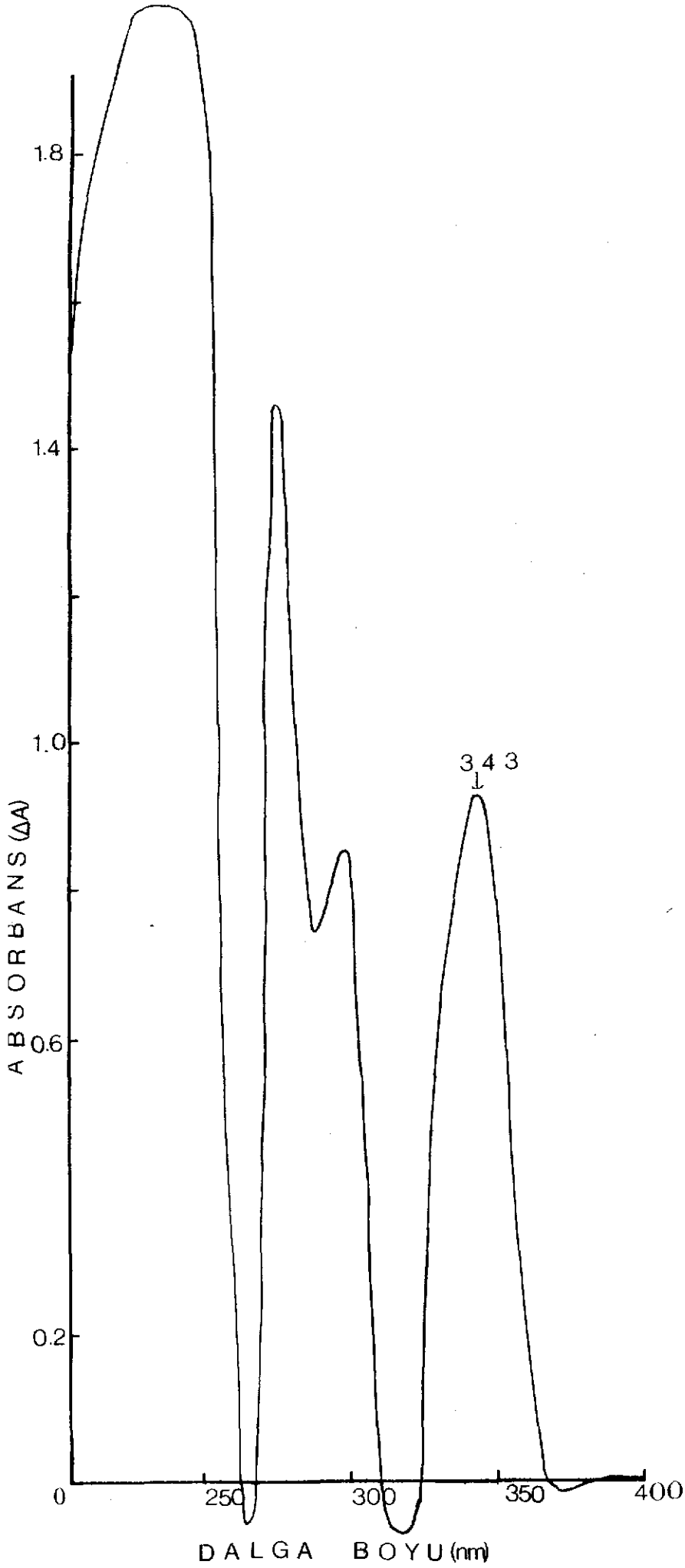
IV.1.3. Müstahzarlar :

Klorpromazin hidroklorür içeren müstahzarlarla yapılan analizlerin sonuçları, klorpromazin hidroklorür üzerinden hesaplanarak Tablo 4 ve Tablo 5 de sunulmuştur.



Şekil 4.Klorpromazin hidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları

- .-.-%5Peroksi HAC çözeltisi
- Referans standart çözeltisi
- Çalışma standart çözeltisi



Şekil 6. Işıktan korunan klorpromazin hidroklorür çalışma standart çözeltisinin ΔA spektrumunda yedi saat sonunda gözlenen absorbans azalması

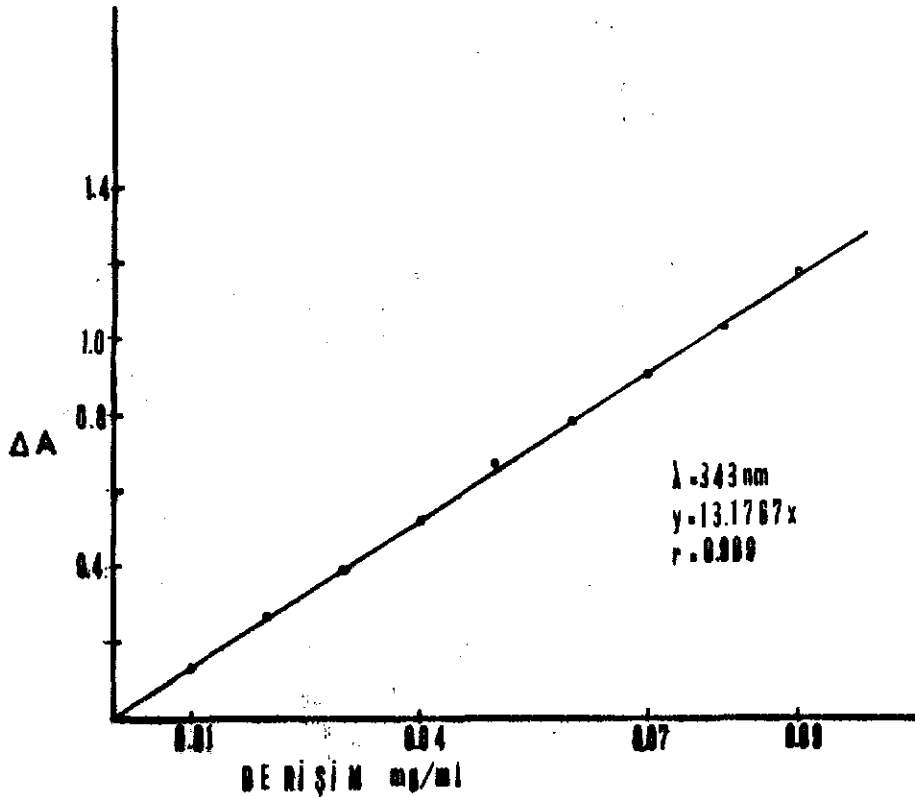
Şekil 3. Klorpromazin hidroklorür standart çözeltilerinin ΔA spektrumu

Klorpromazin Hidroklorür Derişimi mg/ml	Ortalama $\Delta A \pm$ S.H.
0.01	0.133 \pm 0.002
0.02	0.267 \pm 0.002
0.03	0.397 \pm 0.002
0.04	0.521 \pm 0.004
0.05	0.663 \pm 0.003
0.06	0.786 \pm 0.003
0.07	0.913 \pm 0.002
0.08	1.033 \pm 0.003
0.09	1.213 \pm 0.004

Tablo 3. Standart eğri çizimi için klorpromazin hidroklorürün çeşitli derişimlerine karşı okunan absorban farkları.

\pm S.H. = Standart hata

ΔA değerleri en az üç ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 7. Klorpromazin hidroklorür standart eğrisi

KLP I 25 mg/5 ml Ampul										
Seri numara sayı	Klorpromazin mg/5 ml						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirilen Mik. % si
	1	2	3	4	5	6				
1	25,95	26,05	26,23	26,23	25,95	26,23	26,11	0,06	0,54	104,43
2	25,63	25,95	25,71	25,95	25,63	26,20	25,85	0,09	0,88	103,38
3	24,95	25,23	25,14	25,66	25,43	25,09	25,25	0,10	1,01	101,00
4	26,22	26,29	26,17	26,34	26,12	26,29	26,24	0,03	0,32	104,95
5	25,85	25,80	25,95	26,09	26,09	26,09	25,98	0,05	0,51	103,91
6	26,05	26,26	26,17	26,29	26,20	26,22	26,20	0,03	0,32	104,79

Tablo 4. KLP I Analiz Bulguları

KLP II 25 mg/tablet										
Seri Numara Sayısı	Klorpromazin mg/tablet						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirilen miktarın % si
	1	2	3	4	5	6				
1	24,20	23,71	24,16	24,56	24,75	24,32	24,38	0,2	1,8	97,53
2	25,24	25,36	25,34	25,46	25,24	25,26	25,32	0,03	0,34	101,27
3	24,07	23,87	23,70	24,18	23,92	23,89	23,94	0,06	0,70	95,75
4	23,14	23,18	23,22	23,43	23,50	23,48	23,33	0,06	0,70	93,30
5	25,13	25,65	25,17	25,19	25,48	25,37	25,33	0,08	0,81	101,32
6	23,72	23,49	23,57	23,72	23,84	23,61	23,66	0,05	0,53	94,63
6 BP Yöntemi	23,81	23,80	23,78	23,61	23,94	23,92	23,83	0,05	0,51	95,32

Tablo 5. KLP II Analiz Bulguları

IV.2.Tiyoridazin Hidroklorür :

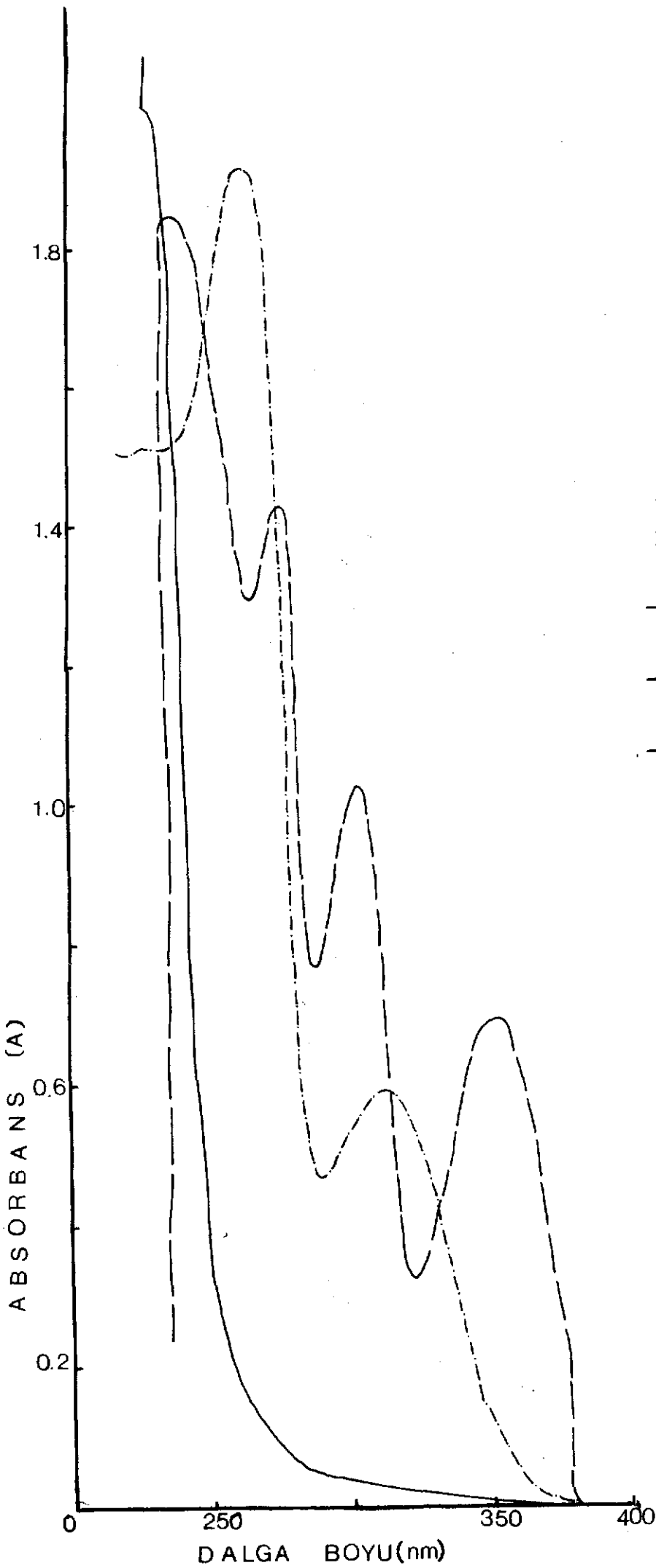
IV.2.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi :

Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları Şek.8 ve Şek.9 da verilmiştir. Spektrumlardan görüleceği gibi referans standart çözeltisinin 313 ve 262 nm de, çalışma standart çözeltisinin ise 353, 305, 275 ve 235 nm de maksimum absorpsiyon pikleri vardır. ΔA spektrumunda negatif absorpsiyon gözlenen bölgeler 330-315 ve 275-253 nm ler arasında bulunmaktadır. Bu spektrum da maksimum absorpsiyon pikleri 353,304,278 ve 235 nm lerde yer almaktadır. Bunların içinde en büyük olanı 235 nm deki piktir, ancak aynı bölgede yükseltgen maddenin (peroksi HAC) absorpsiyonu vardır. 304 ve 278 nm de gözlenen pikler nispeten dar oldukları için 353 nm deki absorpsiyon bandı spektrofotometrik ölçümlerde kullanılmak üzere seçildi.

Işıktan korunan tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin, ΔA değeri, hazırlanmalarından 10 dk. sonra en yüksek değerine ulaşmış ve 4,5 saat boyunca değişmemiştir. Ancak 5 saat sonunda ΔA değerinin değiştiği gözlenmiştir. TYR II (draje) ile tekrarlanan çalışmada da ΔA değerinin değişmeden kaldığı zaman aralığı, aynı şekilde 4.5 saat olarak bulundu. Işığa maruz kalan çalışma standart çözeltisinin absorpsiyon farkının 15 dk. da en yüksek değerini aldığı ve 30. dakikada da aynı kaldığı, ancak çözeltinin hazırlanmasından 1 saat sonra alınan spektrumda, absorpsiyon değerinde önemli bir düşme olduğu saptandı. Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin hazırlanmasında 5 saat sonra çizilen spektrumları Şek.10 da verilmiştir.

I.2.2.Standart eğri

Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin derişime karşı absorpsiyon farkı değerlerinin ortalaması ve standart hataları Tablo6 da,bunlara göre çizilen standart eğri ise Şek.11de sunulmuştur.

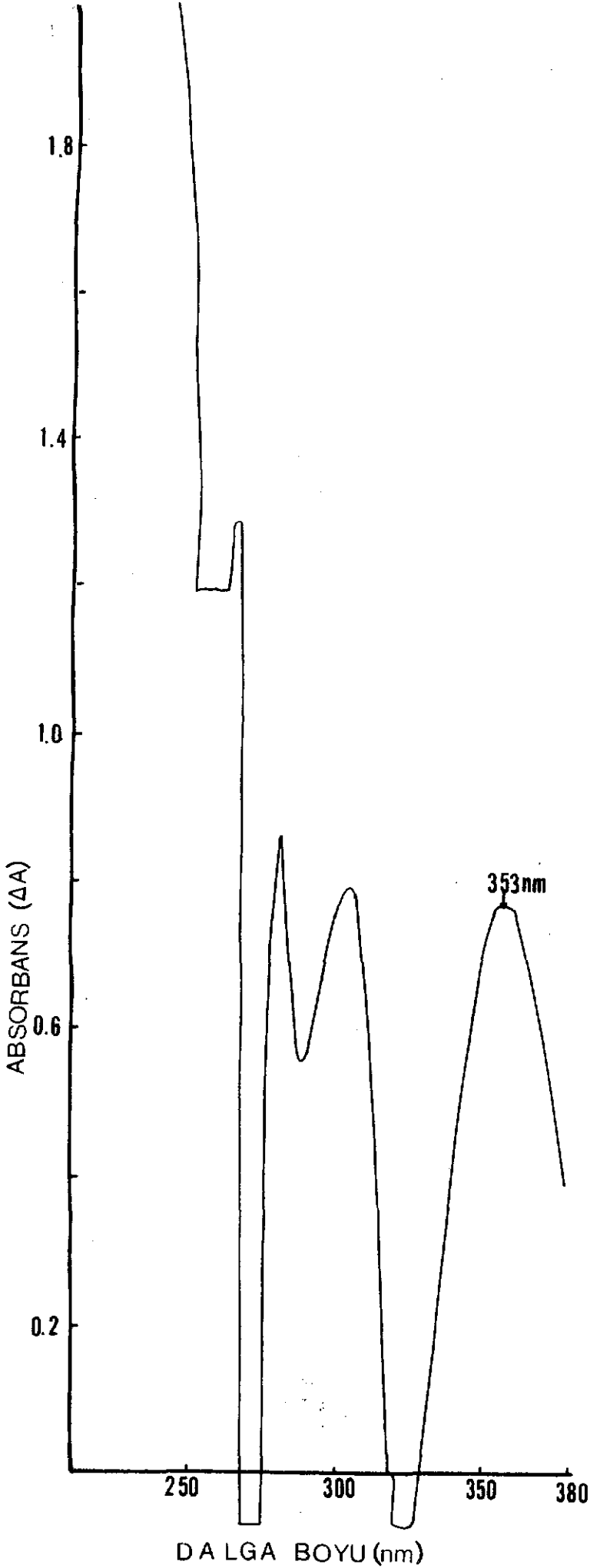


Şekil 8. Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları.

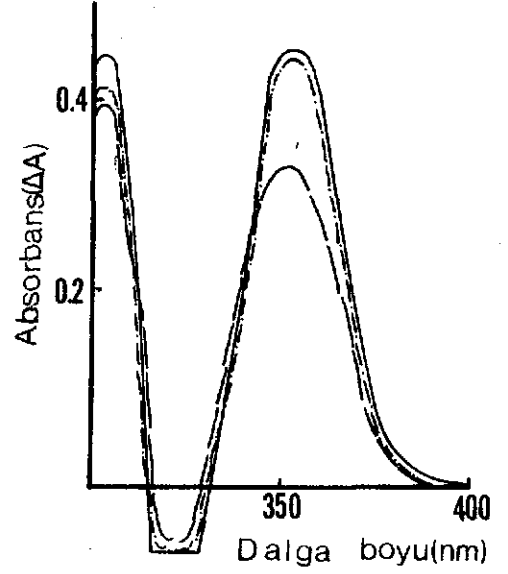
— % 5 Peroksi HAC çözeltisi

-----Referans standart çözeltisi.

-.-.-Çalışma standart çözeltisi.



Şekil 9. Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin ΔA spektrumu.



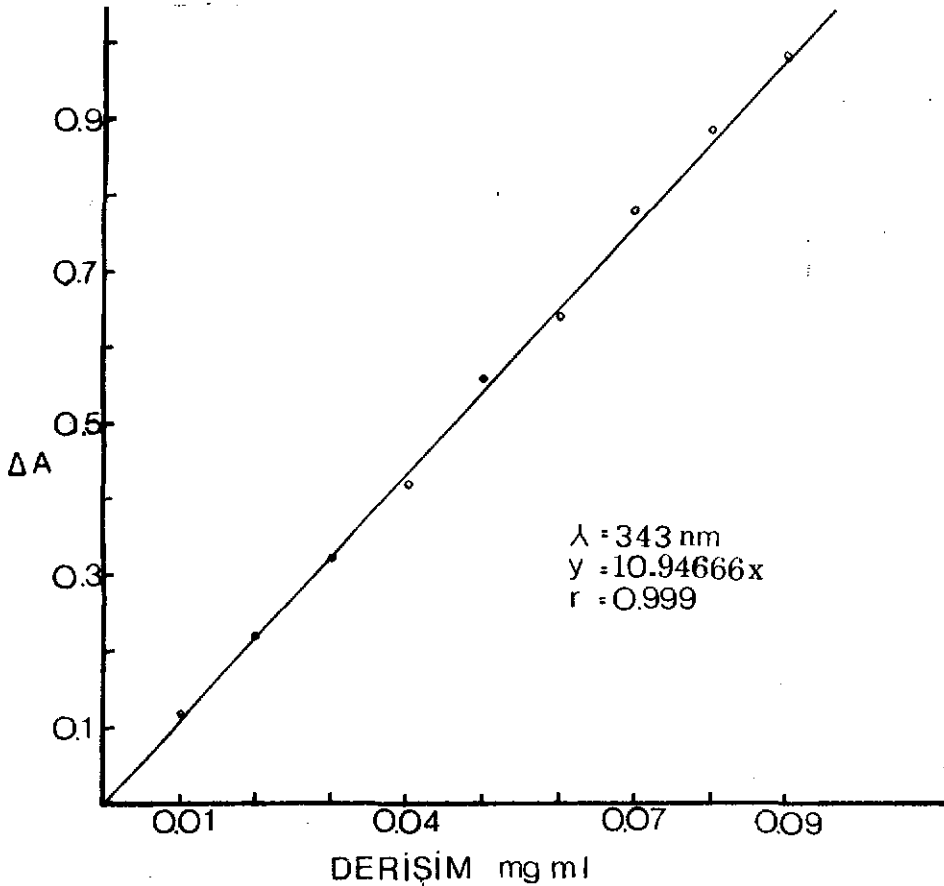
Şekil 10. Tiyoridazin hidroklorür standart çözeltilerinin ΔA spektrumunda beş saat sonunda gözlenen absorbans düşmesi.
-----Işıktan korunan,
- - -Işıktan korunmayan çözeltiler.

Tiyoridazin Hidroklörür Derişimi mg/ml	ΔA Ortalama \pm S.H.
0,01	0,118 \pm 0,000
0,02	0,223 \pm 0,002
0,03	0,334 \pm 0,005
0,04	0,456 \pm 0,002
0,05	0,564 \pm 0,005
0,06	0,664 \pm 0,008
0,07	0,780 \pm 0,007
0,08	0,896 \pm 0,005
0,09	0,980 \pm 0,004

Tablo 6. Standart eğri çizimi için tiyoridazin hidroklörürün çeşitli derişimlerine karşı okunan absorbens farkları.

\pm S.H. = Standart hata

ΔA değerleri en az dört ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 11. Tiyoridazin hidroklörür standart eğrisi

IV.2.3. Müstahzarlar :

Tiyoridazin hidroklorür içeren müstahzarlarla yapılan analizlerin sonuçları Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9 ve Tablo 10 da verilmiştir.

TYR I		30 µg/ml, damla.						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirile Miktarın % si
Seri Numara Sayısı	Tiyoridazin mg/ml										
	1	2	3	4	5	6					
1	30,52	30,63	30,69	30,75	30,79	30,66	30,67	0,04	0,31	102,23	
2	29,58	29,48	29,98	29,91	29,79	29,54	29,71	0,08	0,70	99,04	
3	30,20	30,31	30,49	30,58	30,31	30,41	30,38	0,06	0,45	101,27	
4	30,51	30,88	30,71	30,70	30,75	30,59	30,69	0,05	0,42	102,30	
5	30,66	30,76	30,83	30,60	30,68	30,81	30,72	0,04	0,30	102,41	
6	30,29	30,73	30,25	30,60	30,26	30,62	30,46	0,09	0,70	101,53	

Tablo 7. TYR I Analiz Bulguları

TYR II		10 mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirile Miktarın % si
Seri Numara Sayısı	Tiyoridazin Hidroklorür mg/Draje										
	1	2	3	4	5	6					
1	10,05	9,97	9,67	9,90	9,91	10,05	9,93	0,06	1,42	99,30	
2	9,69	9,64	9,67	9,80	9,83	9,73	9,73	0,03	0,77	97,30	
3	9,51	9,59	9,50	9,56	9,73	9,76	9,61	0,04	1,14	96,10	
4	9,82	9,97	9,86	10,09	9,70	9,69	9,86	0,06	1,57	98,60	
5	10,33	9,92	10,40	10,08	10,13	10,10	10,16	0,07	1,73	101,60	
6	10,15	9,97	9,96	10,02	10,04	9,78	9,99	0,05	1,22	99,90	
6 BP Yöntem	9,93	9,85	9,92	10,04	10,15	9,90	9,96	0,04	1,10	99,65	

Tablo 8. Analiz Bulguları

TYR III 25 mg/Draje										
Seri Numara Sayısı	Tiyoridazin Hidroklorür mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirilen Miktarın % si
	1	2	3	4	5	6				
1	23,94	24,40	24,46	24,44	23,94	24,02	24,20	0,10	1,07	96,30
2	24,43	24,20	24,53	24,30	24,11	23,92	24,25	0,09	0,90	97,00
3	24,25	24,17	24,57	24,16	24,57	24,21	24,32	0,08	0,80	97,28
4	22,47	22,37	22,59	22,52	22,38	22,46	22,47	0,03	0,37	89,88
5	24,47	24,23	24,31	24,59	24,38	24,52	24,42	0,06	0,55	97,68
6	24,75	24,42	24,54	24,80	24,77	24,63	24,65	0,06	0,61	98,6

Tablo 9. TYR III Analiz Bulguları

TYR IV 100 mg/Draje										
Seri Numara Sayısı	Tiyoridazin Hidroklorür mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirilen Miktarın % si
	1	2	3	4	5	6				
1	107,89	108,09	107,36	107,68	108,22	108,07	107,89	0,13	0,30	107,89
2	103,71	103,91	103,62	104,06	104,24	104,08	103,94	0,10	0,23	103,94
3	105,42	105,81	105,32	105,16	105,86	105,03	105,43	0,14	0,32	105,43
4	102,09	102,41	102,66	101,43	102,13	101,87	102,13	0,12	0,29	102,18
5	106,07	106,42	105,88	105,94	105,69	106,02	106,00	0,10	0,23	106,00
6	104,36	104,67	104,94	104,59	104,99	104,42	104,75	0,09	0,21	104,75

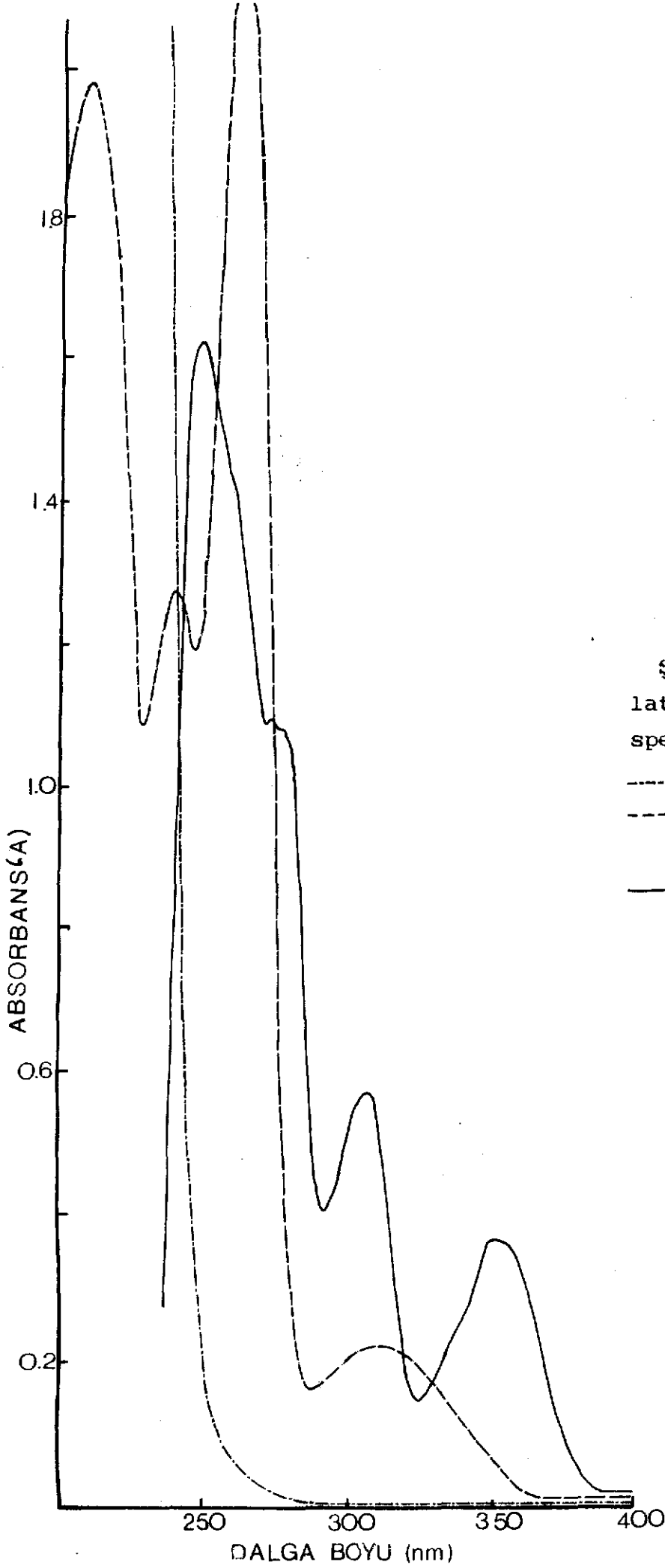
Tablo 10. TYR IV Analiz Bulguları

IV.3. Mezoridazin Besilat :

IV.3.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi :

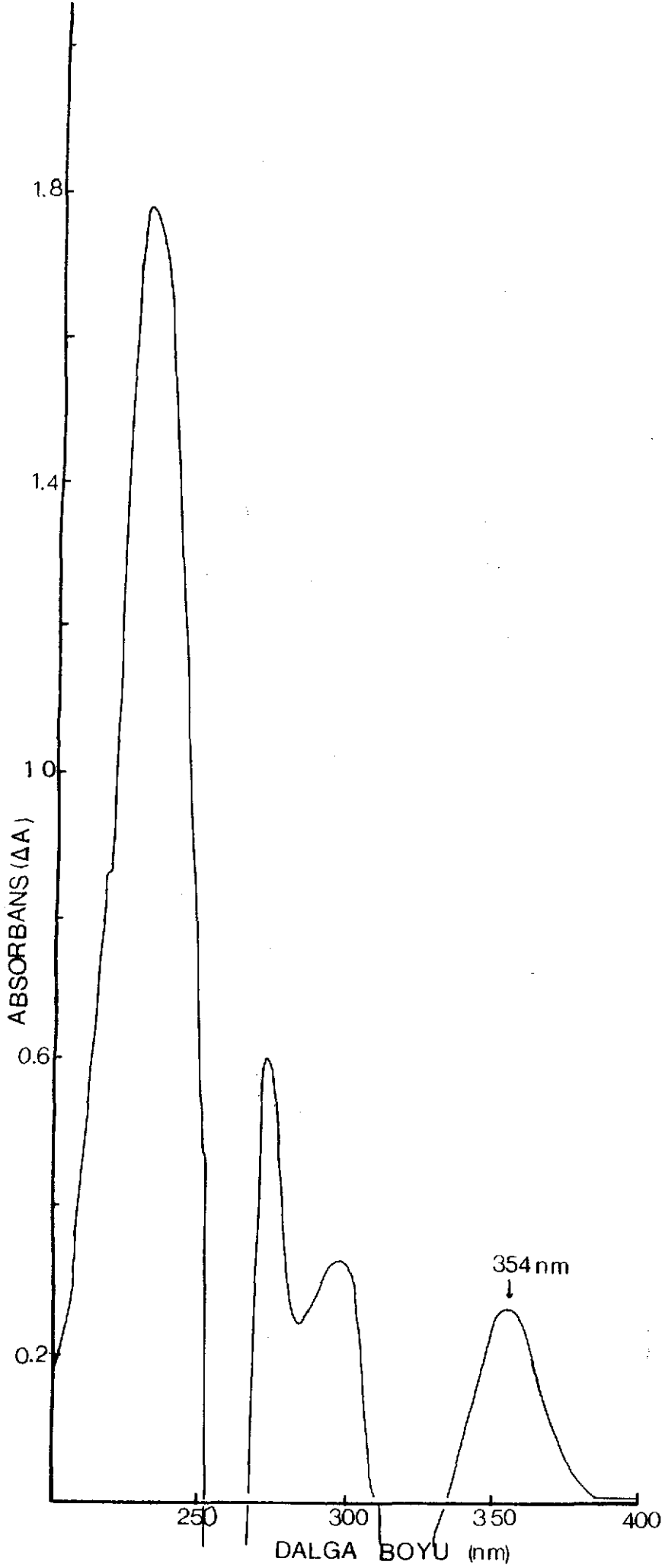
Mezoridazin besilat standart çözeltilerinin spektrumları Şek.12, Şek.13 de verilmiştir. Spektrumlarda, referans standart çözeltisi için 312,263,240 ve 208 nm lerde, çalışma standart çözeltisi için 350,305,248 nm lerde maksimum absorpsiyon pikleri görülmektedir. 275 nm de omuz şeklinde gözlenen bir absorpsiyon bandı vardır. ΔA spektrumunda negatif absorpsiyon gözlenen bölgeler, 330-315 ve 273-255 nm ler arasında bulunmaktadır. ΔA spektrumunda maksimum absorpsiyon veren dalga boyları 354,305,280,230 dur. Bunlar arasında spektrofotometrik ölçümler için en uygun olanı 354 nm de gözlenen maksimum absorpsiyon pikidir.

Işıktan korunan mezoridazin besilat standart ölçülerinin, ΔA değeri, hazırlanmalarından 10 dk. sonra en yüksek değerine ulaştı. Bu değer azalması, ilk kez 5 saat sonra gözlemlendi. Işığa maruz kalan çalışma standart çözeltisinin absorpsiyon farkının, 15 dk. sonra en yüksek değerine ulaştığı, ancak 3 saat sonra belirgin şekilde azaldığı saptandı. Işıktan korunan ve korunmayan çözeltilerin hazırlanmalarından 5 saat sonra alınan ΔA spektrumları Şek.14 de verilmiştir. Güneş ışığı etkisi altında bir gün boyunca bekletilmiş çalışma standart çözeltisinin ΔA spektrumunda ortaya çıkan değişiklikler Şek. 15 de görülmektedir. Aynı çözeltinin peroksi HAC ye karşı çizilen spektrumu ise Şek. 16 da'dır. Bir gün boyunca az ışık alan bir yerde bekletilen alüminyum varak ile kaplanmış çalışma standart çözeltisinin peroksi HAC ye karşı alınan spektrumunda (Şek.16) 275nm de evvelce omuz olarak gözlenen absorpsiyon bandının pik haline geçtiği anlaşılmaktadır.

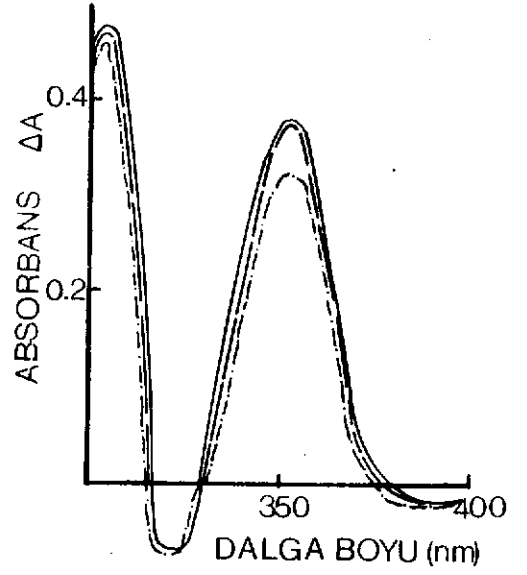
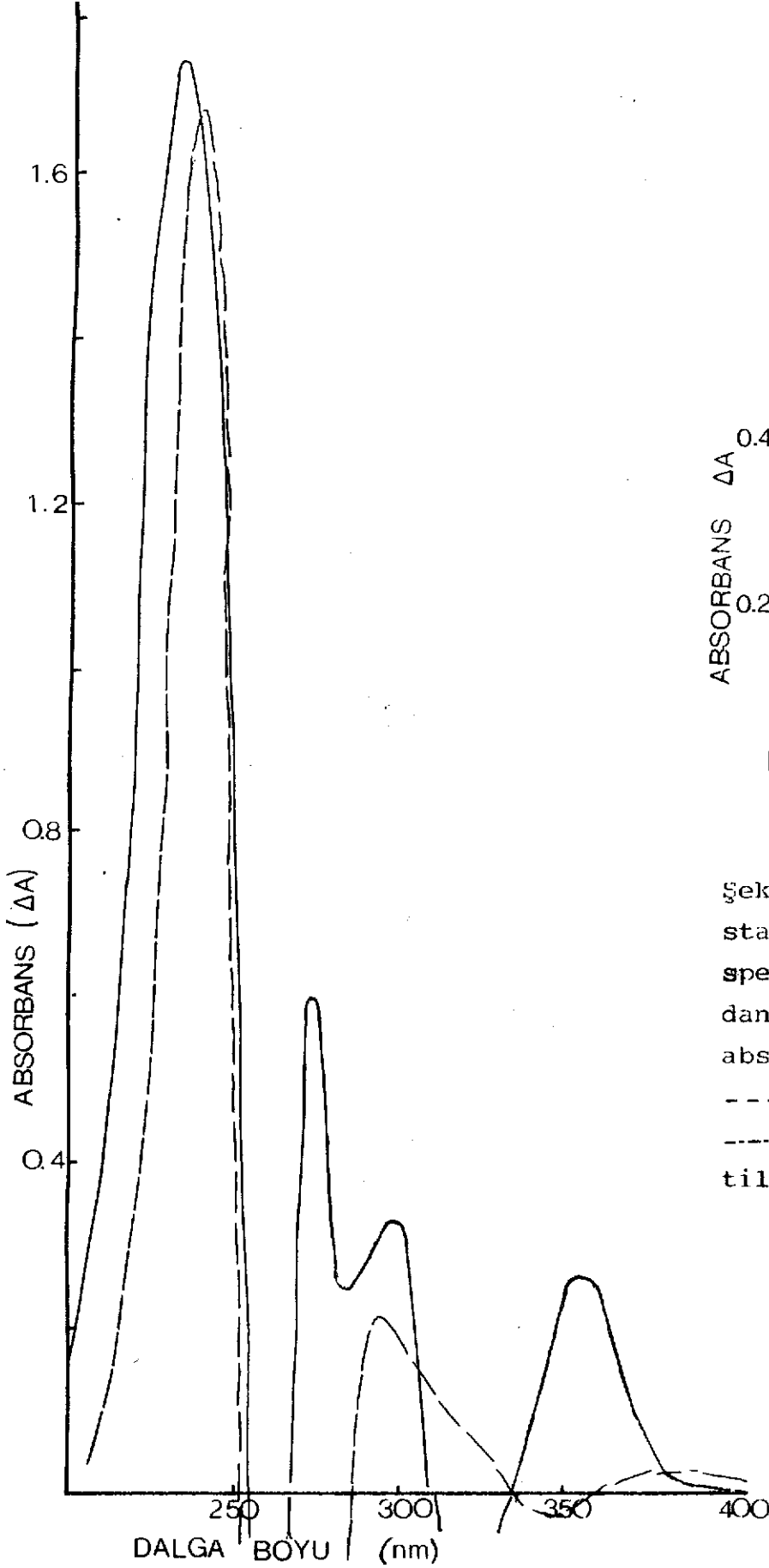


Şekil 17. Mezoridazin besilat standart çözeltilerinin spektrumları.

- %5 Peroksi HAc çözeltisi
- - - Referans standart çözeltisi
- Çalışma standart çözeltisi



Şekil 13. Mezoridazin besilat standart çözeltilerinin ΔA spektrumu

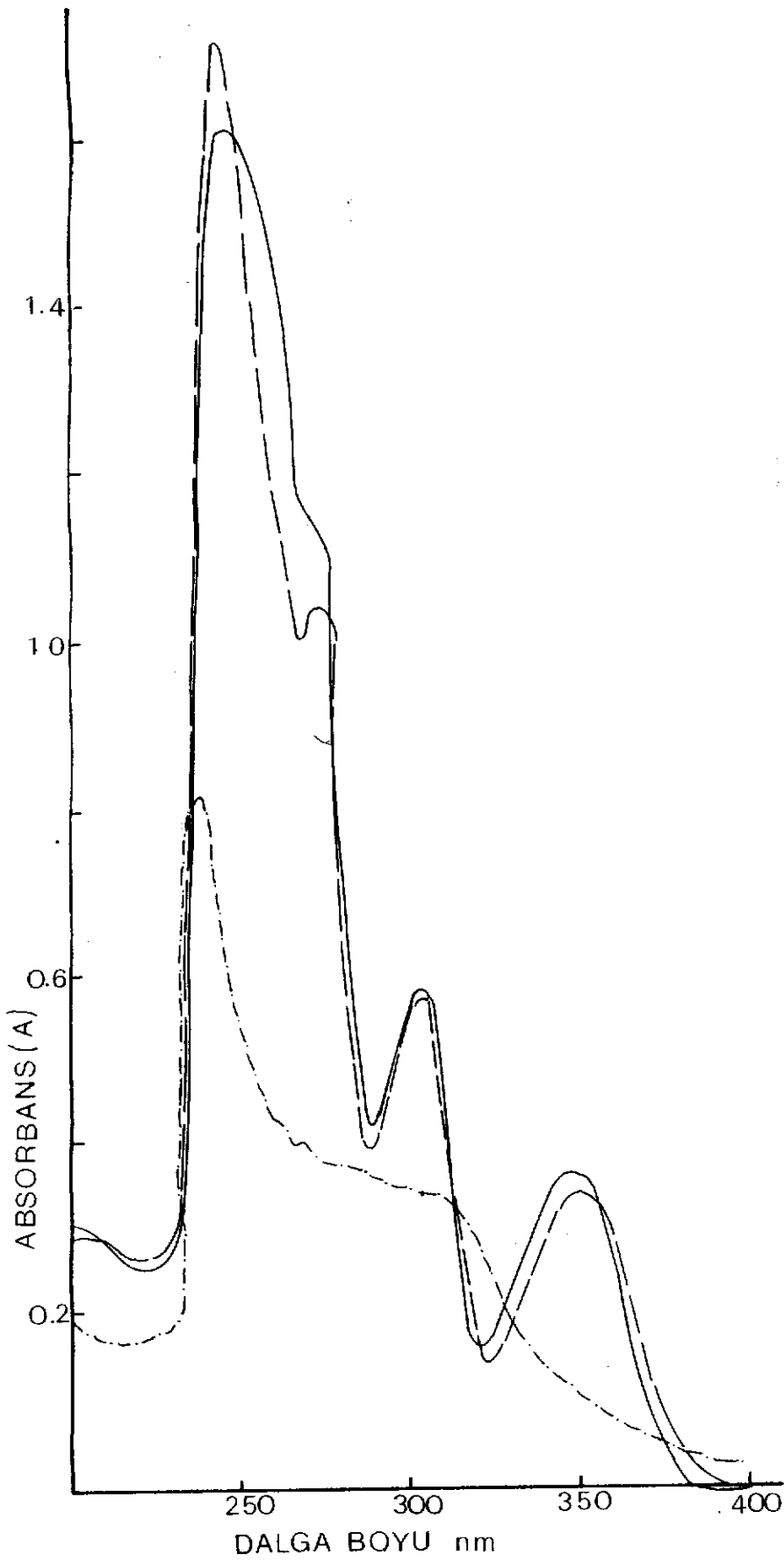


Şekil 14. Mezoridazin besilat standart çözeltilerinin ΔA spektrumunda, hazırlanmalarından beş saat sonra gözlenen absorbans düşmesi.
--- Işıktan korunan,
---- ışıktan korunmayan çözeltiler.

Şekil 13. Işık etkisiyle mezoridazin besilat ΔA spektrumunun değişmesi.

— Yeni hazırlanmış ve ışıktan korunan çalışma standartı çözeltisi

--- Güneş ışığı etkisi altında bir gün beklemiş çalışma standartı çözeltisi.



Şe kil 16 . %5 Peroksi HAC'ye karşı mezoridazin bisülat çalışma standart çözeltilerinin spektrumları.

— Yeni hazırlanmış çözelti.

--- Az ışık alan bir odada bir gün bekletilmiş çözelti.

-.-.- Aynı süre güneş ışığı etkisi altında bekletilmiş çözelti.

IV.3.2. Standart Eğri :

Mezoridazin besilat maddesini çeşitli derişimlerde içeren standart çözeltilerin 354 nm deki absorbands farkı değerleri ve bunlara ilişkin standart hatalar Tablo 11 de sunulmuştur. Bu değerlere göre çizilen standart eğri ise şek. 17 de verilmiştir.

IV.3.3. Müstahzarlar :

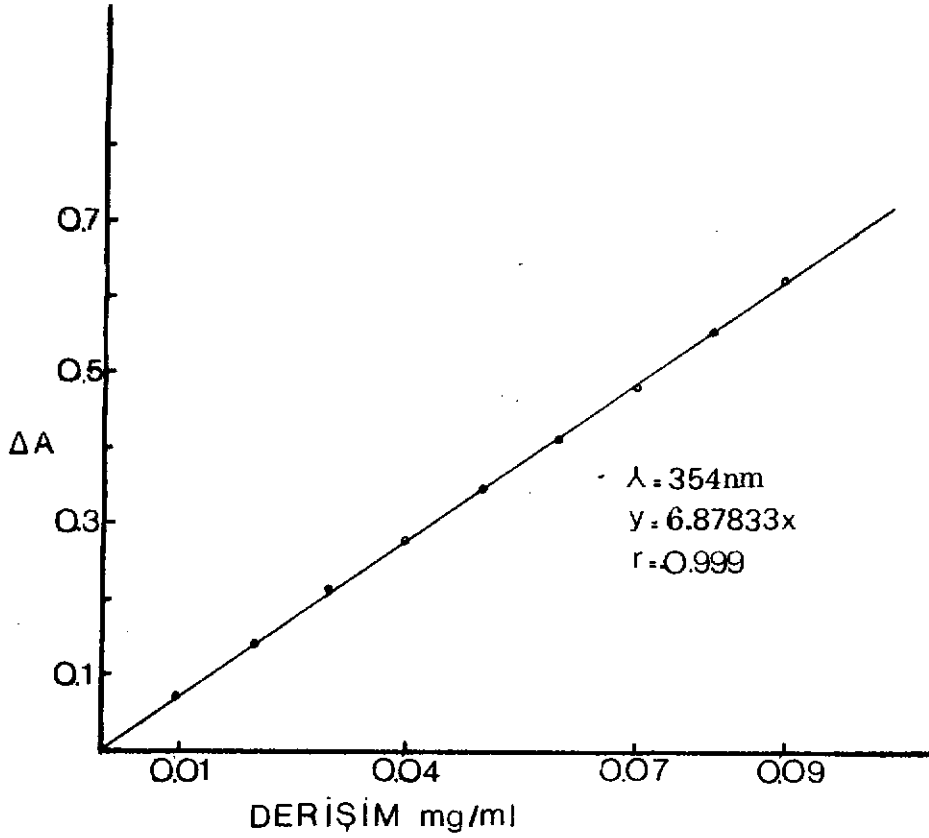
Mezoridazin besilat içeren müstahzarlarla yapılan analizlerin sonuçları mezoridazin üzerinden hesaplanarak Tablo 12 de sunulmuştur.

Mezoridazin Derişimi mg/ml	ΔA Ortalama \pm S H
0,01	0,072 \pm 0,001
0,02	0,142 \pm 0,002
0,03	0,212 \pm 0,003
0,04	0,278 \pm 0,001
0,05	0,349 \pm 0,003
0,06	0,414 \pm 0,002
0,07	0,482 \pm 0,001
0,08	0,555 \pm 0,003
0,09	0,625 \pm 0,002

Tablo 11. Standart eğri çizimi için mezoridazin besilatın çeşitli derişimlerine karşı okunan absorbands farkları.

\pm S.H. = Standart hata

ΔA değerleri en az dört ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 17. Mezoridazin besilat standart eğrisi.

MZR		5 mg/Draje					Ortalama	Standart Hata \pm	% Standart Sapma	Bildirilen Mik. % si
Seri No Sayısı	Mezoridazin mg/Draje									
	1	2	3	4	5	6				
1	5,34	5,31	5,32	5,30	5,33	5,26	5,31	0,01	0,53	106,2
2	4,64	4,66	4,68	4,56	5,53	4,62	4,62	0,02	1,27	92,4
3	5,19	5,21	5,16	5,23	5,18	5,17	5,19	0,01	0,50	103,80
4	5,35	5,34	5,39	5,33	5,40	5,32	5,35	0,01	0,61	107,10
5	5,13	5,12	5,09	5,15	5,14	5,09	5,12	0,01	0,49	102,4
6	4,75	4,71	4,69	4,76	4,75	4,72	4,73	0,01	0,58	94,6

Tablo 12. MZR Analiz Bulguları

IV.4. Trifluoperazin Hidroklorür :

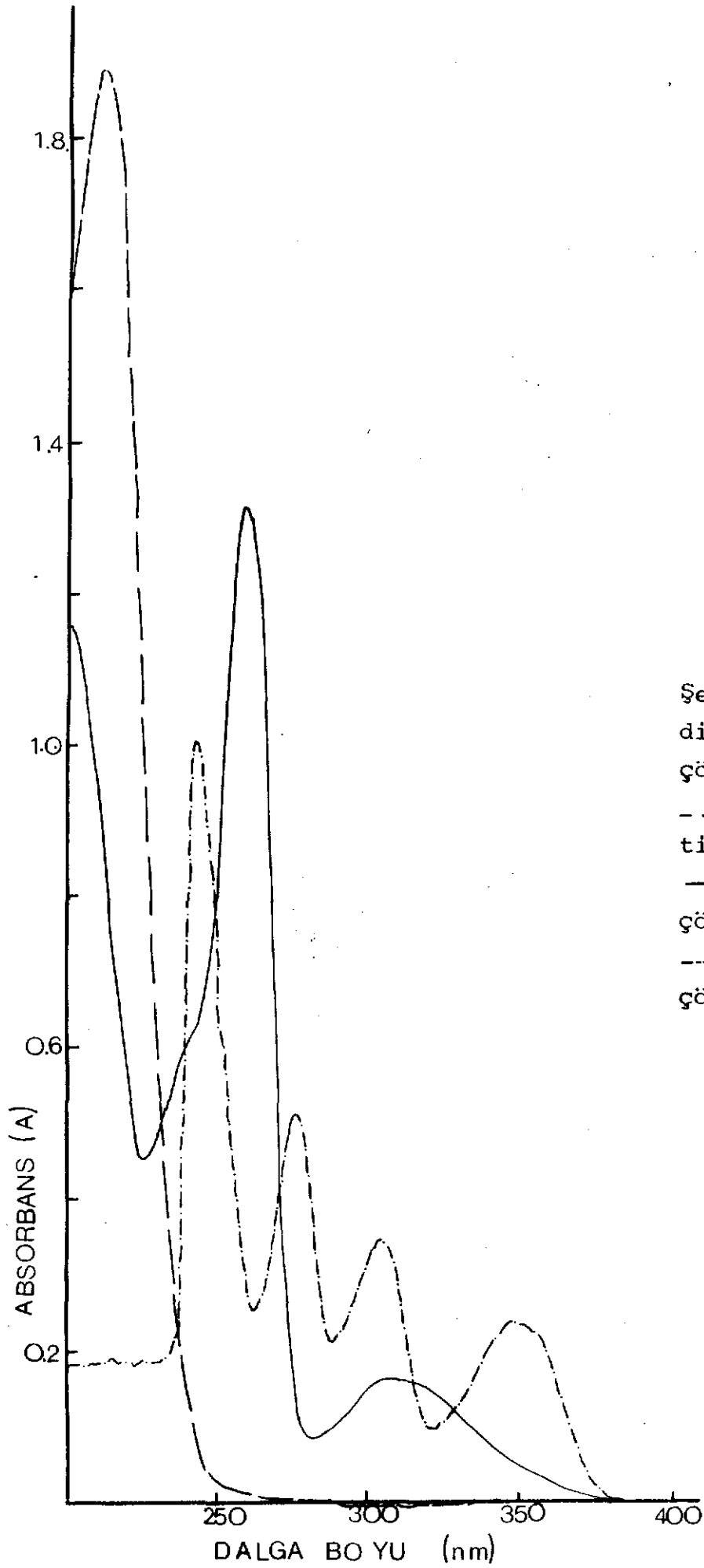
IV.4.1. Dalga Boyu ve Zaman Aralığı Seçimi :

Trifluoperazin dihidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları Şek.18, Şek.19 da verilmiştir. Spektrumlardan görüleceği gibi referans standart çözeltilerinin maksimum absorbanans gösterdiği dalga boyları 308 ve 258 nm dir. Çalışma standart çözeltilerinin maksimum absorbanansları ise 350,304,276 ve 243 nm lerde yer almaktadır. ΔA spektrumunda ise 353,303,276,230 nm lerde maksimum absorpsiyon pikleri bulunmaktadır. Negatif absorpsiyon gözlenen bölgeler 327-314 ve 250-270 nm ler arasındadır. Yükseltgen maddenin (peroksi HAC) absorpsiyonunun olmadığı ve referans standartın absorbanansının düşük olduğu bölgede bulunan, 353 nm deki pik ölçümlerde kullanılmak üzere seçildi.

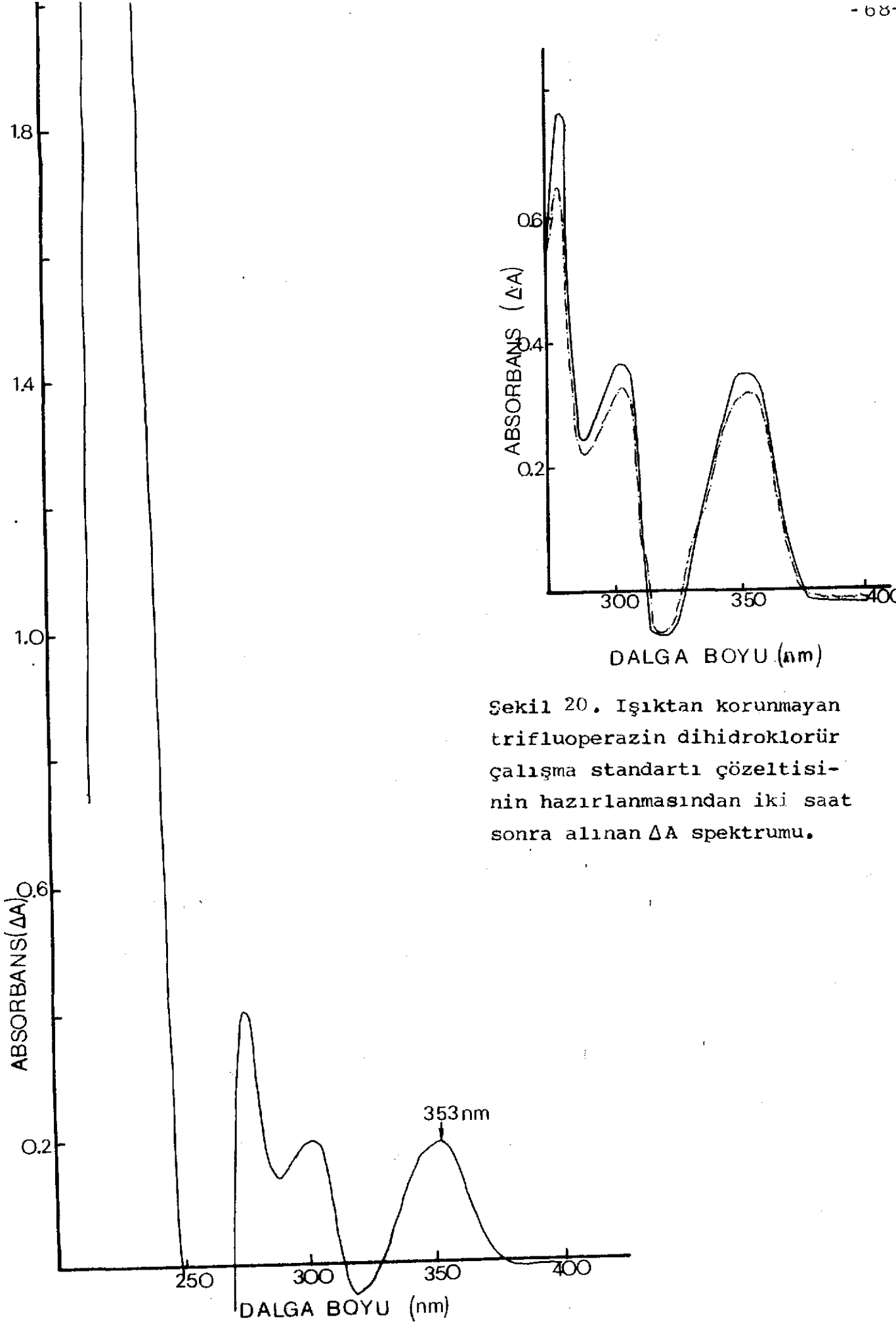
Işıktan korunan trifluoperazin dihidroklorür standart çözeltilerinin hazırlanmalarından 10 dk. sonra gösterdikleri ΔA değerinin, 3 saat sonunda azalmaya başladığı saptandı. Alüminyum varak ile kaplı olmayan çalışma standart çözeltilerinin ΔA değeri hazırlanmasından 15 dk. sonra en yüksek değerine ulaştığı ve ancak 1 saat süreyle bu değerinde kalabildiği gözlemlendi. Bu çözeltilerin hazırlanmasından 2 saat sonra alınan ΔA spektrumunda absorbanstaki azalmanın miktarı Şek. 20de görülmektedir.

IV.4.2. Standart Eğri :

Trifluoperazin dihidroklorür standart çözeltilerinin derişime karşı, 353 nm deki ΔA değerleri ve bunlara ilişkin standart hatalar Tablo 13 de sunulmuştur. Bu değerlere göre çizilen standart eğri ise Şek.21 de verilmiştir.



Şekil 18 . Trifluoperazin dihidroklorür standart çözeltilerinin spektrumları
 ---%5 Peroksi HAC çözeltisi.
 — Referans standart çözeltisi.
 - - - - Çalışma standartı çözeltisi.



Şekil 19. Trifluoperazin dihidroklorür standart çözeltilerinin ΔA spektrumu.

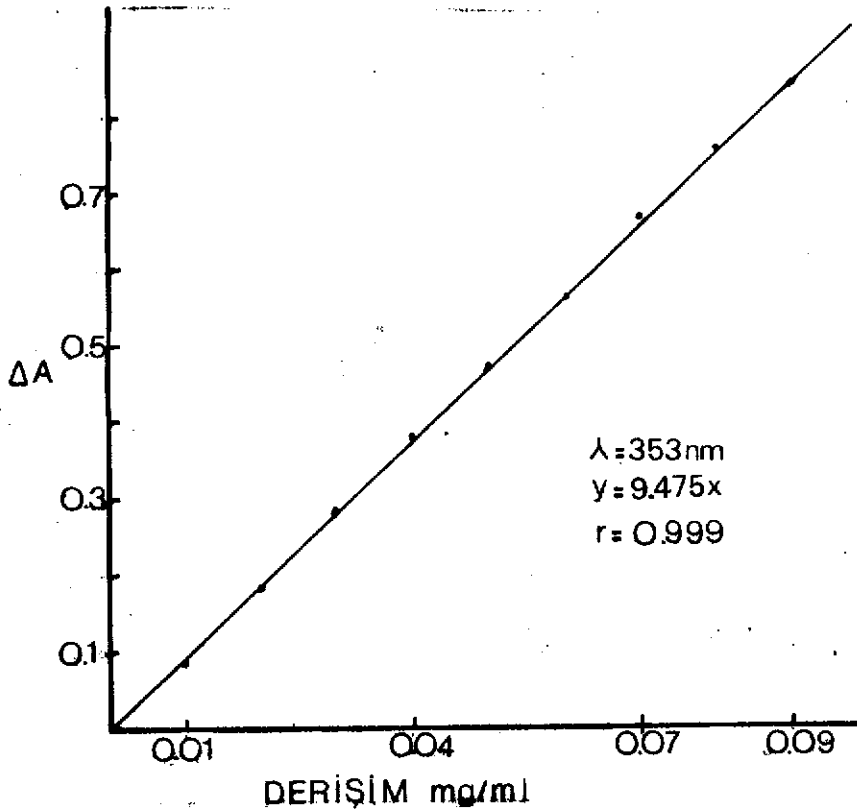
Şekil 20. Işıktan korunmayan trifluoperazin dihidroklorür çalışma standartı çözeltisinin hazırlanmasından iki saat sonra alınan ΔA spektrumu.

Trifluoperazin Dihidroklorür Derişimi mg/ml	Ortalama ΔA \pm S.H.
0,01	0,094 \pm 0,001
0,02	0,187 \pm 0,002
0,03	0,288 \pm 0,001
0,04	0,381 \pm 0,003
0,05	0,475 \pm 0,001
0,06	0,565 \pm 0,005
0,07	0,671 \pm 0,003
0,08	0,760 \pm 0,002
0,09	0,848 \pm 0,003

Tablo I3. Standart eğri çizimi için trifluoperazin dihidroklorürün çeşitli derişimlerine karşı okunan absorbanans farkları.

\pm S.H. = Standart hata.

ΔA değerleri en az altı ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 21 . Trifluoperazin dihidroklorür standart eğrisi.

IV.4.3. Müstahzarlar :

Trifluoperazin dihidroklorür içeren müstahzarlarla yapılan analiz sonuçları trifluoperazin üzerinden hesaplanarak Tablo 14, Tablo 15 ve Tablo 16 da sunulmuştur.

TFP I 1 mg/Draje										
Seri Numara Sayısı	Trifluoperazin 1 mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \pm	% Standart Sapma %	Bildirilen mik. % si
	1	2	3	4	5	6				
1	1,37	1,96	1,86	1,85	1,89	1,87	1,90	0,02	2,73	190.00
2	1,88	2,01	2,00	1,97	1,99	1,88	1,95	0,02	3,05	195.00
3	1,73	1,77	1,77	1,73	1,80	1,76	1,76	0,01	1,52	176.00
4	1,08	1,07	1,06	1,10	1,12	1,07	1,08	0,01	2,08	108.00
5	1,10	1,11	1,06	1,07	1,06	1,08	1,08	0,01	1,34	108.00
6	1,00	1,05	1,06	1,07	1,05	1,03	1,05	0,01	1,40	105.00

Tablo 14. TFP I Analiz Bulguları

TFP II		2 mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \pm	Standart Sapma %	Bildiri- len mik. % si
Seri Numara Sayısı	Trifluoperazin mg/Draje										
	1	2	3	4	5	6					
1	3,22	3,19	3,26	3,19	3,20	3,18	3,21	0,01	0,91	160,33	
2	3,54	3,52	3,51	3,56	3,51	3,53	3,53	0,01	0,55	176,42	
3	2,12	2,10	2,09	2,06	2,15	2,08	2,10	0,01	1,50	105,00	
4	2,16	2,11	2,08	2,09	2,09	2,08	2,10	0,03	3,2	105,00	
5	2,04	2,06	1,98	1,99	2,03	2,02	2,02	0,01	1,50	101,00	
6	1,97	1,99	2,04	2,06	1,98	2,06	2,02	0,02	2,04	101,00	

Tablo 15. TFP II. Analiz Bulguları

TFP III		5 mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \pm	Standart Sapma %	Bildiri- len mik. % si
Seri Numara Sayısı	Trifluoperazin 5 mg/ml										
	1	2	3	4	5	6					
1	4,84	4,78	4,76	4,80	4,76	4,75	4,78	0,01	0,70	95,63	
2	4,89	4,87	4,95	4,87	4,86	4,85	4,88	0,01	0,74	97,63	
3	4,93	4,99	5,03	5,02	5,05	4,98	5,00	0,02	0,86	100,00	
4	4,73	4,82	4,81	4,77	4,77	4,80	4,78	0,01	0,70	95,66	
5	4,88	4,86	4,83	4,84	4,88	4,92	4,87	0,01	0,67	97,37	
6	5,02	5,03	5,01	4,97	4,96	5,05	5,01	0,01	0,70	100,20	

Tablo 16. TFP II Analiz Bulguları

IV.5. Flufenazin :

IV.5.1. Dalga Boyu Seçimi :

Flufenazin dihidroklorür ve flufenazin dekanat standart çözeltilerinin spektrumlarının farklı olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle Şek.21, Şek.22 de verilen spektrumlar her iki madde içinde geçerlidir. Spektrumlardan görüleceği gibi, maksimum absorpsiyon gözlenen dalga boyları, referans standart çözeltisi için 307 ve 275 nm, çalışma standartı çözeltisi için 346,300,272,238 nm, ΔA spektrumu için 352,300,275 nm dir. ΔA spektrumunda absorpsiyonun negatif olduğu bölgeler 325-313 nm, 268-250 nm arasında yer almaktadır. ΔA spektrumunda 352 nm de bulunan absorpsiyon pikinin ölçümler için uygun olacağı kanısına varılarak, absorpsiyon ölçümleri için 352 nm de yapıldı.

IV.5.2. Zaman Aralığı Seçimi :

IV.5.2.1. Flufenazin Dihidroklorür :

Işıktan korunan flufenazin dihidroklorür standart çözeltilerinin, 352 nm de okunan absorpsiyon farkı, hazırlanmalarından 10 dk. sonra en yüksek değerine eriştiği ve 5,5 saat sonra bu değer azalmaya başladığı gözlemlendi. Işıktan korunmayan çalışma standart çözeltisinin, absorpsiyon farkı ise hazırlanmasından 15 dk. sonra ulaştığı en yüksek değerde ancak 1 saat kaldığı, bundan sonra hızla azaldığı anlaşıldı. Şek.24 de verilen spektrumlarda flufenazin dihidroklorür standart çözeltilerinin hazırlanmalarından 5,5 saat sonra ΔA değerlerindeki düşmenin miktarı görülmektedir.

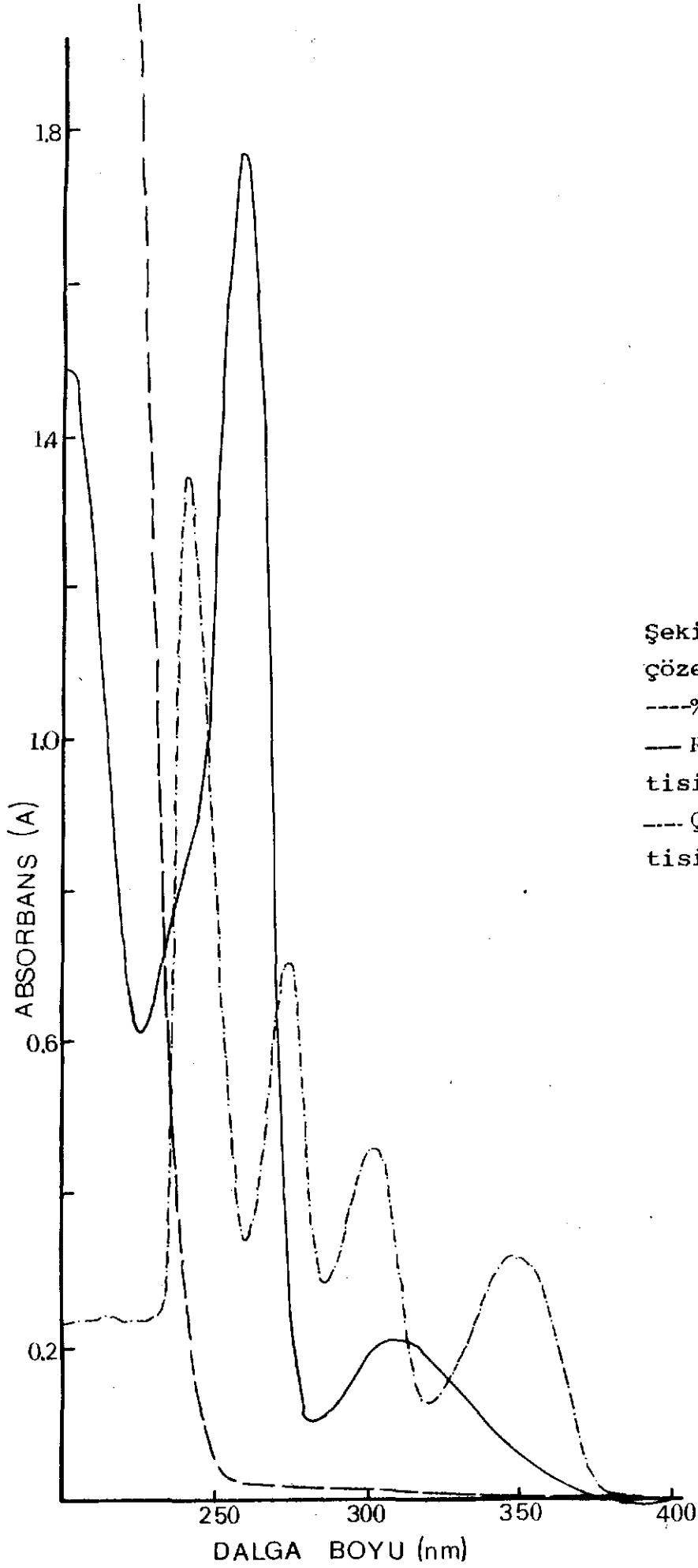
IV.5.2.2. Flufenazin Dekanoat :

Flufenazin dekanooat standart çözeltilerinin absorbands farkının dakikalarla ifade edilebilecek kadar kısa sürede değıştiği saptanmıştır. Işıktan korunan flufenazin dekanooat standart çözeltilerinin absorbands farkı, çözeltilerin hazırlanmasından 7 dk. sonra ulaştığı değerden, 12. dakikadan itibaren düşmeye başladı. Işıktan korunmayan çalışma standartı çözeltisinin absorbands farkı ise hazırlanmasından 5 dk. sonra eriştiği değerin, ki bu değer ışıktan korunan çözeltilinin maksimum absorbandsından düşüktür, 6. dakikada azalmaya başladığı gözlemlendi. Flufenazin dekanooat standart çözeltilerinin zamana karşı absorbands farkları grafiğe geçirilerek Şek.25 de sunulmuştur.

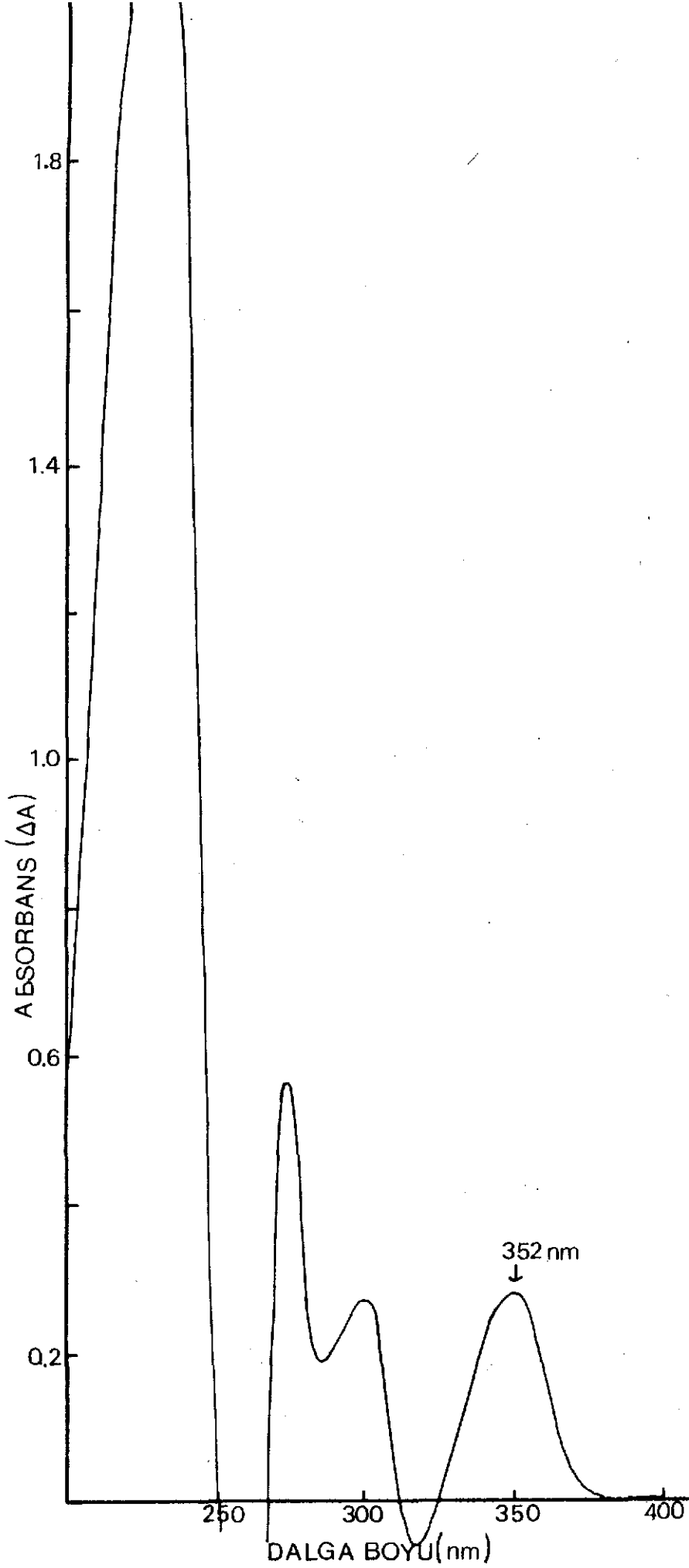
IV.5.3. Standart Eğri :

Flufenazin dihidroklorürü çeşitli derişimlerde içeren standart çözeltilerinin, 352 nm de okunan ΔA değeri ve bunlara ilişkin standart hatalar Tablo 17 de verilmiştir. Bu değerlere göre çizilen standart eğri ise Şek.26. da sunulmuştur.

Flufenazin dekanooat standart çözeltileri, muhtelif derişimlerde hazırlanarak 352 nm de absorbands farkları ölçüldü ve bu değerler flufenazin dihidroklorür ΔA değeri ile karşılaştırıldı. Aynı miktarda flufenazin içeren, flufenazin dihidroklorür ve flufenazin dekanooat çözeltilerinin aynı ΔA değerine sahip oldukları saptandı. Bu nedenle flufenazin dekanooat için ayrıca tablo verilmesine ve eğri çizimine gerek duyulmamıştır.



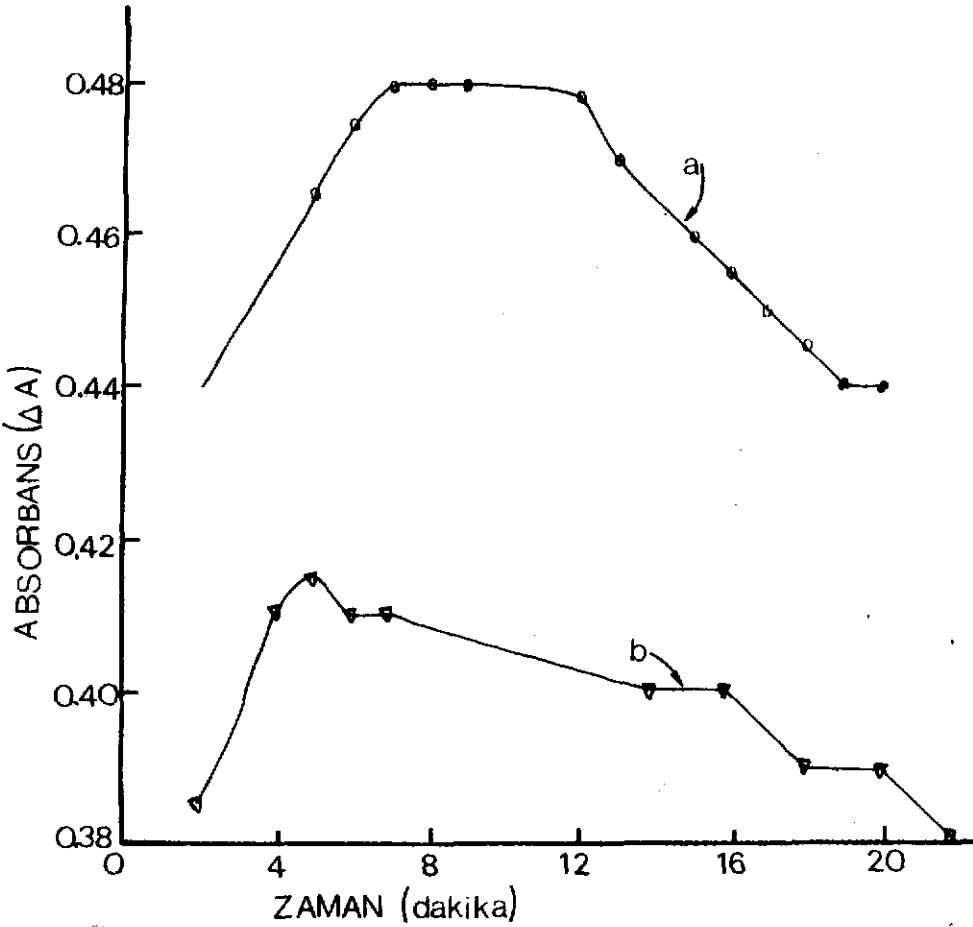
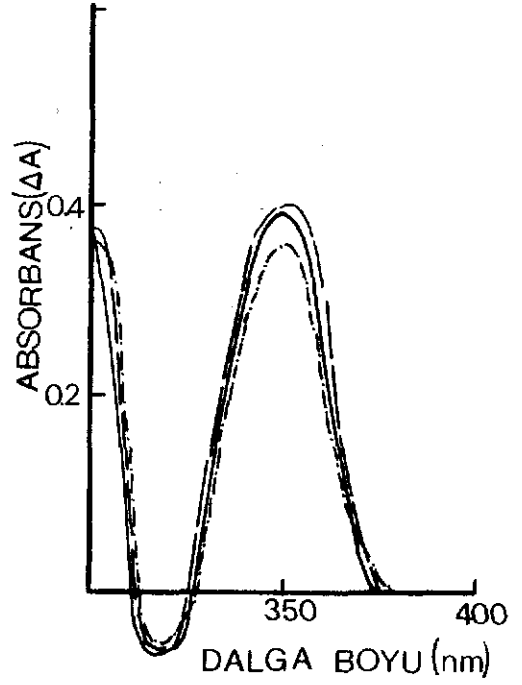
Şekil 22. Flufenazin standart çözeltilerinin spektrumları.
----%5 Peroksi HAC çözeltisi.
— Referans standart çözeltisi.
----Çalışma standartı çözeltisi.



Şekil 29. Flufenazin standart çözeltilerinin ΔAspektrumu.

Şekil 24. Flufenazin dihidroklorür standart çözeltilerinin hazırlanmalarından 5.5 saat sonra alınan spektrumları.

- Yeni hazırlanmış çözelti.
- Işıktan korunan çözelti.
- Işıktan korunmayan çözelti.



Şekil 25. Flufenazin dekanat standart çözeltilerinin 352 nm'de ölçülen absorbanstaki farklarının zamanla değişimi.

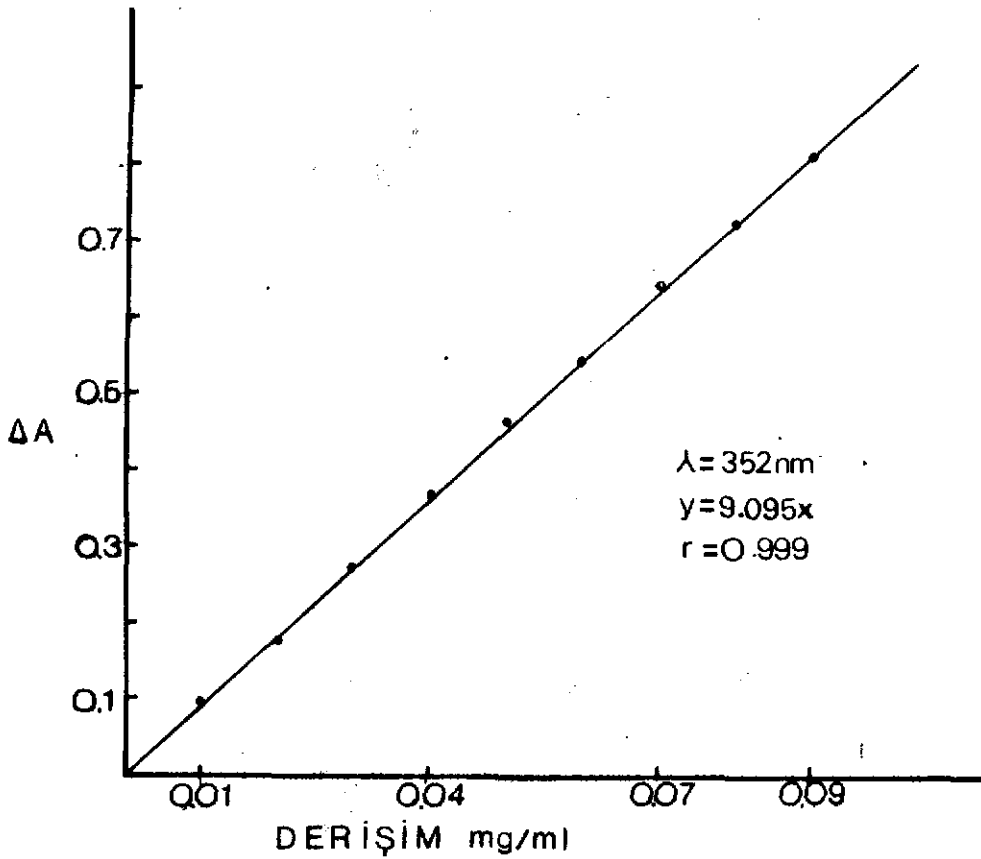
- a) Işıktan korunan çözelti.
- b) Işıktan korunmayan çözelti.

Flufenazin Dihidroklorür Derişimmg/ml	ΔA	
	Ortalama	\pm S H
0,01	0,099	\pm 0,001
0,02	0,176	\pm 0,004
0,03	0,274	\pm 0,003
0,04	0,370	\pm 0,005
0,05	0,465	\pm 0,004
0,06	0,545	\pm 0,002
0,07	0,648	\pm 0,002
0,08	0,728	\pm 0,001
0,09	0,819	\pm 0,004

Tablo 17. Standart eğri çizimi için flufenazin dihidroklorürün çeşitli derişimlere karşı okunan absorbens farkları.

\pm S.H. = Standart hata.

ΔA değerleri en az dört ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 26. Flufenazin dihidroklorür standart eğrisi.

IV.5.4. Müstahzarlar :

IV.5.4.1. Flufenazin Hidroklörür İçeren Müstahzarlar:

FLU I ve FLU II müstahzarları ile yapılan analizlerin sonuçları Tablo 18 ve Tablo 19 da sunulmuştur.

IV.5.4.2. Flufenazin Dekanoat İçeren Müstahzar :

FLU III ile yapılan analizlerin sonuçları Tablo 20 de sunulmuştur.

FLU I 1 mg/Draje										
Seri Numara Sayısı	Flufenazin hidroklörür mg/Draje						Ortalama	Standart Hata \pm	Standart Sapma %	Bildirilen Mik. % si
	1	2	3	4	5	6				
1	1,03	1,04	0,98	1,03	1,05	1,06	1,03	0,01	2,70	103,06
2	1,09	1,10	1,12	1,09	1,07	1,13	1,10	0,01	1,99	110,00
3	0,88	0,94	0,96	0,97	0,91	0,89	0,93	0,01	4,03	92,50
4	0,98	0,96	0,99	1,01	1,01	0,96	0,99	0,01	2,29	98,50
5	1,10	1,07	1,07	1,11	1,09	1,10	1,09	0,01	1,53	109,00
6	0,94	0,97	0,99	0,98	0,98	0,93	0,97	0,01	2,50	96,50

Tablo 18. FLU I Analiz Bulguları

FLU II 0,5 mg/ml, Damla										
Seri Numara Sayısı	Flufenazin Hidroklorür mg/ml						Ortalama	Standart Hata \bar{x}	Standart Sapma %	Bildirilen Mik. % si
	1	2	3	4	5	6				
1	0,496	0,490	0,474	0,485	0,481	0,495	0,487	0,003	1,75	97,40
2	0,546	0,530	0,540	0,543	0,539	0,540	0,540	0,002	0,99	107,93
3	0,528	0,530	0,525	0,528	0,516	0,532	0,526	0,002	1,072	105,30
4	0,505	0,509	0,515	0,517	0,507	0,517	0,513	0,002	1,34	102,53
5	0,492	0,487	0,484	0,483	0,488	0,491	0,487	0,001	0,74	97,50
6	0,511	0,508	0,516	0,514	0,518	0,507	0,512	0,002	0,86	102,47

Tablo 19. FLU II Analiz Bulguları

FLU III 25 mg/ml Ampul		
Seri Numara Sayısı	Flufenazin Dekanoat mg/ml	Bildirilen Miktarın % si
1	24,67	98,68
2	25,08	100,08
3	24,72	98,88
4	24,71	98,84
5	24,67	98,68
6	25,03	100,12

Tablo 20. FLU III Analiz Bulguları

IV.6. Regresyon Katsayısının Önem Kontrolü ve Doğrusallıktan Ayrılışın Önem Kontrolü :

Çalışılan fenotiyazin türevlerinin standart eğrileri için doğrusal regresyon analizleri yapılmış, regresyon (b) ve korelasyon katsayıları hesaplanarak standart eğrilerin verildiği şekillerde belirtilmiştir.(Şek.7,11,16,20,25) Çalışılan beş türev için regresyon katsayısının ve doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolleri yapılarak sonuçlar Tablo 22 de topluca sunulmuştur.

Regresyon katsayısının önem kontrolü için, H_0 olumsuzluk hipotezi, "regresyon katsayısı önemsiz bir değerdir" şeklinde kuruldu. Kurulan bu hipotezi sınamak amacıyla regresyon katsayısının (b) standart hatası (S_b) bulunarak t_H değeri aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$t_H = \frac{b}{S_b}$$

Bundan sonra t tablosuna başvurularak 0.05 yanılma olasılığında $n-2$ (yedi) serbestlik derecesinde t_T değeri 2,36 olarak saptandı (75).

Doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü analizini yapmak için olumsuzluk hipotezi H_0 , "deneysel noktaların doğrusal regresyona uyumu önemsizdir" şeklinde kuruldu. Kurulan bu hipotezi sınamak amacıyla varyans analiz tablosu düzenlendi.(Tablo 21)

Tablo 21 de, y ortalamadan ayrılış YOA, regresyon R, regresyondan ayrılış RA, x ve y nin çarpımlar toplamı XYÇT, ölçüm sayısı n şeklinde kısaltılmış olarak gösterilmiştir. Bu tablodan yararlanarak F_H değeri hesaplanmıştır. F tablosuna başvurularak 0,05 yanılma olasılığında bir ve yedi serbestlik derecelerinde F_H değeri 5,59 olarak saptandı (75).

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi (SD)	Kareler Toplamı (KT)	Kareler Ortalaması (KO)	F
YOA	n-1	YOAKT	-	$\frac{RKO}{RAKO}$
R	1	b x XYQT	RKT / RSD	
RA	n-2	YOAKT-RKT	RAKT / RSD	

Tablo 21. Varyans Analiz Tablosu

Fenotiyazin Türevi	n	r	b	Sb	t _H	t _T	XYQT	RKT = RKO	YOAKT	RAKT x 10 ⁻⁴	RAKO x 10 ⁻⁵	FH	F _T
Klorpromazin Hidroklorür	9	0,999	13,1767	0,1904	69,351	2,36	0,07906	1,041799	1,0432388	14,889	21,27	4794,7249	5,59
Tiyoridazin Hidroklorür	9	0,999	10,94666	0,0996	109,906	2,36	0,06567	0,7188671	0,7192835	4,16456	5,94937	12083,076	5,59
Mezoridazin Besilat	9	0,999	6,87835	0,0264	259,976	2,36	0,04127	0,2838686	0,283896	0,294	0,42	57587,7	5,59
Trifluoperazin Dihidroklorür	9	0,999	19,475	0,0539	175,788	2,36	0,05685	0,5386537	0,538776	1,223	1,74714	30630,547	5,59
Flufenazin	9	0,999	9,095	0,0822	113,349	2,36	0,05457	0,4963341	0,4965845	2,70406	3,86294	12848,082	5,59

Tablo 22. Çalışılan fenotiyazin türevlerinin standart eğrilerinin regresyon katsayılarının ve doğru-sallıktan ayrılışın önem kontrolü analizleri için yapılan hesapların sonuçları.

IV.7 Kromatografi Bulguları :

Üzerinde çalışılan fenotiyazin türevlerinin ve bunların sulfoksitlerinin saptanan Rf değerleri Tablo 23 de topluca sunulmuştur. Flufenazin dekanat ve peroksi HAC lekesi çalıştığımız çözücü sisteminde tatbik noktasında kaldılar.

Analizleri yapılan müstahzarlar içinde yalnız TYR I.2,4 ve TYR I.4 Rf değeri 0,36 olan, UV 254 lambası altında sarı floresan gösteren, ferriklorür-perklorik asit belirtici ile pembe renk alan bir bozunma lekesi verdi.

Türevler	Fenotiyazin Rf	Fenotiyazin Sulfoksit Rf
Klorporamazın Hidroklorür	0,43	0,31
Tiyoridazin Hidroklorür	0,52	0,23
Mezoridazin Besilat	0,38	0,19
Trifluoperazin Dihidroklörür	0,47	0,18
Flufenazin Dihidroklörür	0,61	0,55

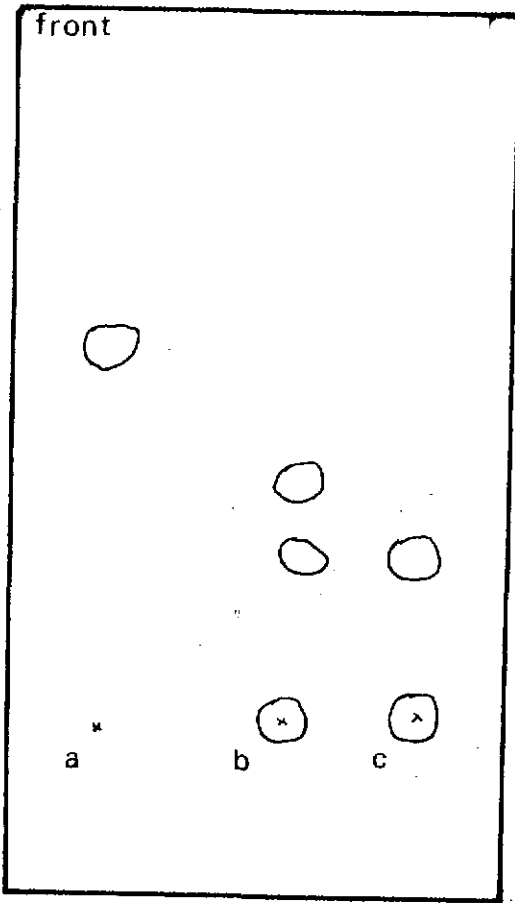
Tablo 23.Rf değerleri

Çözücü sistemi : amonyum asetat - su -metanol (3:20:100)

Adsorban : silyika jel HF254

Sıcaklık : 24° C

Tiyoridazin hidroklorür referans ve numune çözeltilerinin tatbik edildiği kromatogram Şekil 27 de verilmiştir. Bu şekilde numune çözeltilisinde bekleme sonucu oluşan ikinci ürün de görülmektedir.



Çözücü sistemi: amonyum
asetat- su- metanol(3:20:100)
Adsorban: Silikajel HF254
Sıcaklık: 24° C.

Şekil 27. Tiyoridazin hidroklorür:

- a) referans,
- b) beklemiş numune,
- c) yeni hazırlanmış numune çözeltileri.

BÖLÜM V

S O N U Ç V E T A R T I Ş M A

V.1. Yöntemlere İlişkin Tartışma :

V.1.1. Yöntem Seçimi :

Yaptığımız çalışmada nöroleptik fenotiyazin türevlerinin miktarlarını saptamak için kullandığımız yöntemi seçerken, yöntemin fenotiyazin türevleri grubunun bütün üyelerine özgü olması ve gerektiğinde rutin analize uygulanabilmesi öngörülmüştür. Bu nedenle ekonomik, güvenilir ve süratli sonuç veren, aynı zamanda kolay uygulanabilen bir kimyasal yöntem seçmeye özen gösterilmiştir. Bölüm II.de anlatılan yöntemlerden absorbands farkı yöntemi bütün bu nitelikleri içerdiği için seçilmiştir.

Bu yöntem bütün fenotiyazin türevlerine uygulanabilmektedir. Çünkü yükseltgen madde olarak kullandığımız peroksi HAC fenotiyazin halkasındaki kükürt atomu üzerinden tepkimeye girer ve türevlerin sulfoksitlerini verir. Bu nedenle seçtiğimiz yöntemle tüm fenotiyazin türevlerinin analizlerinin yapılabileceği anlaşılmaktadır. Bu yöntemin üstünlükleri kısaca şöyledir :

a) Bütün fenotiyazin türevleri için tek bir yöntemin uygulanması özellikle rutin analizler için büyük yarar sağlayabilir.

b) Yöntemin sonuç vermesi, dozaj şekillerinin pek çoğu için uzun zaman almamaktadır.

c) Yöntemde kullanılan kimyasal maddeler sayı ve miktarca az olduğundan ekonomik bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

d) Yöntemde numune ile birlikte referans çözeltilerinin de çalışılması, analizi yapılan preparatta bozunma ve/veya etken madde eksikliğini hemen ortaya koyabilmektedir.

V.1.2. Seçilen Yöntemin Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması Üzerine Tartışma :

Fenotiyazin türevlerin analizleri için kayıtlı yöntemlerde genellikle iki yol izlenmektedir. Bunlar tek dalga boyunda ve iki dalga boyunda ölçüm alınmasıdır. Her iki yolda da boş çözücüye (köre) karşı absorban okunduğu için, bozunma ürünlerinin yanısıra safsızlıklar, dolgu ve katkı maddeleri yanılığa neden olabilmektedirler (4,6,7). Ayrıca farmakopelere kayıtlı yöntemler incelendiğinde her türev için farklı yöntemlerin, çok sayıda ve çeşitte çözücülerin ve kimyasal maddelerin kullanıldığı görülmektedir.

USP XVIII de önerilen yöntemde en büyük sorun eter ile tüketme basamağında ortaya çıkmaktadır.(Bkz.Kısım 11.4.5.3.) Sulu faza geçen eterin uçurulması sırasında çözeltiler renklenmekte ve UV spektrumları değişmektedir. Azot atmosferinde çalışılması bu durumu önlemeye yetmemiştir. Çünkü eter içinde safsızlık halinde bulunan peroksitin fenotiyazin türevlerini yükseltgeme olasılığı da vardır. Rutin ilaç analizi yapılan bir laboratuvarıda USP XVIII yöntemi ile çalışılırken aksayan yönleri düzeltmek için tüketme işleminde eter yerine heptan kullanılmıştır. Bu değişiklik yöntemin kullanılabilirliğini artırmakla birlikte özgül olmasını sağlamamıştır. Bozunma ürünleri, dolgu ve katkı maddelerinden etkilenmeye devam etmiştir (7).

TF 1974'de yalnız klorpromazin hidroklorür için yöntem önerilmiştir ve bu yöntem BP 1973 de verilene çok benzemektedir. BP 1973 de değişik nöroleptik fenotiyazin türevleri için ayrı ayrı yöntemler bulunmaktadır.Uyguladığımız absorban farkı yöntemiyle elde ettiğimiz sonuçların bu yöntemlerle karşılaştırılması yönüne de gidilmiş ve seçtiğimiz iki müstahzar için BP 1973'ün uyguladığı

yöntemler ele alınarak kontroller yapılmıştır.(Bkz.Tablo 5 ve Tablo 8).

Fenotiyazin türevlerinin palladyum klorür ile kükürt atomu üzerinden etkileşmeleri sonucu verdikleri renkli komplekslerin absorbanlarının ölçümüne dayanan kolorimetrik yöntemi de fenotiyazin halkasına özgüdür (61).(Bkz.Kısım II.4.5.1.) Ayrıca fenotiyazin türevlerinin palladyum klorür ile oluşturdukları komplekslerin çözünürlüklerinin az oluşu ve dayanıksızlıkları nedeniyle yöntem yaygın kullanılış alanı bulamamıştır. Ancak belirtilen deney koşullarında trifluoperazin müstahzarlarına, çok düşük absorban gösterdikleri için, uygulanamamıştır (7).

V.1.3. Absorbans Farkı Yönteminin Uygulanmasına

İlişkin Tartışma :

a) Uyguladığımız yöntemle müstahzarların analizi yapılırken birbirinden çok farklı derişimlerle çalışıldığı görülebilir. Absorbans değeri 0,4343 okunduğu zaman spektrofotometrik ölçümde hatanın en az olduğu bildirilmiştir (76). Ön çalışmalar yapılırken nöroleptik fenotiyazin türevlerini içeren müstahzarların analizinde yapılacak hataların hepsi için ayrı oranda olmasını sağlamak amacıyla bu absorbans değerine verecek derişimlerde çalışılması planlanmıştır. Bu nedenle klorpromazin hidroklorür için % 3 lük, tiyoridazin hidroklorür için % 4 lük referans ve numune çözeltileri hazırlanmıştır.(Bkz. Kısım III.4.2.6.) Mezoridazin besilat, trifluoperazin hidroklorür, flufenazin hidroklorür içeren müstahzarların birim dozlarında etken maddeler çok az miktarlarda (1, 2, 5 mg) buldukları ve aynı

zamanda bu maddelerin absorbanları daha düşük olduğu için 0,4343 civarında absorban verecek derişimlerde referans ve numune çözeltileri ile çalışma olanağı sağlanamamıştır.(Bkz.Kısım III. 4.2.6.) Ancak bu durum, bu türevlerin müstahzarları ile hazırlanan çözeltilerin ΔA değerlerinin hatalı olduğu anlamına gelmemektedir. Çünkü, ΔA değerleri okunduğunda bu çözeltilerin derişimlerinin, çizilen standart Beer eğrilerinin geçerli olduğu sınırlar içinde kaldığı görülmektedir.(Bkz.Şek.17, Şek.20, Şek.26) Ancak bu müstahzarlarla çalışırken diğerlerine uygulanan 0,4343. absorban değerinden ayrılmış olmamız yapılabilecek hata oranlarını etkileyebilir.

b) Fenotiyazin türevlerinin çözeltilerinin, peroksi HAC eklenmesiyle derhal renklendiği ancak, sonra süratle renklerin açıldığı gözlenmiştir. Bu durum, fenotiyazin türevlerinden yarıkinonik serbest radikallere ve bunların üzerinden fenotiyazin sulfoksitlere geçildiğinin göstergesi olabilir. Fenotiyazin sulfoksit türevlerinin ve bozunma ara ürünü olan renkli yarıkinonik serbest radikallerin, metallere indirgendiğinde baştaki fenotiyazin türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (17,50,77). Bu nedenle çalışmamızda kullandığımız cam malzemelerin artık metal iyonlarından arındırılmasının özel bir önemi vardır ve yıkama işlemleri bu özellik gözönüne alınarak özenle yapılmıştır (74).

c) Davidson (5), fenotiyazin türevlerinin saptanması için geliştirdiği absorban farkı yönetiminde absorban ölçümlerinin yapılacağı bir zaman aralığından söz etmemiştir. Oysa ΔA değerleri zamanla düşmektedir.(Bkz.Kısımlar IV.1.1., IV.2.1., IV.3.1., IV.4.1, IV.5.2., ve III.4.2.4.) Bu düşüşe paralel olarak, ince tabaka kromatografisi analizleriyle, numune çözeltisi içinde ikinci bir bozunma ürünü daha oluştuğu gözlenmiştir. Gurka ve diğ. (7) de ΔA değerlerinde azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Bu nedenle zamana

karşı absorbans farkları ölçülerek ve spektrumlar alınarak fenotiyazin türevlerinin ΔA değerlerinin değişmediği zaman aralığını saptamak için ön çalışmalar yapılmıştır. (Bkz.Kısım III.4.2.4.)

d) Farmakope yöntemlerinde, bozunma ürünlerinin oluşmasını önlemek için, fenotiyazin türevi içeren çözeltiler ile ışıktan korunarak çalışılması gerektiği işaret edilmiştir. Davidson (77), müstahzarlardaki fenotiyazin türevlerinin sulfoksitlerinin miktarlarını saptamak için geliştirdiği yöntemde, fenotiyazin sulfoksit türevlerini metaller yardımıyla fenotiyazin türevlerine indirgemektedir. Bu yöntemde çözeltilerin ışıktan korunmasının önemi özellikle belirtilmiştir. Aynı araştırmacı tarafından geliştirilen absorbans farkı yönteminde (5), bu kuralın yer almamasının nedeni fenotiyazin türevlerinin peroksi HAC ile yükseltgenerek bozunma ürünlerini vermeleri olabilir. Ancak çalışmamızda, fenotiyazin türevleri ile peroksi HAC nin tepkimesinin, sulfoksit oluşmasından sonra, ışık etkisi altında hızlanarak devam ettiği izlenimi edinildiği için (Bkz.Kısımlar IV.1.1., IV.2.1., IV.3.1., IV.4.1., IV.5.2.) referans standart, çalışma standartı referans ve numune çözeltilerinin ışıktan korunmasında titiz davranılmıştır. Nitekim ışık etkisiyle, numune çözeltisinde fenotiyazin sulfoksit türevleri oluşmasından sonra devam eden tepkimenin hızının, referans çözeltisinde fenotiyazin türevinden, sulfoksit türevine fotoyükseltgenme tepkimesi hızından daha fazla olduğu, ince tabaka kromatografisi analizleri sırasında gözlenmiştir.

e) Davidson (5), süzme işlemi için dört numaralı cam filtrenin kullanılmasını önermiştir. Yalnız bu filtrelerin kullanılması halinde süzme işlemleri çok uzun zaman almaktadır, bunun sonucunda

da çözeltiler tüm önlemlere rağmen ışık etkisi ile renklenebilmektedirler. Bu nedenle fenotiyazin türevi içeren çözeltiler iki ve üç numaralı cam filtrelerden süratle geçirilerek büyük, katı partiküllerden ayrıldıktan sonra, bu çözeltileri berraklaştırmak için dört numaralı cam filtreye baş vurulmuştur. (Bkz. Kısım III. 4.2.6.) Bu uygulama işlemi hızlandırmış ve çözeltilerdeki fenotiyazin türevlerinin süzme işlemi sırasındaki bozunmalarını önlemiş veya minimuma indirmiştir. Süzme işlemleri sırasında çözeltilerin ışıktan korunması için tromp erleni ve filtreler alüminyum varak ile kaplanmıştır.

f) Bu yöntem ile daha önce çalışılmamış fenotiyazin türevleri olan, mezoridazin besilat, flufenazin dihidroklorür ve flufenazin dekanat'a yöntem başarıyla uygulanmıştır. (Bkz. Kısım IV.3 ve IV.5.)

g) Flufenazin dekanat ile çalışırken, tepkime ortamına uygun olduğu ve flufenazin dekanatı iyi çözdüğü için glasiyel asetik asit çözücü olarak kullanılmıştır. (Bkz. Kısım III.4.2.2., Kısım III. 4.2.6.) Davidson'un (5), klorpromazinin uzun etkili bir türevini (klorpromazin embonat) içeren müstahzarı ile çalışırken glasiyel asetik asitli ortam kullanılması ve NF XIII de (36), flufenazin enantat içeren müstahzar için glasiyel asetik asitli ortamda titrasyon önerilmesi, flufenazin dekanat için glasiyel asetik asitli ortamın uygun olduğu kanısını kuvvetlendirmiştir. Glasiyel asetik asit sarfiyatını azaltmak için, flufenazin dekanat az miktarda glasiyel asetik asitte çözüldükten sonra su ile son hacme tamamlanmak istenmiş ancak bu uygulama emulsiyon oluşmasına neden olmuştur. Flufenazin dekanat, suda çözünmemektedir. Eter ve kloroformda

ise yavaş çözünmektedir ve bu çözücüler ile peroksi HAC çözeltisi emulsiyon vermektedir. Flufenazin dekanoat içeren müstahzarların (ampul, 1 ml) analizi yapılırken altı ayrı stok çözeltisi hazırlanması işlemi, çok az ve yoğun olan çözeltiden altı kez ufak hacimlerde çözelti alınmasına gerek göstermektedir. Çözeltiden ufak hacimlerin alınması, yoğunluğun fazla oluşunun da katkısıyla büyük hatalara neden olacağı açıktır. Bu nedenle flufenazin dekanoat ampulünün kırıldıktan sonra glasiyel asetik asit içine atılması, içeriği çözüldükten sonra kırık ampulün çözeltiden çıkarılması ve glasiyel asetik asit ile (kırık ampülü yıkayarak) son hacme tamamlanarak tek stok çözelti hazırlanmasının en uygun yol olacağı düşünülmüştür. Bu stok çözeltiden altı kez referans ve numune çözeltilerinin hazırlanması yoluna gidilmemiştir. Çünkü bu çok miktarda glasiyel asetik asit harcanmasına neden olacağı gibi, aynı stok çözeltiden hareket edildiği için bir hata varsa, bu, altı referans ve numune çözeltilerine de yansiyacaktır. Bu nedenle flufenazin dekanoat içeren müstahzarların analizi yapılırken tek stok çözelti ile çalışılmıştır. (Bkz.Kısım III.4.2.6. ve Tablo 20.)

h) Nöroleptik fenotiyazin türevlerinin ΔA spektrumlarında negatif absorbands bölgeleri gözlenmektedir.(Bkz.Şek.5,9,13,19,23) Bunun nedeni referans olarak kullanılan fenotiyazin türevlerinin çözeltilerinin bu dalga boylarında,numune çözeltilerinden (fenotiyazi sulfoksit türevleri) daha fazla absorbands göstermeleridir. Aynı derişimdeki müstahzarlardan hazırlanan ve standart çözeltilerin ΔA spektrumları karşılaştırıldığı zaman, sıfır absorbands gösteren bu noktaların farklı bulunması, yöntemin, müstahzarlarda bulunan bazı maddelerden etkilendiğini göstermelidir.

Müstahzarlarda bulunan dolgu, katkı maddelerinin ve bozunma ürünlerinin, yöntemi etkileyip etkilemediğini sınamak amacıyla her müstahzar için alınan ΔA spektrumları standart çözeltilerin spektrumlarıyla karşılaştırılmıştır. Müstahzarların ΔA spektrumlarının standart maddelerin spektrumlarından farklı olmadıklarının saptanmasından sonra nicel analizleri yapılmıştır.

V.1.4. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemine İlişkin Tartışma:

a) Çözücü Sistemi ve Belirteç Seçimine İlişkin Tartışma :

Spektrofotometrik yöntem, bozunmamış fenotiyazin türevine özgü bir yöntemdir. Aynı zamanda etken maddedeki bir eksikliği (formulasyonun eksik etken madde içermesi veya her hangi bir etkiyle maddenin etkinliğini kaybetmesi) göstermektedir. Ancak bu eksiklik için, yukarıda sözü edilen iki olasılıktan hangisine bağlı olduğunu açıklamak için yeterli değildir. Bu nedenlerle spektrofotometrik çalışma sonuçlarımızı tamamlayıcı olması açısından ince tabaka kromatografisine başvurulmuştur. (Bkz.Kısım III.4.3.) İnce tabaka kromatografisi yöntemiyle, fenotiyazin türevlerini bozunma ürünlerinden ayırmak amaçlanmıştır. Ön denemelerde sikloheksan-dioksan-etanol-derişik amonyum hidroksit (70:20:15 :0,5)(45), karbon tetra klorür-aseton (30:10)(26), n-butanol-etanol-su (5:2:2:1)(43), amonyum asetat-su-metanol (3:20:100)(15,19,50), etanol-kloroform (2:8)(78), çözücü sistemleri denenmiştir. Bunlar içinde amacımıza en uygun sonucu veren, bozunma ürünlerini fenotiyazin türevlerinden en iyi şekilde ayıran çözücü sistemi amonyum asetat-su-metanol (3:20:100) dür. Kısa sürede iyi ayırım yapması, maddelerin birbirlerine oranları çok çabuk değişmediği için kullanım süresinin uzun olması, kolay hazırlanabilmesi, lekelerin kuyruklu olmayışı bu

çözücü sisteminin diğer üstün yanlarıdır. Bu sistemin fenotiyazin türevlerinin bozunma ürünlerinin incelendiği ve bozunma ürünlerinin fenotiyazin türevlerine indirgendikleri çalışmalarda başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (13,19,50). Kromatogramlardaki lekelerin tanımlanması için ferriklorür-perklorik asit ve Dragendorf belirteçi, iyot buharı denenmiştir (79). Ferriklorür-perklorik asit belirteçi fenotiyazin türevleri ile renkli bileşikler oluşturmakta ancak fenotiyazin sulfoksit türevleri ile renksiz kalmaktadır. Sulfoksit lekelerini de belirlemesi nedeniyle kromatografi yönteminde UV lambasının kullanılmasının uygun olduğu kanısına varılmıştır.(Bkz.Kısım III.4.3.4.) UV lambasının, fenotiyazin türevleri için pek çok renk tepkimesinden daha duyar olduğunun bildirilmesi bu kanıyı kuvvetlendirmiştir (42).

b) İnce Tabaka Kromatografisi Yönteminin Uygulanmasına İlişkin Tartışma :

İnce tabaka kromatografisinde müstahzarların verdikleri lekelerin bozunma ürünleri olup olmadığını anlayabilmek için, standart maddelerin hidrojen peroksit ile plak üzerinde yükseltgenmeleri sağlanmıştır.(Bkz.Kısım III.4.3.3.) Fenotiyazin türevlerinin plak üzerinde iki veya üç bozunma lekesi verdikleri gözlenmiştir. Hidrojen peroksit derişiminin oluşan ürünlerin niceliğini ve niteliğini etkilediği, plak üzerinde fenotiyazin sulfoksit türevlerinin eldeşi için en iyi hidrojen peroksit derişiminin % 10-20 olduğu bildirilmiştir (19).

Spektrofotometrik çalışma için hazırlanan numune çözeltisinin peroksi HAC ile tepkime sırasında yan ürünlerin ortaya çıkma olasılığı ve referans çözeltisinin ise ölçüm alınana dek geçirdiği hazırlık işlemleri sırasında içerdiği fenotiyazin türevinin bozunma

olasılığı düşünülerek, referans ve numune çözeltileride ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmişlerdir. (Bkz. Kısım III.4.3.3.) Nitekim, numune çözeltilerinde zamanla ikinci bir bozunma ürünü ortaya çıktığı, bunun sonucunda da ΔA değerinin azaldığı bu kontroller yapıldığı için anlaşılabilmiştir. Ayrıca, numune çözeltisinin, hazırlandıktan kısa süre sonra ince tabaka kromatografisine tatbik edildiğinde, tek leke vermesi (sulfoksit) çözeltideki peroksi HAC derişiminin yeterli olduğunu da göstermektedir. Fenotiyazin türevlerinin tabletlerinde aynı grubtan başka türevlerin safsızlık olarak bulunduğu, örneğın, klorpromazin hidroklorür tabletlerinde promazinin, promazin tabletlerinde ise klorpromazinin varlığı bildirilmiştir (45). Bu çalışmada rastlanmamakla birlikte, bu tür safsızlıklar nedeniyle de ince tabaka kromatografisine gerek vardır.

V.2. Bulgulara İlişkin Tartışma :

V.2.1. Yöntemin Uygulanabilirliğinin Saptanmasına

İlişkin Tartışma :

Ülkemiz piyasasında bulunan tüm nöroleptik fenotiyazin türevlerinin, çizilen standart eğrilerine ait regresyon katsayılarının önemli değerler olduklarını kanıtlamak amacıyla regresyon katsayısının önem kontrolü analizi yapılmıştır (75). (Bkz. Kısım IV.6) Tablo 22 de görüldüğü gibi çalışılan fenotiyazin türevleri için $t_H > t_T$ olarak bulunmuştur. Bu nedenle Kısım IV.6. da " regresyon katsayısı önemsizdir " şeklinde kurulan H_0 hipotezi red edilmiştir. Regresyon katsayısının önemli bir değer olduğuna karar verilmiştir.

Çizilen regresyon eğrisine deneysel noktaların uyumunun önemli olduğunu kanıtlamak için doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü analizi yapılmıştır(75). (Ekz. Kısım IV.6.) Yine Tablo 22 den görüleceği gibi çalışılan fenotiyazin türevleri için $F_H > F_T$ olarak bulunduğundan "deneysel noktaların doğrusal regresyona uyumu önemsizdir" şeklinde kurulan H_0 hipotezi red edilmiştir. Deneysel noktaların regresyona uyumunun önemli olduğu sonucu bulunmuştur.

İlk çalışılan müstahzar, TYR I, ile yapılan nicel analiz on kez yinelenmiştir. Yani on kez stok, referans ve numune çözeltileri hazırlanarak ΔA değerleri ölçülmüştür. Yapılan hesaplamalar sonucunda % standart sapmanın (varyasyon katsayısı) % 0,45 gibi küçük bir değer bulunması üzerine her müstahzar için altı deneyin yeterli olacağına karar verilmiştir.

Yapılan istatikselsel analizler sonucunda çalışılan nöroleptik fenotiyazin türevlerinin 0,01 - 0,09 mg/ml derişimleri için Beer kuramının geçerli olduğu ve bu derişimlerde yöntemin uygulanabileceği saptanmıştır.

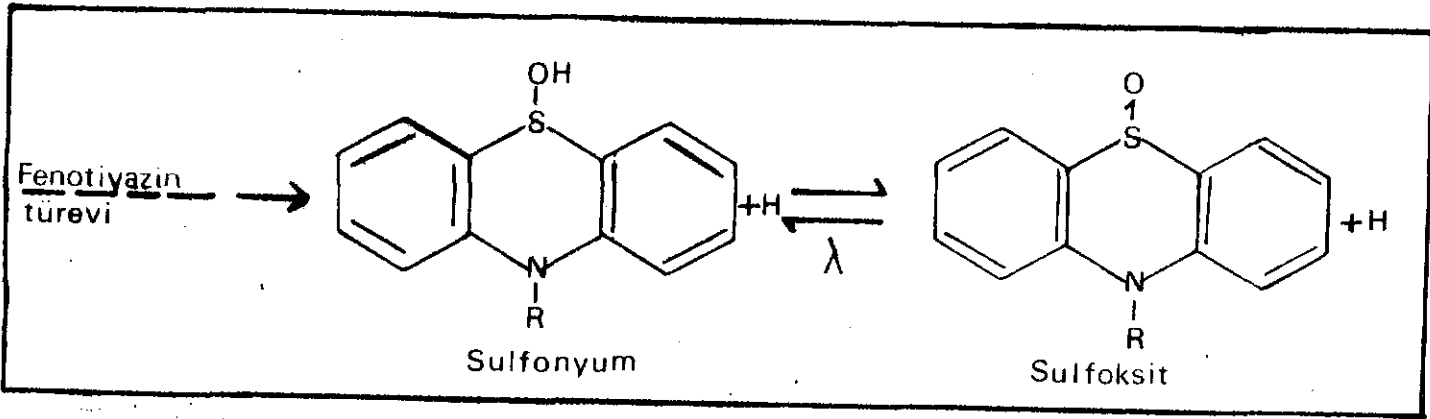
V.2.2. Standart Maddeler İle Elde Edilen Bulgulara

İlişkin Tartışma :

a) Çalışılan nöroleptik fenotiyazin türevlerinin saflık kontrolleri için, çeşitli kaynaklardan sağlanan standart maddelerin alınan UV ve IR spektrumları, saf fenotiyazin türevlerine ait oldukları bildirilen spektrumlarla karşılaştırılmış, farklı oldukları saptanmıştır (71,81). Klorpromazin hidroklorür, tiyoridazin hidroklorür, mezoridazin besilat, trifluoperazin dihidroklorür, flufenazin dihidroklorür'ün bulunan ergime noktaları, verilen değerlerle karşılaştırılmış, uyum içinde oldukları gözlenmiştir(81).

Flufenazin dekanöata ise, nicel analizi firması tarafından yapılmış ve üzerinde kayıtlı (%99.7) olduğu için yukarıdaki işlemler uygulanmamıştır.

b) Fenotiyazin türevlerinin ΔA değerlerinin değişmediği zaman aralığını saptama çalışmasında, ışıktan korunan çözeltiler en yüksek ΔA değerine 10 dk. da eriştikleri halde; ışıktan korunmayan numune çözeltilerin bu değere 15 dk. de eriştikleri bulunmuştu. (Bkz. Kısım IV.1.1, IV.2.1, IV.3.1, IV.4.4, IV.5.2.1.) Gurka ve diğ(7) en yüksek absorbanans değerine 3 dk. da erişildiğini bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda 3 dk. dan sonra tepkimeninin devam ettiği, absorbanansın arttığı saptanmıştır. Fenotiyazin sulfoksit türevlerinin çözeltilerinin karanlıkta sıcaklık ile hiç bir değişmeye uğrammalarına karşın, ışık etkisi altında renklendikleri, bu çözeltilerin yeniden karanlık bir yere alınmalarıyla renklerinin kaybolduğu ve bu arada fenotiyazin sulfoksit türevi içeriklerinin değişmediği anlaşıldığından bu durumu açıklamak üzere Anal ve Özkırımlı (15), ışığın sulfoksit-sulfonyum dengesi üzerinde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. (Şek.28)



Şekil 28.

Işıktan korunan çözeltilerin, ışık alanlarından daha çabuk en yüksek ΔA değerlerine ulaşmalarının nedeni de ışığın sulfonyum - sulfoksit dengesi üzerindeki etkisi olmalıdır. Peroksi HAC ile fenotiyazin türevlerinin tepkimeleri sırasında, ışığın etkisi sulfonyum lehine olduğu için sulfoksit oluşumunun gecikmesi olasıdır.

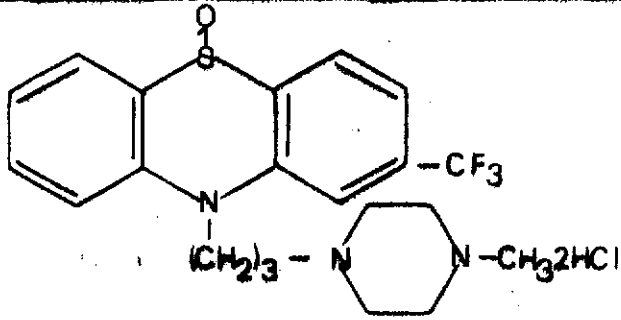
Çalıştığımız nöroleptik fenotiyazin türevlerinin ΔA değerlerinin değişmediği zaman aralıkları her türev için farklı bulunmuştur. (Bkz. Kısım IV.1.1, IV.2.1.IV.3.1.IV.4.1.IV.5.2.) Bu nedenle analizlerini yaptığımız türevlerin farklı derişimleri ile veya diğer fenotiyazin türevleri ile çalışırken zaman aralıkları yeniden saptanmalıdır. Aynı zamanda yükseltgeyici olarak kullanılan Peroksi HAC derişimi de zaman aralıklarını etkileyebilir.

Fenotiyazin türevleri için, fenotiyazin sulfoksit oluşmasına kadar olan yükseltgenme tepkimesinin mekanizması açıklanmıştır(15). Ancak bu kademedен sonra oluşan tepkimenin mekanizması belli değildir. Çalışmamız sırasında ışıktan korunan fenotiyazin sulfoksit türevlerinin çözeltilerinin ışığa maruz kalanlardan daha dayanıklı oldukları saptanmış ve bundan daha önce söz edilmişti. Bu bulgu ışığın, yayınlarda belirtildiği şekilde, sulfoksit oluşmasından önceki tepkimeyi etkilediği gibi (15), bundan sonra gelişen tepkimeyi de etkilediğini göstermektedir. Büyük bir olasılıkla, ışık, peroksi HAC'li ortamda sulfoksitten sonra oluşan ürünlerin, ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır. Bu görüş, ortaya çıkan bozunma ürünlerinin fenotiyazin türevlerinden değil, fenotiyazin sulfoksitten kaynaklandığını öne süren yayına da uygundur (17).

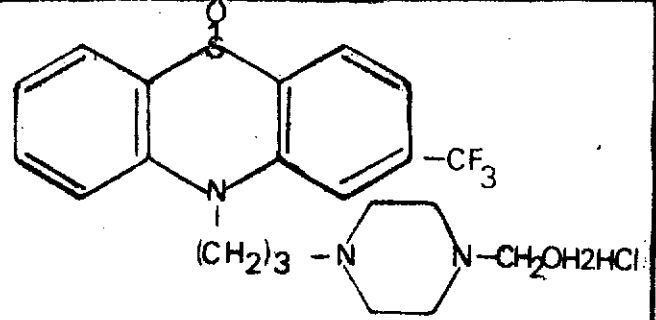
Fenotiyazin türevlerini, yükseltgemek için bir mol hidrojen peroksit kullanıldığı zaman sulfoksit elde edildiği, iki mol hidrojen peroksit kullanılması halinde ise yüksek verimle sulfon açığa çıktığı bulunmuştur (25). Hidrojen peroksitin glasiyel asetik asit içinde ki çözeltisi ısıtılarak, fenotiyazin sulfoksit türevleri eklenince, bunların sulfonlarına dönüştükleri ve yine bu ortamda fenotiyazin türevlerinden sulfon elde edildiği anlaşılmıştır (12,26). Bu nedenlerle numune çözeltisinde fenotiyazin sulfoksit çözeltisinden sonra oluşan ürün fenotiyazin sulfon türevi olabilir. Numune çözeltisinin ΔA ve absorbans spektrumları zamanla tamamen değişmektedir. (Bkz. Şek.14 ve 15.) Absorbansın düşmeye başladığı durumlarda, çeşitli zamanlarda alınan örneklerin ince tabaka kromatografisi yapıldığında, fenotiyazin sulfoksit lekesinin üzerinde ikinci bir bozunma lekesi gözlenmektedir. (Şek.2.7) Çalışmamızda kullandığımız çözücü sistemi ve adsorban ile yapılmış bir araştırmada, fenotiyazin sulfon türevlerinin, fenotiyazin sulfoksit türevlerinden daha büyük Rf değerleri gösterdikleri belirtilmiştir (15). Çalıştığımız fenotiyazin türevleri aynı olmamakla beraber numune çözeltilerinde oluşan ikinci ürünlerin daima sulfoksitlerden daha büyük Rf değerlerine sahip olmaları yukarıdaki çalışma sonucu destekleyici niteliktedir. Yayınlarda fenotiyazin sulfon, türevlerine ilişkin çok az bilgi bulunmaktadır. Oluşan ikinci ürünün sulfon olduğunun, daha ayrıntılı çalışmalar ile kanıtlanması gerekecektir.

Absorbans farkının (ΔA) değişmediği zaman aralığının saptanması çalışmasında, trifluoperazin dihidroklorür sulfoksidin (3 sa.), flufenazin dihidroklorür sulfoksitten (5,5 sa) daha çabuk

bozunduğu gözlenmiştir.(Bkz.Kısım IV.4.1, IV.5.2.) Bu türevlerin yapıları incelendiğinde aralarındaki tek farkın azot üzerindeki substituentte olduğu görülmektedir.(Şek.29.)



Trifluoperazin dihidroklorür sulfoksit



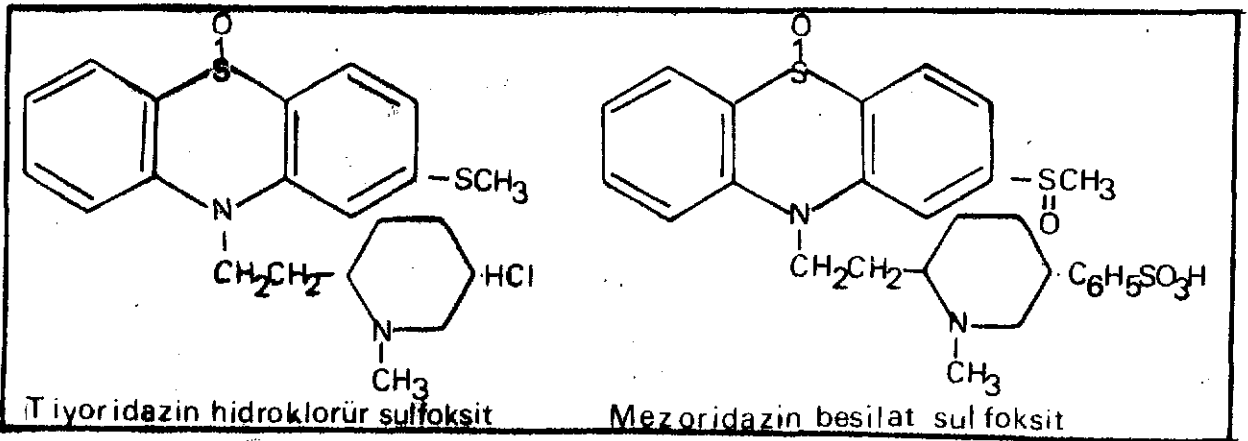
Flufenazin dihidroklorür sulfoksit

Şekil 29

Bozunmasının daha çabuk gerçekleşmesi halkadaki elektron yoğunluğunun artması, böylece kükürtün elektronları daha kolay verebilmesi nedeniyle olması beklenir. Flufenazin de azota bağlı substituent üzerindeki oksijen indüktif etki yoluyla halkadan elektron çekebileceği için yapının daha dayanıklı olmasını sağlayabilir. Flufenazin sulfoksidin, trifluoperazin sulfoksitten daha geç bozulması bu şekilde açıklanabilir.

Mezoridazin sulfoksit ile tiyoridazin sulfoksidin ışıktan korunan çözeltilerinin ΔA değerlerinin değişmeden kaldığı zaman aralıkları belirgin şekilde farklı değildir.(Bkz.Kısım IV.3.1, V.2.1.) Ancak ışıktan korunmayan mezoridazin sulfoksit çözeltisinin ΔA değeri 3 sa boyunca değişmediği halde, tiyoridazin sulfoksit çözeltisinin absorban farkı 1 sa sonunda azalmaktadır. Işıktan korunmayan tiyoridazin sulfoksit çözeltisinde bozunmanın daha

hızlı gerçekleşmesinin nedeni iki nolu karbon atomuna bağlı substituentteki kükürdün paylaşılmamış elektronlarını halkaya sunabilmesi, böylece halkadaki elektron yoğunluğunu artırması olabilir. Şek.30. Mezoridazinde ise iki numaralı karbon atomuna bağlı substituentteki kükürdün elektronları oksijen tarafından kullanılacağı için substituentte kükürt üzerindeki ve dolayısıyla halkadaki elektron yoğunluğu azalmalıdır.



Şekil 30

Ayrıca fenotiyazin türevlerinden, sulfoksit oluşması tepkimesi, asit tarafından katalizlenen bir tepkime olduğu için, maddelerin organik tuzlarının inorganik tuzlarından daha dayanıklı oldukları ileri sürülmüştür (15.). Eğer sulfoksit oluşmasından sonraki basamak da asit tarafından katalizleniyorsa benzen sülfonat tuzu halinde bulunan mezoridazin sulfoksidin daha dayanıklı olması bu yolla da açıklanabilir.

Klorpromazin sulfoksit çözeltisinin diğerlerinden daha dayanıklı olmasının nedeni araştırıldığında, yapı ile ilişki kurulamamıştır. Çalışılan fenotiyazin türevlerinin sulu çözeltilerinin pH'larına bakacak olursak, klorpromazin hidroklorürün diğerlerinden

daha yüksek pH ya sahip olduğu gör÷lmektedir (62). Sulfoksitten sonra gelişen tepkimenin asit tarafından katalize bir tepkime olmasını yeniden düşünürsek, klorpromazin sulfoksit çözeltisinin daha dayanıklı oluşu açıklanabilir,

Flufenazin dekanolat numune çözeltisinin bozunmasının ancak dakikalarla ölçülecek kadar hızlı yürümesi, glasiyel asetik asitli ortam kullanılmasından kaynaklanabilir.(Bkz.Kısım IV.5.2.2. ve Şek. 24.) Bu durum sulfoksitten sonra oluşan tepkimeninin asit tarafından katalizlendiği düşüncesini de desteklemektedir. Işık, hem sulfonyum-sulfoksit dengesini hem de sulfoksit-sulfon dengesini etkilediği için, ışık alan flufenazin dekanolat numune çözeltisinin ΔA değeri en yüksek değerine erişmeden azalmaya başlamaktadır.

V.2.3. Müstahzarlardan Elde Edilen Bulgulara İlişkin Tartışma :

V.2.3.1. Klorpromazin Hidroklorür :

KLP I (ampul), müstahzarlarında bulunan klorpromazin hidroklorür miktarlarının, BP 1973'de % 95-105 ve USP XVIII de 23,75-26,25 mg/ml olarak belirtilen sınırlar içinde kaldıkları gör÷lmektedir. (Bkz.Tablo 4.) Analiz bulgularının 25.00 mg'ın altına inmediği dikati çekmektedir.

KLP II (tablet) müstahzarlarından iki tanesinin klorpromazin hidroklorür içerikleri TF 1974'ün ve USP XVIII'ün belirttiği % 95 sınırının altında kalmaktadır. Ancak BP 1973 alt sınırı % 92,5'a düşürmüştür ve KLP II müstahzarlarının analiz bulguları bu farmakopeye uygun düşmektedir. KLP II tabletlerinin etken madde içerikleri için belirtilen üst sınır ise TF 1974 de % 110, BP 1973 de % 107,5 ve USP XVIII de % 105 dir. KLP II müstahzarlarının klor-

promazin hidroklorür içeriklerinin bu sınırlara uygun oldukları saptanmıştır.(Bkz.Tablo 5)

V.2.3.2. Tiyoridazin Hidroklorür :

Tiyoridazin hidroklorür içeren çözeltilerin alt ve üst sınırları yalnız USP XVIII de verilmiş ve 2,70 den az, 2,30 dan çok etken madde içermemesi şeklinde belirtilmiştir. Oysa TYR I (damla) ise ml de 30 mg madde içermektedir ve analiz bulguları % 102,41-99,04 sınırları içindedir.(Bkz.Tablo 7)

Bozunma ürünü gözlenen TYR I.2 müstahzarının analiz bulgusu % 99,04 'le, TYR I müstahzarları içinde en düşük değerdir. (Bkz. Tablo 7) TYR I.4 müstahzarında da bozunma ürünü gözlenmiştir, ancak, etken madde miktarının diğerlerinden az olmadığı saptanmıştır.(% 102,30)

TYR I özelti tipi bir preparattır ve KLP I (ampul) de olduğu gibi analiz bulguları, bir tanesi dişında, % 100'ün altında düşmüştür. Bu durum, çözelti tipi preparatların bozunma olasılıklarının çok olmasının göz önüne alınmasından ileri gelebilir.

Tiyoridazin hidroklorür tabletleri için USP XVIII % 90-110, BP 1973 ise % 92,5-107,5 sınırlarını vermiştir. TYR III müstahzarlarından bir tanesi USP XVIII ve BP 1973'ün verdiği alt sınırın dişında kalmaktadır. (Bkz.Tablo 9) TYR IV müstahzarlarından bir tanesi BP 1973'ün belirttiği % 107,5 luk üst sınırı aşmış ancak, USP XVIII'nin % 110 luk değerine ulaşmamıştır.(Bkz.Tablo 10)

BP 1973 yöntemi ile absorbands farkı yöntemi birbirlerine yakın sonuçlar vermişlerdir.(Bkz.Tablo 5 ve Tablo 8)

V.2.3.3. Mezoridazin Besilat :

Bu madde TF 1974, BP 1973 ve USP XVIII de kayıtlı olmadığı için karşılaştırma olanağı bulunamamıştır. MZR müstahzarları % 92,4 - 107,10 sınırları içinde kalmaktadır.(Bkz.Tablo 12)

V.2.3.4 Trifluoperazin Dihidroklörür :

TFP III tabletleri NF XIII de % 93-107, BP 1973 de % 195-105 olarak belirtilen sınırlar içinde kalmaktadır. Ancak TFP I müstahzarlarından beş tanesinin, TFP II müstahzarlarından iki tanesinin etken madde içeriklerinin her iki farmakopenin sınırlarını aştıkları bulunmuştur.(Bkz.Tablo 15)

V.2.3.5. Flufenazin Dihidroklörür :

Flufenazin dihidroklörür tabletleri için etken madde içeriklerinin NF XIII ve BP 1973 % 90-110 sınırları içinde kalmasını istemektedir. FLU I müstahzarlarının farmakopelere uygun olduğu tablo 18 de görülmektedir.

Flufenazin dekanat müstahzarı USP XVIII, BP 1973 ve NF XIII de yer almadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. FLU III müstahzarların etken madde içeriklerinin % 100,12-98,68 arasında olduğu saptanmıştır.(Bkz. Tablo 20)

Çalışılan fenotiyazin türevleri için saptanan Rf değerleri yayınlanmış değerlere uymamaktadır (19). Bu durum, bu türevlerle aynı çözücü sisteminde çalışılmış olmasına karşın kullanılan adsorbanın farklı oluşuna bağlı olabilir.

Ö Z E T

Bu çalışmada ülkemizde mevcut tüm nöroleptik fenotiyazin türevlerini içeren müstahzarların analizine uygun ortak bir yöntemin saptanması planlandı. Bu yöntemin aynı zamanda günlük analizlere uygun, kısa sürede sonuç verebilen, duyarlı ve tekrarlanabilir özellikleri taşıyan bir yöntem olması öngörüldü. Yöntem seçiminde fenotiyazin türevlerinin aynı heterosiklik halkayı taşımaları göz önüne alındı. Bildirilen yöntemlerden fenotiyazin halkasındaki kükürdün yükseltgenmesine ve oluşan fenotiyazin sulfoxit türevlerinin absorbanlarının ölçümüne dayanan spektrofotometrik bir yöntemin amacımıza uygun olduğu saptandı.

Bu yöntemde standart maddelerle hazırlanan çözeltilerle beraber, referans olarak ilaç çözeltileri ve numune olarak referanslar ile aynı derişimde hazırlanan, ancak peroksi HAC ile yükseltgenmeye tabi tutulan ilaç çözeltileri ile çalışıldı. Böylece, müstahzarlardaki etken madde miktarı saptanırken, beraberinde analizi yapılan preparattaki bozunma ve/veya etken madde eksikliği belirlendi. Müstahzarlarda fenotiyazin türevlerinin bozunma ürünlerinin varlığı veya etken madde eksikliğinin birbirinden ayırımı ise ince tabaka kromatografisi ile araştırıldı.

Önerdiğimiz bu yöntem ile ülkemizdeki nöroleptik fenotiyazin türevlerini içeren tüm müstahzarlardan (klorpromazin hidroklorür, tiyoridazin hidroklorür, mezoridazin besilat, trifluoperazin dihidroklorür, flufenazin dihidroklorür, flufenazin dekanolat) ve bunların dozaj şekillerinden sağlanan örneklerde çalışıldı.

Yukarıda sayılan preparatların saf etken maddeleri ile çalışılarak Beer eğrileri çizildi ve eğrilere ilişkin istatistiksel analizler yapılarak, çalışılan nöroleptik fenotiyazin türevlerinin % 1-9 mg/ml derişimleri arasında yöntemin uygulanabilir olduğu saptandı. Zamanla ΔA değeri azaldığından söz konusu türevler için ΔA nın değişmediği zaman aralıkları belirlendi.

Ülkemizde bulunan ve fenotiyazin türevi içeren beş müstahzarın onüç farklı dozaj şeklinde yaptığımız piyasa kontrolü niteliğindeki çalışmalarımız sonucunda, bazı seri numaraları dışında, müstahzarlarda bulunan etken madde miktarı ile, bildirilen arasında uygunluk olduğu ve bozunma ürünü bulunmadığı saptandı.

Trifluoperazin dihidroklorür, 1 mg/draje üzerindeki çalışmada üç seride, 2 mg/draje ise iki seride etken madde miktarlarının bildirilenin çok üzerinde olduğu (% 160-195) anlaşıldı.

Klorpromazin hidroklorür, 25 mg/tablet ile yapılan çalışmada iki seride etken madde miktarının % 95'in altında olduğu ortaya kondu.

Tiyoridazin hidroklorür, 30 mg/ml damla, iki seride bozunma ürünü saptandığı halde etken madde eksikliğinin kabul edilebilir sınırlar içinde kaldığı gözlemlendi.

S U M M A R Y

In this study it was planned to determine a method that was adequate for the analysis of the neuroleptic phenothiazine derivatives, in pharmaceutical preparations, in our country. Besides, it was decided that, this method should be also suitable for routine analysis, giving results in a short time, sensitive, and repeatable. All of the neuroleptic phenothiazine derivatives had the same heterocyclic ring. This point of view had some importance while choosing the method. It was determined that, between the published methods, a spectrophotometric method had all of the desired specialities. In this method the absorbance differences of the phenothiazine sulphoxide derivatives which were prepared by oxidizing the sulphur atom in heterocyclic ring were determined.

Drug solutions were used as references in spectrophotometric method. Reference and sample solutions were prepared by having the drug in the same concentration. The sample solutions were prepared by oxidizing the drug with peroxy HAc. Because it was studied parallelly by standards, drugs and sample solutions, while determining the contents of phenothiazine derivatives, it was also determined, if there was oxidized drug or less formulation in pharmaceutical preparations. To find out which possibility was responsible, a thin layer chromatographic method was used to detect oxidized phenothiazine derivatives.

The neuroleptic phenothiazine derivatives; chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, trifluoperazine dihydrochloride, thioridazine hydrochloride, fluphenazine dihydrochloride, fluphenazine decanoate and samples of all pharmaceutical preparations of these derivatives were studied. The calibration curves based on Beer's law of these derivatives and standards were statistically analyzed. These analysis showed us that the spectrophotometric method can be used for the determination of these derivatives between the concentrations of 0.01-0.09mg/ml. Because

absorbance difference values were changed in time, the time portion that these values of the studied phenothiazine derivatives had not changed were determined.

According to results of studies, the content of pharmaceutical preparations were found adequate for the limits of pharmacopeias, except a few of them. These exceptions were, trifluoperazine dihydrochloride preparations (2mg dragee, in two serie numbers, 1mg dragee, in three serie numbers) had trifluoperazine dihydrochloride much more than proposed quantity, (%160-%195), chlorpromazine hydrochloride preparations (25mg tablet, in two serie numbers) had chlorpromazine hydrochloride less than %95 of proposed quantity. In two serie numbers of thioridazine hydrochloride preparations, an oxidized drug was detected, however, the content of the drugs were in tolerable limits.

K A Y N A K L A R

1. Kayaalp, O., Tibbi Farmakoloji, Cilt I, Garanti Basımevi, Ankara (1978).
2. Foye, W., Principles of Medicinal Chemistry, Lea and Febiger, Philadelphia (1976).
3. Epstein, S., Rowe, R. J., Photoallergy and Photocross sensitivity to phenargan, J. Inves. Derm., 29, 319 (1957).
4. Sperling, A. R., Analysis of promethazine hydrochloride in syrups, J. Pharm. Sci., 56, 98 (1967).
5. Davidson, A.G., The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method, J. Pharm. Pharmac., 28, 795 (1976).
6. Watson, J.R., Matsui, F., French, W.N., Trifluoperazine tablets , alternative methods of analysis, J. Pharm. Sci., 59, 391 (1970).
7. Gurka, D., Kolinski, R.E., Myrick, J.W., Wells, C.E., Scope of differential UV and differential fluorescence Assays for phenothiazines : Comparision with official Methods, J. Pharm. Sci., 69, 1069 (1980).
8. Weir , J. J., Sanford,J., Metabolism and excretion of promazine by the horse, J. Pharm. Pharmac., 21, 169 (1969).

9. Huang, C.L., Bhansali, K.G., Nonpolar metabolites of trifluoperazine in rats, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1511 (1968).
10. Karan, D., Orhon, A., Öztürk, O., Savaşır, I., Savaşır, Y. Yörükoğlu, A., Zileli, L., Birsöz, S., M., Öktem F., Sonuvar, B., *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, Meteksan Ltd. Ankara (1981).
11. Gilroy, J., Meyer, J.S., *Medical Neurology*, Macmillan Co., Newyork, 2. baskı (1975).
12. Hil, T.M., *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Cilt 8, Saunders, Newyork (1974).
13. Gilman, H., Nelson, R.D., Oxidation of 10- acyl- and 10- alkyl phenothiazines, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5422(1953).
14. Merckle, H.F., Discher, C.A., Photodegradation of chlorpromazine hydrochloride, *J. Pharm. Sci.*, 53, 756 (1964).
15. Amal, H., Özkırımlı, S., Fenotiyazin türevi bazı ilaçlar üzerinde çalışmalar, *İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Mecm.*, 12, 100 (1976).
16. Underberg, W.J.M., Oxidative degradation of pharmaceutically important phenothiazines, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1128(1978).
17. Felmeister, A., Discher, C.A., Photodegradation of chlorpromazine hydrochloride, *J. Pharm. Sci.*, 53, 756 (1964).

18. Ammar, H.O., Salama, H.A., El-Nimr, A.E., Studies on the stability of injectable solutions of some phenothiazines, *Pharmazie*, 30, 309 (1975).
19. Kofoed, J., Fabierkiewicz, C., Lucas, G.H.W., A study of the conversion of phenothiazine derivatives to the corresponding sulfoxides on thin-layer plates, *J. Chromatog.* 23, 410 (1966).
20. Roseboom, H., S.H., Oxidation kinetics of phenothiazine and 10-methylphenothiazine in acidic medium, *J. Pharm. Sci.* 66, 1392 (1965).
21. Roseboom, H., Fresen, J.A., Oxidative degradation of phenothiazines, *Pharm. Acta Helv.*, 50, 55 (1975).
22. Roseboom, H., Fresen, J.A., Oxidative degradation of phenothiazines, *Pharm. Acta Helv.*, 50, 64 (1975).
23. Merckle, F.H., Discher, C.A., Felmeister, A., Separation and investigation of a stable solid free radical of chlorpromazine, *J. Pharm. Sci.*, 53, 965 (1964).
24. Tozer, T.N., Tuck, L.D., Substituent effects on oxidation and stabilization of phenothiazine semiquinone free radicals, *J. Pharm. Sci.* 54, 1169 (1965).
25. Schmalz, A.C., Burger, A., The action of hydrochloric and nitric acids on some derivatives of phenothiazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5455 (1954).

26. Mital, R.L., Jain, S.K., Thin-layer chromatographic analysis of some phenothiazine sulfones, *J. Chromatog.*, 47, 546 (1970).
27. Blazek, J., Stejskal, Z., Gravimetric determination of chlorpromazine, *Ceskosl. Farmac.*, 4, 246 (1955); ref. A. A. 3, 530 (1956).
28. Blazek, J., Analytik der phenothiazin derivate, *Pharmazie*, 22, 129 (1967).
29. Blazek, J., Spinkova, V., Stejskal, E., Analysis of phenothiazine derivatives, *Anales Farm. Hosp.*, 10, 7 (1967).
30. British Pharmacopoeia 1963, Pharmaceutical, London (1963).
31. Stan, M., Dima, F., Ghimicescu, G., Vanadometric determination of some phenothiazine derivatives, *Rev. Med. Chir.* 82, 337 (1978).
32. Milne, J.B., Chatten, L.G., Analysis of promazine and chlorpromazine in pharmaceutical preparations, *J. Pharm. Pharmacol.*, 9, 686 (1957).
33. Türk Farmakopesi 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).
34. The Pharmacopoeia of the United States of America, Mark Printing Co., Easton (1970).
35. British Pharmacopoeia 1973, Her Majesty's stationary office University Printing House, Cambridge (1973).

36. National Formulary XIII, American Pharmaceutical Association, Washington (1970).
37. Soliman, S.A., Abdine, H., Zakhari, N.A., Chemistry of nonaqueous titration of chlorpromazine, *J. Pharm. Sci.*, 64, 129 (1975).
38. Olech, A., Complex thiocyanate salts as precipitating agents in the determination of organic bases, *Acta Pol. Pharm.*, 30, 505 (1973); ref. C.A. 81, 6299y (1974).
39. Blazek, J., Tracnikova, M., Analytical studies of a group of phenothiazine derivate drugs, *Cesk. Farm.*, 26, 334, (1977); ref. C.A. 83, 164549y (1975).
40. Albert, F.M., Aftalion, H., Simionovici, R., Determination of organic bases and quaternary ammonium salts (of pharmaceutical interest) by means of anionic surface active substances, *Revta Chim.*, 19, 283(1968); ref. A.A. 17, 2376(1969).
41. Deleo, A.B., Stern, M.J., Applications of aqueous thermometric titration to pharmaceutical analysis, *J. Pharm. Sci.*, 55, 173 (1966).
41. Mellinger, T. J., Keeler, C. E., Chromatography and electrophoresis of phenothiazine drugs, *J. Pharm. Sci.*, 51, 1169 (1964).
43. Huang, C.L., Sands, F.L., The effect of ultraviolet irradiation on chlorpromazine, *J. Chromatog.*, 13, 246 (1964).
44. Selezenev, N.G., Soloveva, G.D., Tyrina, E.A., Ivanova, V.M., Identification of aminazin, diprazin and propazin in solutions and evaluation of their stability, *Khim.- Farm. Zh.*,

12,140 (1978); ref. C.A. 89, 80272r (1978).

45. French, W.N., Matsui, F., Robertson, D.L., Smith, S.J., Identification of impurities and chromatographic tests for impurities in chlorpromazine, promazine and promethazine tablets, *Can. J. Pharm. Sci.*, 10, 27 (1975).
46. Seno, S., Kessler, W.V., Christian, J.E., Thin layer radiochromatographic study of prochlorperazine photodeterioration, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1101 (1964).
47. McDonald, A., Pflaum, R.T., Gas chromatographic data for some antihistamines, *J. Pharm. Sci.*, 52, 816 (1963).
48. Dinova, E.C., Gottschalk, L.A., Nandi, B. R., Geddes, P.G., GLC analysis of thioridazine, mezoridazine and their metabolites, *J. Pharm. Sci.*, 65, 667 (1976).
49. Stevens, J., Meakin, B.J., Davies, D.J.G., The stability of aqueous solutions of promethazine HCl as a function of pH, *J. Pharm. Pharmacol.*, 24, 133P (1972).
50. Korczak-Fabierkiewicz, C., Robinson, D.W., Lucas, G.H.W., Conversion of chlorpromazine sulphoxide to chlorpromazine by use of metals in acid solution, *J. Chromatog.*, 31, 538 (1967).
51. Takahashi, D. M., Rapid determination of chlorpromazine hydrochloride and two oxidation products in various pharmaceutical samples using high-performance liquid chromatography and fluorescence detection, *J. Pharm. Sci.*, 69, 184 (1980).
52. Kabasakalian, P., McGlotten, T., Polarographic oxidation of phenothiazine tranquilizers, *Anal. Chem.*, 31, 431 (1959).

53. Porter, G.S., A polarographic limit test for sulphoxide in chlorpromazine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 176 (1967).
54. Teare, F.H., Yadav, R.N., Determination of chlorpromazine, promazine and promethazine HCl in dosage forms by differential pulse polarography, *Can. J. Pharm. Sci.*, 13, 69 (1978).
55. Kaul, P.N., Whitfield, L.R., Clark, M.L., Chlorpromazine metabolism VII: New quantitative fluorometric determination of chlorpromazine and its sulphoxide, *J. Pharm. Sci.*, 65, 689 (1976).
56. Dumortier, A.G., Patriarche, G.J., Polarographic determination of phenothiazine and N-substitued compounds, *Frese-nius' Z. Anal Chem.*, 264, 158 (1973).
57. Underberg, W.J.M., Ebskamp, A.J.F., Pillen, J.M.H., Determination of 5-oxides of pharmaceutically important phenothiazines by means of differential pulse polarography, *Frese-nius' Z. Anal Chem.*, 287, 296 (1977).
58. Agarwal, S.P., Blake, M.I., Analysis of certain phenothiazines and their dosage forms by photometric titration with ceric sulfate, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1011 (1969).
59. Kross, W., Roth, H.J., Development of a stability specific method for determining phenothiazine, *Pharm. Ztg.* 121, 1831 (1976).
60. Philip, G., Satyanarayana, B.C., Estimation of trifluoperazine and trihexyphenidyl in pharmaceutical formulations *Indian J. Pharm.Sci.*, 40, 130 (1978).

61. Ryan, J.A., A colorimetric assay for unoxidized phenothiazine derivatives: a new complex salt, J. Am. Pharm. Assoc., 48, 240 (1959); ref. C.A. 53, 11763f (1959).
62. British Pharmaceutical Codex 1973, Pharmaceutical Press, London(1973).
63. Ganescu, I. Pleniceanu, M., Preda, M., Thiocyanatochromium (III) complexes in chemical analysis, Pharmazie, 33 300 (1978).
64. Beltagy, Y.A., Issa, A., Rida, S.M., Colorimetric determination of some organic bases using Tropaeolin 000 Pharmazie 31, 484 (1976).
65. Hussein, F.T., Ismaiel, S.A., Gadel-Rub, L.N., Colorimetric determination of some phenothiazines, Pharmazie 28, 322 (1973).
66. Murty, B.S.R., Baxter, R.M., Spectrophotometric determination of chlorpromazine in pharmaceutical dosage forms, J. Pharm. Sci., 59, 1010 (1970).
67. Mellinger, T.S., Keeler, C.E., Factor influencing spectrofluorometry of phenothiazine drugs, Anal.Chem. 36, 1840 (1964).
68. Mellinger, T.S., Keeler, C.E., Spectrofluorometric identification of phenothiazine drugs, Anal.Chem., 35, 554 (1963).

69. White, V.R., Frings, C.S., Villafranea, J.E., Fitzgerald, J.M.,
Rapid fluorimetric determination of phenothiazines employing in situ photochemical oxidation, *Anal. Chem.*, 48, 1314 (1976).
70. Gifford, L.A., Miller, J.N., Philipps, D.L., Burns, D.T., Bridges, J.W., Phosphorimetric analysis of phenothiazine derivatives, *Anal. Chem.*, 47, 1699 (1975).
71. Warren, R.J., Eisdorfer, D.B., Thompson, W.E., Zarembo, J.E., Spectra -structure correlations of phenothiazines by IR, UV, NMR spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, 55, 144 (1966).
72. Ellaithy, M.M., Polarographic and spectral analytical study of some phenothiazine derivatives, *Indian J. Pharm. Sci.*, 3, 41 (1980).
73. Breyer, U. Urinary metabolites of perazine in psychiatric patients, *Biochem. Pharm.*, 18, 777 (1969).
74. Temizer, A., Kanser kemoterapisinde kullanılan vinca alkaloidlerinin elektroanalitik tayin yöntemleri üzerinde bir çalışma, Doçentlik tezi, H.Ü., Ankara (1981).
75. Sümbüloğlu, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma teknikleri ve İstatistik, Çağ matbaası, Ankara (1978).
76. Ewing, W.G., Instrumental Methods of Chemical Analysis, Kogakusha Company, Tokyo, III. baskı (1969).
77. Davidson, A.G., The determination of sulphoxide in degraded phenothiazine formulations by difference spectrophotometry, *J. Pharm. Pharmac.*, 30, 410 (1978).

78. Post, D., Deuzer, H., Qualitative remission analysis of thin layer plates, Beitr. Gerichtl. Med., 36, 471 (1978); ref. C.A. 90, 133531d (1979).
79. Stahl, E., Thin Layer Chromatography, George Allen and Linwin, Springer Verlag, Newyork, 2. baskı (1969).
80. Clarke, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, Pharmaceutical Press, London (1969).
81. The Merck Index (1976), 9. baskı.

K I S A L T M A T A B L O S U

1. Peroksi HAC : Peroksi asetik asit.
2. KLP I : Klorpromazin hidroklorür içeren müstahzar
(ampul, 25mg/5ml).
3. KLP II : Klorpromazin hidroklorür içeren müstahzar
(tablet, 25mg).
4. TYR I : Tiyoridazin hidroklorür içeren müstahzar
(damla, 30mg/ml).
5. TYR II,III,IV: Tiyoridazin hidroklorür içeren müstahzarlar
(draje, 10,25,100mg).
6. MZR : Mezoridazin besilat içeren müstahzar
(draje, 5mg).
7. TFP I,II,III : Trifluoperazin dihidroklorür içeren müstahzar
(draje, 1,2, 5 mg).
8. FLU I : Flufenazin dihidroklorür içeren müstahzar
(1mg, draje).
9. FLU II : Flufenazin dihidroklorür içeren müstahzar
(pediatrik damla, 0,5mg/ml).
- 10.FLU III : Flufenazin dekanat içeren müstahzar
(ampul, 25mg/ml flufenazin).
11. EKG : Elektrokardiyogram.
12. ΔA : Absorbans farkı

Ö Z G E Ç M İ Ş

1956 yılında Konya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Konya'da tamamladım. 1974 yılında başladığım Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1978 yılında mezun oldum. 1979 yılı ocak ayında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Bölümünde asistan olarak göreve başladım. Halen aynı yerde araştırma görevlisi olarak görevimi sürdürmekteyim.