

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ZOPİKLON' UN VOLTAMETRİK METOTLAR İLE
ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞININ İNCELENMESİ
VE İLAÇLARDA KANTİTATİF TAYİNİ**

Fatma BAYCAN

Doç. Dr. Selahattin YILMAZ

Haziran, 2006

ÇANAKKALE

ZOPİKLON' UN VOLTAMETRİK METOTLAR İLE ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞININ İNCELENMESİ VE İLAÇLARDA KANTİTATİF TAYİNİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Bölümü, Kimya Anabilim Dalı

Fatma BAYCAN

Doç. Dr. Selahattin YILMAZ

Haziran, 2006

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

FATMA BAYCAN, tarafından DOÇ. DR. SELAHATTİN YILMAZ yönetiminde hazırlanan “ZOPIKLONUN VOLTAMETRİK METOTLAR İLE ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞININ İNCELENMESİ VE İLAÇLARDA TAYİNİ” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Yönetici

.....

Jüri Üyesi

.....

Jüri Üyesi

.....

Jüri Üyesi

.....

Jüri Üyesi

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda değerli yardımlarını gördüğüm ve araştırmaların yürütülmesi sırasında her türlü kolaylığı sağlayan hocam Analitik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Selahattin YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Deneylerim sırasında çok yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf DİLGİN' e ve yine bana yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyeleri Prof. Dr. A. Sibel ÖZKAN ile Doç. Dr. Bengi USLU' ya da çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her konuda destekleyen ve hiçbir şeylerini esirgemeyen çok değerli anneme, babama ve hep yanımda olan sevgili kardeşime tüm yaptıkları için sonsuz teşekkür ederim.

Fatma BAYCAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

A :	Elektrodun yüzey alanı
i_p :	Pik akımı
n :	Aktarılan elektron sayısı
F :	Faraday sabiti
t :	Damla ömrü
C :	Ana çözeltideki madde derişimi
i_d :	Difüzyon akımı
E :	Uygulanan potansiyel
E_p :	Pik Potansiyeli
DE:	Biriktirme potansiyeli
D_t :	Biriktirme süresi
$E_{1/2}$:	Yarı dalga potansiyeli
T :	Sıcaklık
π :	Pi sayısı
t_p :	Puls ömrü
τ' :	Bir pulstan diğerine geçme süresi
ϕ :	Elektrot çapı
ΔE_p :	Diferansiyel puls genliği
E_1 :	Puls uygulamasından önceki I_1 akımının ölçüldüğü potansiyel
E_2 :	Puls uygulamasından sonraki I_2 akımının ölçüldüğü potansiyel
$T_{H,v}$:	Tarama hızı
r :	Korelasyon katsayısı
R:	İdeal gaz sabiti
LSV:	Doğrusal taramalı voltametri
λ :	Puls periyodu
E_{sw} :	Yarı puls yüksekliği
δ :	Difüzyon katman kalınlığı
DCE :	Damlayan cıva elektrot
DCP:	Doğru akım polarografisi

NPP :	Normal puls polarografisi
DPP :	Diferansiyel puls polarografisi
DPV :	Diferansiyel puls voltametrisi
CV :	Dönüşümlü voltametri
SWV :	Kare dalga voltametrisi
AdSV:	Adsorptif sıyırma voltametrisi
AdSCSV:	Adsorptif katodik sıyırma voltametrisi
AdSDPV:	Adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametrisi
AdSOSW:	Adsorptif sıyırma osteryoung kare dalga voltametrisi
AdSSWV:	Adsorptif sıyırma kare dalga voltametrisi
LSASV:	Doğrusal taramalı anodik sıyırma voltametrisi
LOD :	Belirme sınırı (Limit of Detection)
LOQ :	Tayin alt sınırı (Limit of Quantitation)
BRT :	Britton-Robinson Tamponu
BES:	N,N-bis(2-hidroksietil)-2-aminoetansülfonik asit
HEPES:	4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansülfonik asit
PİPES:	Piperazin-1,4-bis(2-etansülfonik asit)

ÖZET

Bu çalışmada, zopiklon adlı ilaç etken maddesinin elektrokimyasal özelliği voltametrik yöntemler ile camısı karbon elektrot kullanılarak incelendi. Optimum şartları belirlemek için farklı destek elektrolitlerde adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametri ve adsorptif sıyırma osteryoung kare dalga voltametri ile yükseltgenme özelliği çalışıldı. Zopiklon için camısı karbon elektrotta keskin pikin ve maksimum akımın gözlemlendiği pH=7,08 BRT çözeltisi destek elektrolit olarak seçildi. Zopiklonun pik akımına ve pik potansiyeline pH' ın etkisi adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametri (AdSDPV) ve adsorptif sıyırma osteryoung kare dalga voltametri (AdSOSW) ile, tarama hızının pik akımına etkisi ise dönüşümlü voltametri tekniği (CV) ile incelendi. AdSDPV ve AdSOSW teknikleri ile elde edilen pik akımı-konsantrasyon grafiklerinden doğrusallık aralığı (AdSDPV için 6×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹ ve AdSOSW için 8×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹) belirlendi. Bu grafiklerden yararlanılarak belirleme sınırı ve kantitatif tayin alt sınırı hesaplandı.

Uygulanan voltametrik yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile ilaç tabletlerinden zopiklonun geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca, ilaç tabletlerindeki zopiklon miktarı da belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Zopiklon, Adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametri, Adsorptif sıyırma osteryoung kara dalga voltametri, Camısı karbon elektrot, Ticari ilaç tabletleri

ABSTRACT

Electrochemical oxidation behaviour of active compounds namely zopiclone was investigated by voltammetric methods using glassy carbon electrode. In different supporting electrolyte, oxidation was studied by voltammetric methods to investigate the optimum conditions. pH=7,08 BRT solution in which sharp peak and maximum current was observed, at glassy carbon electrode for zopiclone, was selected as supporting electrolyte. The effects of pH on the peak current and peak potential for material was investigated by adsorptive stripping differential pulse voltammetry (AdSDPV) and adsorptive stripping osteryong square voltammetry (AdSOSW), the effect of scan rate on the peak current was investigated by cyclic voltammetry (CV) techniques. The linearity range (for AdSDPV 6×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹; for AdSOSW 8×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹) was determined from peak current-concentration curves which obtained AdSDPV and AdSOSW techniques. Limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) calculated using these curves.

In order to check accuracy and precision of applied voltammetric method, recovery experiments of zopiclone was carried out from the drug tablets. Furthermore, the amount of zopiclone was determined in commercial drug tablets.

Keywords: Zopiclone, Adsorptive stripping differential pulse voltammetry, Adsorptive stripping osteryong square voltammetry, Glassy carbon electrode, Commercial drug tablets.

İÇERİK

	<u>Sayfa</u>
TEZ SINAVI SONUÇ BELGESİ	II
TEŞEKKÜR	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
BÖLÜM 1 – GİRİŞ	1
1. Zopiklon	1
BÖLÜM 2 – KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2. Voltametri.....	2
2.1. Voltametrinin Çalışma Prensibi.....	4
2.2. Voltametrik Hücrenin Bileşenleri	4
2.2.1. Voltametrik Kap	4
2.2.2. Destek Elektrolit	4
2.2.3. Çalışma (İndikatör) Elektrot	4
2.2.3.1. Cıva Kökenli Elektrotlar	5
2.2.3.1.1. Damlayan Cıva Elektrot (DCE)	5
2.2.3.1.2. Asılı Cıva Damla Elektrot	6
2.2.3.1.3. Cıva Film (Zar) Elektrotlar	6
2.2.3.2. Katı Elektrotlar	6
2.2.3.2.1. Platin Elektrot.....	7
2.2.3.2.2. Altın Elektrot.....	7
2.2.3.2.3. Karbon Elektrotlar.....	8
2.2.3.2.3.1. Elmas.....	8
2.2.3.2.3.2. Grafit elektrot.....	8
2.2.3.2.3.3. Karbon Pasta Elektrot.....	8
2.2.3.2.3.4. Camsı Karbon Elektrot	9
2.2.3.2.3.5. Emreyene Karbon Elektrotlar.....	10

2.2.3.2.3.6. Pirolitik Grafit Elektrot.....	10
2.2.3.2.3.7. Mikro Karbon (Lif) Elektrotlar.....	10
2.2.3.2.4. Bizmut Elektrot.....	10
2.2.3.3. Modifiye Elektrotlar.....	10
2.2.3.4. Dönen Disk ve Halka Disk Elektrotlar.....	11
2.2.4. Karşılaştırma (Referans) Elektrodu	11
2.2.5. Yardımcı (Karşıt) Elektrot	12
2.3. Voltametrik Analizi Etkileyen Parametreler	12
2.3.1. Destek Elektrolitin Seçimi	12
2.3.2. pH Ayarı	13
2.3.3. Sıcaklık Kontrolü	13
2.3.4. Oksijenin Uzaklaştırılması	13
2.3.5. Polarografik Maksimumların Giderilmesi	14
2.3.6. Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler	15
2.4. Voltametrik Yöntemler	16
2.4.1. Polarografi	16
2.4.1.1. Normal Polarografi	16
2.4.1.2 Puls Polarografisi	17
2.4.1.2.1 Normal Puls Polarografisi	17
2.4.1.2.2. Diferansiyel Puls Polarografisi (DPP)	18
2.4.1.2.3. Kare Dalga Voltametri (SWV)	20
2.4.2. Dönüşümlü Voltametri (CV)	21
2.4.3. Sıyırma Metotları	23
2.4.3.1. Anodik Sıyırma Voltametri	23
2.4.3.2. Katodik Sıyırma Voltametri	26
2.4.3.3. Adsorptif Sıyırma Voltametri (AdSV)	26
2.5. Voltametrik Tekniklerle Yapılmış Bazı İlaç Analizleri	28
2.5.1. Zopiklonun Elektrokimyasal Davranışı	28
2.5.2. Zopiklonun Voltametrik Davranışı:	
İlaç Tabletlerinde Polarografik Tayini.....	29
2.5.3. Lamotriginin Adsorptif Sıyırma Voltametri ile	
Tayini İçin Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu	29

2.5.4. Rutin Adlı Antitümörün Katodik Sıyırma Voltametrisi ile İlaç Tabletlerindeki, İnsan İdrarındaki ve Kan Serumundaki Tayini.....	30
2.5.5. Kare Dalga ve Adsorptif Sıyırma Kare Dalga Tekniklerini Kullanarak Fluvoxamine' in Voltametrik Davranışının İncelenmesi ve İlaçlarda Tayini	30
2.5.6. Anestetik Bir İlaç Olan Sodyum Metahekzitalin Anodik Adsorptif Sıyırma Voltametrisi İle Tayini	30
2.5.7. Aktifleştirilmiş Camı Karbon Elektrotta Ornidazol' ün İndirgenmesi ve İlaçlarda Tayini	31
2.5.8. Kare Dalga ve Adsorptif Sıyırma Voltametrileri ile Famotidin' in Serumda Tayini	31
2.5.9. Zuclopenthiksol' ün Yükseltgenmesinin Voltametrik İncelemesi ve Geliştirilen Tekniğin İlaçlara ve İlaç Bozunma Çalışmalarına Uygulanması.....	32
BÖLÜM 3- MATARYEL VE YÖNTEM	33
3. Kimyasal Maddeler, Cihazlar ve Yöntem	33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.2. Kullanılan Cihazlar	33
3.3. Yöntem	33
BÖLÜM 4- DENEYSEL BÖLÜM	35
4. Deney Çözeltilerinin Hazırlanması ve Optimum Şartların Belirlenmesi.....	35
4.1. Zopiklonun Çözünürlüğünün Belirlenmesi	35
4.2. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması ve pH Ayarlamaları	35
4.2.1. Britton-Robinson (BR) Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları	35
4.2.2. Asetat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları	36
4.2.3. Fosfat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları	36

4.3. Zopiklonun Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi ve İlaçlarda Voltametrik Tayini.....	37
4.3.1. Çalışma Ortamının Belirlenmesi	37
4.3.1.2. Akım Türünün Belirlenmesi.....	37
4.3.1.3. Adsorptif Sıyırma Voltametrisinde Akım Türünü Etkileyen Parametreler	37
4.3.1.3.1. pH Değişimi	37
4.3.1.3.2. Biriktirme Süresi	38
4.3.1.3.3. Biriktirme Potansiyeli	38
4.3.1.4. Analitik Derişim Aralığının Belirlenmesi	39
4.3.1.5. Belirme Sınırı (LOD) ve Alt tayin sınırı (LOQ) Parametrelerinin Hesaplanması	39
4.3.1.6. İmovane Tabletlerinden Zopiklonun Geri Kazanımı	40
4.3.1.7. İmovane Tabletlerinde Zopiklonun Voltametrik Tayini	40
BÖLÜM 5- SONUÇ VE TARTIŞMA	41
BÖLÜM 6- SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50
Ekler.....	55
Çizelgeler.....	58
Şekiller.....	59
Yaşam Öyküsü.....	61

BÖLÜM 1

GİRİŞ

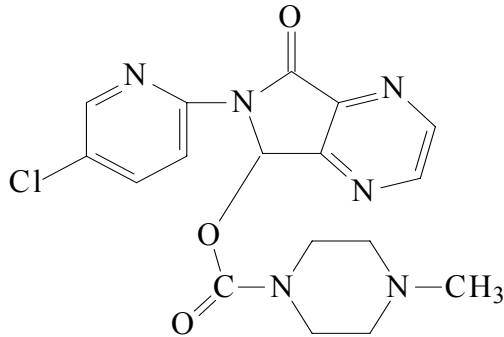
1. Zopiklon

Zopiklon, uykuyu kısa sürede başlatan, REM uykusunu (REM uykusu: Hızlı göz hareketleri ve rüya görmeyle belirlidir.) etkilemediği bildirilen yeni bir hipnotik ilaçtır.

Uykunun beklenen süreden kısa olması insomnia ya da uykusuzluk olarak adlandırılmaktadır. Bu rahatsızlık, yorgunluk, mide şişkinliği, hazımsızlık, zayıflatıcı veya uyarıcı ilaçlar, fazla sıcak, rahatsız edici ışık, gürültü, sinir bozukluğu, fazla miktarda çay, kahve veya sigara içmek, ağrılar, kalp veya akciğer hastalıkları, ateş, kaşıntı, günlük olayların etkisi, yatağın uygun olmaması, tedirginlik gibi nedenlerle ortaya çıkar (Partinen M ve diğ., 2000).

Zopiklon, imoven ticari tabletlerinde ilaç etken madde olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, zopiklon adlı ilaç etken maddenin elektrokimyasal yükseltgenme özelliği adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametrisi (AdSDPV), adsorptif sıyırma Osteryoung kare dalga voltametrisi (AdSOSW) ve dönüşümlü voltametri (CV) teknikleri ile incelendi. Uygulanan voltametrik yöntem ile zopiklon ilaç tabletlerinden geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca, ilaç tabletlerindeki zopiklon miktarı da belirlendi.



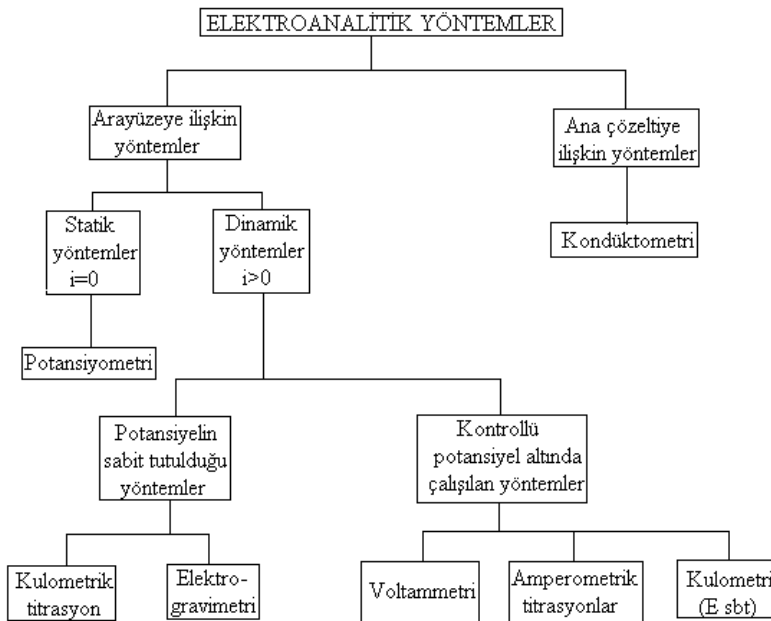
Şekil 1. Zopiklon: 4-metil-1-piperazin karboksilik asit, 6-(5-kloro-2-piridil)-7-okso-6,7-dihidro-5H-[3,4b]pirrolo-5-pirazinilester' in molekül şekli

BÖLÜM 2

KAYNAK ARAŞTIRMASI

2. Voltametri

Maddelerin elektrokimyasal özelliklerinden yararlanarak kalitatif ve kantitatif analizlerinin yapıldığı yöntemlere elektroanalitik yöntemler denir. (Şekil 2.1). Elektroanalitik yöntemler, değişik yükseltgenme basamağına sahip türlerin kolayca saptanabilmesi, bu yöntemlerin uygulanmasını sağlayan ticari cihazların kromatograflara ve spektrofotometrelere göre çok daha ucuz olması ve genellikle kimyasal türlerin analitik derişimini belirtmesi gibi üstünlüklere sahiptir (Henden ve diğ., 2001).



Şekil 2.1. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması.

Voltametri: Bir indikatör ya da çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlar altında akımın, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak ölçülmesinden faydalanarak, analit hakkında (yükseltgenebilen ve/veya indirgenebilen, elektroaktif,

elektrot tepkimesine giren, organik ve inorganik maddeler) bilgi edinilen bir grup elektroanalitik metotlara verilen isimdir (Skoog ve diğ., 2000).

Tarihsel olarak, voltametri Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından 1920' lerin başında geliştirilen ve voltametrinin özel bir türü olan polarografi tekniğine dayanarak geliştirilmiştir. Bu buluş Jaroslav Heyrovsky' e 1959 yılında Kimya Nobel Ödülünü kazandırmıştır. Voltametrinin önemli bir dalı olan polarografinin, diğer voltametrik tekniklerden en büyük farkı çalışma elektrodu olarak bir damlayan civa elektrodun (DCE) kullanılmasıdır (Skoog ve diğ., 2000).

1950' lardan önce, voltametri (özellikle klasik polarografi) kimyacılar tarafından sulu çözeltilerdeki inorganik iyonların ve bazı organik türlerin tayininde kullanılan en önemli metotlardan birisi olarak kullanılmaktaydı. Ancak 1950' lerin sonlarında ve 1960' ların başlarında bu analitik uygulamalar, yerini büyük ölçüde çeşitli atomik spektroskopik metotlara bırakmış ve voltametri çözeltideki moleküler oksijenin tayini gibi özel uygulamalar dışındaki analizdeki önemini yitirmiştir (Skoog ve diğ., 2000).

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

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

2.1. Voltametrinin Çalışma Prensibi

Voltametrinin çalışma prensibi; elektrokimyasal hücrede, polarize olabilen bir çalışma (indikatör) elektrodu ile karşılaştırma (referans) elektrodu arasına değeri zamanla değiştirilen potansiyel uygulanması sonucu ortaya çıkan akımın, üç elektrotlu hücrelerde çalışma elektrodu ile yardımcı (karşıt) elektrot, iki elektrotlu hücrelerde ise çalışma elektrodu ile karşılaştırma elektrodu arasından ölçülmesi ilkesine dayanır (Yıldız ve Genç, 1993; Bond, 1980).

2.2. Voltametrik Hücrenin Bileşenleri

2.2.1. Voltametrik Kap

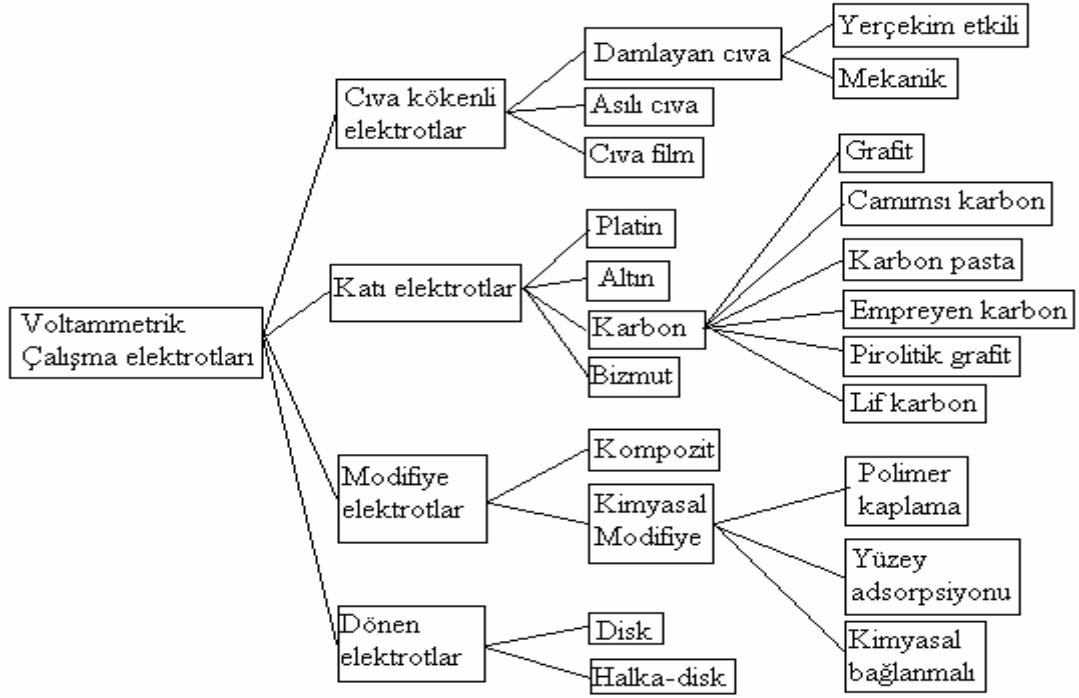
Voltametrik analizler cam, kuartz veya teflon kaplarda yürütülür. Kabin yapıldığı malzeme kirlenme ve adsorpsiyon yanılgılarının en az olduğu maddelerden seçilir (Henden, 2001).

2.2.2. Destek Elektrolit

Voltametrizde elde edilen akımın yalnız difüzyon kontrollü olabilmesi için ortama iyonik göçün tamamını üstlenmek üzere destek elektrolit eklenir. Bu amaçla ortama KCl, KNO₃ gibi bir inorganik tuz, bir mineral asidi veya baz katılabilir. Sitrik asit/sitrat veya asetik asit/asetat gibi tampon sistemleri pH kontrolünün gerektiği konularda destek elektrolit olarak kullanılabilir.

2.2.3. Çalışma (İndikatör) Elektrodu

Voltametrizde kullanılan elektrotların hem kimyasal hem de elektrokimyasal özellikleri önemlidir. Bu nedenle voltametrizde sınırlı sayıda polarlanabilen elektrot kullanılır. Bunlar Şekil 2.2' de gruplandırılmış olan civa, platin, altın, bizmut ve karbon esaslı katı elektrotlar ile modifiye elektrotlardır. Sabit ya da döndürülerek kullanılabilen bu elektrotların her birinin potansiyel çalışma aralığı farklıdır. Bu aralık elektrot türüne bağlı olduğu gibi, çözücüye, kullanılan elektrolit türüne ve pH' a da bağlıdır. Katodik sınırı hidrojenin oluşumu ya da destek elektrolitinin indirgenmesi, anodik sınırı ise elektrot materyalinin ya da çözücünün yükseltgenmesi belirler.



Şekil 2.2. Voltammetrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması

2.2.3.1. Cıva Kökenli Elektrotlar

Cıva elektrotlar, üzerinde hidrojenin çıkış potansiyelinin büyük olması nedeniyle, oldukça geniş bir katodik çalışma potansiyel aralığına ve her damlada yenilenen elektrot yüzeyine sahiptirler. Metallerle amalgam oluşturma özelliğinden dolayı, metal iyonlarının metalik halde önderiştirilmesini sağlarlar. Bu özellikleri nedeniyle de voltammetride oldukça geniş bir kullanım alanı bulurlar.

Voltammetride kullanılacak cıvanın çok saf, içindeki safsızlıkların ppm düzeyinden daha düşük olması gerekir. Bu saflıkta olmayan cıva % 10' luk nitrik asitle iyice çalkalandıktan sonra saf su ile yıkayıp kurulanır. Daha sonra düşük basınç altında damıtılır. Bu işlemin cıva buharlarının zehirli olması nedeniyle, titizlikle yapılması gerekir.

2.2.3.1.1. Damlayan Cıva Elektrot (DCE)

İç çapı 0,03-0,08 mm olan ince bir cam kılcal borunun (kapiler) cıva deposuna bağlanması ile oluşturulur. Bu kılcal borudan cıvanın damlatılması yer çekimi

etkisiyle ve mekanik yolla gerçekleştirilebilir. Genelde alanı 2-6 mm² olan damlalar oluşturulur.

2.2.3.1.2. Asılı Civa Damla Elektrot

Bu elektrot bir civa deposuna bağlı bir kılcal borudan oluşur. Damla bir vida düzeneği yardımıyla kılcal borunun ucunda oluşturulur. İstenilen büyüklükteki civa damlası vidanın belli bir oranda döndürülmesi ile elde edilir. Civa damlasının büyüklüğü, kılcal boru ucunda oluşan damlanın düşürülüp tartılması ile saptanır.

2.2.3.1.3. Civa Film (Zar) Elektrotlar

Bu elektrotlar, inert bir destek üzerine, 1-100 µm düzeyinde ince bir civa film kaplanarak oluşturulurlar. İntert destek olarak genellikle platin, altın, gümüş, grafit ve camsı karbon kullanılır. Bu destekler bir tel ya da disk şeklinde olabilirler. Durağan bir elektrot olarak kullanılabilirler gibi dönen elektrot olarak da kullanılabilirler (Tural ve diğ., 2003).

Bütün bu üstün özelliklerine karşın civa elektrotların bazı sınırlamaları da vardır. Metalik civanın düşük pozitif potansiyelde bile kolayca yükseltgenebilmesi, ($\sim +0,4$ V), civa elektrotun kullanılmasını sınırlayan en önemli özelliklerden birisidir. Ayrıca kullanılan civanın temizlenmesi, damlama süresinin ayarlanmasının zorluğu, civanın damlatılmasında kullanılan kılcalların tıkanması, civa buharlarının toksik olması, tekniğin doğrudan doğruya uygulanamaması bu elektrotun kullanılmasındaki başlıca sorunlardır.

2.2.3.2. Katı Elektrotlar

Damlayan civa elektrotun yukarıda belirtilen sorunlarını ortadan kaldırmak için 1940' lı yılların sonunda Skobets ve diğerleri tarafından başlatılan ve günümüze kadar süren katı metal elektrot çalışmaları voltametriye geniş bir uygulama alanı sağlamıştır (Adams ve diğ., 1958 ; Skoog ve diğ., 1996).

Civa kökenli elektrotların anodik çalışma bölgesi dardır. Daha pozitif potansiyelerde gerçekleşen yükseltgenme olaylarının incelenmesi gerektiğinde elektrot çalışma penceresinin buna izin vermesi, başka bir deyişle elektrot malzemesinin anodik çözünmesinin daha pozitif potansiyelerde olması gerekir. Bu

özelliğe sahip platin, altın gibi soy metaller ve karbon gibi materyaller elektrot yapımında kullanılır. Bu yolla elde edilen katı elektrotlar daha geniş anodik çalışma bölgesi sağlamakla birlikte; kimi sorunlara da neden olur. Deney süresince elektrot yüzeyine adsorblanmış veya birikmiş safsızlıklardan dolayı katı elektrotlar son derece düzensiz davranış gösterirler ve bu nedenle de elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliği azalır. Bu sorunu gidermek amacıyla katı elektrotların yüzeyinin her ölçümden önce temizlenmesi gerekir. *Ön işlem* adı verilen bu işlemler her metal için kendine özgü olmaktadır (Wang ve diğ., 1985; Fagan ve diğ., 1985; Özkan ve diğ., 1994).

Voltametrde değişik tipte katı elektrotlar kullanılmaktadır. Örneğin soy metal elektrotlar, çeşitli karbon elektrotlar, modifiye elektrotlar gibi (Şekil 1.2).

Katı elektrotların kullanıldığı voltametri, özellikle indirgenme olaylarına oranla az incelenmiş olan yükseltgenme tepkimelerindeki rolü ile biyoloji alanında ve dolayısıyla fizyolojik önem taşıyan pek çok bileşiğin farmakolojik etki mekanizmalarının açıklanmasında da başarıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ultramikroelektrotlar canlı organizmada *in-vivo* çalışmaların yapılmasına olanak sağlamaktadır (Lane ve diğ., 1976; Tunçel ve diğ., 1996).

Bu yöntemdeki en önemli gelişmelerden biri de biyosensör denilen ve enzim, doku, bakteri elektrotları kapsayan modifiye elektrotlarla, biyolojik ortam tepkimelerinin reaktant ve ürünleri ölçülerek biyolojik önemi olan bileşiklerin tayinlerinin yapılabilmesidir. Bunlara örnek olarak; glikoz elektrotu, üre elektrotu vb. verilebilir.

2.2.3.2.1. Platin Elektrot

Voltametrik tekniklerde katı elektrot olarak en çok platin elektrot kullanılır. Platin doğrudan kullanılabilirdiği gibi yüzeyi değişik kimyasal işlemlerden geçirilerek (modifiye edilerek) de kullanılabilir.

2.2.3.2.2. Altın Elektrot

Altın, belli bir derişime kadar oksijeni soğurmadiğı için, kimi çalışmalarda platine göre daha iyi bir elektrot malzemesidir. Ayrıca yüzeyi kimyasal işlemlerden geçirilerek (modifiye edilerek) de kullanılmaktadır.

Yüksek akım değerlerinde, 1 mol L⁻¹ HClO₄ çözeltisinde altın elektrodun anodik sınırı +1,5 V olmasına karşın; küçük akım değerlerinde bu sınır +0,8 V' dur. Çünkü +0,8 V' da elektrot yüzeyinde altın oksit oluşur. Bu oluşum, küçük de olsa bir akıma neden olur. Dolayısıyla küçük akım koşullarında göz ardı edilmemesi gerekir. Klorürlü ortamlarda ise, altının klorür ile kararlı kompleksler oluşturması nedeniyle anodik sınır +0,6 V değerine kadar kayar.

2.2.3.2.3. Karbon Elektrotlar

Karbon geniş bir anodik potansiyel aralığına, düşük elektriksel dirence, düşük artık akıma ve tekrarlanabilir yüzey yapısına sahip olması gibi pek çok özellikleri nedeniyle ideal bir elektrot malzemesidir (Tural ve diğ.,2003). Karbon elektrotlarla yapılan voltametri hem yükseltgenme, hem de indirgenme bölgesinde geniş bir çalışma aralığına imkan tanımaktadır (~ -1,8 V - +1,8 V (sulu ortamda)). (Tunçel ve diğ., 1996).

Elektrokimyasal uygulamalarda karbon lif (fiber), camımsı karbon, karbon pasta ve karbon film gibi değişik şekilleri kullanılabilir.

2.2.3.2.3.1. Elmas

Elektrik akımını iletmez. Elektrokimya alanındaki kullanımı da metal yüzeylerin temizlenmesinde toz olarak kullanılmasıyla sınırlıdır.

2.2.3.2.3.2. Grafit elektrot

Elektrokimyasal çalışmalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Grafit doğal olarak oluşur. Ancak kül içeriği (% 5 - % 20), elektrokimyasal uygulanabilirliğini sınırlar. Bu nedenle elektrokimyasal çalışmalarda bu grafiti saflaştırıp kullanmak yerine yapay grafitin kullanımı tercih edilir. Kimyasal olarak temizlenmiş grafit genellikle 1896' da Achenson tarafından geliştirilen bir yöntemle hazırlanır. Grafit, yumuşak ve gözenekli bir materyal olduğu için yüksek adsorbsiyon kapasitesi vardır.

2.2.3.2.3.3. Karbon pasta elektrot

Karbon pasta elektrotlar, toz grafitin, nujol gibi organik bir sıvı ile karıştırılması yoluyla hazırlanır. Pasta hazırlandıktan sonra bir tüp (örneğin teflon

tüp) içine sıkıştırılarak doldurulur. Elektriksel bağlantı için platin veya bakır bir tel kullanılır. Karbon pasta elektrotlar oldukça geniş bir potansiyel aralığına sahiptirler. Yapımları ve yenilenmeleri zaman alıcı olmayıp, zemin akımları oldukça düşüktür. Eğer karbon pasta üzerinde soğurulmuş oksijen kalmışsa, bunun indirgenmesi nedeniyle önemli miktarda bir artık akım oluşur. Bunu bir ön elektrolizle gidermede yarar vardır (Tural ve diğ., 2003).

2.2.3.2.3.4. Camı karbon elektrot

Camsı karbon elektrodun materyali, ilk defa Yamada ve Sato tarafından 1962 yılında geliştirilmiştir. Bu materyal, inert bir gaz içerisinde fenol formaldehit reçinesinin çok dikkatli bir şekilde ısıtılması sonucu elde edilir.

Camsı karbon, diğer karbon yapılarından farklı fiziksel özellikler taşır. Yüzeyinde daha ufak gözenekler bulunur ve bu özelliğinden dolayı diğer karbon türlerine göre daha çok kullanılır.

Camsı karbon yapısının, rastgele yerleşmiş ve karışık aromatik şerit moleküllerinden oluştuğu saptanmıştır. Diğer katı elektrotlarda olduğu gibi camsı karbon elektrotla da aktivasyonu sağlamak ve tekrar edilebilir sonuçları elde edebilmek için çeşitli ön işlemler geliştirilmiştir. Bu işlemler; parlatma, (Rusling, 1984; Thornton ve diğ., 1985; Hu ve diğ., 1985), kimyasal ve elektrokimyasal işlemler, (Taylor ve Humpffay, 1973; Wang ve Hutchins, 1985), radyofrekans (Evans ve Kuwana, 1977), düşük basınç altında sıcaklık uygulaması (Stutts ve diğ., 1983; Wightman ve diğ., 1984) vakum-sıcaklık uygulaması (Fagan ve diğ., 1985), laser ışını ile uyarılma (Hershenhart ve diğ., 1984) ve metal oksit filmlerinin elektrot yüzeyinde kaplanması (Cox ve diğ., 1988) olarak sınıflandırılabilir. Standart bir aktivasyon işlemi henüz saptanamamıştır. Çünkü aktivasyon işlemi kullanılan çözeltiliye ve incelenecek maddeye bağlı olarak değişmektedir (Shearer ve diğ., 1972; Tjaden ve diğ., 1976; Özkan ve diğ., 1998; Şentürk ve diğ., 1998; Yılmaz ve diğ., 1998; Özkan ve diğ., 2000).

Elektron transferi açısından aktivasyon işleminin amacı (Hu, 1985), yüzey kirliliklerinin uzaklaştırılması, yüzeydeki fonksiyonel grupların oluşturulması ve yüzey alanının büyütülmesi, serbest keskin uçlar oluşturulması ve mikropartikül oluşumunu sağlamaktır. Yüzeydeki fonksiyonel gruplar oksidasyon derecesine göre

değişir, az oksitlenirse hidroksil, kuvvetli oksitlenirse karboksil veya kinolik yapılar oluşabilir.

2.2.3.2.3.5. Empreyene Karbon Elektrotlar

Bu elektrotlar, grafitin parafin ve uygun reçinelerle karıştırılması ve eritilip homojenleştirildikten sonra, metalik iletken içeren bir tübe doldurulmasıyla hazırlanır.

2.2.3.2.3.6. Pirolitik Grafit Elektrot

Prolitik grafit, karbonun bir başka yapay şeklidir. 1200°C' den yüksek sıcaklıklarda metan gibi bir hidrokarbon içeren maddelerin ısıl bozundurulması ile elde edilir. Bu elektrodun asitli ortamda doygun kalomel elektroduna karşı çalışma potansiyel aralığı +1,00 V ile -0,80 V' dir.

2.2.3.2.3.7. Mikro Karbon (Lif) Elektrotlar

Yakın zamanda kullanılmaya başlanan elektrotlardır. Daha çok mikroelektrot olarak kullanılırlar. Çapları 5-10 µm düzeyinde olan lif şeklindeki karbon telciklerdir. Daha çok kare dalga voltametrisinde kullanılır.

2.2.3.2.4. Bizmut Elektrot

Hidrojenin bizmut üzerinden çıkış aşırı potansiyelinin yüksek olması, bizmutun katodik bölgede kullanılma olasılığını ortaya koymuştur. Asetik asit/asetat tamponunda (pH= 4,7) -0,2 V ve -1,20 V potansiyel aralığına sahiptir. Uçucu ve zehirli olmaması civaya göre üstünlüğüdür (Tural ve diğ., 2003).

2.2.3.3. Modifiye Elektrotlar

Voltametriye kullanılan elektrotların sınırlı olması nedeniyle elektrotların kimyasal ya da elektrokimyasal nitelikleri değiştirilerek çalışma koşulları geliştirilmiştir. Genel olarak ya elektrot yüzeyinde önderiştirme sağlayan kimyasal maddelerle işlem ya da elektrot yüzeyinin elektron aktarma niteliğini değiştiren işlem (elektrokataliz) yapılarak hazırlanır.

Modifiye elektrotların önderiştirme amacıyla kullanımları iki şekilde yürütülebilir;

- Örnek ve destek elektrolitin bulunduğu ortamda biriktirme yapıldıktan sonra yine aynı ortamda voltametrik analiz yapılabilir.

- Örnek ortamında önderiştirme yapıldıktan sonra, elektrot saf su ile yıkanıp, ayrı bir destek elektrolit ortamına aktarılarak da voltametrik analiz yapılabilir.

2.2.3.4. Dönen Disk ve Halka Disk Elektrotlar

Dönen elektrotlar; dönen disk ve halka-disk elektrotlar olmak üzere ikiye ayrılır. Bu elektrotlar platin ve camsi karbondan yapıp, bir motor sistemi ile dönme hızları kontrol edilir. Kimi zaman diğer katı elektrotlar doğrudan veya civa ile kaplanarak da kullanılabilir.

Dönen disk elektrotlarla elektroda madde taşınması konvektif difüzyonla sağlandığında durgun elektrotlardan daha büyük bir akım yoğunluğu sağlarlar. Bu nedenle, bu tür elektrotlarla yapılan ölçümlerde duyarlık daha yüksektir.

Halka-disk elektrotlar, ortadaki diskten elektriksel olarak yalıtılmış ve belli bir uzaklıkta halka şeklinde ikinci bir elektrot içerirler. Bu elektrot ikilisi kullanıldığında, disk elektrotta elektrokimyasal olarak oluşan tür, elektrodun dönme hareketiyle halka elektroda doğru taşınır.

2.2.4. Karşılaştırma (Referans) Elektrodu

Voltametriye karşılaştırma (referans) elektrot olarak ikinci sınıftan metal- metal iyonu elektrotları kullanılır. Bu elektrotlar küçük akım şiddetlerinde polarlanmazlar. Akım şiddeti artınca ideal konumlarından saparlar. En çok kullanılanlar kalomel ve Ag/AgCl elektrotlardır. Bu elektrotlardan anodik akım geçtiğinde metaller yükseltgenir ve ortamdaki aşırı klorürle çökeldiklerinden, elektrot yüzeyindeki derişimleri değişmez ve böylece potansiyelleri akımdan bağımsız olur. Bu elektrotlardan katodik akım geçtiğinde ise, çözünürlükten gelen metal iyonları indirgenir, elektrot yüzeyinde çökelek ayrışarak tekrar aynı denge düzeyinde metal iyonu oluşturur, böylece potansiyel yine değişmeden kalır.

Sudan başka çözücülerde çalışıldığında ise uygun başka karşılaştırma elektrotları kullanılır. Örneğin asetonitrilde çalışılırken Ag/Ag^+ ($Ag/AgNO_3$) elektrodu kullanılır.

2.2.5. Yardımcı (Karşıt) Elektrot

İki elektrotlu sistemlerdeki polarlanmayan elektrot, üzerinden akım geçtiği için, yüksek akımlarda polarlanır. Ayrıca çözelti direnci yüksek ise bu direnci yenmek için gerekli olan potansiyel (IR) önemli bir düzeye çıkar. Bu iki nedenden dolayı çalışma elektrodunun polarizasyon potansiyeli hatalı okunabilir. Bunun sonucu olarak $i = f(E)$ eğrileri yatıklaşırlar ve belirli bir noktadan sonra pikler kaybolur. Bu sorun, sistemde üçüncü bir elektrot kullanılarak çözümlenir. Akım, çalışma elektrodu ile yardımcı elektrot ikilisinden geçirilir ve çalışma elektrodunun potansiyeli karşılaştırma elektroduna karşı sıfır akım altında saptanır. Akım yardımcı elektrot üzerinden geçtiği için bu elektrotların soy metal olmaları gerekir. Bu nedenle daha çok platin, grafit, tantal ya da tungsten tel çubuklar kullanılır. Bu elektrotların alanı çalışma elektrodu alanının en az 50 katı olmalıdır. Ayrıca çok küçük hacimlerle çalışıldığında yardımcı elektrotta oluşan ürünlerin, çalışma elektrodunda girişim yapmayacağı elektrot türü seçilmelidir.

2.3. Voltametik Analizi Etkileyen Parametreler

2.3.1. Destek Elektrolitin Seçimi

Voltametik tekniklerde kullanılan destek elektrolit yeterince saf olmalıdır. Eğer safsızlık varsa, bunların derişimi analit derişiminin % 1' ini geçmemelidir. Aksi durumda saflaştırma işlemlerinden biri uygulanmalıdır. Örneğin civa katotta önelektroliz yapılabilir ya da MnO_2 gibi metal iyonlarını adsorplayıcı katılar kullanılabilir. Ayrıca destek elektrolit çalışma elektrodunun çalışma potansiyel aralığını daraltır nitelikte olmamalıdır. Başka bir deyişle, destek elektrolit anyonu elektrodun metal iyonu ile kompleks oluşturmamalı, katyonu veya çözücü indirgenerek katodik bölgeyi daraltmamalıdır.

Bunların dışında eğer örnekte birden fazla analit varsa ve bunlardan bazılarının voltametik dalgaları çakışiyorsa, destek elektrolit bu çakışmayı giderici biçimde olmalıdır.

2.3.2. pH Ayarı

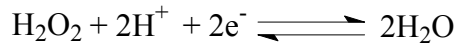
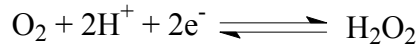
Organik moleküllerin elektrot tepkimelerinin çoğunda proton görev alır. Bu nedenle akım-potansiyel ilişkileri pH' a bağımlı olur. Voltametik çalışmalarda bu bağımlılığın oluşturacağı hatalardan kurtulmak için çözeltilerin tamponlanması gerekir. Seçilen tampon çalışma penceresini daraltmayacak nitelikte olmalıdır. Çalışma potansiyel aralığı katodik yönde genişletilmek istendiğinde bazik tamponlar kullanılmalıdır. Analit dalgalarının örtüşmesi halinde, bunların birbirinden ayrılabilmesi için analitlerin akım-potansiyel ilişkilerinin pH' a bağımlılığı göz önüne alınarak, destek elektrolitin pH' ı ayarlanmalıdır.

2.3.3. Sıcaklık Kontrolü

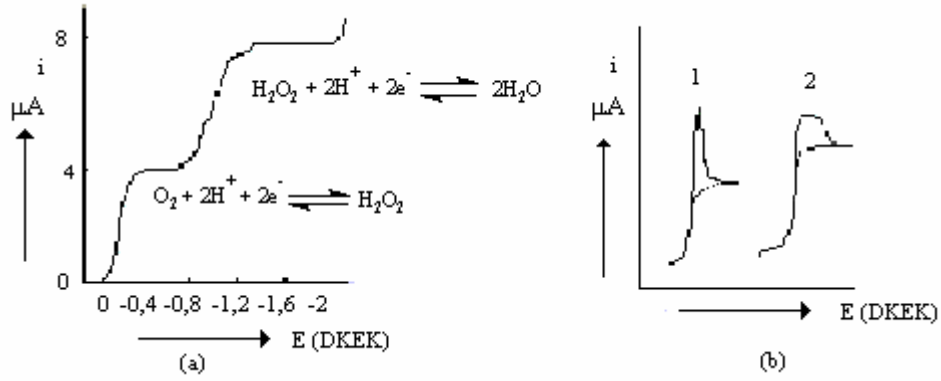
Tüm voltametik sınır akım eşitliklerinde difüzyon katsayısı (D) yer aldığından sıcaklık, akım şiddetini değiştirir. Sıcaklıktaki 1 °C' lik değişim, elektroaktiflerin çoğunun difüzyon katsayısını % 1-2 oranında değiştirir. Bu nedenle çalışmalar termostatik koşullarda yapılmalı ve sıcaklık $\pm 0,5$ °C aralığında sabit tutulmalıdır.

2.3.4. Oksijenin Uzaklaştırılması

Çalışma çözeltilerinde çözünmüş oksijen gazı çalışma elektrotlarında iki adımda indirgenir. Bu adımlar;



Tepkimeleri ile gösterilebilir. Bu tepkimelere ilişkin polarografik dalgalar Şekil 2.3' de gösterilmiştir. Her iki indirgenme basamağı da iki elektronlu olduğundan dalga yükseklikleri yaklaşık eşittir. Ayrıca, yarı tersinir olan birinci dalganın yarı dalga potansiyeli pH değerinden bağımsız olup doygun kalomel elektrot (DKE)' a karşı yaklaşık $-0,15$ V' tur. Tersinmez olan ikinci dalganın yarı dalga potansiyeli ise pH' ye bağılı olup, $-0,95$ ile $-1,30$ V arasında değişir.



Şekil 2.3. (a) Damlayan civa elektrodunda, hava ile doyurulmuş 0,1 mol L⁻¹ KCl çözeltisinde oksijenin indirgenme dalgaları, (b) 1. Birinci tür, 2. İkinci tür polarografik maksimumların oluşumu. Noktalı eğriler yüzey aktif maddeler varlığında oluşan eğrileri göstermektedir.

Geniş bir aralıkta indirgenme dalgaları vermesi ve güçlü bir yükseltgen olması nedenleriyle, oksijen voltametrik çalışmalarda aşağıdaki sorunları yaratır;

a) O₂' nin indirgenmesi ek bir faradaik akım yaratır.

b) O₂' nin indirgenmesine ilişkin dalgalar, geniş bir potansiyel aralığını kapsadığından, analit dalgalarıyla girişim yapar.

c) Kimi analitler oksijenle tepkime verebilir. Örneğin ağır metal iyonları varlığında metal oksitleri oluşur veya anodik sıyırma voltametrisinde toplanan metalin yükseltgenmesine neden olur.

Bu sakıncalar nedeniyle çalışmaya başlamadan önce, çözünmüş oksijenin çözeltiden N₂, He, CO₂ gibi elektroinert bir gaz geçirilerek uzaklaştırılması gerekir. İnert gaz geçirme süresi; 2-30 dakika kadardır. Pratikte, oksijene ait bu dalgalar tamamen kaybolana dek gaz geçirme işlemi sürdürülür. Ayrıca çalışma süresince sisteme atmosferik oksijenin difüzlenmesini önlemek amacıyla, çözelti inert gaz atmosferinde tutulur. Bazık çözeltilerle çalışıldığında, oksijen sodyum sülfid ile de giderilebilir.

2.3.5. Polarografik Maksimumların Giderilmesi

Damlayan civa elektrotla çalışıldığında, polarografik dalgaların sınır akım bölgelerinde ani ve derişimle çizgisel değişmeyen akım değişimlerinden ibaret olan ve polarografik maksimum denilen tepecikler oluşur (Şekil 2.3.b). Genellikle bunlar

iki türdür. Ya hemen sınır akımla birlikte oluşurlar (birinci tür), ya da eğrinin düzlük kesiminde kambur biçiminde oluşurlar (ikinci tür). Maksimumlar diğer elektrotlarda oluşmaz. Bu oluşumun potansiyel ve yüzeydeki yük dengesi değişimine bağlı olarak çözeltinin elektrot yüzeyindeki hidrodinamik akışından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Maksimumların yüksekliği derişimle doğru orantılı olmadığı gibi, bu oluşumlar difüzyon akımının sağlıklı ölçülmesini de engeller. Bu nedenle giderilmesi gerekir. Ortama jelatin, tritonX-100, metil kırmızısı gibi yüzey aktif maddeler katılarak giderilmeleri sağlanır. Yüzey aktif maddelerin aşırısı, sınır akım yüksekliğinde düşürdüğünden, ortamdaki derişimleri % 0,002 - % 0,001 aralığında olmalıdır. Tüm çalışma boyunca düzeyi değişmez tutulmalıdır (Tural ve diğ., 2003).

2.3.6. Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler

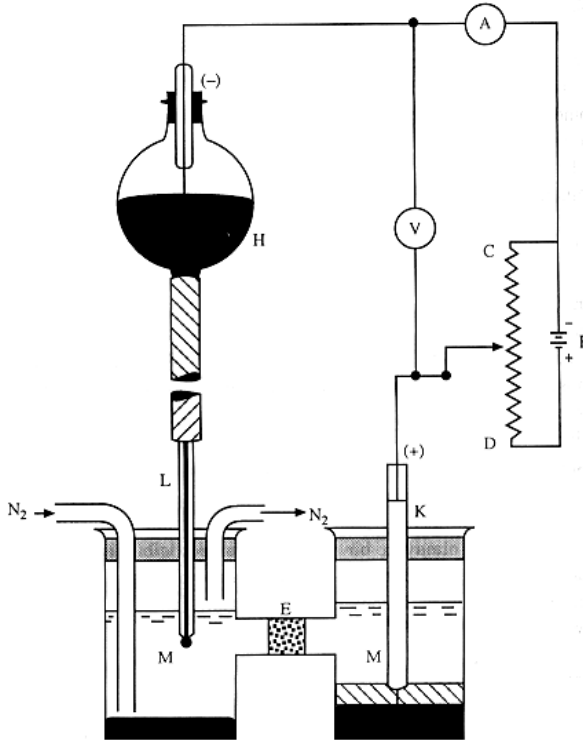
Elektrooksidasyon olayları, elektroredüksiyon olaylarına oranla daha az incelenmiştir. Bunun nedeni, polarografide damlayan civanın daima yenilenerek temiz bir yüzey sağlaması ve bu nedenle de tekrar edilebilir sonuçlar elde edilebilmesidir. Ancak bu elektrot pozitif potansiyellerde yükseltgendiği için elektrooksidasyon olaylarının incelenmesi için uygun değildir. Katı elektrotlar da elektrooksidasyonda kullanabilmelerine karşın yüzey, adsorblanabilen maddelerle kaplandığından veya elektrotların kendileri yükseltgindiklerinden ve oksitle kaplandıklarından tekrar edilebilirliğin sağlanması için her deneyden önce aynı yüzey halinin oluşturulması gerekmektedir. Bu işleme ön işlem denilmektedir. Ön işlem hem elektrotun cinsine, hem deney çözeltisinin bileşimine bağlıdır. Kimyasal (Adams ve diğ., 1958; Eggretsen ve Weiss, 1956; Fagan ve diğ., 1985; Hershenhard ve diğ., 1984; Kabasakalian ve Mc Glotten, 1958), elektrokimyasal (Ferret ve Philips, 1985; Dermiş ve Biryol, 1990; Özkan, 1994) ve hem kimyasal hem de elektrokimyasal (Kolthoff ve Tanaka, 1954; Biryol ve diğ., 1989; Özkan ve diğ., 1994) ön işlemler olabilir.

2.4. Voltametik Yöntemler

2.4.1. Polarografi

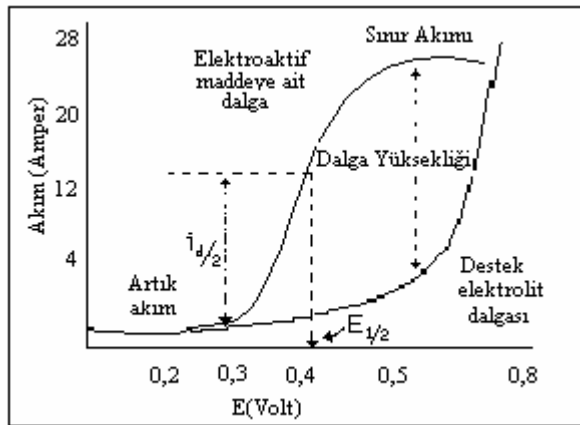
2.4.1.1. Normal Polarografi

Daha önce de bahsedildiği gibi polarografi, çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektrodunun kullanıldığı voltametik bir yöntemdir. Şekil 2.4' te polarografi cihazının bir şekli gösterilmiştir. Damlayan civa elektrodun potansiyeli bir referans elektroda karşı değiştirilir. Referans elektrot genellikle Ag/AgCl veya doymuş kalomel elektrottur. Damlayan civa elektrot ile referans elektrot arasına bir potansiyometre yardımıyla potansiyel uygulanır. Hücreden geçen akım bir amperometre ile ölçülür. Ölçülen akımın uygulanan potansiyele karşı grafiği polarogram adını alır. Şekil 2.5' de normal polarografide gözlenen akım-potansiyel eğrisi görülmektedir.



Şekil 2.4. Polarografi cihazı L) Mikro civa damlalı katot, K) Kalomel elektrot E) Gözenekli cam disk, M) Analiti ve destek maddesini içeren çözelti, CD) Potansiyometre, B) Batarya A) Amperometre, V) Voltmetre, H) Civa haznesi

Polarografide akım, çalışma elektrodu üzerinde maddelerin indirgenmesi veya yükseltgenmesi sonucunda oluşur. İndirgenmeden dolayı oluşan akıma katodik akım, yükseltgenmeden dolayı oluşan akıma ise anodik akım denir. Katodik akımın işareti pozitif ve anodik akımın işareti ise negatif olarak kabul edilmiştir. Şekil 2.5' deki polarogramdan görüldüğü gibi belli bir potansiyelden sonra akımın sabit kaldığı bir plato bölgesine ulaşılmaktadır. Bu akıma sınır akımı adı verilir. Elektrot üzerinde henüz reaksiyon olmadığı zaman küçükte olsa bir akım gözlenir. Bu akıma artık akım denir. Sınır akımı ile artık akım arasındaki yükseklik dalga yüksekliğidir. Dalga yüksekliği, elektroaktif maddenin derişimi ile doğrusal olarak artar. Bu özellik nedeniyle polarografi kantitatif analizlerde kullanılabilir. Akımın, sınır akımı değerinin yansına eşit olduğu potansiyel yarı dalga potansiyelidir. Yarı dalga potansiyeli $E_{1/2}$ ile gösterilmektedir. $E_{1/2}$ değeri genellikle elektroaktif maddenin derişimine bağlı değildir ve standart yarı hücre potansiyeli ile yakından ilişkilidir. Yarı dalga potansiyelinin her madde için karakteristik olması özelliğinden dolayı polarografi kalitatif analizlerde de kullanılabilir.



Şekil 2.5. Normal polarografide gözlenen akım-potansiyel eğrisi

2.4.1.2 Puls Polarografisi

2.4.1.2.1 Normal Puls Polarografisi

Normal polarografide bir civa damlasının oluşma ve kopma süresi içerisinde uygulanan potansiyel değişimi çok düşük olduğu için (2 – 3mV) potansiyel sabit kabul edilir. Puls polarografisinde ise damla ömrü sonuna doğru potansiyel pulsları uygulanır ve oluşan akım ölçülür. Puls uygulaması iki farklı şekilde olabilir. Birincisinde başlangıç potansiyeli temel alınarak her damla ömrü sonunda artan

$$(I_2 - I_1)_p = nFA \left(\frac{D}{t\pi} \right)^{1/2} c \left[\frac{1 - \exp \frac{nF \Delta E_p}{2RT}}{1 + \exp \frac{nF \Delta E_p}{2RT}} \right]$$

eşitliği ile verilir. Puls genliğinin artması ile pik akımı artarken, aynı zamanda pik genişliği de artar. Bu nedenle pratikte genliği 25-30 mV düzeyinde olan puls akımı ve tarama hızı 5 mV s⁻¹ olan doğru akım kullanılır.

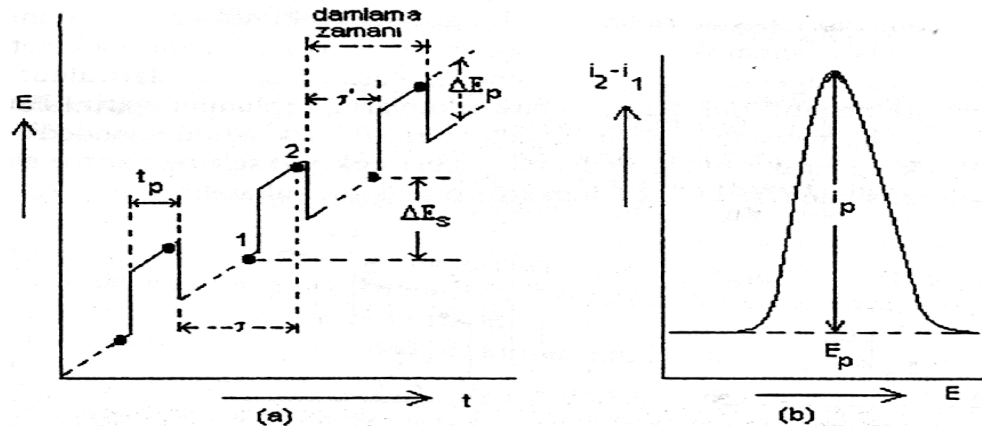
Puls genliği ΔE_p ile yarı dalga potansiyeli E_{1/2} arasında da

$$E_p = E_{1/2} + \frac{\Delta E_p}{2}$$

bağıntısı vardır.

Bu teknik normal puls tekniğinden daha duyar olup, duyarlılığı 10⁻⁷-10⁻⁸ mol L⁻¹ düzeyindedir. Ayrıca seçimliliği de yüksektir. Doğru akım ve normal puls polarografilerinde yan yana analizler için, genelde yarı dalga potansiyelleri arasındaki farkın 120-240 mV olması gerekirken, diferansiyel puls polarografisinde bu farkın,

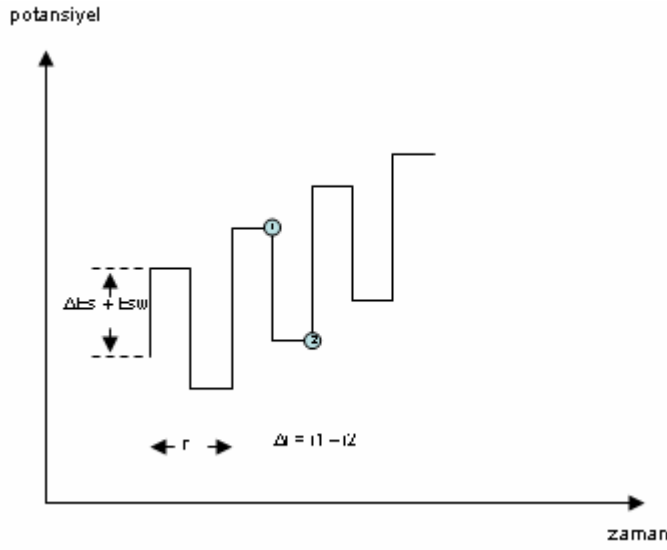
30-60 mV kadar olması yeterlidir.



Şekil 2.7. a) Giderek artan bir doğru akım potansiyeline sabit genlikli pulsların uygulanması
b) Diferansiyel puls polarografisinde elde edilen akım-potansiyel eğrisi

2.4.1.2.3. Kare Dalga Voltametrisi (SWV)

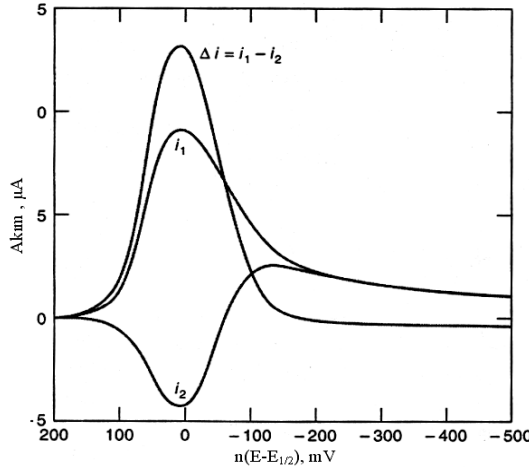
Kare dalga voltametrisi son derece hızlı ve duyarlı olma üstünlüğü olan bir puls polarografi tekniğidir. Voltamogramın tamamı 10 ms'den daha kısa bir sürede elde edilir. Damlayan civa elektrodu ile tarama, bir damla ömrünün son birkaç saniyesi içinde, yükleme akımı hemen hemen sabitken gerçekleştirilir.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



Şekil 2.8. Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu. Akım cevabı Δi , 1 potansiyelindeki akımdan 2 potansiyelindeki akımı çıkarılarak bulunur.

Şekil 2.8' da kare dalga voltametrisi yönteminde elde edilen basamaklı sinyal görülmektedir. Basamaklı sinyalde her basamağın boyu ve puls periyodu eşit olup, bu yaklaşık 5 ms civarındadır.

Şekil 2.9'da tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı gösterilmiştir. Kare dalganın, anodik ve katodik bölgesindeki iki noktaya ait akım değerlerinin farkları alınarak akım saptanır ($i = i_1 - i_2$). Yani elektrot tepkimelerinde yükseltgenme ile indirgenmede oluşan akım farkları alınır. Akımlardan biri negatif olduğu için fark akımların toplamını verir. Bu nedenle de duyarlık yüksektir. Belirtme alt sınırı 10^{-7} - 10^{-8} mol L⁻¹ düzeyindedir.



Şekil 2.9. Tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı. i_1 : ileri doğru akım, i_2 : geriye akım, Δi : net akım

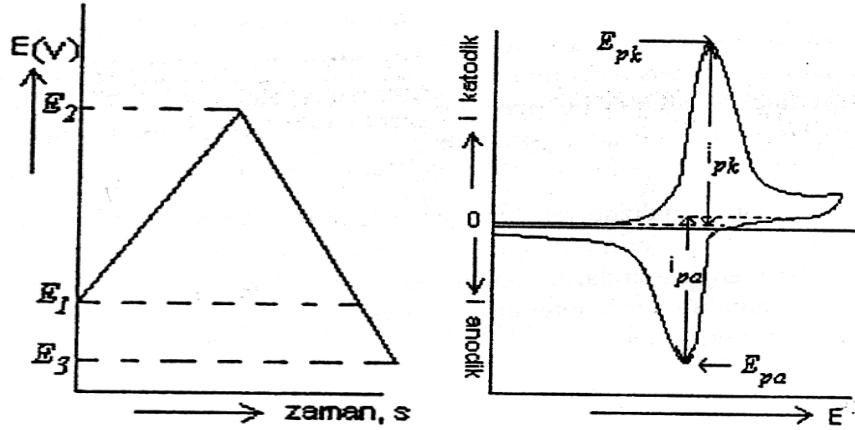
Akım potansiyel eğrileri pik şeklindedir. Pik potansiyeli tersinir tepkimelerde $E_{1/2}$ değerine eşittir.

Kare dalga yöntemleri temel olarak üç şekilde uygulanır. Bunlar Barker, Osteryoung ve Kalousek yöntemleridir. Barker kare dalga voltametri/polarografisi kare dalganın en basit şeklidir. Bu formda dalga bir rampa ya da merdiven şeklinde olup simetrik bir kare dalga ile sinüzoidal alternatif akım voltametrisinin uygulanmasıyla oluşmuştur. Kalousek kare dalga voltametri/polarografisi (Heyrovsky tarafından isimlendirilmiştir) kare dalganın sadece ters yarı devirlerindeki akımın ölçülmesiyle elde edilen daha küçük frekanslı (5 Hz) yöntemleri için uygulanmaktadır. En çok kullanılan kare dalga yöntemi ise Osteryoung' tır. Bu yöntem diğerlerinden, uygulanan puls periyodunun (λ), yarı puls yüksekliğinin (E_{sw}) ve uygulanan her puls sonunda potansiyelin artması ile farklılık gösterir (Christie ve diğ., 1977; Turner ve diğ., 1977; Uslu ve Özkan, 2002; Demircigil ve diğ., 2002).

2.4.2. Dönüşümlü Voltametri (CV)

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

CV' deki potansiyelin zamana bağlı değişimi ve tersinir bir elektrot olayı için elde edilen akım-potansiyel eğrisi Şekil 2.10' da gösterilmiştir. Potansiyel taraması E_1 ve E_2 arasında yapılırsa metot doğrusal taramalı voltametri (LSV) adını alır. Eğer E_2 potansiyeline ulaşıldıktan sonra aynı tarama yönüne göre ters yönden tarama yapılırsa metodun adı dönüşümlü voltametri olur. ters taramada potansiyel E_1 ' de sonuçlanabileceği gibi farklı bir E_3 potansiyeline de götürülebilir.



Şekil 2.10. a) Dönüşümlü voltametri de uygulanan potansiyelin zamanla değişmesi
b) Tersinir bir elektrot olayı için akım-potansiyel eğrisi

Gerek LSV' de gerekse CV' de akım, potansiyele karşı grafiğe geçirilir. Tarama hızı pratikte 100 mV s^{-1} ' den birkaç yüz V s^{-1} ' ye kadar değiştirilebilir. Çok yüksek tarama hızlarında (birkaç 1000 V s^{-1}) çift tabaka yüklenmesi ve IR problemleri ortaya çıkar. Ancak mikroelektrot kullanıldığı zaman bu tür problemler minimuma indirilir.

CV' de tarama hızı değiştirilerek pik yüksekliklerinin tarama hızı ile değişmesinden adsorbsiyon, difüzyon ve elektron aktarım reaksiyonuna eşlik eden kimyasal reaksiyon olaylarının varlığı ve tabiatı belirlenebilir. Ayrıca ileri ve geri tarama piklerinden reaksiyon mekanizması hakkında fikir edinilebildiği gibi ileri taramadan kinetik veriler de bulunabilir. CV' de genellikle katodik ve anodik yöndeki tarama hızları eşit alınır. Ancak özellikle hızlı homojen kimyasal reaksiyonların varlığında anodik ve katodik tarama hızları farklı da alınabilir.

2.4.3. Sıyırma Metotları

Sıyırma teknikleri voltametrik analizlerde duyarlılığı artırmaya yönelik olarak geliştirilen iki aşamalı tekniklerdir. İlk aşamada iz düzeydeki türler, uygun bir potansiyel altında elektrot yüzeyinde önderiştirilir. Ardından potansiyelin anodik veya katodik yönde taranması sonucu yüzeyde deriştirilen maddeye ilişkin akım-potansiyel eğrilerinden gidilerek analiz gerçekleştirilir. Önderiştirmenin niteliği ve sıyırma aşamasında potansiyelin taranma yönüne göre bu teknik farklı adlar alır.

2.4.3.1. Anodik Sıyırma Voltametrisi

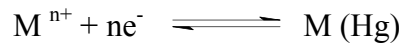
En yaygın kullanım alanı bulan bu teknikte, çözeltilerdeki metal iyonlarının bir kesimi yeterince negatif potansiyel altında elektrot yüzeyinde metalik olarak önderiştirilir ve ardından potansiyel anodik (+) akım değişimi izlenir. Bir başka deyişle metalik halde elektrot yüzeyinde toplanan maddenin yüzeyden anodik çözünmesi söz konusudur.

Sıyırma analizi ile elde edilen belirtme sınırının çok düşük olması önderiştirme bir başka deyişle biriktirme aşamasında önelektrolizle zenginleştirme olayına bağlıdır. Önelektroliz olayı önderiştirme tekniklerinden farklı olarak çözelti ortamındaki türün yüzde birinden az bir kesiminin yüzeyde toplanmasını öngörür.

Önderiştirme işleminin yürütüldüğü biriktirme aşamasında genellikle karıştırılan çözeltilerde ve belli bir potansiyel altında çalışılır. Bu aşamada kullanılacak elektrodun yüzeyi; saptanacak türün küçük bir hacimde toplanıp, deriştirilebilmesi için olabildiğince küçük olmalıdır. Bu çalışma elektroduna uygulanacak biriktirme potansiyeli saptanacak metal iyonunun indirgenebilmesi için yarı dalga potansiyelinden 0,3 veya 0,5 V daha negatif değerlerde seçilmeli ve analiz öncesinde denel olarak saptanmalıdır.

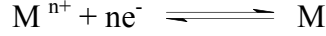
Birden çok metal iyonunun aynı anda analizi söz konusu ise, yarı dalga potansiyeli en negatif değerde olan türe uygun bir potansiyelde çalışılarak, türlerin tümünün elektrotta toplanması sağlanır.

Biriktirme aşamasında çalışma elektrodu olarak civa esaslı elektrotlar kullanılıyorsa, amalgam oluşumu gerçekleşir.



Amalgam oluşumu metal iyonunun civa içindeki çözünürlüğüne bağlı olup, çözünürlük arttıkça sıyırma aşamasında elde edilen akım sinyali daha büyük olacağından duyarlık da artar.

Civa dışındaki metallerden oluşan bir çalışma elektrodunda ise biriktirme aşamasında aşağıdaki tepkime oluşur.



Sıyırma aşamasında elektrot potansiyeli anodik yönde doğrusal veya diğer tekniklerle taranır ve böylelikle yüzeyde metalik olarak toplanan türün yükseltgenmesi ve çözeltiliye geri difüzyonu gerçekleşir.

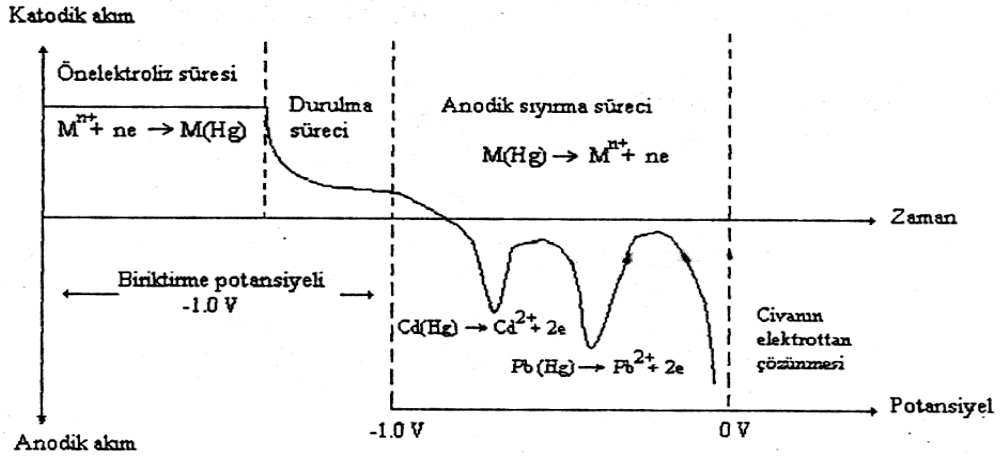


Elde edilen sıyırma voltamogramındaki yükseltgenme pikinin şekli ve konumu biriktirilen türe ilişkin kalitatif ve kantitatif bilgi verir. Pik akımı elektrot yüzeyinde belli potansiyelde ve belli bir sürede biriken metalin yükseltgenmesine ilişkin olduğundan, metalin elektrottaki ve dolayısıyla çözeltideki derişimi ile orantılı olacaktır. Kantitatif sonuçların doğruluğu, elektrot potansiyelinin kontrolünün yanında elektrodun boyutlarına, toplanma süresine, standart ve örnek çözeltilerin karıştırılma hızlarının aynı olmasına bağlıdır. Çünkü Nerst difüzyon katmanı kalınlığına bağlı olarak verilen akım eşitliğinden gidilerek;

$$M(Hg) = kA c/\delta$$

yazılabilir. Burada M (Hg); metal amalgam derişimini, k; orantı katsayısını, δ ; difüzyon katmanı kalınlığını, c; çözelti içi metal iyonunun derişimini göstermektedir.

Yüksek derişimlerde çalışılır ve uzun süre biriktirme uygulanırsa, elektrot yüzeyi doygunluğa ulaşır ve çöelti içi derişim ile elde edilen sinyal arasındaki bağıntı geçerliliğini yitirebilir. Bu nedenle elde edilen pik akımları ile derişim arasındaki doğrusal ilişki sıklıkla kontrol edilmelidir. Anodik sıyırmada elde edilen pik potansiyelleri ile de kantitatif analiz gerçekleştirilebilir.



Şekil 2.11. Cd^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarının civa film elektrot kullanılarak elde edilen anodik sıyırma voltamogramının aşamaları

Cd^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarına ilişkin anodik sıyırma voltamogramı Şekil 2.11’ de görülmektedir. Biriktirme aşamasında çalışma elektroduna her iki metal katyonunun indirgenmesi için yeterince negatif bir potansiyel uygulanır. Ancak genellikle asidik çözeltilerle çalışıldığından hidrojen çıkışı nedeniyle $-1,0 \text{ V}$ ’ dan daha negatif potansiyelerde çalışılmaz. Bu değer civa kökenli elektrotların kullanım penceresinin negatif sınırını oluşturmaktadır.

Önelektroliz süresince potansiyel $-1,0 \text{ V}$ ’ da sabit tutulduğunda civa film elektrot yüzeyinde ortamdaki metal iyonlarının karıştırma altında yüzeyde indirgenmelerinden kaynaklanan bir katodik akım geçişi gözlenmektedir. Karıştırma hızı ve dolayısıyla elektrot yüzeyine birim zamanda taşınan ve indirgenen metal katyonlarının derişimi sabit olduğundan gözlenen katodik akım da sabittir.

Biriktirme sürecinin sonunda karıştırma durdurulduğunda akım azalarak, difüzyon akım değerine ulaşır. Ardından potansiyel anodik yönde taranır ve yüzeyde toplanan Cd ve Pb metallerinin yükseltgenmelerine ilişkin anodik akım artışları kaydedilir. Sıyırma voltamogramında öncelikle daha negatif potansiyelde ($-0,6 \text{ V}$) yükseltgenen Cd metaline ilişkin anodik pik, ardından $-0,4 \text{ V}$ civarında yükseltgenen Pb metaline ilişkin anodik pik gözlenir. Bu piklerin yükseklikleri elektrot yüzeyinde toplanan metal derişimi ile ve dolayısı ile çözelti içindeki metal katyonlarının derişimi ile doğru orantılıdır. Genellikle standart katma tekniği kullanılarak, örnek içerisindeki metal iyonları derişimlerinin tayini yoluna gidilir.

Sıyırma metotları, eser element tayininde önemli bir yer tutar, çünkü elektrolizdeki önderiştirme basamağı sayesinde eser miktardaki bir analit makul bir doğrulukla tayin edilebilir. Böylece bu basit ve hızlı metotlarla $10^{-6} - 10^{-9}$ mol L⁻¹ arasındaki çözeltilerin analizi yapılabilir (Skoog ve diğ., 2000).

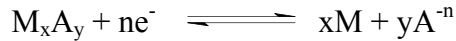
2.4.3.2. Katodik Sıyırma Voltametrisi

Sıyırma yöntemi ile analiz, metal iyonlarından başka elektrot yüzeyinde çözünmeyen bir katyon oluşturan örneklere de uygulanabilir. Potansiyel tarama yönüne katodik sıyırma adını alan bu yöntemde önce elektrot olarak kullanılan metalik civa ya da gümüşün yükseltgenmesi, ardından halojenürler, molibdat ve tungstat iyonlarının ve tiyol grubu içeren organik moleküllerin çözünürlüğü az olan bir tuzu biçiminde yüzeyde toplanması sağlanır. Daha sonra potansiyel negatif yönde taranarak, az çözünen tuzun bileşimindeki metal iyonunun indirgenmesine ilişkin akım geçişi izlenir. Aşağıda bu aşamalara ilişkin tepkimeler verilmiştir.

Biriktirme aşaması;



Sıyırma aşaması;



M: Hg , Ag gibi metaller, **Aⁿ⁻:** S²⁻, Cl⁻, Br⁻, CN⁻, organik SH bileşikleri olabilir.

2.4.3.3. Adsorptif Sıyırma Voltametrisi (AdSV)

Bu yöntemde önderiştirme, karıştırılan bir çözeltiden elektrot yüzeyine fiziksel adsorpsiyonla sağlanır. Bu yolla elektroaktif ve yüzey aktif özellikte birçok önemli bileşik hassas olarak tayin edilebilmektedir. Ayrıca çalışma elektrodunun yüzeyi modifiye edilerek, kimi bileşikler için adsorpsiyon daha seçimli hale getirilebilir. Bu teknikle ayrıca elektroaktif olmayan yüzey aktif maddeler de analizlenebilir.

AdSV ile biyolojik öneme sahip birçok bileşikler, ilaçlar ve pestisitler nanomolar düzeyde tayin edilebilmektedir. Örneğin riboflavin için durgun civa

damla elektrodunda ve seyreltik NaOH ortamında belirtme sınırı $2,5 \times 10^{-11}$ mol L⁻¹ olarak verilmiştir.

Çalışma koşulları optimize edilerek uygun çözücü, pH, iyon şiddeti, karıştırma hızı ve sıcaklıkta çalışılır. Nötral bileşikler için elektrokapilerite sıfırına yakın potansiyel değerlerinde biriktirme uygulanır. İyonik türde bileşikler için ise biriktirme potansiyeli deneysel olarak belirlenir ve bu parametrenin optimizasyonu ile seçimlilik de sağlanabilir. Bu koşullar sağlandıktan sonra, düşük derişimlerde (10^{-10} - 10^{-7} mol L⁻¹) doğrusal bir kalibrasyon grafiği elde edilir. Daha yüksek derişimlerde ise çalışma koşullarına bağlı olarak doğrusallıktan sapma gözlenir.

Kalibrasyon grafiğinin doğrusal aralığı önderiştirilen bileşiğin büyüklüğüne, hidrofobik özelliğine ve elektrot yüzeyine yönelimine göre değişir. Genellikle de seyreltik çözeltilerde ve kısa sürelerde biriktirme uygulanır.

Ayrıca bu teknik ile, metal iyonlarının yüzey aktif özellikteki komplekslerinin adsorpsiyonu da yapılabilir. Metal iyonunun bir kompleksi biçiminde yüzeyde adsorbe edildiği ve bu yolla önderiştirildiği yöntem *Adsorptif katodik sıyırma voltametri* (*AdCSV*) adını alır. Önderiştirme işleminden sonra potansiyel katodik yönde taranarak, yüzeyde toplanan komplekse ilişkin indirgenme akımı izlenir. Bu akım;

1. Adsorplanan kompleksteki elementel türün indirgenmesi
2. Adsorplanan kompleksteki ligandın indirgenmesi
3. Katalitik hidrojen çıkışından kaynaklanabilir.

Birinci tür indirgenme tayin edilecek elemente özgü olduğu için analitik üstünlük taşır. Bu yolla 20° ye yakın element tayin edilebilmektedir. Oluşan kompleksin kararlılığına bağlı olarak, indirgenme potansiyelinde serbest metal iyonuna göre negatif potansiyel değerlerine kayma gözlenir.

İkinci tür indirgenmede ise ligandın yarı dalga potansiyeli kompleksleşme nedeniyle kayar. Bu yolla normalde ASV ile tayin edilemeyen bazı elementlerin (Al gibi) elektroaktif bir ligant ile verdiği kompleksten yararlanılarak analizi yapılabilmektedir. Ancak serbest ligandın kompleks ile yarışmalı adsorpsiyonu nedeniyle bu yöntem ASV'ye göre daha az duyarlıdır.

Üçüncü mekanizmaya örnek olarak Pt²⁺ iyonlarının formazon ile oluşturduğu kompleks verilebilir. Bu kompleks elektrot yüzeyinde adsorplanarak, yüzeyden

hidrojen çıkışı katalizler ve böylelikle hidronyum iyonlarına ilişkin indirgenme pikleri daha pozitif potansiyellerde gözlenir. Bu yolla doğal sulardaki platin iyonları çok hassas olarak (10^{-12} mol L^{-1}) tayin edilebilmektedir. AdCSV yöntemiyle tayin edilen bazı eser elementlere ilişkin örnekler Çizelge 1.1’ de verilmiştir. (Tural ve diğ., 2003)

Çizelge 2.1. Bazı eser metallerin AdCSV ile analizi

Metal	Kompleksleştirici Reaktif	Destek elektrolit	Belirtme Sınırı (mol L^{-1})
Al	Dihidroksiantrakinonsülfonik asit	BES	1×10^{-9}
Be	Torin	NH_4/NH_3	3×10^{-9}
Co	Nioksim	HEPES	6×10^{-12}
Cr	Dietilentriaminpentaasetik asit	Asetat tamponu	4×10^{-10}
Fe	Solokromviyole RS	Asetat tamponu	7×10^{-10}
Mn	Eriokrom Black T	PİPES	6×10^{-10}
Mo	Oksin	HCl	1×10^{-10}
Ni	Dimetilglioksim	NH_4/NH_3	1×10^{-10}
Pt	Formazon	H_2SO_4	1×10^{-12}
Sn	Tropolon	Asetat tamponu	2×10^{-10}
Ti	Mandelik asit	$KClO_3$	7×10^{-12}
U	Oksin	PİPES	2×10^{-10}

2.5. Voltametik Tekniklerle Yapılmış Bazı İlaç Analizleri

2.5.1. Zopiklonun Elektrokimyasal Davranışı

Şentürk ve diğ. (1993), hipnotik bir ilaç olan zopiklonun elektrokimyasal özelliklerini farklı voltametik tekniklerle incelemişlerdir. Bileşik, pH’ ı 0 ile 12 arasında değişen ortamlarda iki 2-elektron basamağında indirgenmektedir. Birinci basamakta meydana gelen pirazin halkasının indirgenmesi, asidik ve nötral çözeltilerde dönüşümlü olarak gerçekleşmektedir. Asidik ve nötral ortamda, indirgenme olayına şaşırtıcı olarak güçlü bir adsorpsiyon eşlik etmektedir. Zopiklon,

bütün pH' larda doğru akım polarografisi (DCP) ile kantitatif olarak tayin edilebilir. Bununla birlikte, diferansiyel puls ve kare dalga polarografilerinin kullanımı, akım ile derişim arasındaki eğimin değişmesinden dolayı daha sınırlıdır. Adsorptif sıyırma voltametri, pH 9' da, ilacın düşük derişimlerinin tayininde kullanılabilir; ancak sadece kısa biriktirme süreleri için kullanılmalıdır. Çünkü biriktirme öncesi çözeltinin karıştırılması esnasında, büyük miktarda madde elektrot yüzeyinde birikebilir. Belirtme sınırları, polarografi ve adsorptif sıyırma voltametri yöntemleri için sırasıyla; 1×10^{-7} mol L⁻¹ ve 2×10^{-10} mol L⁻¹ olarak bulunmuştur. İki voltametik yöntemde de yalnızca birinci pik ile ilgilenilmiştir.

2.5.2. Zopiklonun Voltametik Davranışı: İlaç Tabletlerinde Polarografik Tayini

Squilla ve diğ. (1994), zopiklonun kimyasal olarak indirgenmesini polarografi ve dönüşümlü voltametri yöntemleri ile incelemişlerdir. Uygulanan iki yöntem de zopiklon ve indirgenmiş formunun zayıf bir adsorpsiyonla gerçekleşen indirgenme mekanizmasına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Damlayan civa elektrot kullanılarak, diferansiyel puls polarografisi yöntemi ile zopiklona ait 2 farklı pik elde edilmiştir. Birinci pik, zopiklonun ilaç tabletlerindeki miktarının bulunması için geliştirilen voltametik yöntemde kullanılmıştır. Tekrarlanabilirlik ve geri kazanım katsayılarının değişme derecesi sırasıyla; %1,6 ve % 2,2' dir. Uygulanan yöntemle, ticari zopiklon ilaç tabletlerindeki zopiklon içeriğinin aynı olduğu saptanmıştır. Bu yöntem, ilaç içeriğinin ayrılmasına gerek olmadığı için hızlı ve uygulanması oldukça basittir.

2.5.3. Lamotriginin Adsorptif Sıyırma Voltametri ile Tayini İçin Deneysel Parametrelerin Optimizasyonu

Calvo ve diğ. (2005), diferansiyel puls adsorptif sıyırma voltametri (AdSDPV) ve kare dalga adsorptif sıyırma voltametri (AdSSWV) metodlarını kullanarak, lamotrigine için optimum deneysel parametreleri belirlemişlerdir. Çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektrodu, destek elektrolit olarak ise asetik asit-asetat tamponu seçilmiştir. Belirtme sınırı; AdSDPV için $4,68 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹ ve AdSSWV için $5,02 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹ olarak gözlenmiştir ve lamotrigine için bu iki

teknikğin de yaklaşık olarak birbiriyle aynı duyarlılıkta olduğu saptanmıştır. Önerilen metot lamotriginin ilaçlarda ve insan kanındaki tayini için de kullanılmıştır.

2.5.4. Rutin Adlı Antitümörün Katodik Sıyırma Voltametrisi ile İlaç Tabletlerindeki, İnsan İdrarındaki ve Kan Serumundaki Tayini

Temerk ve diğ. (2006), rutin in ilaç tabletlerindeki, idrardaki ve kan serumundaki tayini için katodik sıyırma voltametrisi (AdSCV)) teknikğini kullanmışlardır. Rutinin (AdSCV) ile eser miktardaki tayini için, damlayan civa elektrot üzerinde Cu^{+2} -rutin kompleksi oluşturulmuştur. Bu komplekse ait pik, rutin in ilaç tabletlerinden kantitatif tayini için kullanılmıştır.

Dönüşümlü voltametri tekniği ile Cu^{+2} -rutin kompleksinin ara yüzeyi ve redoks davranışının karakterizasyonu incelenmiştir. Deneysel ve enstrümental parametreler optimize edilerek analiz yapılmıştır ve tayin sınırı $4,9 \times 10^{-9}$ mol L^{-1} olarak bulunmuştur. Rutinin biyolojik sıvılardan geri kazanım çalışmaları da yapılmıştır.

Metal iyonlarının ve organik bileşiklerin Cu^{+2} -rutin kompleksinin indirgenme pikine olan girişim etkisi de minimize edilmiştir.

2.5.5. Kare Dalga ve Adsorptif Sıyırma Kare Dalga Tekniklerini Kullanarak Fluvoksamine' in Voltametik Davranışının İncelenmesi ve İlaçlarda Tayini

Nevado ve diğ. (2000), kare dalga ve kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi tekniklerini kullanarak antidepresan bir ilaç olan fluvoksaminin (FVX) voltametik davranışlarını ve farmasötik preparatlarda tayinini yapmışlardır. Fluvoksaminin tayin sınırı kare dalga voltametrisi için 2×10^{-8} - 3×10^{-6} mol L^{-1} ; kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi için ise 5×10^{-9} - 1×10^{-6} mol L^{-1} derişim aralığında bulunmuştur. İndirgenme piki -0,50 V biriktirme potansiyelinde, -0,76 V' da gözlenmiştir.

2.5.6. Anestetik Bir İlaç Olan Sodyum Metaheksitalin Anodik Adsorptif Sıyırma Voltametrisi İle Tayini

Othman ve diğ. (1999), sodyum metaheksitalin idrarda, adsorptif olarak asılı civa damla elektrot yüzeyinde biriktirerek doğrusal taramalı anodik sıyırma voltametrisi (LSASV) ile kantitatif tayinini yapmışlardır. Pik akımına, destek elektrolit, pH, biriktirme süresi, biriktirme potansiyeli, tarama hızı ve iyonik kuvvet

gibi parametrelerin etkisi araştırılmıştır. Bu elektroaktif bileşiğin tayin sınırı; 180 saniye biriktirme süresinde elektrot yüzeyinde biriktirilerek 2×10^{-7} mol L⁻¹ olarak belirlenmiştir.

2.5.7. Aktifleştirilmiş Camsı Karbon Elektrotta Ornidazol' ün İndirgenmesi ve İlaçlarda Tayini

Özkan ve diğ. (1997), yeni bir ön işleme aktifleştirilmiş camsı karbon elektrotta ordinazolun elektrokimyasal indirgenmesini çalışmışlardır. Akım yoğunluğu ve potansiyele pH, derişim, tarama hızı ve çözücü yapısının (sulu ortam,su-organik çözücü karışımı) ve yüzey bastırıcının etkisini araştırmışlardır. $0,2$ mol L⁻¹ H₂SO₄ ve asetat tamponunda sırasıyla 4×10^{-6} - 6×10^{-4} mol L⁻¹ ve 6×10^{-6} - 6×10^{-4} mol L⁻¹ derişim aralığında doğrusal kalibrasyon eğrileri elde etmişlerdir. Bu tekniği ordinazolun farklı ilaç formlarında tayini için kullanmışlardır.

2.5.8. Kare Dalga ve Adsorptif Sıyırma Voltametrileri ile Famotidin' in Serumda Tayini

Skrzypek ve diğ. (2005), famotidinin elektrokimyasal indirgenme özelliğini; dönüşümlü, doğrusal taramalı, kare dalga ve adsorptif sıyırma voltametri teknikleri ile incelemişlerdir. Pik akımına pH, tampon çözelti derişimi ve tarama hızının etkisini araştırmışlar ve famotidinin tayini için en iyi sonucu pH= 6,7' deki MOPS tampon çözeltisinde elde etmişlerdir, Doğrusal taramalı voltametri ile analitik derişim aralığını; 1×10^{-9} – 4×10^{-8} mol L⁻¹, belirme sınırını; $1,8 \times 10^{-10}$ mol L⁻¹ ve tayin alt sınırını, $6,2 \times 10^{-10}$ mol L⁻¹ olarak, kare dalga voltametrisi ile ise analitik derişim aralığını; 5×10^{-10} – 6×10^{-8} mol L⁻¹, belirme sınırını; $4,9 \times 10^{-12}$ mol L⁻¹ ve tayin alt sınırını; $1,6 \times 10^{-10}$ mol L⁻¹, olarak bulmuşlardır. Geliştirdikleri bu metot ile famotidinin serumda tayinini de gerçekleştirmişlerdir.

2.5.9. Zuclopenthiksol' ün Yükseltgenmesinin Voltametik İncelemesi ve Geliştirilen Tekniğin İlaçlara ve İlaç Bozunma Çalışmalarına Uygulanması

Şentürk ve diğ. (2000), camı karbon elektrotta dönüşümlü, doğrusal taramalı ve diferansiyel puls voltametrileri ile zuclopenthiksolün yükseltgen voltametik davranışlarını incelemişlerdir. İlacın yükseltgenmesini, tersinmez yükseltgenme ile anodik yönde pH= 3 değerine bağlı olarak gerçekleştirmişlerdir. En iyi voltamogramı 0,82 V' da pH=5,2 olan fosfat tamponunda diferansiyel puls tekniği ile elde etmişlerdir (Ag/AgCl vs.).Bu teknik ile 8×10^{-7} - 2×10^{-4} mol L⁻¹ aralığındaki zuclopenthiksol derişimlerini tayin etmişlerdir. Bu metodu girişimlerden kaynaklanan hiçbir bozucu etki olmaksızın tabletlerdeki ve oral damlalardaki ilaç tayininde ve ilaç bozunma çalışmalarında kullanmışlardır.

BÖLÜM 3

MATARYEL VE YÖNTEM

3. Kimyasal Maddeler, Cihazlar ve Yöntem

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde, H₂SO₄ (Reidel de Haen, % 96), HNO₃ (Merck, % 65), CH₃COOH (Reidel de Haen, % 100), H₃PO₄ (Carlo Erba, % 35), H₃BO₃ (Merck), NaOH (Reidel de Haen), NaH₂PO₄ (Reidel de Haen), Na₂HPO₄ (Reidel de Haen), alümina, Imovane Tablet ve Zopiklon (Eczacıbaşı İlaç Firması), argon gazı (% 99,99 saflıkta) ve deiyonize su kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Voltamogramlar, 757 VA Trace Analyzer cihazı ile alındı. (Ek 1). Voltametrik ölçümler; camı karbon elektrot ($\phi = 3$ mm) çalışma elektrodu, platin tel yardımcı elektrot; Ag/AgCl (KCl 3 mol L⁻¹) referans elektrotlarından oluşan üçlü elektrot sisteminde yapıldı. (Ek 2). pH ölçümleri, Metrohm 744 model pH–metre ile yapıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan deiyonize su, Sartorius Arium model ultra saf su sisteminden elde edildi.

3.3. Yöntem

Öncelikle çalışılan ilaç etken maddenin (zopiklon) çözünürlüğü araştırıldı ve seçilen çözücülerde günlük 1×10^{-3} mol L⁻¹ lık stok çözeltileri hazırlandı. Britton-Robinson (BR) tamponu, asetat tamponu, fosfat tamponu ve 0,5 mol L⁻¹ H₂SO₄ çözeltisi gibi destek elektrolit çözeltileri hazırlanarak, tampon çözeltilerin pH ayarlamaları yapıldı. Hazırlanan destek elektrolitlerde, zopiklonun yükseltgenme özelliği; adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametri (AdSDPV), adsorptif sıyırma kare dalga voltametri (AdSOSW) ve dönüşümlü voltametri (CV) teknikleri ile incelendi. Voltamogramlar, oksijeni uzaklaştırmak için çözeltilerden 5 dakika argon gazı geçirildikten sonra alındı. Pik akımına ve pik potansiyeline pH etkisi araştırıldı ve bulunan deneysel sonuçlara göre, çalışma ortamı belirlendi.

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

Aynı ortamda, AdSDPV ve AdSOSW teknikleri ile derişim-pik akımı (C-i); değişimi incelendi. Elde edilen sonuçlara göre kalibrasyon grafiği çizilerek, doğrusallığın gözlemlendiği derişim aralığı belirlendi.

Uygulanan bu iki teknikle kalibrasyon grafiğindeki en düşük derişimin bir üstündeki derişimde tekrarlanan ölçümler alındı. Buradan elde edilen sonuçlara göre; standart sapma değeri (s) hesaplandı. Bu değer uygun eşitliklerde kullanılarak, belirme sınırı (LOD) ve kantitatif tayin alt sınırı (LOQ) bulundu.

Yöntemin geçerliliği için; zopiklon içeren ticari tabletlerden zopiklonun geri kazanım çalışması yapıldı. Ayrıca bir tabletteki zopiklon miktarı belirlendi.

BÖLÜM 4

DENEYSEL BÖLÜM

4. Deneysel Çözeltilerinin Hazırlanması Ve Optimum Şartların Belirlenmesi

4.1. Zopiklonun Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Zopiklonun, deiyonize su, metanol gibi değişik çözücülerdeki çözünürlüğü araştırıldı. Zopiklon 20 µL HNO₃ içeren deiyonize suda kolayca çözüldü. Böylece 10 mL' de 20 µL HNO₃ içeren deiyonize su ile zopiklonun çözeltileri hazırlandı.

4.2. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

pH=2-12 arasında değişen Britton-Robinson (BR), asetat ve fosfat tamponlarında zopiklonun yükseltgenme özelliği için en uygun pH araştırıldı.

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

1000 mL' lik balonjojeye, 2,47 g H₃BO₃ konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü. Üzerine 2,3 mL CH₃COOH ve 2,71 mL H₃PO₄ ilave edildi ve hacim deiyonize su ile litreye tamamlandı. Bu şekilde hazırlanan 0,04 mol L⁻¹ BR tamponundan 100 mL' lik örnekler alındı ve Çizelge 4.1' deki hacimlerde 0,2 mol L⁻¹ NaOH ilave edilerek istenilen pH' lardaki BR tamponları hazırlandı.

Çizelge 4.1. 0,04 mol L⁻¹ BR Tamponunda pH Ayarlamaları

BR Tamponu (ml)	NaOH (ml)	pH	BR Tamponu (ml)	NaOH (ml)	pH
100	8,0	2,09	100	61	8,04
100	19	3,06	100	69	9,05
100	24	4,01	100	79	10,05
100	35	5,07	100	83	11,02
100	42	6,06	100	100	12,00
100	53	7,02	100	-	-

4.2.2. Asetat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

100 mL' lik balonjojeye, bir miktar deiyonize su konularak üzerine 1,14 mL CH_3COOH ilave edildi ve hacim deiyonize su ile 100 mL' ye tamamlandı. Hazırlanan $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ CH_3COOH çözeltisinden 20 mL' lik kısımlar alındı ve Çizelge 4.2' deki hacimlerde $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ NaOH ilave edilerek istenilen pH' lardaki asetat tamponları hazırlandı.

Çizelge 4.2. $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ Asetat Tamponunda pH Ayarlamaları

CH_3COOH (ml)	NaOH (ml)	pH
20	1,5	3,60
20	9,5	4,52
20	18,0	5,60

4.2.3. Fosfat Tamponunun Hazırlanması ve pH Ayarlamaları

100 mL' lik balonjojeye 0,092 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Sodyum di-hidrojen Fosfat) konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü ve hacim deiyonize su ile 100 mL' ye tamamlandı. Başka bir 100 mL' lik balonjojeye 1,19 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Di-sodyum Hidrojen Fosfat) konularak bir miktar deiyonize suda çözüldü ve hacim yine deiyonize su ile 100 mL' ye tamamlandı. Hazırlanan $0,067 \text{ mol L}^{-1}$ lık çözeltilerden Çizelge 4.3' deki hacimlerde $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ karıştırılarak istenilen pH' lardaki fosfat tamponları elde edildi.

Çizelge 4.3. $0,067 \text{ mol L}^{-1}$ Fosfat Tamponunda pH Ayarlamaları

NaH_2PO_4 (ml)	Na_2HPO_4 (ml)	pH
10,0	0,00	4,41
9,50	0,50	5,57
7,00	3,00	6,42
2,00	8,00	7,28
0,25	9,75	8,19

4.3. Zopiklonun Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi ve İlaçlarda Voltametik Tayini

Zopiklonun günlük 1×10^{-3} mol L⁻¹ lık stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiden uygun hacimler alınarak zopiklonun istenilen derişimlerdeki seyreltik çözeltileri hazırlandı. Zopiklonun yükseltgenip yükseltgenmediğini araştırmak amacı ile; 5×10^{-5} mol L⁻¹ lık zopiklonun asidik, nötr ve bazik bölgede seçilen farklı destek elektrolitlerde, 5 dakika argon gazı geçirildikten sonra camısı karbon elektrot kullanılarak 0 ile +1,5 V arasındaki anodik bölgede AdSDPV, AdSOSW ve CV teknikleri ile voltamogramları alındı (Ek 3,4,5).

4.3.1. Çalışma Ortamının Belirlenmesi

Zopiklonun yükseltgenme piki elde edildikten sonra, optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde AdSDPV ve AdSOSW teknikleri kullanılarak pik potansiyelinin ve pik akımının, pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil 5.1; Şekil 5.2).

Çizelge 5.4' de elde edilen verilere göre; çalışma ortamı olarak pH=7,08 Britton-Robinson Tampon çözeltisi seçildi.

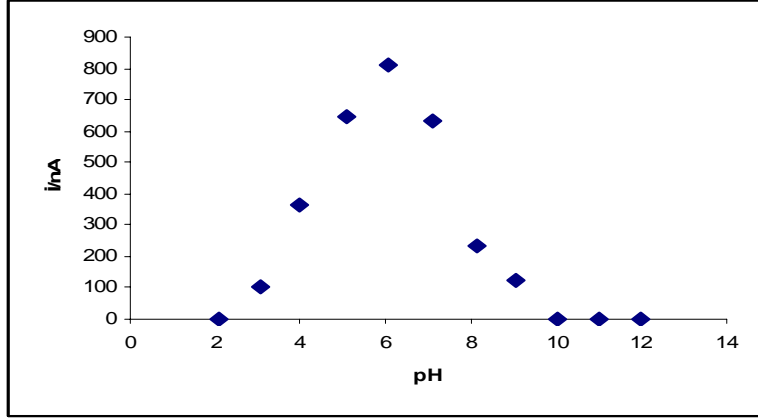
4.3.1.2. Akım Türünün Belirlenmesi

1×10^{-4} mol L⁻¹ zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisinde, CV tekniği ile 10-1000 mV s⁻¹ tarama hızlarındaki voltamogramları alındı (Ek 5). Pik akımına ve pik potansiyeline tarama hızının etkisi incelendi. Akımın difüzyon ya da adsorpsiyon kontrollü olup olmadığını belirlemek için, $v^{1/2}$ - i_p ; $\log v$ - $\log i_p$; v -- E_p grafikleri çizildi (Şekil 5.3, Şekil 5.4, Şekil 5.5). Grafiklerin eğimlerinden akımın adsorpsiyon kontrollü olduğu bulundu ve diğer çalışmalar buna göre yapıldı.

4.3.1.3. Adsorptif Sıyrma Voltametrisinde Akım Türünü Etkileyen Parametreler

4.3.1.3.1. pH Değişimi

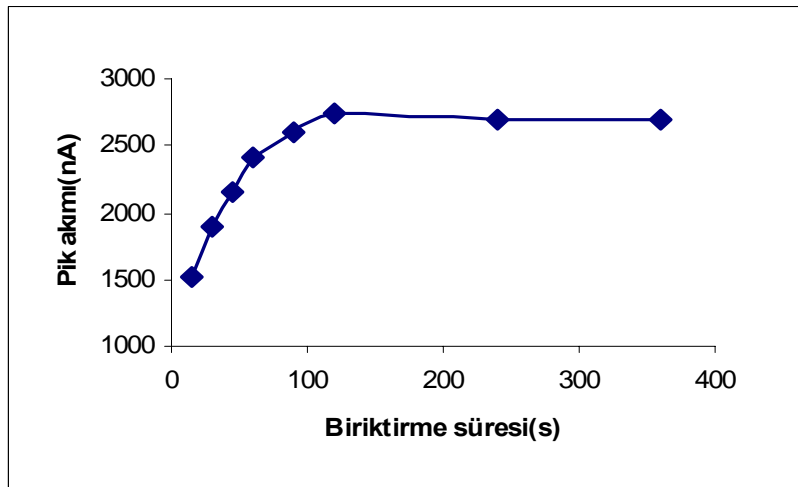
Şekil 4.1 ' deki pik akımı-pH grafiğinden görüldüğü gibi en yüksek akım değerinin elde edildiği pH değeri seçilerek, optimum pH değeri belirlendi.



Şekil 4.1. 4×10^{-6} mol L⁻¹ zopiklon için optimum pH'nin belirlenmesi, (D_t= 60s, DE=0,65 V)

4.3.1.3.2. Biriktirme Süresi

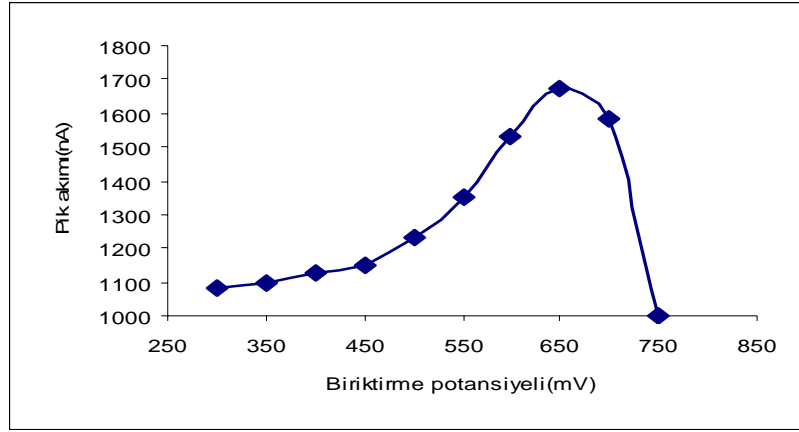
Biriktirme süresinin pik akımı üzerine etkisi incelendiğinde, Şekil 4.2' den de görüldüğü gibi 120 s' ye kadar akım değerleri artmaktadır. 120 s' den sonra ise akım hemen hemen aynı kalmaktadır. Buna dayanarak optimum biriktirme süresi olarak 120 s seçilmiştir.



Şekil 4.2. 4×10^{-6} mol L⁻¹ zopiklon için optimum biriktirme süresinin belirlenmesi, (pH=7,08 BR tamponu, DE=0,65 V)

4.3.1.3.3. Biriktirme Potansiyeli

Şekil 4.2' deki biriktirme potansiyeli pik akımı grafiğine bakıldığında 450 mV' a kadar akımdaki artışın çok fazla olmadığı görülmektedir. 450 mV' dan 650 mV' a kadar akım önemli ölçüde artmış ve 650 mV' da maksimum değerine ulaşmıştır. 650 mV' dan sonra ise akım değerinde düşme başlamış ve 750 mV' da akım neredeyse hiç gözlenmemiştir. Bu nedenle optimum potansiyel değeri olarak 650 mV olarak seçilmiştir.



Şekil 4.3. 4×10^{-6} mol L⁻¹ zopiklon için optimum biriktirme potansiyelinin belirlenmesi, (pH=7,08 BR tamponu, Biriktirme Süresi=60s)

4.3.1.4. Analitik Derişim Aralığının Belirlenmesi

Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisinde, 6×10^{-7} – 1×10^{-4} mol L⁻¹ derişim aralığında, her bir derişim için aynı çözelti içinde AdSDPV ve AdSOSW teknikleri ile 3' er tekrar yapılarak voltamogramları alındı. Elde edilen C ve i değerlerine göre doğrusallığın gözleendiği kalibrasyon grafiği çizildi (Şekil 5.6; Şekil 5.7) ve analitik derişim aralığı; AdSDPV için 6×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹; AdSOSW için 8×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹ olarak belirlendi. Kalibrasyon grafiklerinden korelasyon katsayısı (r) ve eğim (m) bulundu (Çizelge 5.3).

4.3.1.5. Belirme Sınırı (LOD) ve Alt tayin sınırı (LOQ) Parametrelerinin Hesaplanması

Kalibrasyon grafiğindeki en düşükten bir üstteki zopiklon derişiminde (1×10^{-6} mol L⁻¹), 4 ayrı çözeltide 3' er tekrar yapıldı. Buradan elde edilen birbirine yakın 5 akım değeri seçildi. Bu değerlerin ortalaması alındı ve standart sapma (s) hesaplandı.

Bu değer kullanılarak 3s/m formülünden LOD, 10s/m formülünden ise LOQ bulundu (Çizelge 5.3).

4.3.1.6. Imovane Tabletlerinden Zopiklonun Geri Kazanımı

Geliştirilen yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile geri kazanım çalışmaları yapıldı. Bunun için; zopiklonun ticari ilacı olan imovane tabletlerinden (bir tablet 7,5 mg zopiklon içerir) 10 tablet tartılıp, ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı hesaplandı (1,689 mg). Tabletler toz haline getirilerek imovane' in 1×10^{-3} mol L⁻¹ zopiklon içeren stok çözeltisi hazırlandı ve standart ilave yöntemi yardımıyla 1×10^{-5} mol L⁻¹ ve 8×10^{-6} mol L⁻¹ zopiklon içeren çözeltilere derişimi yine 1×10^{-3} mol L⁻¹ olan zopiklon stok çözeltisinden 3 kere 40 µl (toplam 120 µl) ilave edilerek 5 tekrar yapıldı. Elde edilen akım değerlerinden kalibrasyon grafikleri çizildi. Bu grafiklerin doğru denklemlerinden zopiklon miktarları bulunarak, başlangıçta eklenen imovane stok çözeltisi içindeki zopiklon miktarları ile karşılaştırıldı. Daha sonra ise zopiklonun % geri kazanımları 5 deneyin ortalaması alınarak hesaplandı. (Çizelge 5.4).

4.3.1.7. Imovane Tabletlerinde Zopiklonun Voltametrik Tayini

Geliştirilen yöntem ile imovane tabletlerinde zopiklon miktarını belirlemek için, kalibrasyon grafiğindeki yüksek zopiklon derişimlerinde (1×10^{-5} mol L⁻¹ ve 2×10^{-5} mol L⁻¹) 5 ayrı imovane çözeltisinde voltamogramlar alındı ve elde edilen akım değerlerinden 1 tabletteki zopiklon miktarı hesaplandı. Bu değer gerçek değerle karşılaştırıldı (Çizelge 5.5).

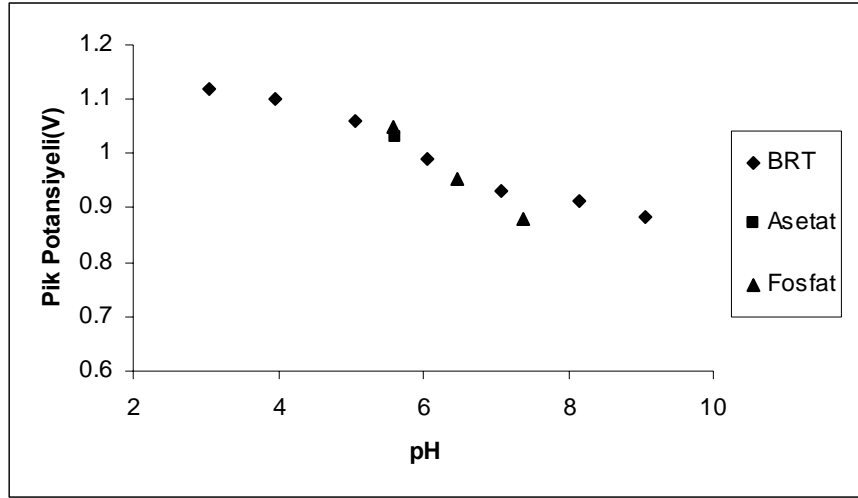
BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada zopiklon adlı ilaç etken maddenin, BR, asetat fosfat tamponları ve $0,5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi gibi destek elektrolitlerde, camı karbon elektrot kullanarak AdSDPV, AdSOSW ve CV teknikleri ile elektrokimyasal davranışları incelendi.

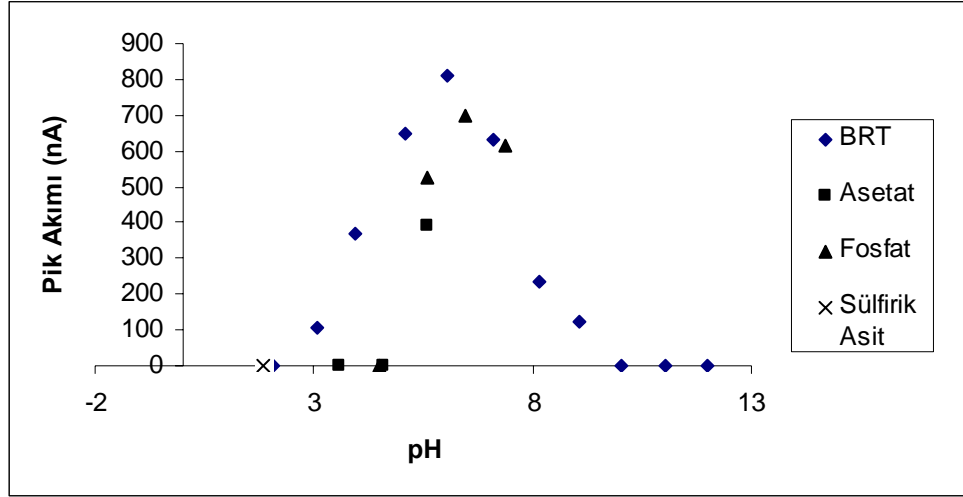
Daha önce zopiklonla ilgili yapılan herhangi bir yükseltgenme çalışmasına rastlanmamıştır. Bu çalışmada ise zopiklonun yükseltgenme özelliği araştırıldı.

Zopiklonun asidik, nötr ve bazik bölgede seçilen farklı destek elektrolitlerde AdSDPV ve AdSOSW teknikleri ile alınan voltamogramlarında yaklaşık $+0,932 \text{ V}$ ' da tek pik, CV tekniğinde ise yine $+0,932 \text{ V}$ ' da tersinmez bir pik gözlemlendi. Nötr pH' daki pik akımının daha yüksek olduğu belirlendi. Bu ön verilere göre; zopiklonun yükseltgendiği optimum şartları belirlemek amacı ile tüm destek elektrolitlerde AdSDPV ve AdSOSW teknikleri kullanarak pik potansiyelinin ve pik akımının, pH (1 birimlik aralıklarla) ile değişimi incelendi (Şekil 5.1; Şekil 5.2).



Şekil 5.1. $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ Zopiklonun pik potansiyeline pH etkisi

E_p -pH grafiğine bakıldığında; BR, asetat ve fosfat tamponlarında, pH arttıkça pik potansiyelinin negatif değerlere kaydığı gözlemlendi. pH arttıkça pik potansiyelinin negatife kayması, yükseltgenmenin zorlaştığını ve elektrot reaksiyonunda hidrojen iyonlarının da yer aldığını göstermektedir (Solak, 1996).



Şekil 5.2. 5×10^{-5} mol L⁻¹ Zopiklonun pik akımına pH etkisi

i_p -pH grafiğine göre; çalışılan tamponlarda pH=7' ye yaklaştıkça, pik akımının artması bu bölgede yükseltgenmenin kolaylaştığını göstermektedir.

AdSDPV tekniği ile elde edilen i_p -pH değişiminden elde edilen verilere göre çalışma ortamı belirlendi (Çizelge 5.1).

Çizelge 5.1. 5×10^{-5} mol L⁻¹ Zopiklonun Farklı Destek Elektrolitlerdeki Voltametrik Verileri

Destek elektrolit	Derişim (mol L ⁻¹)	Çalışılan pH aralığı	Seçilen pH	Ep (mV)	Ip (nA)
Sülfirik asit	0,500	1,82	1,82	-	-
BR Tamponu	0,040	2,07 - 12	7,08	932	810
Fosfat Tamponu	0,067	4,41 - 8,19	6,47	952	805
Asetat Tamponu	0,200	3,6 - 5,6	5,6	1030	392

Çizelge 5.1' deki verilere göre; çalışma ortamı olarak +0,932 V' da en belirgin, keskin pikin ve maksimum akımın gözlemlendiği pH=7,08 BRT çözeltisi seçildi.

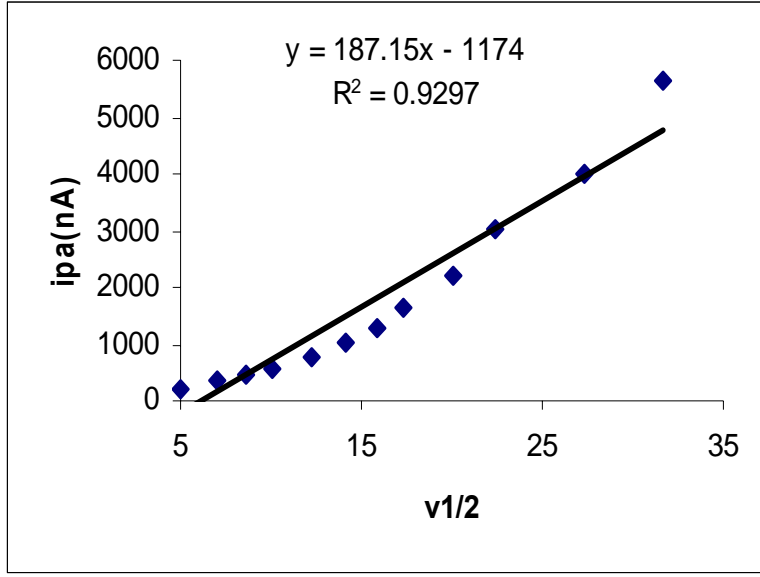
Akım türünü belirlemek amacı ile; 1×10^{-4} mol L⁻¹ zopiklonun, pH=7,08 BRT çözeltisinde CV tekniği ile 10-1000 mV s⁻¹ arasındaki tarama hızlarında alınan

voltamogramlarından (Ek 5) elde edilen akım ve potansiyel değerlerinin tarama hızı ile değişimi incelendi (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. 1×10^{-4} mol L⁻¹ Zopiklon için Tarama Hızı ile Akım ve Potansiyel Değişimi

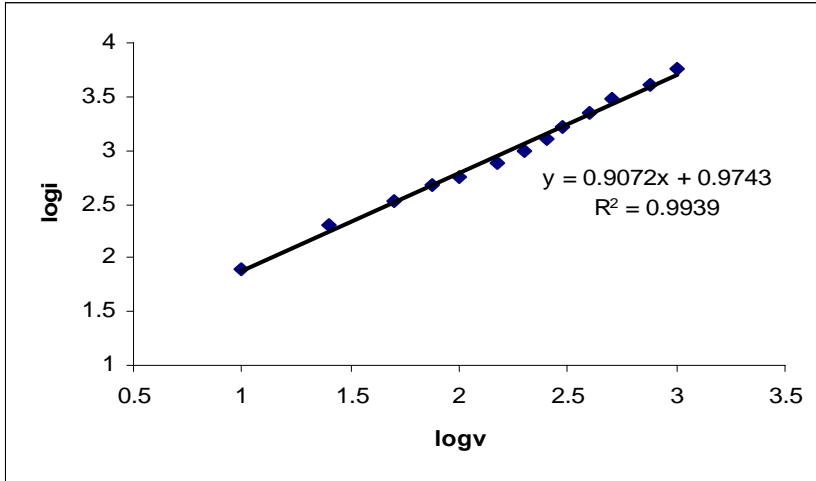
v	v^{1/2}	log v	i_p (nA)	Log i_p	E_p (V)
10	3,17	1,00	79	1,90	1,01
25	5,00	1,40	200	2,30	1,04
50	7,07	1,70	335	2,53	1,05
75	8,66	1,88	479	2,68	1,06
100	10,00	2,00	558	2,75	1,07
150	12,25	2,18	770	2,89	1,09
200	14,14	2,30	1020	3,01	1,11
250	15,81	2,40	1300	3,11	1,11
300	17,32	2,48	1630	3,21	1,12
400	20,00	2,60	2180	3,34	1,14
500	22,36	2,70	3040	3,48	1,16
750	27,39	2,88	3980	3,60	1,19
1000	31,62	3,00	5623	3,75	1,22

Çizelge 5.2' deki verilere göre, v^{1/2}-i_p; log v-log i_p; v-E_p grafikleri çizildi (Şekil 5.3, Şekil 5.4, Şekil 5.5).



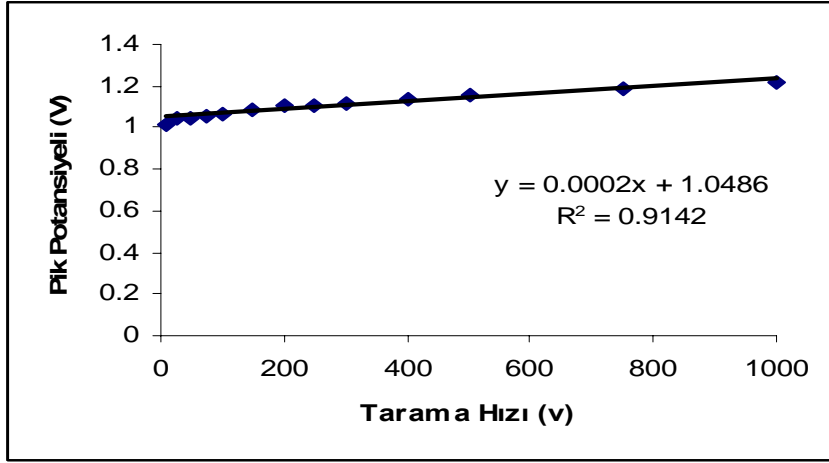
Şekil 5.3 1×10^{-4} mol L⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki $v^{1/2}$ - i_p grafiği

Yükseltgenme pik akımının, hızın karekökü ile doğrusal olarak artmasından elde edilen $v^{1/2}$ - i_p grafiğinin korelasyon katsayısı, $r = 0,964$ olarak bulundu. Korelasyon katsayısının 1' den uzaklaşması akımın adsorpsiyon kontrollü olduğunun önemli bir göstergesidir .



Şekil 5.4 1×10^{-4} mol L⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki log v-log i_p grafiği

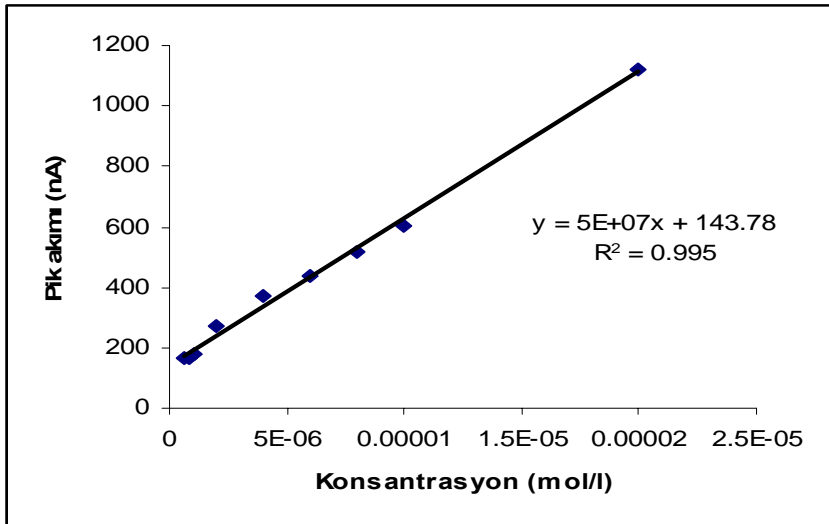
log v-log i_p grafiğinin eğiminin 0,9072 (1 civarında) bulunması da akımın adsorpsiyona dayandığını göstermektedir.



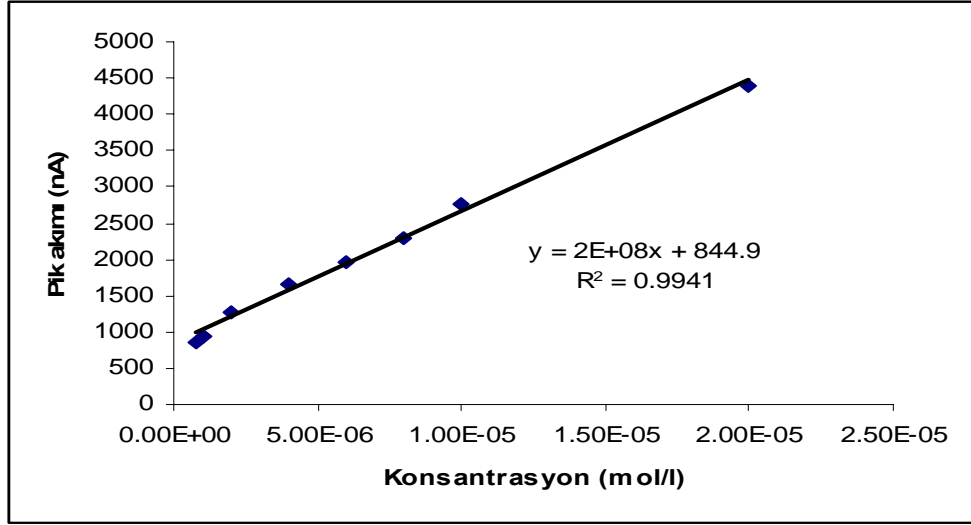
Şekil 5.5 1×10^{-4} mol L⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki v-E_p grafiği

v-E_p grafiğinde, pik potansiyelinin tarama hızı ile kayması ise elektrot reaksiyonunun tersinmez olduğunun bir göstergesidir (Solak 1995).

Analitik derişim aralığını belirlemek için; zopiklonun 6×10^{-7} - 1×10^{-4} mol L⁻¹ derişim aralığında, pH=7,08 BR tampon çözeltisinde AdSDPV ve AdSOSW teknikleri ile alınan voltamogramlarından elde edilen C ve i_p değerlerine göre doğrusallığın gözleendiği kalibrasyon grafiği çizildi (Şekil 5.6 ve Şekil 5.7).



Şekil 5.6 Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki AdSDPV ile alınan derişim-pik akımı değişimi



Şekil 5.7 Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki AdSOSW ile alınan derişim-pik akımı değişimi

Kalibrasyon grafiğinin eğimleri AdSDPV ve AdSOSW için sırasıyla 5×10^7 ve 2×10^8 ; korelasyon katsayıları ise, iki yöntem için de 0,997 bulundu. Analitik derişim aralığı AdSDPV için 6×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹ ve AdSOSW için 8×10^{-7} - 2×10^{-5} mol L⁻¹ olarak belirlendi (Çizelge 5.3). Bu kalibrasyon aralığındaki 1×10^{-6} mol L⁻¹ derişimde yapılan tekrarlardan elde edilen akım değerlerinin standart sapması (s); AdSDPV için $4,64 \times 10^{-3}$ ve AdSOSW için $1,16 \times 10^{-2}$ olarak hesaplandı. LOD ve LOQ değerleri ise AdSDPV için sırasıyla; $2,78 \times 10^{-7}$ ve $9,28 \times 10^{-7}$; AdSOSW için ise $1,7 \times 10^{-7}$ ve $5,78 \times 10^{-7}$ olarak bulundu (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.3. Zopiklonun AdSDPV ve AdSOSW Yöntemleri ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri

Yöntem	Derişim aralığı (mol L ⁻¹)	Eğim	Korelasyon katsayısı (r)	Standart sapma	Belirme sınırı (LOD)	Kantitatif Tayin alt sınırı (LOQ)
AdSDPV	6×10^{-7} - 2×10^{-5}	$5,0 \times 10^7$	0,997	$4,64 \times 10^{-3}$	$2,78 \times 10^{-7}$	$9,28 \times 10^{-7}$
AdSOSW	8×10^{-7} - 2×10^{-5}	$2,0 \times 10^8$	0,997	$1,16 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-7}$	$5,78 \times 10^{-7}$

Zopiklonun elektrokimyasal yükseltgenme mekanizmasının bileşiminin yapısında bulunan piperidin halkası üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Yapılan literatür taramalarında piperidinin platin elektrotta yükselttiği gözlenmiştir. (Barradas ve diğ., 1971).

Bu literatüre dayanarak zopiklon molekülünde yükseltgenmenin piperidindeki N atomu üzerinden gerçekleştiğini söyleyebiliriz.

Geliştirilen yöntemin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek için, imovane tabletlerinden zopiklonun geri kazanım çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalarda Çizelge 5.4.'deki sonuçlar elde edildi.

Çizelge 5.4. İmovane Tabletlerinden Zopiklonun Geri Kazanım Çalışmaları (5 Deneyin Ortalaması)

Yöntem	Eklenen zopiklon (mg)	Bulunan zopiklon (mg)	Geri kazanım (%)
AdSDPV	0,0349	0,0352	100,86

Geliştirilen yöntem ile, imovane tabletlerinde zopiklon miktarını belirleme çalışmalarında Çizelge 5.5' deki sonuçlar elde edildi.

Çizelge 5.5. 2×10^{-5} mol L⁻¹ Zopiklon Derişiminde 1 Tabletteki Zopiklon Miktarı (10 deneyin ortalaması \pm standart sapma)

Yöntem	mg zopiklon/1 tablet (gerçek)	mg zopiklon/1 tablet (bulunan)
AdSDPV	7,50	7,55 \pm 0,13
AdSOSW	7,50	7,55 \pm 0,02

Voltametik yöntemin geçerliliği için, zopiklonun, imovane tabletlerinde tayini ve imovane tabletlerinden geri kazanım çalışmalarında elde edilen sonuçlardan ilaç katkı maddelerinin yöntemlerimizi etkilemediği sonucuna varıldı.

BÖLÜM 6

SONUÇ

Bu çalışmada; zopiklon adlı ilaç etken maddelerin elektrokimyasal yükseltgenme özelliğinden yararlanılarak voltametrik bir yöntem geliştirildi.

Geliştirilen voltametrik yöntem ile ilaçlardan ilaç etken maddenin geri kazanım çalışması yapıldı. Ayrıca ilaç etken maddenin ilaçtaki miktarı da belirlendi. Bu çalışmada elde edilen sonuçlardan ilaç katkı maddelerinin uygulanan yöntemleri etkilemediği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak geliştirilen voltametrik yöntemlerin ekonomik, hızlı ve duyarlı olması, az miktarda numune ile çalışılması ve ayırma gibi zaman alıcı işlemlere gerek duyulmadan analiz yapılabilmesi gibi üstünlüklerinden dolayı HPLC, UV gibi spektroskopik yöntemlere göre tercih edilebilir. Ayrıca geliştirilen voltametrik yöntemler ilaçların rutin analizlerine rahatlıkla uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- Adams, R.N., Mc Clure, J.H., Morris, J.B., 1958. Chrono – Potentiometric Studies at Solid Electrodes. *Anal. Chem.*, 30, 471
- Barradas, R.G., Giordano, M.C., Sheffield, W.H., 1971, Electrochemical Oxidation of Piperidine at Mercury and Platinum, 16, 1235
- Biryol, İ., Kabasakaloğlu, M., Şentürk, Z., 1989. Investigation of Mechanism of The Electrochemical Oxidation of Bامipine Hydrochloride by Voltammetry. *Analyst*, 114, 181 – 184
- Bond, A.M., 1980. *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry*. Marcel Dekker Inc. N.Y.
- Brezina, M., Zuman, P., 1958. *Polarography in Medicine*. Biochemistry and Pharmacy, Interscience Publishers, New York, 351 – 380
- Calvo M.E.B., Renodo O.D., Martinez M.J.A., 2005, Optimization of the Experimental Parameters in the Determination of Lamotrigine by Adsorptive Stripping Voltammetry, *Anal. Chim. Acta*, 549, 74-80
- Christie, J.H., Turner, J.A., Osteryoung, R.A., 1977. Square Wave Voltammetry at the Dropping Mercury Electrode Theory. *Anal. Chem.*, 49 (13), 1899 - 1913
- Cox, J.A., Gadd, S.E., Das, B.K., 1988. Modification of Glassy Carbon with a Stable Film Containing Iridium Oxide and Palladium. *J. Electroanal. Chem.*, 256, 199 – 205
- Demircigil, B.T., Özkan, S.A., Çoruh, Ö., Yılmaz, S., 2002. Electrochemical Behavior of Formoterol Fumarate and Its Determination in Capsules for Inhalation and Human Serum Using Differential – Pulse and Square Wave Voltammetry. *Electroanalysis*, 14 (2), 122 – 127
- Dermiş, S., Biryol, İ., 1990. Anodic Oxidation of Some Phenothiazine Derivatives on Pretrated Platinum and Ruthenium Electrodes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 8, 999 – 1003
- Eggertsen, F.T., Weiss, F.T., 1956. Effect of Structure of Certain Amine Indicators on Oxidation Potential and Color Intensity on Oxidation. *Anal Chem.*, 28, 1000

- Evans, J.F., Kuwana, T., 1977. Radiofrequency Oxygen Plasma Treatment of Pyrolytic Graphite Electro Surface. *Anal. Chem.*, 49, 1632 - 1635
- Fagan, D.T., Hu, I.F., Kuwana, T., 1985. Vacuum Heat Treatment for Activation of Glassy Carbon Electrode. *Anal. Chem.*, 57, 2759 – 2763
- Ferret ve Philips, 1985. Studies in Polarography. The Rotating Platinum Electrode. *Trans. Faraday Soc.*, 51, 390
- Greef, R., Peat, R., Peter, L.M., Pletcher, D., Robinson, J., 1990. Instrumental Methods in Electrochemistry, London, Ellis Harwood Series in Physical Chemistry.
- Henden, E., Gökçel, H.İ., Ertaş, F.N., 2001. Eser Analiz Yaz Okulu, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı, İzmir, 151 - 160
- Hershenhart, E., Mc Crey, R.L., Knight, R.D., 1984. In Situ Cleaning and Activation of Solid Electrode Surface by Pulsed Laser Light. *Anal. Chem.*, 56, 2256 – 2257
- Hu, I.F., Karweik, D.H., Kuwata, T., 1985. Activation Ad Deactivation of Glassy Carbon Electrodes. *J. Electroanal. Chem.*, 188, 59 – 72
- Kabasakalian, P., Mc Glotten, J., 1958. Polarographic Oxidation of Phenothiazine Tranquilizers. *Anal. Chem.*, 30, 471
- Kolthof, I.M., Tanaka, N., 1954. Rotated and Stationary Platinum Wire Electrode. *Anal. Chem.*, 26, 632 - 636
- Lane, R.F., Hubbard, A.T., 1976. Differential Double Pulse Voltammetry at Chemically Modified Platinum Electrodes for In-Vivo Determination Catecholamines. *Anal. Chem.*, 48, 1287 – 1293
- Nevado, B., Rodriguez J.J., Penalvo C., 2000, Voltametric Behaviour of Fluoxetine Using Square-Wave and Adsorptive Stripping Square-Wave Techniques Determination in Pharmaceutical Products, 12(13), 1059
- Othman A.F., Haanna M., Abd El-Wadood, Chandour A., 1999, Anodic Adsorptive Stripping Voltametric Determination of Anesthetic Drug: Methohexital Sodium, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 21, 233-240

- Özkan, S.A., Biryol, İ., Şentürk, Z., 1994. An Activation Method for Glassy Carbon Electrode. *Tr. J. Chem.*, 18, 34 – 38
- Özkan, S.A., Şentürk, Z., Biryol, İ., 1997. Voltammetric Determination of Ornidazole in Pharmaceutical Dosage Forms Based on Reduction at An Activated Glassy Carbon Electrode. *International J. of Pharm.*, 157, 137 – 144
- Özkan, S.A., Özkan, Y., Şentürk, Z., 1998. Electrochemical Reduction of Metronidazole at Activated Glassy Carbon Electrode and Its Determination in Pharmaceutical Dosage Forms. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 3299 – 3305
- Özkan, S.A., Erk, N., Uslu, B., Yılmaz, N., Biryol, İ., 2000. Study on Electrooxidation of Cefadroxil Monohydrate and Its Determination by Differential Pulse Voltammetry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 3299 - 3305
- Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders in: *Principles and Practices of Sleep Medicine*. Third edition, Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) 2000, 558-586.
- Patriarche, G.J., Chateau – Gosselin, M., Vandenbalck, J.L., 1979. Polarography and Related Electroanalytical Techniques in Pharmacy and Pharmacology. *Electroanalytical Chem.*, Vol. 11 Ed. J.A. Bard, New York: Marcel Dekker, 141 – 189
- Rusling, J.F., 1984. Variations in Electron-Transfer Rate at Polished Glassy Carbon Electrodes Exposed to Air. *Anal. Chem.*, 56, 575 – 578
- Shearer, C.M., Christenson, K., Mujherji, A., Papariello, C.J., 1972. Peak Voltammetry at Glassy Carbon Electrode of Acetaminophen Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.*, 61, 1627
- Skoog, D.A., Leary, J.J., 1996. *Principles of Instrumental Analysis*. 4th Ed. Saunders College Publishing, New York, 538
- Skoog, D.A., Holler, F.J., West, D.M., 2000. *Enstrümental Analiz İlkeleri 7. Baskı*. Çeviri Editörleri Esmâ Kılıç ve Ark., Bilim Yayıncılık – Ankara, 489 –492
- Skrzypek, S., Ciesielski, W., Sokolowski, A., Yılmaz, S., Kazmierczak, D., 2005, Square wave adsorptive stripping voltammetric determination of famotidine in urine, *Talanta*, 66, 1146-1151
- Solak, A. O., Yılmaz, S., Kılıç, Z., 1996. *J. Electroanal. Chem.*, 408, 119-124

- Squella J.A., Sturm J.C., Alvarez-Lufje A., Nunez-Vergara L.J., 1994, Voltametric Behaviour of Zopiclone: Polarographic Determination in Tablets, *J.AOOC Int.*, 77, 768-773
- Stutts, K.J., Kovach, P.M., Kuhr, W.G., Whitman, R.M., 1983. Enhanced Electrochemical Reversibility at Heat Treated Glassy Carbon Electrodes. *Anal. Chem.*, 55, 1632 – 1634
- Şentürk Z., Vire J.C., Zhang H., Quarin G., Patriarche J., Christian G.D., 1993, Electrochemical Behaviour of Zopiclone, *Talanta*, 40, 313-323
- Şentürk, Z., Özkan, S.A., Uslu, B., Biryol, İ., 1996. Anodic Voltammetry of Fluphenazine at Different Solid Electrodes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15, 365 – 370
- Şentürk, Z., Özkan, S.A., Özkan, N., 1998. Electroanalytical Study of Nifedipine Using Activated Glassy Carbon Electrode. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16: 801 – 807
- Şentürk, Z., Özkan, S.A., Özkan, Y., Aboul-Erein, H.Y., 2000. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 22, 315 -323
- Taylor, R.J., Humpffay, A.A., 1973. Electrochemical Studies on Glassy Carbon Electrodes. *Electroanal. Chem. and Interfacial Electrochem.*, 42, 347 – 354
- Temerk, Y.M., Ibrahim H.S.M., Schuhmann W., 2006, Cathodic Adsorptive Stripping Voltammetric Determination of the Antitumor Drug Rutin in Pharmaceuticals, Human Urine, and Blood Serum, *Microchim. Acta*, 153, 7-13
- Thornton, D.C., Corby, K.T., Spendel, V.A., Jordan, J., Robbat, A., Rutstorm, D.J., Eros, M., Ritzler, G., 1985. Pretreatment and Validation Procedure for Glassy Carbon Voltammetric Indicator Electrodes. *Anal. Chem.*, 57, 150 – 155
- Tjaden, U.R., Lankelma, J., Poppe, H., Muusze, R.G., 1976. Anodic Coulometric Detection with a Glassy Carbon Electrode in Combination with Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. *J.Chromatogr.*, 125, 275 – 286

- Tunçel, T., Bergisadi, M., Akın, L., Otuk, G., Kuşcu, İ., 1996, In-Vitro and In-Vivo Studies on Micro Capsules and Tableted Micro Capsules Cephadrine, *Pharmazie*, 51, 168-171
- Tural, H., Gökçel, H.İ., Ertaş, F.N., 2003. Enstrümental Analiz 1 Elektroanalitik Yöntemler, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, İzmir, 132 –144
- Turner, J.A., Christie, J.H., Vukovic, M., Osteryoung, R.A., 1977. Square Wave Voltammetry at the Dropping Mercury Electrode. *Experimental. Anal. Chem.*, 49 (13), 1904 – 1908
- Uslu, B., Özkan, S.A., 2002. Electrochemical Characterisation of Nefazodone Hydrochloride and Voltammetric Determination of the Drug Pharmaceuticals and Human Serum. *Anal. Chim. Acta*, 462, 49 – 57
- Wang, J., Hutchins, L.D., 1985. Activation of Glassy Carbon Electrodes by Alternating Current Electrochemical Treatment. *Anal. Chim. Acta.*, 167, 325 – 334
- Wightman R.M., Deakin, M.R., Kovach, P.M., Kuhr, W.G., Stutts, K.J., 1984. Methods to Improve Electrochemical Reversibility at Carbon Electrodes, *J. Electrochem. Soc.*, 131, 1578 – 1583
- Yıldız, A., Genç, Ö., 1993. Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1.Baskı, 352
- Yılmaz, N., Biryol, İ., 1998. Anodic Voltammetry of Cefotaxime *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 349 – 355
- Yılmaz, S., 1995. O-en-N-tin Molekülü ve Bazı Komplekslerin Elektrokimyasal ve Polarografik Davranışlarının İncelenmesi. Ankara Üniversitesi, (Doktora Tezi).
- Zuman, P., Brezina, M., 1962. Polarographic Analysis in Pharmacy. Progress in Polarography. Vol. 2th Ed. P. Zuman, I.M. Kolthoff, New York, Intersence Publishers.

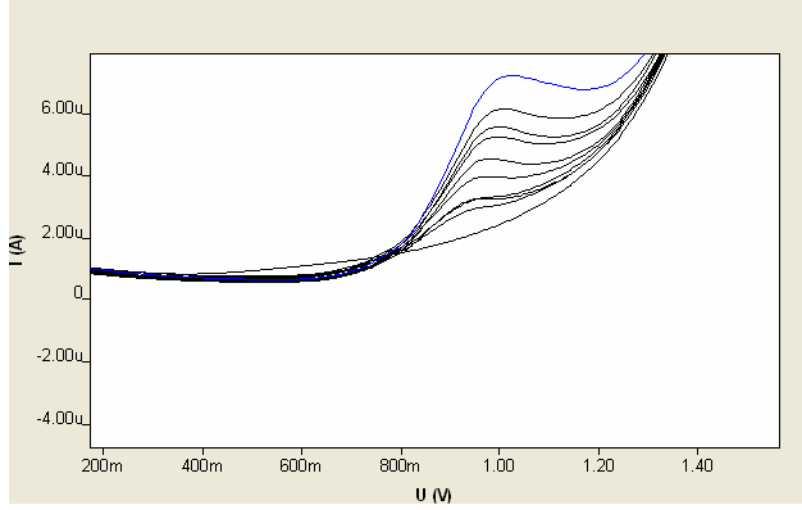
EKLER



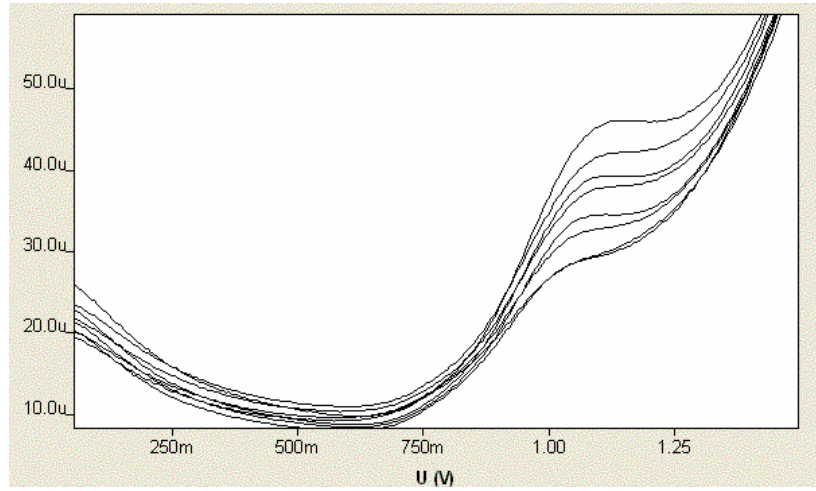
Ek 1. Metrohm 757 VA model voltametri cihazı



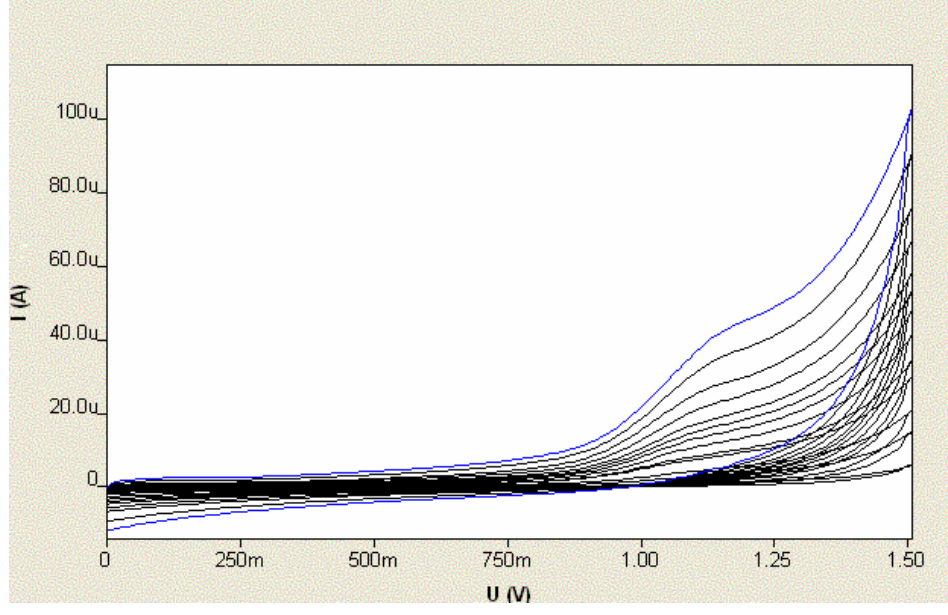
Ek 2. Voltametri cihazına ait üçlü elektrot sistemi



Ek 3. Zopiklonun pH=7.08 BRT ortamında AdSDPV ile alınmış voltamogramı



Ek 4. Zopiklonun pH=7.08 BRT ortamında AdSOSW ile alınmış voltamogramı



Ek 5. 1×10^{-4} M Zopiklonun pH=7,08 BRT ortamında farklı tarama hızlarındaki (10 - 1000 mV s^{-1}) CV Voltamogramları

ÇİZELGELER

Çizelge No	Çizelge Adı	Sayfa No
Çizelge 2.1.	Bazı eser metallerin AdCSV ile analizi.....	28
Çizelge 4.1.	0,04 mol L ⁻¹ BR Tamponunda pH Ayarlamaları.....	35
Çizelge 4.2.	0,2 mol L ⁻¹ Asetat Tamponunda pH Ayarlamaları.....	36
Çizelge 4.3.	0,067 mol L ⁻¹ Fosfat Tamponunda pH Ayarlamaları.....	36
Çizelge 5.1.	5x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ Zopiklonun Farklı Destek Elektrolitlerdeki Voltametik Verileri.....	42
Çizelge 5.2.	1x10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ Zopiklon için Tarama Hızı ile Akım ve Potansiyel Değişimi.....	43
Çizelge 5.3.	Zopiklonun AdSDPV ve AdSOSW Yöntemleri ile Elde Edilen Analitik Tayin Parametreleri.....	46
Çizelge 5.4.	İmovane Tabletlerinden Zopiklonun Geri Kazanım Çalışmaları.....	47
Çizelge 5.5.	2x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ Zopiklon Derişiminde 1 Tabletteki Zopiklon Miktarı.....	47

ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1.	Zopiklon (4-metil-1-piperazin karboksilik asit, 6-(5-kloro-2-piridil)-7-okso-6,7-dihidro-5H-[3,4b] pirrolo-5-pirazinilester)' un molekül şekli.....	1
Şekil 2.1.	Elektroanalitik Yöntemlerin Sınıflandırılması.....	2
Şekil 2.2.	Voltametrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması.....	5
Şekil 2.3.	(a) Damlayan civa elektrodunda, hava ile doyurulmuş 0,1 mol L ⁻¹ KCl çözeltisinde oksijenin indirgenme dalgaları,.....	14
	(b) 1. Birinci tür, 2. İkinci tür polarografik maksimumların oluşumu.....	14
Şekil 2.4.	Polarografi cihazının basit bir şeması.....	16
Şekil 2.5.	Normal polarografide gözlenen akım-potansiyel eğrisi.....	17
Şekil 2.6.	a) NPP' de uygulanan potansiyelin zamanla değişimi.....	18
	b) NPP' de akım- potansiyel eğrisi.....	18
Şekil 2.7.	a) Giderek artan bir doğru akım potansiyeline sabit genlikli pulsların uygulanması.....	19
	b) Diferansiyel puls polarografisinde elde edilen akım-potansiyel eğrisi.....	19
Şekil 2.8.	Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu.....	20
Şekil 2.9.	Tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı.....	21
Şekil 2.10.	Dönüşümlü voltametri de uygulanan potansiyelin zamanla değişmesi.....	22
Şekil 2.11.	Cd ⁺² ve Pb ⁺² iyonlarının civa film elektrot kullanılarak elde edilen anodik sıyırma voltamogramının aşamaları.....	25
Şekil 4.1.	4x10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ zopiklon için optimum pH'ın belirlenmesi.....	38
Şekil 4.2.	4x10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ zopiklon için optimum biriktirme süresinin belirlenmesi.....	38

Şekil 4.3.	4×10^{-6} mol L ⁻¹ zopiklon için optimum biriktirme potansiyelinin belirlenmesi.....	39
Şekil 5.1.	5×10^{-5} mol L ⁻¹ Zopiklonun pik potansiyeline pH etkisi.....	41
Şekil 5.2.	5×10^{-5} mol L ⁻¹ Zopiklonun pik akımına pH etkisi.....	42
Şekil 5.3	1×10^{-4} mol L ⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki $v^{1/2}$ - i_p grafiği.....	44
Şekil 5.4	1×10^{-4} mol L ⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki log v-log i_p grafiği.....	44
Şekil 5.5	1×10^{-4} mol L ⁻¹ Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki v- E_p grafiği.....	45
Şekil 5.6	Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki AdSDPV ile alınan derişim-pik akımı değişimi.....	45
Şekil 5.7	Zopiklonun pH=7,08 BRT çözeltisindeki AdSOSW ile alınan derişim-pik akımı değişimi	46

YAŞAM ÖYKÜSÜ

Adı soyadı : Fatma BAYCAN
Doğum Yeri ve Yılı : Yenice/ÇANAKKALE - 1981
Adres : Cevatpaşa Mah. Dr. İbrahim Bakan Sok. No:34 D:2
ÇANAKKALE

Eğitim Durumu:

1986-1991 : Onsekiz Mart İlkokulu – ÇANAKKALE
1991-1994 : Merkez Ortaokulu – ÇANAKKALE
1994-1999 : Çanakkale Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı) – ÇANAKKALE
1999-2004 : Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Lisans – İZMİR
2004- : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya
Anabilim Dalı, Yüksek Lisans – ÇANAKKALE

Mesleki Deneyim:

2004- : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya
Bölümü; Araştırma Görevlisi