

11017-

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI FENOTİYAZİN TÜREVİ İLAÇLARIN
ELEKTROANALİTİK İNCELENMESİ

Ecz. Saadet Dermiş

T. C.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. İnci Biryol

1987

ANKARA

Çalışmam süresince bilimsel katkıları ve sürekli denetimi ile bana yön veren hocam Doç.Dr.Sayın İnci Biryol'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarında göstermiş oldukları ilgi ve yardımlarından dolayı A.Ü.Fen Fakültesi Fizikokimya Anabilim Dalı elemanlarına teşekkür etmek isterim.

İstatistiksel değerlendirmelerde bana yardımcı olan Uzm.Ecz.Sayın Altan Yüksel'e, şekillerimin çizimindeki emeklerinden dolayı arkadaşlarım Mimar Betül Ergiydiren ve Tülay Kaya'ya, tezimi büyük titizlikle ve dikkatle daktilo eden Sayın Mustafa Ulusoy'a içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamı proje olarak kabul eden ve araştırmayı maddi açıdan destekleyen Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Kurumuna ve materyal teminindeki ilgilerinden dolayı Eczacıbaşı ve Wyeth Firmalarına teşekkürlerimi sunarım.

Bana manevi desteklerinden dolayı aileme minnet duyuyorum.

İÇİNDEKİLER :

	<u>Sayfa</u>
Şekillerin listesi	i
Tabloların listesi	iii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :	
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Fenotiyazin türevi ilaçların tanımı ve sınıflandırılması	3
1.2.2. Promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'ün kimyasal yapıları	5
1.2.3. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri..	7
1.2.4. Kullanılışları	7
1.2.5. Promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'e uygulanmış analiz yöntemleri	8
1.2.5.1. Titrimetrik yöntemler	8
1.2.5.2. Spektrofotometrik yöntemler	10
1.2.5.3. Kromatografik yöntemler	12
1.2.5.4. Elektrokimyasal yöntemler	14
1.2.6. Rutenyum'un elektrokimyasal özellikleri...	18
2. MATERYAL VE YÖNTEM :	
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	20
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
2.3. Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Safliklarının Araştırılması	21
2.4. Elektrokimyasal Sistemin Çalışma Prensipleri	21
2.5. Deney Hücresi	24
2.6. Deney Elektrotları	26
2.6.1. Çalışma elektrodu	26
2.6.2. Karşı elektrot	27
2.6.3. Referans elektrot	27

	<u>Sayfa</u>
2.6.4. Deney elektrotlarının ön işlemleri	27
2.7. Destek elektroliti	29
2.8. Çözeltilerin Hazırlanışı	30
2.9. Ölçme Yöntemi	31
2.9.1. Voltametri	31
2.10. Nicel Değerlendirmeye Esas Olan Bağıntının Çıkarılması	37
3. BULGULAR :	
3.1. Tanıma ve Saflık Araştırma Sonuçları	41
3.2. Klorpromazin Hidroklorür ve Promazin Hidroklorür İçin Değişik Tarama Hızlarında Elde Edilmiş Voltamogramlar	46
3.3. Promazin Hidroklorür ile 10 mV/s Tarama Hızındaki Deneyler	57
3.4. Klorpromazin HCl ile 10 mV/s Tarama Hızındaki Deneyler	66
3.5. Voltametrik Yöntemin Tablet ve Draje Formülasyonlarına Uygulanması	75
3.6. Farmakope Yönteminin Tablet ve Draje Formülasyonlarına Uygulanması	75
4. TARTIŞMA :	79
5. SONUÇ	86
6. TÜRKÇE ÖZET	88
7. İNGİLİZCE ÖZET	89
8. KAYNAKLAR	90

Şekillerin Listesi :

	<u>Sayfa</u>
2.1. Potansiyostat'ın şeması	23
2.2. PRG - 3'ün şeması	23
2.3. Deney hücresi	25
2.4. Rutenyum elektrot	28
2.5. Platin elektrot	28
2.6. Yavaş potansiyel değişiminde akım-potansiyel eğrisi	35
2.7. İkizkenar üçgen dalgası şeklinde uygulanan potansiyel	36
2.8. Üçgen dalga uygulandığında elde edilen voltamogram	36
2.9. Redüklenme reaksiyonunda derişimin uzaklık veya zaman ile değişimi	38
2.10. Oksitlenme reaksiyonunda madde derişiminin uzaklık veya zaman ile değişimi	38
3.1.1. Klorpromazin hidroklorür'ün U.V.spektrumu	42
3.1.2. Klorpromazin hidroklorür'ün I.R.spektrumu	43
3.1.3. Promazin hidroklorür'ün U.V.spektrumu ...	44
3.1.4. Promazin hidroklorür'ün I.R.spektrumu ...	45
3.2.1. $0,2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 2.10^{-5} \text{ M}$ klorpromazin HCl'ün 20 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	47
3.2.2. $0,2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 2.10^{-5} \text{ M}$ klorpromazin HCl'ün 300 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	48
3.2.3. $0,2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 2.10^{-5} \text{ M}$ klorpromazin HCl'ün 300 mV/s hızda değişik aralıkta çizilmiş tek tarama eğrisi	50
3.2.4. $0,2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 2.10^{-5} \text{ M}$ klorpromazin HCl'ün 1270 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	51
3.2.5. $0,2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 4.10^{-4} \text{ M}$ klorpromazin HCl'ün 300 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	52

3.2.6.	0,2 M H_2SO_4 + 8.10^{-5} M promazin HCl'ün 20 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	54
3.2.7.	0,2 M H_2SO_4 + 8.10^{-5} M promazin HCl'ün 200 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi	55
3.2.8.	Oksitli ve oksitsiz Ru elektrodun 0,2 M H_2SO_4 'deki 60 mV/s hızda tek tarama eğrisi	56
3.3.1.	6.10^{-5} M - 1.10^{-3} M promazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri	60
3.3.2	6.10^{-5} M - 1.10^{-3} M derişim aralığında promazin hidroklorür'ün C-I kalibrasyon eğrisi	61
3.3.3.	1.10^{-4} M - 7.10^{-4} M promazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri (Oksitli elektrot)	63
3.3.4.	1.10^{-4} M - 7.10^{-4} M derişim aralığında promazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi .. (Oksitli elektrot)	64
3.4.1.	1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M klorpromazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri	68
3.4.2.	1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M derişim aralığında klorpromazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi	69
3.4.3.	1.10^{-4} M - 1.10^{-3} M klorpromazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri (Oksitli elektrot)	71
3.4.4.	1.10^{-4} M - 1.10^{-3} M derişim aralığında klorpromazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi (Oksitli elektrot)	72
4.1.	10^{-3} M klorpromazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içe- risinde oksitsiz ve oksitli Ru elektrodun tafel diyagramı.	

Tabloların Listesi :

	<u>Sayfa</u>
1.2. Birer örnekle fenotiyazinler	4
2.1. Üzerinde çalışılan fenotiyazinler ve bun- ları içeren müstahzarlar.....	21
3.3.1. Promazin HCl'ün 1200 mV'daki C-I değ- leri (Oksitsiz elektrot)	62
3.3.2. Promazin HCl'ün 1200 mV'daki derişim-akım yoğunluğu değ-erleri (Oksitli elektrot)..	65
3.4.1. Klorpromazin HCl'ün 1000 mV'daki deri- şim-akım yoğunluğu değ-erleri (Oksit- siz elektrot)	70
3.4.2. Klorpromazin HCl'ün 1350 mV'daki deri- şim-akım yoğunluğu değ-erleri (Oksit- li elektrot)	73
3.4.3. Klorpromazin HCl ve promazin HCl için derişim-sınır akımı ilişkisine ait reg- resyon analizi sonuçları	74

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :

1.1. Giriş ve Amaç :

Fenotiyazin preparatları yaklaşık otuz yıldır mental hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Alınan terapötik dozlarda, vücut sıvılarında bu ilaçların konsantrasyonları çok düşük olmakta ve kantitatif analizleri için duyarlı analiz yöntemleri gerekmektedir. Bu nedenle, bu grup ilaçlar üzerindeki analiz araştırmaları yoğun olarak sürmektedir.

Fenotiyazinler kolaylıkla, ara ürün olarak katyon radikali vererek yükseltgenebilmektedirler. Bazı araştırmacılar (2 , 26 , 31 , 72), bu katyon radikalinin önemli farmakolojik etkisi olduğunu öne sürmektedirler. Katyon radikalinin kararlılığı, fenotiyazinlerin oksidasyon potansiyeli ve klinik dozlar birbirine bağlılık göstermektedir (78).

Bu durumda, bu gruptaki preparatlar üzerinde elektrokimyasal araştırmaların önemi iki grupta toplanabilir.

1- Son yıllarda geliştirilen duyarlı elektrokimyasal analiz yöntemleri ile fenotiyazinlerin ticari preparatlardaki ve vücut sıvılarındaki tayinlerinin sağlıklı ve oldukça kolay yapılabilme olasılığı, dolayısıyla bu yöntemlerin bu preparatlara uygulanması,

2- Oksidasyon mekanizmasının açıklanması :

Fenotiyazin katyon radikalinin elektrokimyasal oksidasyon potansiyeli klinik aktivite ile ilgilidir. İnsanlarda klorpromazin ve dopamin reseptörleri arasındaki etkileşmenin ilacın aktivitesi üzerinde önemli rolü olduğu öne sürülmektedir (20 , 26).

Elektrot yüzeyi reseptörün çok basit bir örneği olarak kabul edilebilir, bu nedenle elektrokimyasal reaksiyon mekanizmasının incelenmesi, ilaç-reseptör etkileşmesinin açıklanmasında yardımcı olabilir (84).

Platin grubu metallerinden olan rutenyum'un tel ve

levha haline getirilmesi oldukça yenidir. Bunun için literatürdeki çalışmaların çoğunda platin ve altın yüzeyine bazik rutenat çözeltilerinden veya asidik rutenyum triklorür veya nitrozil sülfamat banyolarından çöktürülmüş rutenyum elektrotlar kullanılmıştır. Oysa bu şekilde çöktürülmüş elektrotlar saf metalden yapılmış elektrotlara oranla daha aktif olduğundan oksijen şiddetle adsorblanmakta, bu da deneylerde karmaşa yaratmaktadır (89).

Çalışmalarımızda inceleme kolaylığı sağlayan rutenyum tel elektrot kullanılmıştır ve bu elektrotla yapılmış araştırmalar çok azdır. Katı elektrotlarla tekrar edilebilir sonuçlar alınacak yüzey hali elde etmenin güçlüğü nedeniyle elektrokimyasal incelemelerin çoğu oldukça sınırlı bir inceleme alanına sahip olan polarografik yöntemlerle yapılmış olup, oksidasyon alanındaki araştırmalar fazla değildir. Son yıllarda bu eksikliği gidermek amacı ile modifiye katı elektrotlar geliştirilmiştir (71). RuO_2 kaplı elektrot da bunlardan birisidir (89). Ayrıca, değişik teknikle yönlendirilmiş RuO_2 kristali ile kaplı elektrotlarda yapılmıştır (32 , 71).

Bu çalışmada, fenotiyazin grubu ilaçlardan olan PROMAZİN HİDROKLORÜR VE KLORPROMAZİN HİDROKLORÜR'ün oksitli ve oksitsiz Ru elektrot kullanarak oksidasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için oksit kaplı ve oksitsiz Ru elektrotla çeşitli derişimlerde promazin HCl ve klorpromazin HCl içeren çözeltilerde farklı hızlarda voltamogramların elde edilmesi ve optimal oksidasyon koşullarında deneyler yapılarak sonuçların nitel ve nicel olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Daha sonra, geliştirilen yöntemin Türkiye'de bulunan ve bu iki maddeyi içeren draje ve tablet dozaj şekillerine uygulanarak elde edilen sonuçların, farmakopelerde bulunan yöntemlerle karşılaştırılması tasarlanmıştır.

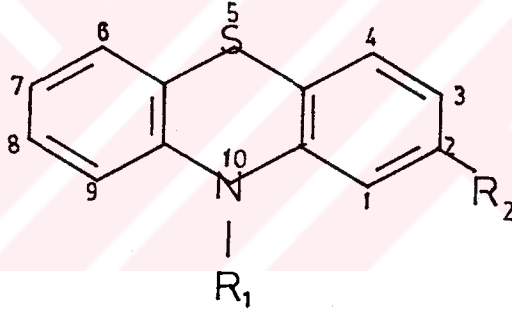
1.2- Genel Bilgiler :

1.2.1. Fenotiyazin türevi ilaçların tanımı ve sınıflandırılması :

Fenotiyazin türevi ilaçlar, santral sinir sistemini selektif bir şekilde deprese eden, akut ve kronik psikozların tedavisinde kullanılan ve MAJOR TRANKİLİZANLAR adıyla da bilinen NÖROLEPTİK İLAÇLAR'ın en önemli grubunu oluşturmaktadır (10, 40).

Fenotiyazinler 1950'lerin ilk yarısında tedaviye girmiş olan oldukça yeni ilaçlardır.

Bu grup ilaçların kimyasal yapısında çekirdeği fenotiyazin halkası oluşturmaktadır.

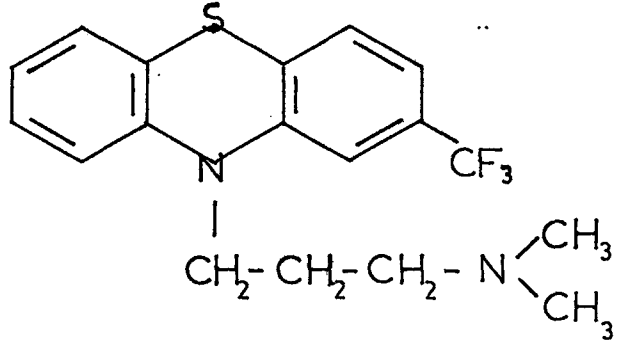


Fenotiyazin çekirdeği üzerindeki azot atomuna bağlı radikalın kimyasal özelliğine göre, çeşitli üyeler arasında farmakolojik etki yönünden ikincil bazı farklar bulunur. Bu nedenle radikalın türüne bağlı olarak fenotiyazin türevi ilaçlar üç gruba ayrılır (40).

- 1- DİMETİLAMİNOPROPİL GRUBU İLAÇLAR
- 2- PİPERAZİN GRUBU İLAÇLAR
- 3- PİPERİDİN GRUBU İLAÇLAR

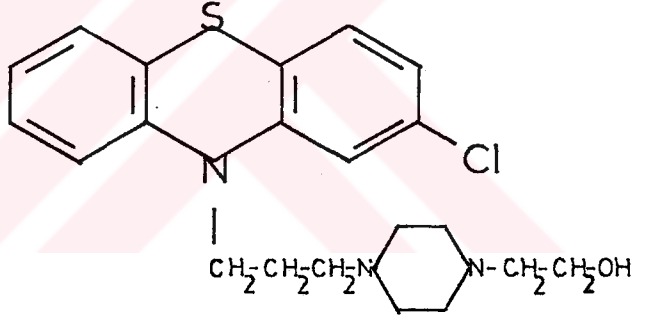
Tablo 1.2.: Birer örnekle fenotiyazinler.

TRİFLUPROMAZİN

(Dimetil amino propil
grubu)

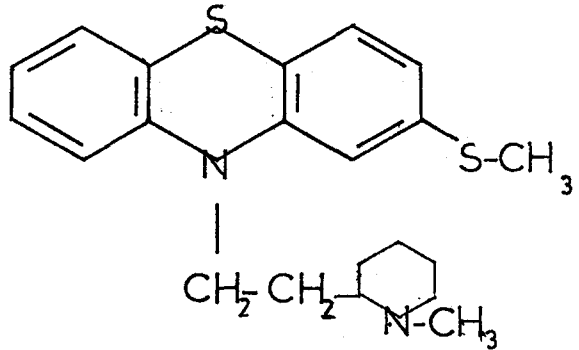
PERFENAZİN

(Piperazin grubu)



TİYORİDAZİN

(Piperidin grubu)



Fenotiyazin halkası üzerindeki azot ile R_1 sübstitüentindeki azot arasında üç tane karbon atomu bulunması halinde nöroleptik etki açısından maksimuma ulaşılır. Oysa karbon sayısı iki olursa nöroleptik etkiye göre antihistaminik ve antiparkinsonyen etkilerin arttığı görülür. Yan zincir uzatılıp polar gruplar sokulursa etki tamamen ortadan kalkar (6).

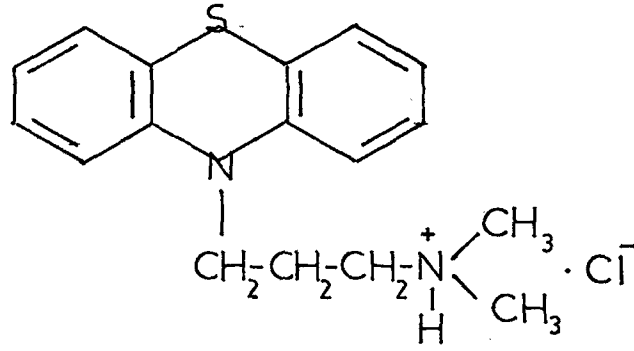
Fenotiyazin çekirdeği üzerindeki R_2 sübstitüentinin yapısı da etkiyi değiştirmektedir. Halkalar üzerinde yapılan diğer tüm sübstitüsyonlar nöroleptik etkiyi tamamen ortadan kaldırmaktadır (6).

1.2.2 Promazin hidroklorür ve Klorpromazin hidroklorür'ün kimyasal yapıları :

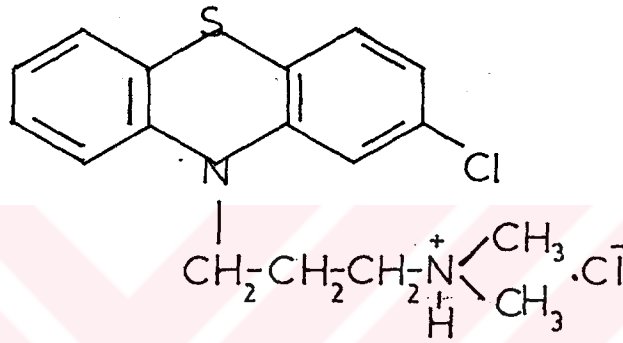
Çalışmamıza konu olarak seçilen ve fenotiyazin türevi ilaçlardan olan promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür kimyasal yapılarının ve diğer özelliklerinin birbirine çok benzemesi nedeniyle bu bölümde birlikte ayrıntılı olarak incelenecektir.

Promazin ve Klorpromazin kimyasal yapı olarak dime-til amino grubu fenotiyazinlerdendir. Bu çalışmada her ikisinin de hidroklorür tuzu kullanılmıştır. (93).

Promazin HCl [10- [3-(Dimetilamino) propil] fenotiyazin monohidroklorür] ve klorpromazin HCl [2-kloro-10- [3-(dimetilamino) propil] fenotiyazin monohidroklorür]'ün kimyasal yapıları aşağıda görülmektedir.



PROMAZİN HİDROKLORÜR



KLORPROMAZİN HİDROKLORÜR

Klorpromazinde iki numaralı konumda klor atomunun bulunması bu ilacı promazine göre farmakolojik açıdan daha önemli kılar (6).

Promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün her ikisi de beyaz, kristal, kokusuz bir tozdur. Promazin hidroklorür'ün erime noktası 177° - 182°C, klorpromazin hidroklorür'ün erime noktası 195° - 198°C arasındadır. Sulu çözeltilerde kolaylıkla çözünürler. % 10'luk sulu çözeltilerinin pH'sı promazin hidroklorürde 4,2 - 5,4 klorpromazin hidroklorürde ise 4,0 - 5,0 dır (93).

Her iki bileşikte ışıktan etkilenecek kolaylıkla bozunabilmekte, sarı, pembe ve giderek menekşe rengine dönüşmektedirler (93).

1.2.3 Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri :

Santral sinir sistemi üzerine sedatif, nöroleptik, analjezik, antiemetik, çizgili kaslar üzerine kortiko etkiyi azaltıcı tesirleri vardır. Ayrıca, antihistaminik, lokal anestezi, antikolinergik, α antiadrenergik etkileri de bulunmaktadır (11).

Ağızdan kolaylıkla absorbe olmaktadırlar. Absorbe edilen miktarın yaklaşık % 60 - 70 kadarı, karaciğerden safra ve enterohepatik sıklusa girer. Bundan dolayı vücuttan tamamen eliminasyonları uzun zaman alıp, etkinin uzamasına neden olmaktadır. Karaciğerdeki biyotransformasyonları hidroksillenmek ve sülfoksit türevine dönüştürülmek suretiyle olmaktadır. Böbreklerden kısmen değişmemiş halde, kısmen de bu metabolitleri halinde itrah edilirler (19).

1.2.4 Kullanılışları :

Nöro-psikiyatride akut veya kronik psikozlu hastalarda hastalığın şiddetine göre değişen dozlarda kullanılırlar. Ayrıca çeşitli hastalıklar sırasında görülebilen anksiyete ve ajitasyon durumlarında, cerrahide hastanın anesteziye hazırlanması ve şok durumlarının önlenme ve tedavisinde, bulantı ve kusmalarda, kaşıntılı dermatozlarda, doğum analjezisinde kullanılmaktadırlar (10).

Yan etkileri olarak sedatif etkilerini söyleyebiliriz. Uyku ve sersemlik hali oluşturabilirler. Ayrıca, ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu, konstipasyon, görme bulanıklığı, taşikardi, palpitasyon daha az olarak da anormal pigmentasyon, sarılık, kan diskrazileri yapabilirler (77).

1.2.5. Promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'e uygulanmış analiz yöntemleri :

1.2.5.1. Titrimetrik yöntemler :

Mizukami ve Hirai (52), yaptıkları susuz ortam titrasyonu çalışmalarında aseton ve metil siyanür gibi nötral veya hemen hemen nötral çözücüler kullandıklarında glasiyel asetik asit gibi çözücülere oranla daha başarılı sonuçlar elde ettiklerini göstermişlerdir.

Cholvy (17), klorpromazin ve diğer fenotiyazin türevlerine uyguladığı susuz ortam titrasyonunda çözücü olarak glasiyel asetik asit ve etilendiklorür karışımı, belirteç olarak tropaeolin OO kullanmıştır.

Chatten ve Harris (16), klorpromazin ve promazinin de bulunduğu bir grup fenotiyazin türevi için susuz ortam titrasyonu önermişlerdir. Bu yöntemde nitrometan içerisinde fenotiyazinlerle perklorik asit arasında oluşan reaksiyonlar incelenmiştir.

BP 1963 (13), TF 1974 (90), ve USP XXI (91)'de klorpromazin HCl'ün saf şekline uygulanan susuz ortam titrasyonunda çözücü olarak glasiyel asetik asit kullanılmış, merkürü asetat ilavesinden sonra perklorik asitle potansiyometrik olarak dönüm noktası saptanmıştır.

BP 1963 (13), klorpromazin HCl'ün tablet dozaj formunu seryum amonyum sülfat çözeltisine karşı titre ederek tayin etmiştir.

Soliman ve ark(83), klorpromazin hidroklorür'e susuz ortam titrasyonu uygulamışlardır. Bu yöntemde çözücü

olarak asetik asit kullanılmış, merkürü asetat varlığında madde perklorik asitle titre edilmiştir. Ortama ilave edilen askorbik asitin, gerek kristal viyole kullanılarak, gerekse potansiyometrik dönüm noktasının saptanmasını daha başarılı kıldığı, aynı zamanda titrasyon sırasında herhangi bir girişime neden olmadığı gözlenmiştir.

Nowakowski ve Dembinski (62), yaptıkları bir araştırmada klorpromazin için kompleksometrik titrasyon yöntemini kullanmışlardır. Bu yöntemde göre, klorpromazin potasyum tetraiyodo plumbit ile reaksiyona sokulmuş, suda çözünmeyen klorpromazin tetraiyodo plumbit oluşturularak, tetraiyodo plumbit'in fazlası titrimetrik olarak tayin edilmiştir.

Zivanov - Stakic ve Djeric (99), ise fenotiyazinlerden özellikle klorpromazin'e titrimetrik tayinde temel oluşturan bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde, metil iyodür ile fenotiyazinlerin metilasyonu kuaterner amonyum tuzu meydana getirir, bu da amonyum tiyosiyanat çözeltisi ile titre edilebilmektedir.

BP 1980 (14)'de standart promazin HCl ve klorpromazin HCl için susuz ortam titrasyonu önerilmiştir. Buna göre, toz materyal aseton içerisinde çözülüp üzerine merkürü asetat çözeltisi eklenir. Titrant olarak perklorik asit kullanılır. Dönüm noktası aseton içerisinde hazırlanan metil oranj belirteci ile veya potansiyometrik olarak saptanır.

Walash ve ark. (94), içinde promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün de bulunduğu, bazı N-sübstitüe fenotiyazin türevlerine indirekt bir titrimetrik yöntem uygulamışlardır. Bu yöntemde titrant olarak 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin veya N-bromo süksinimit kullanmışlardır. Reaktifin aşırısı ilave edilmiş, fazlası iyodimetrik olarak titre edilmiştir. Yöntem, daha sonra ilacın farmasötik şekillerine de uygulanmış ve sonuçlar BP 1980 yöntemiyle karşılaştırılmıştır.

Zakhari ve ark. (98), bir grup fenotiyazın türevi ilacı, asetik asit ve asetik asit anhidridi karışımı ve aseton içerisinde hazırlanan triflorometil sülfonik asit ile susuz ortamda titre etmişlerdir. Dönüm noktası potansiyometrik olarak veya asetik asit anhidridi içerisinde hazırlanan kristal viyole belirteci ile saptanmıştır. Bu çalışmada titrant olarak kullanılan triflorometil sülfonik asidin, perklorik aside olan üstünlükleri de deneysel olarak gösterilmiştir.

1.2.5.2. Spektrofotometrik yöntemler :

TF 1974 (90)'de klorpromazin HCl'ün tablet dozaj şekli için spektrofotometrik tayin yöntemi gösterilmiştir. Bu yöntemde, ilacın seyreltik hidroklorik asit içerisindeki çözeltisinin 254 ve 277 nm. dalga boylarında absorbanı ölçülerek miktar tayini yapılmaktadır.

Davidson (21), farmasötik preparatlardaki promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün de yer aldığı bir grup fenotiyazinin tayininde hızlı bir yöntem geliştirmiştir. Bu spektrofotometrik yöntem, ilaçların sülfoksit türevlerinin absorbanlarının, türevlendirilmemiş ilaç çözeltilerine karşı okunmasına dayanmaktadır. Sülfoksit türevleri oda sıcaklığında peroksiasetik asit çözeltisinin ilavesiyle elde edilmektedir. Çözeltilerin diferans absorbanları preparatlardaki fenotiyazın derişimi ile orantılıdır ve katkı maddeleri, oksidatif ve fotokimyasal bozunma ürünleri varlığında bozulmamış ilaçlar için spesifiktir.

Davidson (22), yapmış olduğu bir başka araştırmada bu kez uygun olmayan şartlarda saklanan fenotiyazın formülasyonlarında oluşan fenotiyazın sülfoksitlerin diferensiyel spektrofotometri ile tayinini çalışmıştır. Deney 0,2 M hidroklorik asit çözeltisi içerisindeki sülfoksit çözeltisinin

absorbansının çinko tuzuyla indirgenmiş ekimolar çözeltiye karşı ölçülmesine dayanmaktadır. Bu yöntem promazin ve klorpromazinin tablet, şurup ve enjeksiyon farmasötik şekline uygulanmıştır.

Ganescu ve ark. (29), klorpromazin HCl'ün tiyosiyanakrom (III) ile dört tane kırmızı menekşe renkli kompleksini hazırlamışlar ve bu komplekslerin DMF gibi polar organik çözücülerde kolaylıkla çözünmesine dayalı olarak spektrofotometrik tayinlerini yapmışlardır.

BP 1980 (14)'de promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün enjeksiyon ve tablet dozaj şekilleri için spektrofotometrik yöntem önerilmiştir. Buna göre, ilaçların hidroklorik asit çözeltisi içerisinde 251 nm 254 nm dalga boyunda absorbansları ölçülerek miktar tayinleri yapılmıştır.

Fasanmade ve Fell (28), farmasötik preparatlardaki klorpromazini ve sülfoksitini üçüncü derece derivatif ultraviyole spektroskopisiyle tayin etmişlerdir.

USP XXI (91)'de ise promazin HCl'ün saf şekline ve promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün enjeksiyon, şurup, tablet dozaj şekline spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır. Ancak, farmasötik şekiller için önerilen yöntemde spektrofotometrik ölçümlerden önce uzun ekstraksiyon işlemlerine gerek duyulmaktadır.

Jayarama ve ark. (34), enjeksiyon, şurup ve tabletlerde bulunan promazin ve klorpromazin'in spektrofotometrik tayini için yük-transfer kompleksini kullanmışlardır. Buna göre, hazırlanan kompleks kloroform ile tüketildikten sonra belli dalga boyunda absorbansı ölçülerek miktar tayini yapılmıştır.

Youssef ve Attia (97), asidik ortamda demir III klorür ile fenotiyazinlerin oksidasyonuna dayalı kolorimetrik yöntem önermişlerdir. Oluşan renk, klorpromazinde 525 nm'

de, promazinde 510 nm'de ölçülmüştür. Yöntem enjeksiyon, damla ve tablet dozaj şekillerine de uygulanmıştır.

Moussa (53)'nın yapmış olduğu çalışmada promazin ve klorpromazin seyreltik sülfürik asidli ortamda brom çözeltisiyle reaksiyona sokulmuş ve oluşan renkli bileşiklerden spektrofotometrik tayine geçilmiştir.

El-Shabouri (25), içinde promazin HCl'ün de bulunduğu yedi fenotiyazin türevi ilaca uyguladıkları kolorimetrik yöntemde ilaçları, diazolanmış p-nitroanilin'le reaksiyona sokmuşlardır. Daha sonra ilaçlar için uygun olan dalga boyunda absorbansı ölçmüşlerdir.

1.2.5.3. Kromatografik yöntemler :

Awe ve Schulze (4), bazı antihistaminikler, klorpromazin ve promazin'in de bulunduğu fenotiyazinler ve fenotiyazin benzeri bileşiklerin ayrılması ve tanınması için kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile çalışmışlardır. Formolin + H₂SO₄ ve Dragendorf belirteci kullanarak lekeleri değişik renklerde belirlemişlerdir.

Jarzebinski ve ark. (27), promazin ve klorpromazinin tablet ve enjeksiyon formülasyonlarından tayininde, ince tabaka kromatografisini kullanmışlardır. Ayrılan bölgelerdeki miktarları fotodansitometri ile tayin etmişlerdir.

Dutt ve Poh (23), içerisinde klorpromazin HCl'ün de bulunduğu altmış sekiz ilacı ince tabakaya uygulayıp uygun yürütücü sistemde sürükledikten sonra lekeleri aminoasitlerin aranmasında çok kullanılan ninhidrin ile değişik renklerde belirlemişlerdir. Bu çalışmada, adsorban olarak silikajel, yürütücü sistemi olarak etilasetat-metanol-derişik amonyak çözeltisi (170:20:10) kullanmışlardır.

Kazyak ve Knoblock (41), klorpromazin ve promazinin de bulunduğu barbitüratların, alkaloidlerin, antihista-

miniklerin ve semptomimetik aminlerin gaz kromatografisi ile tayininde SE-30 ve QF-1 kolonları ve argon β -iyonizasyon dedektörü kullanmışlardır.

Curry (27), klorpromazin ve metabolitlerinin vücut sıvılarından tayininde gaz kromatografisine başvurmuştur. OV-17 kolonun ve Ni-63 veya Sr-90 dedektörünün kullanıldığı bu yöntemde klorpromazin ve onun dimetilli ve sülfoksitli metabolitleri direkt olarak ancak hidroksilli metaboliti BSA ile türevlendirildikten sonra tayin edilmiştir.

Laitem ve ark. (45), kesim hayvanlarının etlerinde ve vücut sıvılarında klorpromazinin de bulunduğu bir grup trankilizanı gaz kromatografisi ile tayin etmişlerdir. Bu çalışmada alev-fotometrik dedektör, OV-1 kolonu kullanılmıştır.

Linnoila ve Dorrity (46), klorpromazinin, azot alev iyonizasyon dedektörü kullanarak gaz kromatografisi ile plazma ve eritrosit düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda klorpromazinin eritrositteki derişiminin plazmadaki düzeyiyle pozitif yönde ve lineer olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Matsui ve ark. (48), ilaç hammaddesindeki çözücü kalıntıları için, alev iyonizasyon dedektörlü gaz kromatografisini kullanmışlardır.

Bar ve ark. (27), klorpromazinin iki benzer yapıllı bileşikten ayrılmasında yüksek basınçlı sıvı kromatografisine başvurmuşlardır.

Gonnet ve Rocca (30), High-Performance sıvı kromatografik yöntemle farmasötik ve biyolojik bileşiklerde klorpromazinin analizini gerçekleştirmişlerdir.

1.2.5.4. Elektrokimyasal yöntemler :

Nikolic ve Popavic (55), bir grup fenotiyazin için kondüktometrik yönteme başvurmuşlardır.

Dima ve ark. (27), titrant olarak sodyum metavanadat kullanılarak klorpromazin'in kondüktometrik yöntemle tayinini yapmışlardır.

Tewari (86), bir grup ilacın tanınması için ince tabaka elektroforezini kullanmıştır. Bu yöntemle biyolojik sıvılarda promazin HCl ve klorpromazin HCl tayini yapılabilmektedir.

Kabasakallan ve McGlotten (39), promazin ve klorpromazin'in de bulunduğu bir grup fenotiyazin ilaçlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bu grup ilaçların altın mikroelektrot üzerinde düzenli, tekraredilebilir anodik voltametrik dalgalara verdiklerini saptamışlardır.

Merkle ve Discher (51), N-sübstitüe fenotiyazin türevlerinin kontrol potansiyelli kulometrik analizinde promazin ve klorpromazini de tayin etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada bileşikler destek elektroliti olarak seçilen uygun bir sülfürik asit derişiminde ve uygulanan potansiyelde serbest radikaline veya sülfoksitine kantitatif olarak oksitlenmiştir. Polarografik ölçümlerde döner platin mikroeletrot kullanılmıştır.

Porter ve Beresford (74), klorpromazin ve klorpromazin sülfoksit için geliştirdikleri polarografik yöntemi idrara da uygulamışlardır.

Porter (73), yapmış olduğu bir başka çalışmada katot ışını polarografisini kullanarak klorpromazin içindeki klorpromazin sülfoksidin % 0,2 - % 0,5 değerleri arasında olması gerektiğini saptamıştır.

Patriarche (66), N-sübstitüe fenotiyazin bileşik-

lerin mikrotayininde kulometrik teknikten yararlanmıştır. Bu tayinde titrant olarak, elektrokimyasal olarak oluşturulmuş seryum IV, brom ve mangan III çözeltilerini kullanmıştır.

Patriarche ve Lingane (67,70), benzer bir şekilde yaptıkları iki ayrı çalışmada elektrolitik olarak elde edilmiş Mn III çözeltisini ve brom çözeltisini kullanarak klorpromazin'inde yer aldığı fenotiyazin türevi ilaçları kulometrik olarak tayin etmişlerdir.

Pungor ve ark. (75), klorpromazinle birlikte bir grup ilaç için yaptıkları voltametrik tayinde silikonla impregne edilmiş grafit elektrot kullanmışlar ve bu yöntemle farmasötik preparatlardan ön ayırmaya gerek duyulmadan aktif komponentlerin tayin edilebileceğini göstermişlerdir.

Dumortier ve Patriarche (24), klorpromazin'inde bulunduğu bazı fenotiyazinleri polarografik yöntemle tayin etmişlerdir. Bu çalışmada ilkin fenotiyazin zincirine iki tane nitro grubu yerleştirilmiş ve daha sonra polarografik olarak nitro gruplarının amin gruplarına redüklendiği gösterilmiştir.

Beckett ve ark. (7), klorpromazinin N-oksit, N-oksit sülfoksit ve sülfoksit metabolitlerini osilografik polarografi ile incelemişler ve idrar, plazma ve mikrozomal preparatlardan ayırdıktan sonra da tayinlerini yapmışlardır.

Oelschlager ve Bunge (57), klorpromazine ait polarografik miktar tayini yöntemi geliştirmişlerdir. Polarografik tayinden önce klorpromazin aşırı nitrik asitli ortamda klorpromazin sülfoksite dönüştürülerek elektroaktif hale getirilmiştir. Geliştirilen yöntem şeker kaplı tabletlere de uygulanmıştır.

Kross ve Roth (44), klorpromazini de içeren bir seri fenotiyazin için stabilite çalışmaları yapmayı tasarlamışlardır. Bu araştırmada ilkin ince tabaka kromatografisi yapılmış, daha sonra polarografik miktar tayinine geçilmiştir.

Teare ve Yadav (85), diferansiyel puls polarografi-sini kullanarak klorpromazin, promazin ve prometazin hidro-klorür'ü değişik dozaj formlarında tayin etmişlerdir. Bu çalışmada destek elektrolit olarak hidroklorik asit çözeltisi kullanılmış ve tayinlerden önce ilaçların asit çözeltilerine üç damla bromlu su ilave edilmiştir. Araştırmacılar, tablet, ağız damlası ve enjeksiyonlardaki hiçbir katkı maddesinin girişim yapmadığını göstermişlerdir.

Bhatt ve ark. (8), klorpromazin hidroklorür'ün nitel ve nicel tayini için, indirekt bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem klorpromazin hidroklorür ile potasyum ferri siyanür arasında bir çökelek meydana gelmesine dayanmaktadır. Potasyum ferri siyanür, sıfır mV'da pik boyu derişim ile orantılı olan bir pik verir. Buna klorpromazin eklenmesi durumunda ise, belli deneysel şartlar altında pik boyunda, eklenen klorpromazin miktarıyla direkt orantılı olan bir azalma görülür. Bu çalışma polarografik olarak gerçekleştirilmiştir.

Paduszek ve Kalinowski (59) ile Opallo ve Kaptur-kiewicz (58), organik çözücüler içindeki fenotiyazinlerin, redoks davranışlarını incelemişler ve yaptıkları bu araştırmada fenotiyazinlerin elektrooksidasyonundan hareketle siklik voltametrisini çalışmışlardır.

Oelschlager (56), yapmış olduğu bir araştırmada, psikotropik ilaçların polarografik davranışlarını incelemiş ve bu çalışmanın in vivo araştırmalara ışık tutacağını ileri sürmüştür. Araştırmacıya göre klorpromazin seyreltik nitrik asitli ortamda, yapısında bulunan kükürt atomu üzerinden kantitatif olarak oksitlenmektedir.

Takamura ve ark. (84), camı karbon elektrot kullanılarak sulu tampon çözeltilerindeki klorpromazin hidroklorür'ün elektrokimyasal davranışlarını, voltametrik olarak

incelemişlerdir. Araştırmacılar, klorpromazin siklik voltamogramlarında üç anodik dalga gözlemişlerdir. İkinci dalga-
nın pik potansiyelinin destek elektrolitinin özelliklerine
bağlı olmasına karşın, birincisi için bunun geçersizliğini
ve son oksidasyon ürününün de klorpromazin sülfoksit olduğu-
nu saptamışlardır.

Sharma ve ark. (80), grafit elektrot kullanarak
sulu ortamda N-süstitüe fenotiyazinlerin anodik oksidas-
yonlarını d.c. voltametrisi ve siklik voltametri ile ince-
lemişlerdir. Yapılan bu araştırmada promazin hidroklorür ve
klorpromazin hidroklorür'ün her ikisi ile de çalışılmıştır.

Wang ve ark. (95), klorpromazinin de bulunduğu,
değişik fenotiyazin grubu ilaçların sıyırma voltametrisi
ile davranışlarının incelenmesinde karbon pasta elektrot
kullanmışlardır.

1.2.6. Rutenyum'un Elektrokimyasal Özellikleri :

Platin grubu metallereinden olan rutenyum'un elektrokimyasal özellikleri ile ilgili araştırmalar oldukça yenidir. Bu tip araştırmalar ile rutenyum, elektrot olarak önem kazanmaya başlamıştır. Rutenyum periyodik sistemin 8.grubunda Rh, Pd, Os, Ir ve Pt ile birlikte soy metalleri oluşturmaktadır. Rutenyum'un teorik olarak bilinen oksitleri Ru_2O_3 (hidratize); RuO_2 ve RuO_4 'dür (63).

Çeşitli oksitleyici maddeler içeren 1 N H_2SO_4 çözeltileri içerisinde belirlenen açık devre potansiyellerinin ışığı altında rutenyum'un oksit potansiyelleri aşağıda gösterildiği şekildedir (64).

530 mV Potansiyel'de	Ru-O
830 mV Potansiyel'de	Ru_2O_3 (hidratize)
1000 mV Potansiyel'de	$\text{Ru}_2\text{O}_3/\text{RuO}_2$
1200 mV Potansiyel'de	RuO_2
1350-1425 mV Potansiyel'de	RuO_4 oluşmaktadır.

Rutenyum HNO_3 çözeltisi içerisinde katot olarak kullanılırsa, platin grubu metallerinde olduğundan daha fazla hidrojen adsorplar (43).

Bagotzky ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada rutenyum levha elektrodunda hidrojen adsorbsiyonunun +400 mV'un altında, oksijen adsorbsiyonunun ise +370 mV'un üzerinde başladığı ve 350-430 mV arası hidrojen ve oksijen adsorbsiyonunun minimum olduğu bölge olarak belirtilmektedir. 1 N H_2SO_4 içerisinde belirlenen açık devre potansiyelleri ışığında 350 mV'dan daha az pozitif potansiyellerde, bu hidrojen adsorbsiyonu (76)'de gösterilmiştir.

Frumkin ve ark. (35) bu hidrojen adsorbsiyonunun +300 mV potansiyelinde olduğunu belirtmektedirler. Rutenyum yüzeyinde hidrojenin zayıf bağlarla tutulması nedeniyle (5) ru-

tenyum metali son yıllarda organik maddelerin hidrojenlendirilmesinde elektrot olarak kullanılmaktadır. Rutenyum metalinin elektrokatalitik etkisinin olduğu da belirlenmiştir (79). Soy metallerin elektrot olaylarında katalitik etkisi incelenirken Pt - Ru alaşımlarında, bu katalitik etkinin Pt'e oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM :

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler :

Polarograf : PRG - 3 (Tacussel)

Aletin bölümleri :

a) Potansiyostat : PRT - 30 - 01

b) Kontrol birimi : UAP - 3

c) Potansiyometrik kaydedici : EPL - 2

Deney hücresi : Üç bölmeli polarografi hücresi. Tarafımızdan hazırlanmıştır.

Ru elektrot : Tarafımızdan hazırlanmıştır.

Pt elektrot : Tarafımızdan hazırlanmıştır.

Kalomel elektrot : C - 10 (Tacussel)

Manyetik karıştırıcı : Compactelec (Tacussel)

Duyarlı terazi : (Sartorius)

Etüv : KT 500 (Heraeus)

Santrifüj : (Hettich)

IR Spektrofotometresi : (Pye - Unicam SP - 1025)

UV Spektrofotometresi : (Pye - Unicam SP 8-100)

Erime noktası tayin aleti : S (Büchi)

Çeşitli boy pyrex^R balonjoje, büret ve pipetler.

Çeşitli çapta tygon^R plastik borular.

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler :

Hassasiyeti yüksek bir yöntem olan voltametrinde safsızlıkların deneyleri etkilememesi için analitik ölçülerde saf maddeler kullanılmıştır.

İletkenlik suyu : Distile suyun organik safsızlıklardan kurtarılması için, bazik ortamda KMnO_4 ile ikinci kez distilleyerek hazırlanmış sudur. Deneyler sürecinde; çözelti hazırlanmasında ve cam araçların durulanmasında bu su kullanılmıştır.

Kullanılan standart maddeler :

Klorpromazin hidroklorür : (ECZACIBAŞI İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.)

Promazin hidroklorür : (WYETH Laboratuvarları A.Ş.)

Kullanılan ilaçlar Ankara eczanelerinden sağlanmıştır.

Tablo 2.1: Üzerinde çalışılan fenotiyazinler ve bunları içeren müstahzarlar.

Madde adı	Müstahzar adı	Farmasötik şekli	Birim doz içeriği
Klorpromazin hidroklorür	Largactil ^R Flexin ^R	Tablet Ampul Damla	25-100 mg. 25 mg. 60 mg/şişe
Promazin hidroklorür	Sparine ^R	Draje Enjektabl	25-50 mg. 25 mg/cc.

Destek elektroliti ve diğer çözeltilerin hazırlanmasında sülfürik asit (Merck) kullanılmıştır.

2.3. Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Safliklarının Araştırılması :

Saflik kontrolü amacıyla kullanılan bütün standartların, UV spektrumları ve IR spektrumları alınmış ve erime noktası tayinleri yapılmıştır (18).

2.4. Elektrokimyasal Sistemin Çalışma Prensipleri :

Tacussel firmasının PRG-3, üç elektrotlu polarografik sistemi deneylerde kullanılmıştır.

Polarografik sistemde 3 bölüm bulunmaktadır.

- a) Potansiyostat (PRT - 30 - 01)
- b) Kontrol birimi (UAP - 3)
- c) Potansiyometrik kaydedici (EPL - 2)

Potansiyostat, çalışma elektrodu ile referans elektrodu arasındaki potansiyeli sabit tutmaya yarar. Potansiyostatın şeması şekil 2.1de görülmektedir.

PRG - 3 sisteminin şeması şekil 2.2. de görülmektedir.

UAP - 3 kontrol birimi 4 bölümden meydana gelmiştir.

1- Kontrol bölümü : Başlangıç ve bitiş potansiyelerini ayarlayıp kaydedici üzerinde bulunan ve potansiyeli sürekli değiştirmeye yarayan bir potansiyometreye kumanda eder.

2- Akım amplifikatörü : Kaydedilecek akımın istenilen duyarlılıkta seçilmesini sağlar.

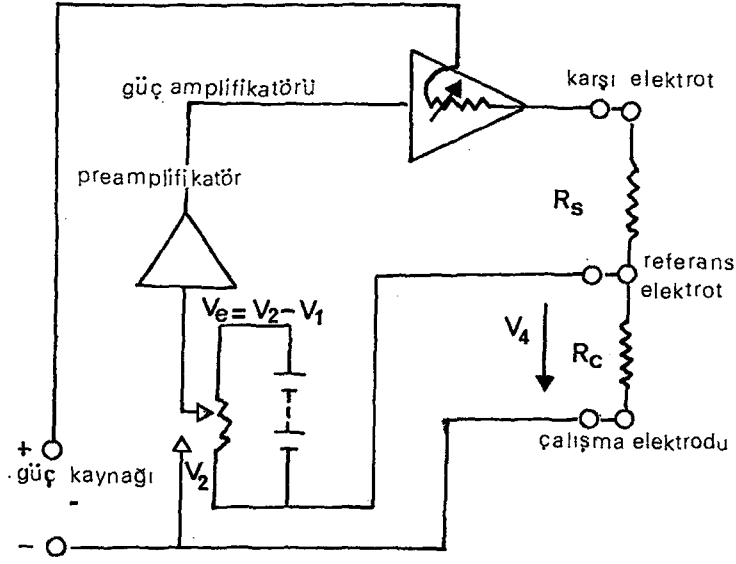
3- Logic bölümü : Polarografide damlama süresini, çekicin vuruş şiddetini ve frekansını ayarlar. (Logic bölüm çalışmamızda kullanılmamıştır.)

4- Akım saptama bölümü : Yüksek duyarlılık elde edilmesinde kullanılır.

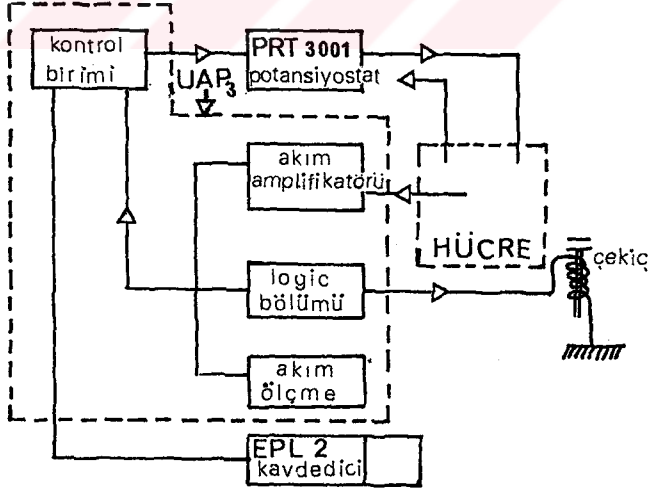
Bu düzenek 100 mV/s'e kadar olan tarama hızlarını uygulayabilmektedir ve duyarlılığı yüksektir. 10 mV/s tarama hızındaki deneyler bu sistemle gerçekleştirilmiştir.

Yüksek tarama hızlarında kullanılan sistem :

- 1- Gerhard Bank elektronik firmasının Wenking Model 70 HP10 potansiyostat'ı
- 2- Exact elektronik firmasının Type 250 fonksiyon jeneratörü.
- 3- Yokogawa Hokushin elektrik firmasının Model 3022 A4 X-Y kaydedicisi birlikte kullanılarak fonksiyon jeneratöründen üçgen puls uygulanmış (açıklaması bölüm 2.9 da yapılmıştır.) ve akım potansiyel eğrisi hızlı değişimleri kay-



Şekil 2.1.: Potansiyostat'ın şeması.

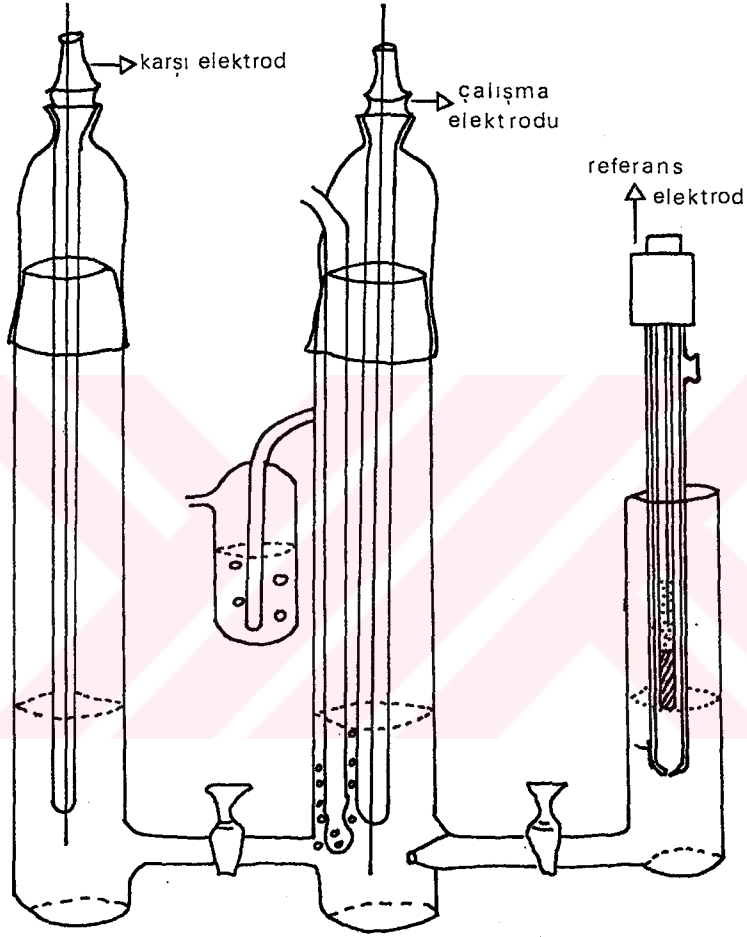


Şekil 2.2.: PRG - 3'ün şeması.

dedebilen Yokogawa X-Y kaydedicisi ile çizilmiştir.

2.5. Deney hücresi :

Tüm elektrokimyasal deneylerde ve elektrodun ön işleminde pyrex^R camından yapılmış üç bölmeli bir elektrokimyasal hücre sistemi kullanılmıştır (Şekil 2.3). Ortadaki bölmeye çalışma elektrodu, üçüncü bölmeye referans (karşılaştırma) elektrot, birinci bölmeye de karşı (yardımcı) elektrot yerleştirilmektedir. Çalışma elektrotu elektrokimyasal olayların meydana geldiği elektrotdur. Bu elektrotun gerilimi bir referans elektroduna göre tayin edilir. Yardımcı elektrot ise bu elektrokimyasal sistemi tamamlamaktadır. Elektrotların yerleştirildiği bölmeler arasında cam musluklar bulunmaktadır. Deneyler sırasında bu musluklar kapalı tutularak bir bölmedeki sıvının diğerine difüzlmesi önlenmektedir. Musluklar, silikon yağı ile safsızlık olarak etkimemesi için çok az olarak yağlanmışdır. Çalışma elektrodunun geriliminin en az hata ile ölçülmesi için omik düşme adı verilen $I.R$ (I = Geçen akım, R = Çözeltinin direnci) değerinin minimuma indirilmesi gerekmektedir. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücre sisteminde akım, çalışma elektrodu ile yardımcı elektrot arasında akar. Çalışma elektrodunun gerilimi de içine polarize olmamış referans elektrodunun konulduğu "lugin kapiller'i diye adlandırılan, ince bir kapiler prob vasıtası ile ölçülür. Lugin kapillerinin kullanılmasındaki amaç, referans elektrodunu mümkün olduğu kadar çalışma elektroduna yaklaştırarak ($I.R$) omik düşmeyi azaltmaktır. Akım yoğunluğu ve gerilimin çalışma elektrodunun her noktasında aynı olması için, yardımcı elektrot çalışma elektroduna mümkün olduğu kadar yakın bir şekilde bulunmaktadır. Kapiler probu (Lugin kapileri) tarafından gözlenen elektrot gerilimi normal gerilimden $I.R$ kadar farklıdır. R değeri kapiler ile elektrot arasındaki mesafenin doğru bir fonksiyonu olup bu, kapiler



Şekil 2.3.: Deney hücresi.

probun elektroda yaklaştırılması ile azaltılabilir. Burada, Lugin kapilerin çapı da önem taşıtmaktadır. Kapiler apı belli bir değerin altında ise iletkenlik düşmekte ve elektrot gerilimi iyi gözlenememektedir. En ideal sonuçların çapı r olan bir kapilerin elektrodu $2r$ kadar yakınına getirilmesi ile elde edildiği bulunmuştur. Omik düşme, yalnızca kapiler u çapına bağlı değil, elektrodun geometrisine de bağlıdır. En büyük hata düzlemsel, en düşük hata ise silindiriksel elektrotlarda oluşmaktadır. Lugin kapileri ucu dar ve ince duvarlı olup uçtan uzaklaştıkça genişleyip kalınlaşmaktadır.

Çalışma elektrodu bölmesindeki rodajlı kapak, bölmenin altına kadar inen delikli bir boru taşıtmaktadır. Bunun yardımıyla gzeltiye azot gazı gönderilerek hücre içindeki gzeltide gznmş olarak bulunan oksijenin uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Gzelti içerisinde gznmş bulunan oksijen, H_2O_2 ve OH^- iyonlarına indirgenebildiği gibi, reaksiyonlar sonucu oluşan ürünlerle gzelti pH'sını da etkiler. pH değişmesi organik elektroanalitik çalışmalarda istenmeyen olay olduğundan elektrot içerisindeki gznmş oksijen deneye başlamadan önce ve deney süresince uzaklaştırılmalıdır. Çalışma elektrodu bölmesinde ayrıca hücre içerisine hava difzlenmesini önleyecek şekilde içerisi sıvı doldurulmuş olan azot gazı çıkış yeri bulunmaktadır. (92) alışma elektrodu ve karşı elektrot rodajlar yardımıyla ilgili bölmelere sıkıca oturmaktadır. Deneyden önce hücreler sıra ile musluk suyu, damıtık su ve iletkenlik suyu ile yıkanarak temizlenmektedir.

2.6. Deney Elektrotları :

2.6.1. Çalışma elektrodu :

Engelhard (Sutton-Surrey) firmasından getirttiğimiz 1,0 mm çapında rutenyum telden yararlanılarak elektrot yapılmıştır. Bunun için rutenyum nokta kaynağı ile kızıl temperatre ka-

dar ısıtılmış ve 3 cm boyunda bir platin telle kızgın halde iken bastırılarak kaynatılmıştır. Platin tel diğer ucundan gümüş kaynağı ile bakır bir tele tutturulmuş ve bu sistem bir ucu rodajlı 7 mm lik pyrex bir boru içerisine sokularak rutenyumu taşıyan rodajsız uç platin-rutenyum ek yeri ve platinin bir kısmı cam içerisinde kalıp deney çözeltisine hiç değmeyecek şekilde oksijen alevinde kaynatılmıştır (Şekil 2.4). Böylece elde edilen elektrodun boyu 2,4 cm dir.

2.6.2. Karşı elektrot :

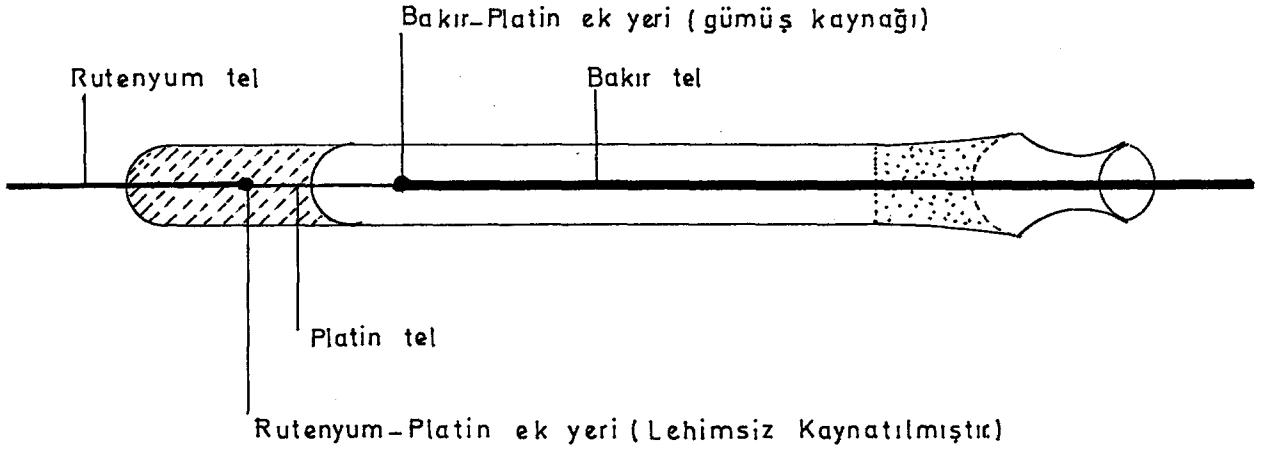
Platin tel elektrot karşı elektrot olarak kullanılmıştır. Platin elektrot yapımında Johnson Matthey and Co.Ltd.firmasının 0,5 mm çapında saf platin teli kullanılmıştır. Platin tel gümüş kaynağı ile bakıra tutturulmuş ve oksijen alevinde ısıtılarak 7 mm çapında diğer ucu rodajlı pyrex^R cam boruya kaynatılmıştır (Şekil 2.5).

2.6.3. Referans elektrot :

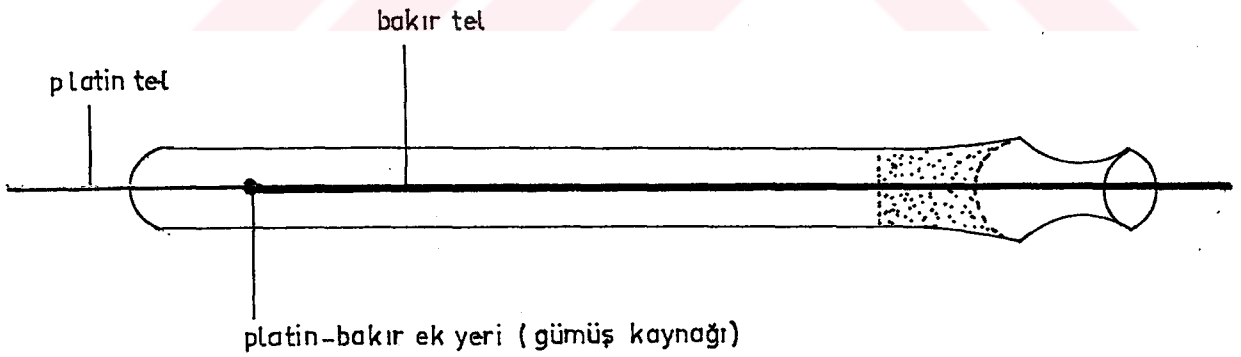
Uygulamada karşılaştırma (referans) elektrot olarak doymuş kalomel elektrot (:DKE) (Tacussel C-10) kullanılmıştır.

2.6.4. Deney elektrotlarının ön işlemleri :

Katı elektrot voltametrisinin kullanılması için, tekrarlanabilir elektrot yüzeyi oluşturmak amacı ile ön işlem son derece önemlidir (82). Tekrar edilebilir sonuçlar alınabilmesi için, voltamogramların elde edilmesinden önce elektrodu temizlemek amacıyla ön işlem uygulanmıştır. Deneyler sürecinde şekil 2.3 de gösterilen hücreden iki tane kullanılmıştır. Bir hücrede deney diğerinde ise ön işlem yapılmıştır. Elektrot ön işlemi için hücreye, 1 N H_2SO_4 çözeltisi konulmuş, çalışma elektrodu olarak Ru elektrot, yardımcı elektrot olarak Pt elektrot ve referans elektrot olarak doymuş kalomel



Şekil 2.4.: Rutenyum elektrot.



Şekil 2.5.: Platin elektrot.

elektrot uygun bölmelere yerleştirilerek, polarograf ile bağlantıları yapılmıştır. Çıplak Ru elektrot için yapılan ön işlemlerde, elektrotlar arasına hidrojen elektrotu göre -20 mV luk bir potansiyel 5 dakika süreyle uygulanmış ve çözeltiden sürekli azot gazı geçirilmiştir. Uygulanan -20 mV'luk potansiyelde yüzeydeki safsızlıklar indirgenmiştir. Devre kapatıldıktan sonra çalışma ve yardımcı elektrotlar çıkarılarak yıkanmış ve aynı şekilde yerleştirildikten sonra, yine hidrojen elektrotu göre $+400$ mV'luk bir potansiyel 15 dakika süre ile uygulanarak, elektrot yüzeyindeki safsızlıklar oksitlenerek giderilmiş ve elektrot yıkanıp yumuşak bir kurulama kağıdı ile kurulandıktan sonra deney çözeltisine alınmıştır. Oksitli Ru elektrot için yapılan ön işlemlerde, elektrokimyasal deney hücresindeki referans ve çalışma elektrotları arasına önce, hidrojen elektrotu göre -100 mV'luk bir potansiyel 5 dakika süre ile uygulanmış ve bu süre içinde çözeltiden azot gazı geçirilmiştir. Yüzeydeki kirliliklerin indirgenerek giderilmesi sağlanmıştır. Devre kapatıldıktan sonra çalışma ve yardımcı elektrotlar çıkarılarak yıkanmış ve aynı şekilde hücreye yerleştirildikten sonra, 30 dakika elektrotlar arasına hidrojen elektrotu göre $+1350$ mV'luk bir gerilim uygulanarak çalışma elektrodunun yüzeyinin oksit tabakası ile stabil bir şekilde kaplanması sağlanmıştır. Ön işlem tamamlandıktan ve elektrotlar yıkandıktan sonra, deney çözeltisine alınmıştır.

2.7. Destek elektroliti :

Elektrokimyasal sistemlerde elektroaktif maddenin elektroda taşınma proseslerinin aynı anda olmaması olayı basitleştirmektedir. Bu taşınma sistemleri içinde bastırılması en kolay olanı migrasyon (göçme)'dür. Bu olayda çalışılan ortamda kolayca iyonlaşan bir tuzu, elektrokimyasal davranışlı in-

celenen maddeninkinden çok daha yüksek derişimlerde, çözmekle gerçekleştirilebilir. Bu tuza destek elektroliti adı verilir. Destek elektrolitinin derişiminin incelenen maddeninkinden 100 kat daha fazla olması gerekir. Deneylerde, analiz edeceğimiz maddeleri kolayca çözebilen, uygun pH aralığı sağlayan ve oldukça düşük akım elde ettiğimiz 0,2 M H_2SO_4 çözeltisi, uygun destek elektroliti olarak seçilmiştir.

2.8. Çözeltilerin Hazırlanışı :

Çeşitli derişimlerde voltamogramları kaydedilecek çözeltiler, deneylerden önce saf maddenin destek elektroliti içerisindeki 10^{-3} M stok çözeltisinden hareketle hazırlanmıştır.

2.9. Ölçme Yöntemi :

Elektrikli ara yüzeylerdeki elektron alışverişinden doğan elektrokimyasal yöntemlerin, elektrot reaksiyonlarının aydınlatılması alanında, nitel ve nicel analiz ve teknikte çeşitli kullanım yerleri vardır. Elektroanalitik yöntemlerin diğer yöntemlerden üstünlüğü hızlı, tekraredilebilir olması, geniş derişim aralıklarında çalışılabilmesi ile bir ön ayırma işlemine gerek duymaksızın, kısa sürede çok sayıda örnek analizlemesidir.

Elektrokimyasal yöntemlerin en önemlilerini, Kulometri, Elektroforez, Kondüktometri, Potansiyometri, Voltametri, Polarografi, Amperometri oluşturmaktadır. Bu çalışmada voltametrik yöntem uygulanmıştır.

2.9.1. Voltametri :

Elektroanalitik yöntemler grubunu içeren voltametri'de analizi yapılacak madde ile ilgili bilgiler, akım-potansiyel eğrilerinin incelenmesi ile elde edilir. Elektrokimyasal bir hücreden akımın geçişi hücreye uygulanan gerilime bağlı olarak değişir. Akım şiddeti potansiyel eğrilerinin oluşabilmesi için, çalışma elektrodu polarize edilerek, uygulanan potansiyele karşı akım şiddeti grafiğe geçirilmektedir (9).

Genel olarak çalışma elektrotu, yüzey alanının polarizasyonunun kolay olması amacıyla birkaç mm^2 gibi küçük tutulduğu mikroelettrotlardır. Damlayan civa elektrodunun mikro elektrot olarak kullanıldığı voltametrik yönteme, özel olarak Polarografi adı verilir. Farmasötik analizlerde en çok kullanılan elektroanalitik yöntemlerden biri olan polarografi, Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından 1920'lerde keşfedilmiştir (36).

Voltametri inorganik kimya, organik kimya, farmasötik kimya, biyokimya, fizyoloji gibi alanlarda çok kul-

lanılan bir yöntemdir. Farmasötik analizlerde, organik maddelerin elektroaktif hale getirilmesiyle voltametrik analizleri yapılabilir. Voltametri ve Polarografi'yi ilaç analizlerinde ilk kullanan Farmakope 1954 Çekoslovak Farmakopesidir (68).

Eczacılık alanında, voltametrik ve polarografik yöntemlerin sıklıkla kullanılmasının nedeni, küçük derişimlerde farmasötik analizlerin gerçekleştirilmesidir. Bu da, pahalı farmasötik preparatların nicel analizine olanak sağlamaktadır. Etken maddenin tablet formülasyonundan voltametrik analizinde, tabletin çözünmeyen kısımlarının ve katkı maddelerinin genelde elektroaktif olmadığı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (12).

Genellikle bir tablet veya enjeksiyon preparatının uygun bir elektrolit içerisindeki çözelti derişimi voltametrik analiz yönteminin saptama sınırları içine düşmektedir. Bu yöntemle 10^{-5} M ile 10^{-3} M derişim sınırları içerisinde en iyi sonuçlar alınabilmektedir (100).

Polarografi'de çalışma elektrotu olarak kullanılan damlayan civa elektrodunun, civanın temizlenmesi, damlama süresinin ayarlanması, kılcalların tıkanması ve civa buharlarının sağlığa zararlı olması ve direkt dokuya uygulanmaması gibi bir takım sakıncaları vardır. Metalik civa kolay yükseltgenebilen bir madde olduğundan, pozitif potansiyel-lerde kuvvetli yükseltgen maddelerle ayrılmayan dalga vermektedirler. Zayıf indirgen maddelerin yükseltgenmeleri sırasında da hiçbir dalga elde edilmemektedir. Potansiyel aralığını daha pozitif değerlere doğru genişletmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucu, damlayan civa elektrodunun yerine kullanılabilecek katı elektrotların geliştirilmesiyle negatif potansiyel aralığında inaktif olan bileşiklerin tayini kolaylıkla yapılabilir (50,75).

Araştırmalar sonucu çeşitli katı elektrot tipleri geliştirilmiştir (1). Bu amaçla kullanılan elektrotlara örnek olarak karbon (60,96), camsı karbon (81,88) grafit (47,75) altın (47,49) ve soy metallerden olan platin (38,42,65) elektrotlar verilebilir. Döner elektrotlar ve oksit kaplı elektrotlar bu alanda geliştirilen ve tekraredilebilir sonuçlar alınmak amacıyla kullanılan elektrotlardandır.

Katı elektrotların en büyük dezavantajı tekraredilebilirliğin sağlandığı yüzey haline güçlkle erişilmesidir. Bununla beraber, yeterli tekraredilebilirliğin elde edildiği ön işlem yöntemleri literatürlerde bulunmaktadır (37).

Voltametri başlıca ikiye ayrılmaktadır:

- 1- Kontrol edilen potansiyelde voltametri
- 2- Kontrol edilen akımda voltametri

Kontrol edilen potansiyelde voltametri ise

- a- Sabit potansiyelde voltametri
- b- Sürekli değişen potansiyelde voltametri

olmak üzere iki bölüm altında incelenmektedir (92).

Bu çalışmada uygulanan ve potansiyel tarama yöntemi de denilen sürekli değişen potansiyelde voltametri, analizlenecek elektroaktif maddelerin (elektrot tepkimesine giren madde) elektrokimyasal davranışını incelemektedir. Her madde için özel olan voltamogramlar bir referans elektroda karşı çalışma elektrodunun potansiyelinin değiştirilmesi ile elde edilen akım-potansiyel eğrileridir. Elektroaktif maddelerin yükseltgenme ve indirgenme özelliklerine göre uygulanan potansiyel aralığında elektroliz olayı gerçekleşmektedir. Elde edilen voltamogramlardan elektroaktif maddenin nitel ve nicel analizi yapılabilmektedir.

Sürekli değişen potansiyelde voltametri, potansiye-

lin değişme hızına göre yavaş ve hızlı tarama olmak üzere ikiye ayrılır.

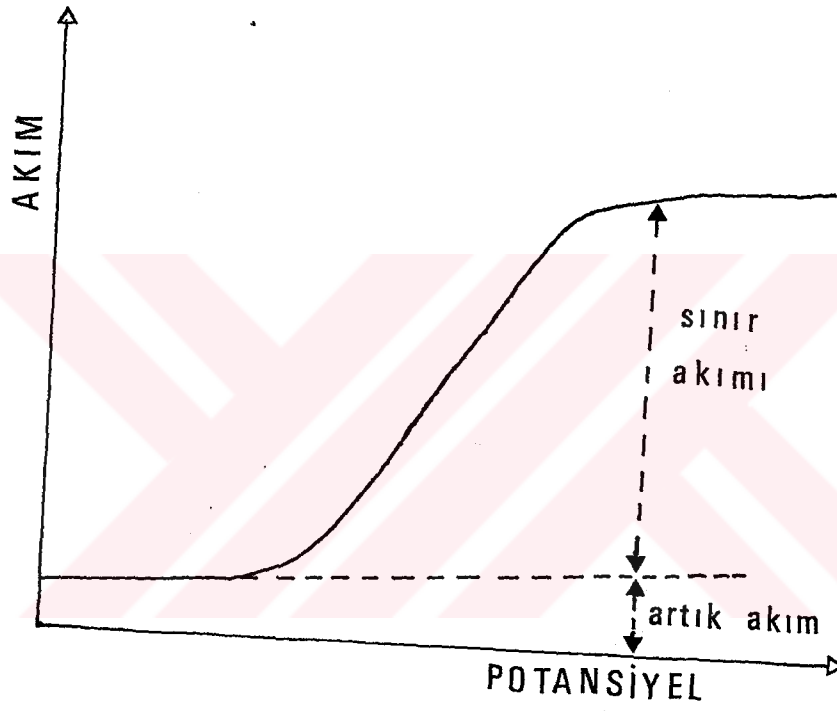
Genellikle 1-100 mV/s arasındaki potansiyel değişme hızlarını içeren yarı kararlı hal yönteminde yavaş tarama söz konusudur. Yavaş tarama yönteminde, tarama uygun bir hızda yapıldığında oluşabilecek safsızlıkların elektrot yüzeyinde toplanarak akım-potansiyel ilgisini etkilemesi önlenmiş olur.

Şekil 2.6. de potansiyelin yavaş değişimi halinde akım-potansiyel eğrisi görölmektedir. Burada analizi yapılan maddenin elektrot tepkimesine girmeye başlamasından sonra potansiyeldeki küçük bir değişmeye karşılık akımdaki artış hızlı olmaktadır. "Sınır akımı" diye adlandırılan bölgede akım büyüklüğü elektroaktif maddenin elektrot yüzeyine ulaşma hızı ile sınırlanır.

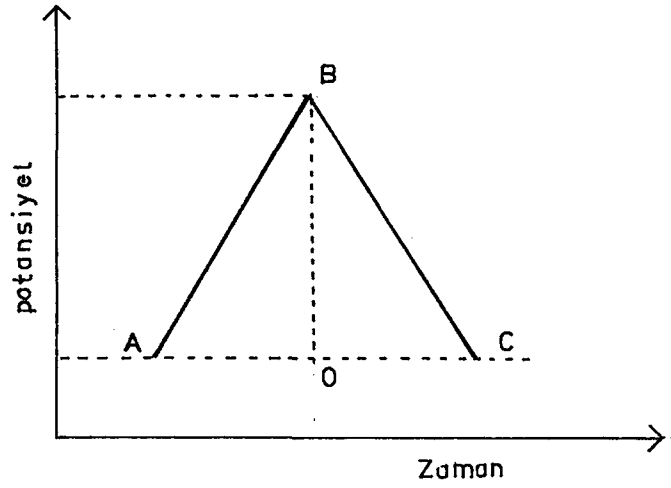
Elektroaktif maddenin elektrot tepkimesine girmesinden önce de küçük bir akım gözlenmektedir. "Artık akım" adı verilen bu akım büyüklüğü çözeltide bulunan safsızlıklar ve elektriksel çift tabakanın yüklenmesi gibi nedenlerden doğmaktadır.

Potansiyel değişme hızının 100 mV/s den daha büyük olduğu yöntem hızlı tarama yöntemidir. Bu yöntem, yük transferi reaksiyonunda yüzeyde meydana gelen adsorblanmış ara ürünün belirlenmesinde kullanılır. Tarama birkaç kez tekrarlanırsa buna Dönüşümlü Voltametri denilir.

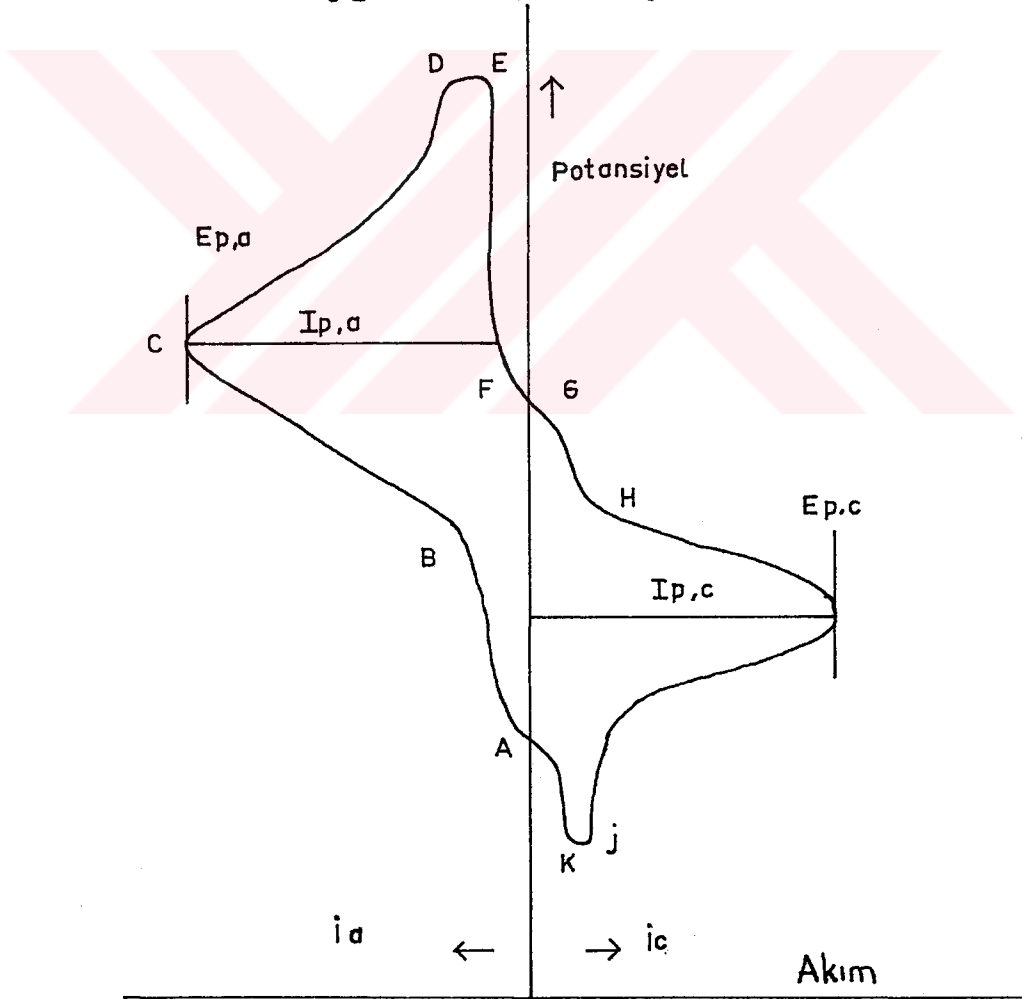
İlk olarak Nicholson ve Shair (54) tarafından geliştirilen Dönüşümlü Voltametri, elektrokimyasal olayların incelenmesinde kullanılan önemli yöntemlerden birisidir. Bu yöntemde, potansiyel sabit bir hızla belli bir değere kadar çıkarıldıktan sonra tekrar aynı hızla ilk değerine döndürölür. Böylece sisteme bir üçgen gerilim pulsu gönderilerek (Şekil 2.7) sistemin akım-potansiyel eğrisi kaydedilir.



Şekil 2.6.: Yavaş potansiyel değişiminde akım-potansiyel eğrisi.



Şekil 2.7.: İkizkenar üçgen dalgası şeklinde uygulanan potansiyel.



Şekil 2.8.: Üçgen dalga uygulandığında elde edilen voltamogram.

(Şekil 2.8.). Bu eğride ölçülebilir dört tane parametre vardır.

- a- Katodik tepe gerilimi ($E_{p,c}$): İndirgenme gerilimi
- b- Anodik tepe gerilimi ($E_{p,a}$): Yükseltgenme gerilimi
- c- Katodik tepe akımı ($I_{p,c}$): İndirgenme akımı
- d- Anodik tepe akımı ($I_{p,a}$): Yükseltgenme akımı

Dönüşümlü voltametri, indirgenme ve yükseltgenme pik akımı ve potansiyelleri gibi elektrokimyasal parametrelerin yanında, konsantrasyon değerleri, reaksiyon hızı ve aktarılan elektron sayıları gibi kinetik parametrelerin bulunmasında da kullanılır. Ayrıca döner disk ve sabit potansiyel kulumetresi ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle beraber mekanizma tayinlerinde kullanılabilir.

2.10. Nicel Değerlendirmeye Esas Olan Bağıntının Çıkarılması:

Bir elektrokimyasal olayda, elektroaktif maddeler elektroda üç şekilde taşınabilir.

- a) Migrasyon
- b) Konveksiyon
- c) Difüzyon

Migrasyon, elektriksel alanda yüklü parçacıkların hareketinden doğan iyonik göçtür. İyonik göç destek elektroliti eklenerek önlenabilir. Sıcaklık ve yoğunluk farkından doğan konveksiyon ise, elektrolit çözeltisini karıştırarak veya elektrodu hızla döndürmekle önlenabilir.

Elektroaktif maddenin ana çözeltiden, elektrot yüzeyine yalnızca difüzyonla gelmesi istenir. Difüzyon kontrollü elektrokimyasal olaylarda, madde derişiminin fazla olduğu bölgeden daha az derişimde olduğu bölgeye hareket etmektedir. Elektrot yüzeyi ile elektrolit çözeltisi arasındaki derişim farkından bir difüzyon akışı doğmaktadır. Elektrot-

elektrolit ara yüzeyinde bir elektronlanma reaksiyonu oluyor ise, yük geçişi ile difüzyonla madde geçişi olur. Bu geçişi, Fick'in I.yasasına göre olmaktadır.

$$\frac{I}{nF} = j_D = -D \cdot \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

Derişim farkından doğan ve yüzeye dik uzaklığı X olan bir yerden 1 cm^2 lik yüzeyi 1 saatte difüzyon ile geçen maddenin mol sayısını bu denklem vermektedir.

I = Ara yüzeyden geçen akım miktarı.

n = Elektrot reaksiyonunda alınıp verilen elektron sayısı.

j_D = Difüzyon akışı.

D = Maddenin difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2/\text{s.}$)

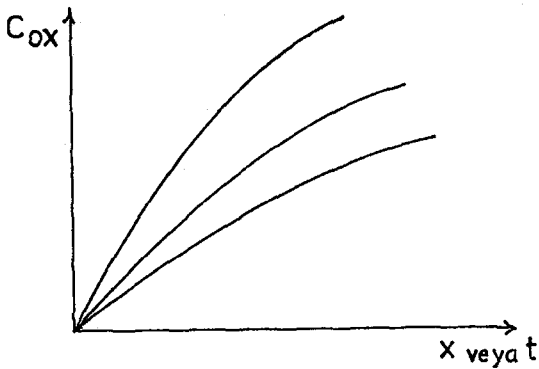
dc = Elektrot yüzeyi ile çözelti arasındaki derişim farkı.

dx = Konsantrasyon farkının olduğu uzaklık.

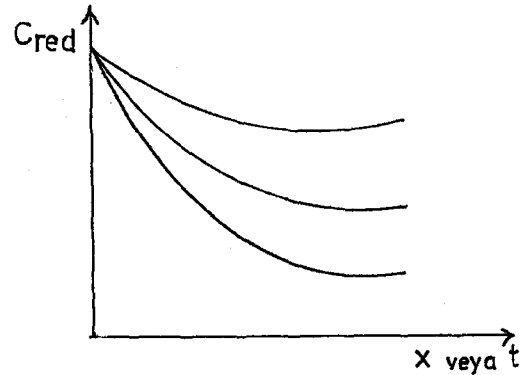
F = Faraday sabiti.

Ara yüzeyden fazla uzaklaşılmadıka, konsantrasyon uzaklıkla doğrusal olarak değişir, fakat sonra asimptotik olarak çözelti derişimine ulaşılır.

$\text{Red} - ne \rightleftharpoons \text{ox}$ ęeklindeki bir yükseltgenme reaksiyonunda oluşan elektroaktif maddelerin zaman (t) ve elektrot'dan olan uzaklık (x) ile değişimi ęekil 2.9 ve 2.10 deki gibidir.



Şekil 2.9.



Şekil 2.10.

Derişim uzaklıkla doğrusal değiştii kısmıda, $\frac{dc}{dx}$ yerine $\frac{C_{o,j} - C_j}{\delta}$ ifadesi yazılabilir. Çünkü, bu doğrusal değişimin olduğu uzaklık difüzyon tabakası kalınlığı olarak adlandırılır ve δ ile gösterilir.

$C_{o,j}$ = Çözelti içindeki elektroaktif madde derişimi (M)

C_j = Elektrot yüzeyindeki elektroaktif madde derişimi (M)

δ = Difüzyon tabakasının kalınlığı (cm.)

Bu değerler (1) bağıntısında yerine konulursa,

$$\frac{I}{nF} = -D \cdot \frac{C_{o,j} - C_j}{\delta} \quad (2) \text{ bağıntısı elde edilir.}$$

$$dn_j = -D \frac{C_{o,j} - C_j}{\delta}$$

Bu bağıntıdan anlaşılabacağı üzere, akım artışı ile elektrot yüzeyindeki madde derişimi ters orantılıdır. Elektrot yüzeyindeki madde derişimi sıfır olduğunda maksimum difüzyon akımına ulaşıılır. Elektroaktif maddeler elektrot yüzeyine bundan daha büyük bir hızla ulaşamaz. Bu akıma, sınır akımı adı verilir.

$$\lim \left(\frac{dc}{dx} \right) = \lim C_j \longrightarrow 0 \quad \frac{C_{o,j} - C_j}{\delta} = \frac{C_{o,j}}{\delta} \quad (3)$$

3 no'lu denklem 2 no'lu denklemde yerine konursa,

$$\frac{I}{nF} = -D \cdot \frac{C_{o,j}}{\delta}$$

$$I = -nF D \frac{C_{o,j}}{\delta} \quad (4) \quad \text{elde edilir.}$$

4 no'lu denklemde $n, F, C_{o,j}$ ve δ belli bir reaksiyon için sabit olacağından bunlar K sabiti halinde alınabilirler ve

$$I = k \cdot C_{o,j} \quad \text{elde edilir.}$$

Elektrokimyasal reaksiyonun sadece difüzyon kontrol-
lu olduğu durumlarda, bu eşitlik sınır akımının çözelti deri-
şimi ile doğrusal değıştiğini vurgulamaktadır. Elektroanali-
tik kimyada nicel analizlerin gerçekleşmesi bu bağıntı ile
olmaktadır.



3. BULGULAR

3.1. Tanıma ve Saflık Araştırma Sonuçları :

Standart madde Klorpromazin Hidroklorür sonuçları :

Erime noktası : Yapılan tayin sonucunda klorpromazin hidroklorür'ün erime noktasının 195°C olduğu gözlenmiştir.

U.V.Spektrumu : Klorpromazin hidroklorür'ün 0,1 M HCl içerisinde hazırlanan % 0,5 lik çözeltisinin, 200 nm ile 350 nm. dalga boyları arasında alınan U.V.spektrumu şekil 3.1.1. de görülmektedir. Standart maddenin 254 nm. dalga boyunda maksimum absorpsiyon verdiği gözlenmiştir.

I.R.Spektrumu : KBr diskine basılmış klorpromazin hidroklorür'ün 4000 cm^{-1} ile 650 cm^{-1} arasındaki I.R.spektrumu şekil 3.1.2. de görülmektedir.

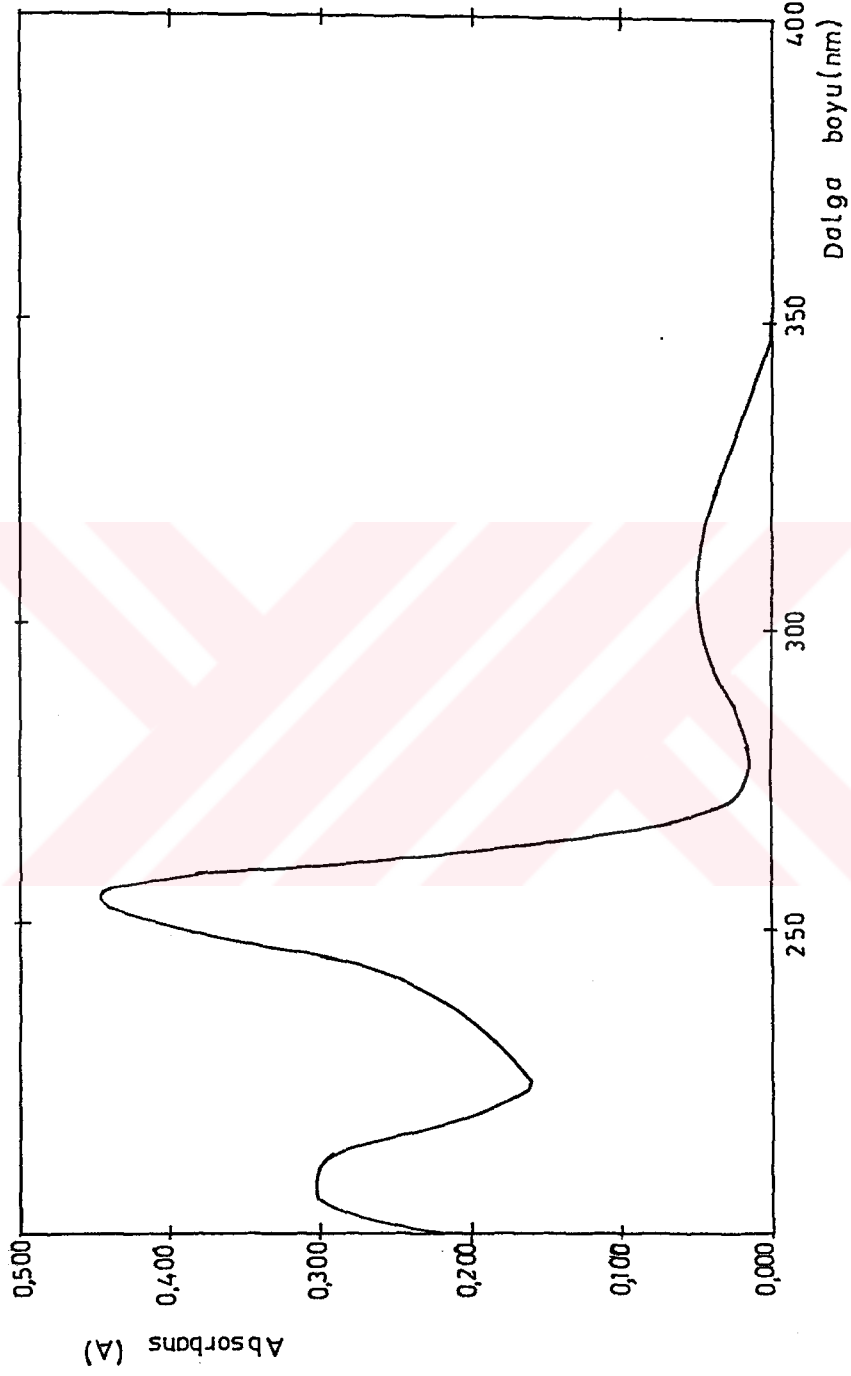
Standart madde Promazin Hidroklorür sonuçları :

Erime noktası : Yapılan tayin sonucunda promazin hidroklorür'ün erime noktasının 175°C olduğu gözlenmiştir.

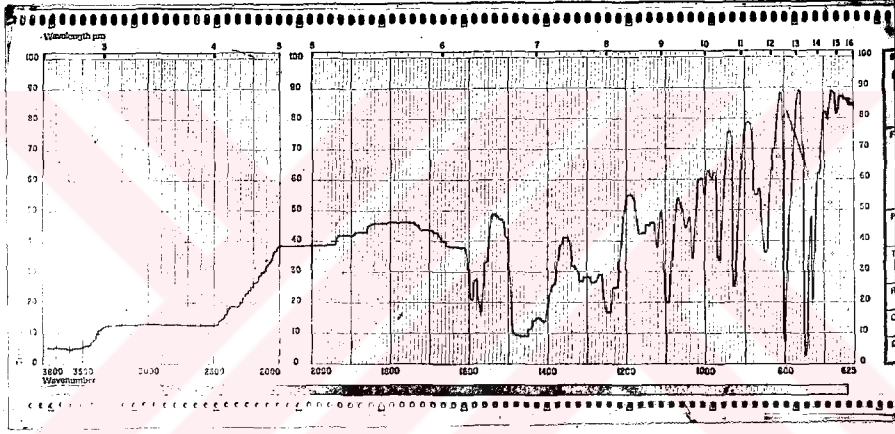
U.V.Spektrumu : Promazin hidroklorür'ün 0,01 M HCl içerisinde hazırlanan % 0,5 lik çözeltisinin 200 nm. ile 350 nm. dalga boyları arasındaki U.V.spektrumu şekil 3.1.3. de görülmektedir. Standart maddenin 252 nm. de maksimum absorpsiyon verdiği gözlenmiştir.

I.R.Spektrumu : KBr diskine basılmış promazin hidroklorür'ün 4000 cm^{-1} ile 650 cm^{-1} arasındaki I.R.spektrumu şekil 3.1.4. de gösterilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, her iki maddenin saf olduğunu göstermektedir.

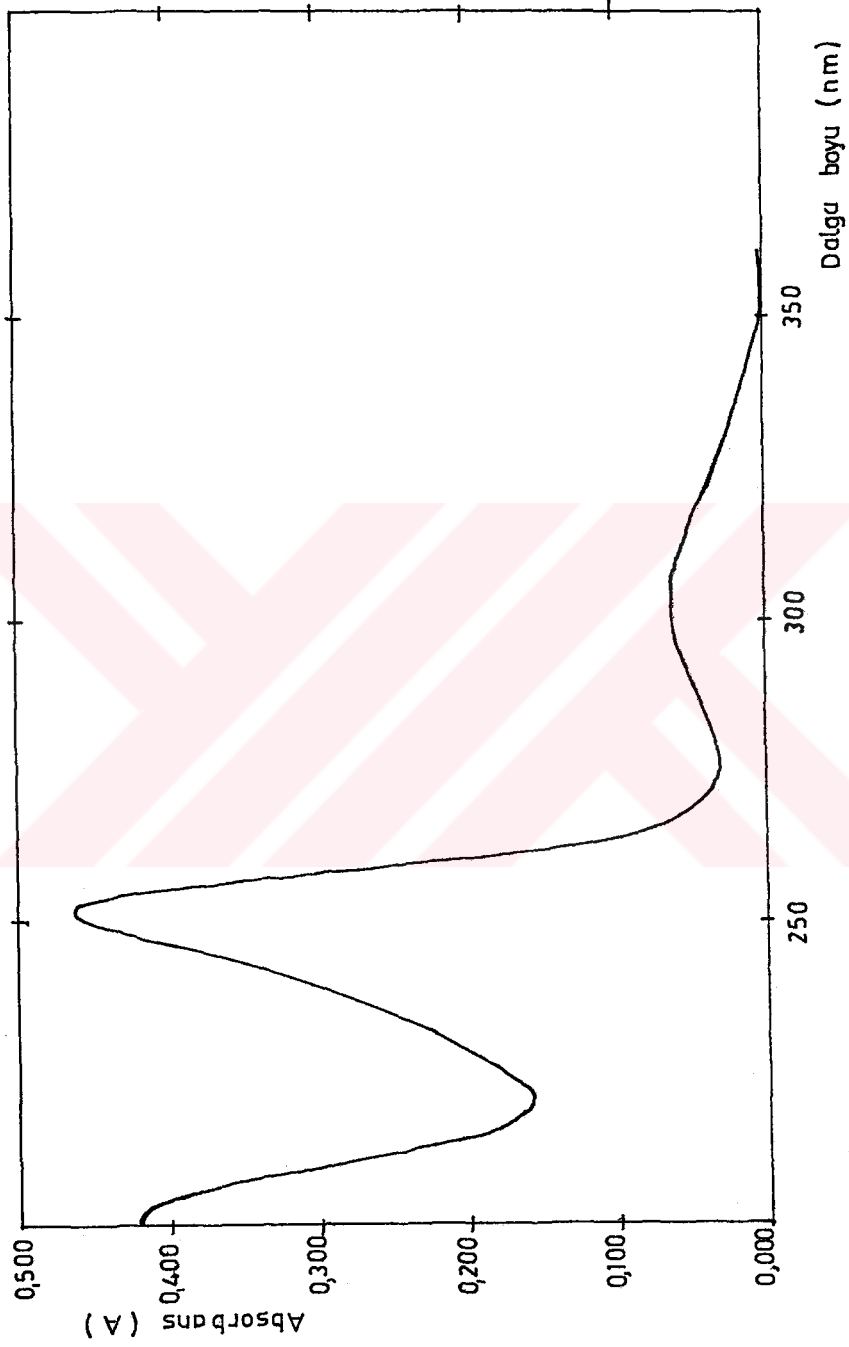


Şekil 3.1.1.1.: Klorpromazin hidroklorür'ün U.V. spektrumu.

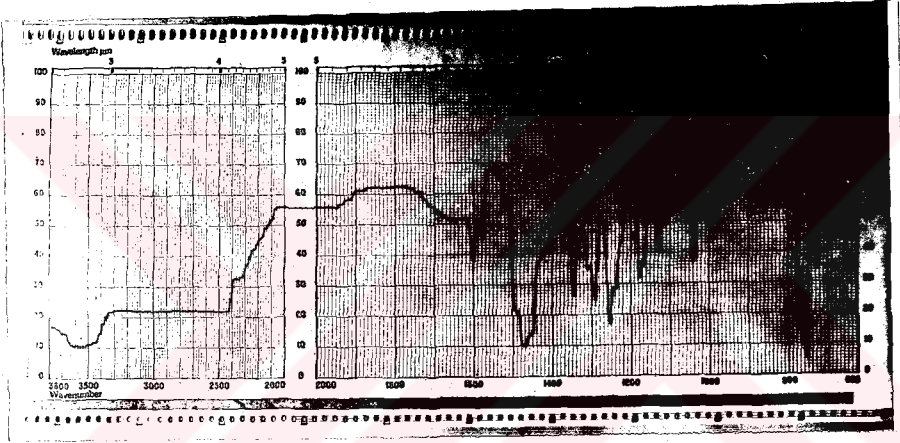


Şekil 3.1.2.: Klorpromazin hidroklorür'ün
I.R. spektrumu.





Şekil 3.1.1.3.: Promazin hidroklorür'ün
U.V. spektrumu.



Şekil 3.1.4.: Promazin hidroklorür'ün
I.R. spektrumu.

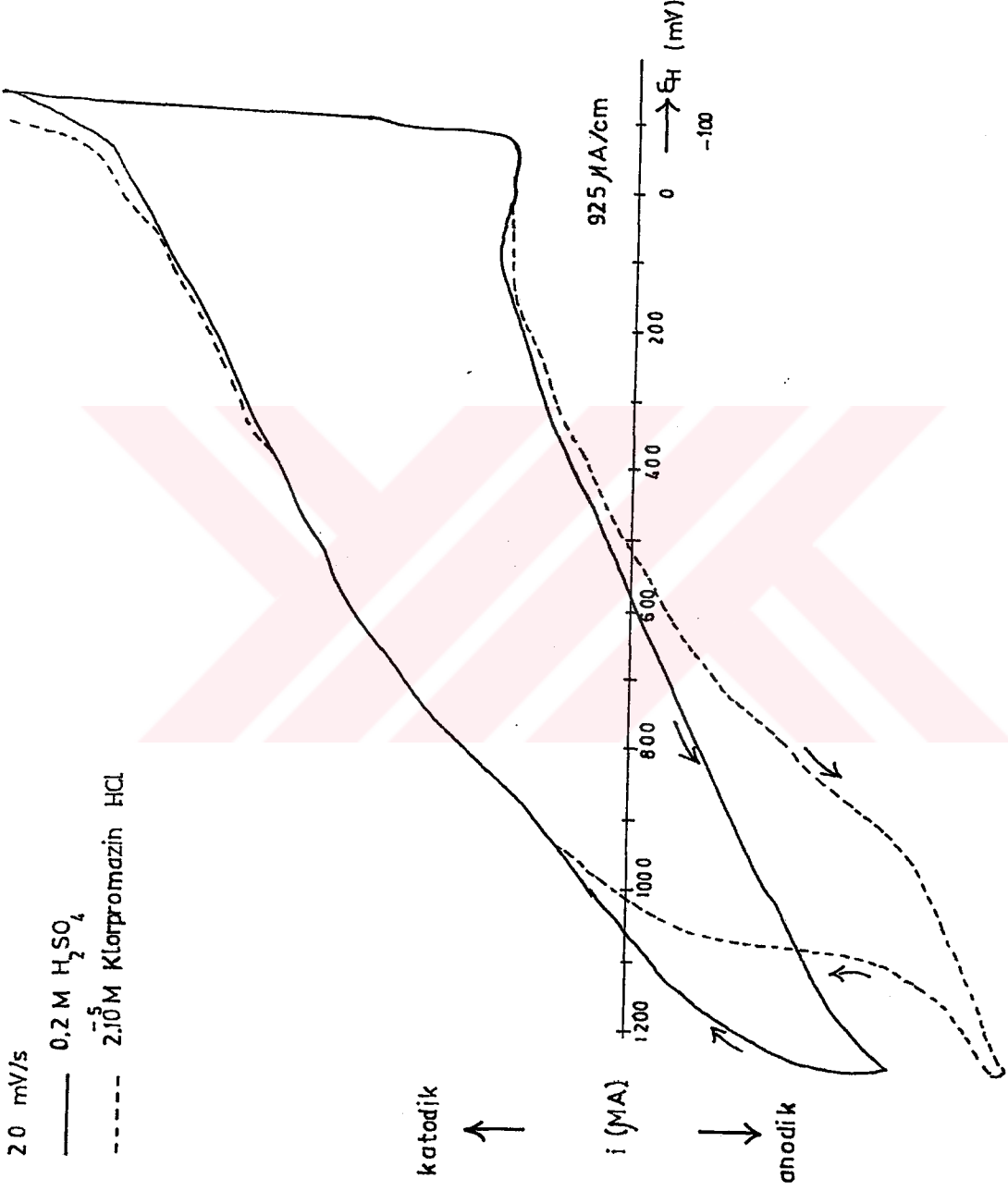
3.2. Klorpromazin Hidroklorür ve Promazin Hidroklorür İçin Değişik Tarama Hızlarında Elde Edilmiş Voltamogramlar :

Bu bölümde Exact tipi 250 Fonksiyon jeneratörü, Wenking model 70 HP 10 Potansiyostat ve Yokogawa 3022 A4 X-Y kaydedici kombinasyonu yardımı ile üçgen potansiyel pulsu uygulanarak tek tarama yöntemi ile destek elektroliti içerisinde ve standart madde çözeltileri içerisinde 20-1250 mV/s tarama hızlarında voltamogramlar elde edilmiştir. Bu voltamogramların değerlendirilmesi ile promazin HCl ve klorpromazin HCl'ün rutenyum elektrotla anodik oksidasyon koşulları saptanmıştır.

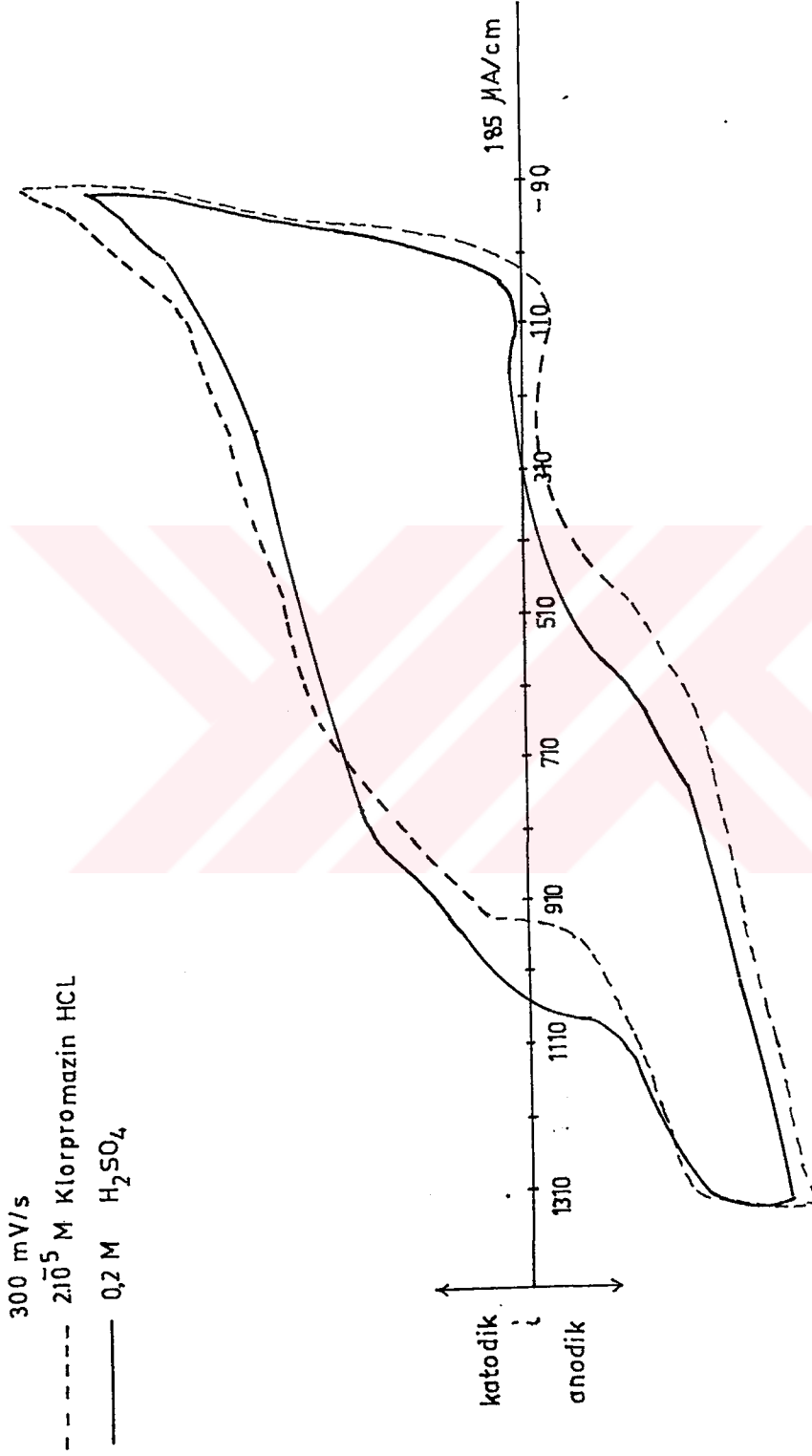
Şekil 3.2.1. de 0,2 M H_2SO_4 ve klorpromazin hidroklorür'ün 0,2 M H_2SO_4 içerisindeki $2 \cdot 10^{-5}$ Molarlık çözeltisinde 20 mV/s. hız ile çizilmiş voltamogramı görülüyor. Oksidasyon dalında klorpromazin HCl'ün oksitlendiği, 0,2 M H_2SO_4 çözeltisindeki akımdan daha büyük bir akım elde edilmesi ile görülmektedir. 1280 mV potansiyelinden geri dönüşte eğri bir süre daha anodik bölgede devam etmektedir. Bu da elektrot yüzeyinde oluşmuş oksit tabakasının indirgenmesi ile elektrot yüzeyinin açılması ve bu aktif bölgelerde maddenin oksitlenmesi ile açıklanabilir. Eğrinin üst kısmında 0 mV'dan daha negatif potansiyellerdeki ani akım artışı hidrojen çıkışına karşılık gelmektedir. +1280 mV'dan döndüğü için henüz rutenyum elektrot üzerinde oksijen çıkışı görülüyor. Oksijen çıkışı bu elektrotta +1400 mV dolaylarında olmaktadır (64,89).

Tarama hızı 100 mV/s'yi geçtiğinde yine klorpromazin hidroklorür çözeltisi içerisinde elde edilen akım bu maddenin oksitlenmesi nedeniyle 0,2 M H_2SO_4 içerisindekinden büyük olmaktadır.

Şekil 3.2.1. ve 3.2.2. deki eğriler (-90 mV) - (+1280 mV) potansiyel aralığında elde edilmiştir. Anodik bölgede 1400 mV'un üzerine çıkıldığında eğrilerde ilginç bir de-



Şekil 3.2.1.1.: 0,2 M H_2SO_4 + 2.10⁻⁵ M klorpromazin HCl'ün
 20 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.



Şekil 3.2.2.: 0,2 M H₂SO₄ + 2.10⁻⁵ M klorpromazin HCL'ün
300 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.

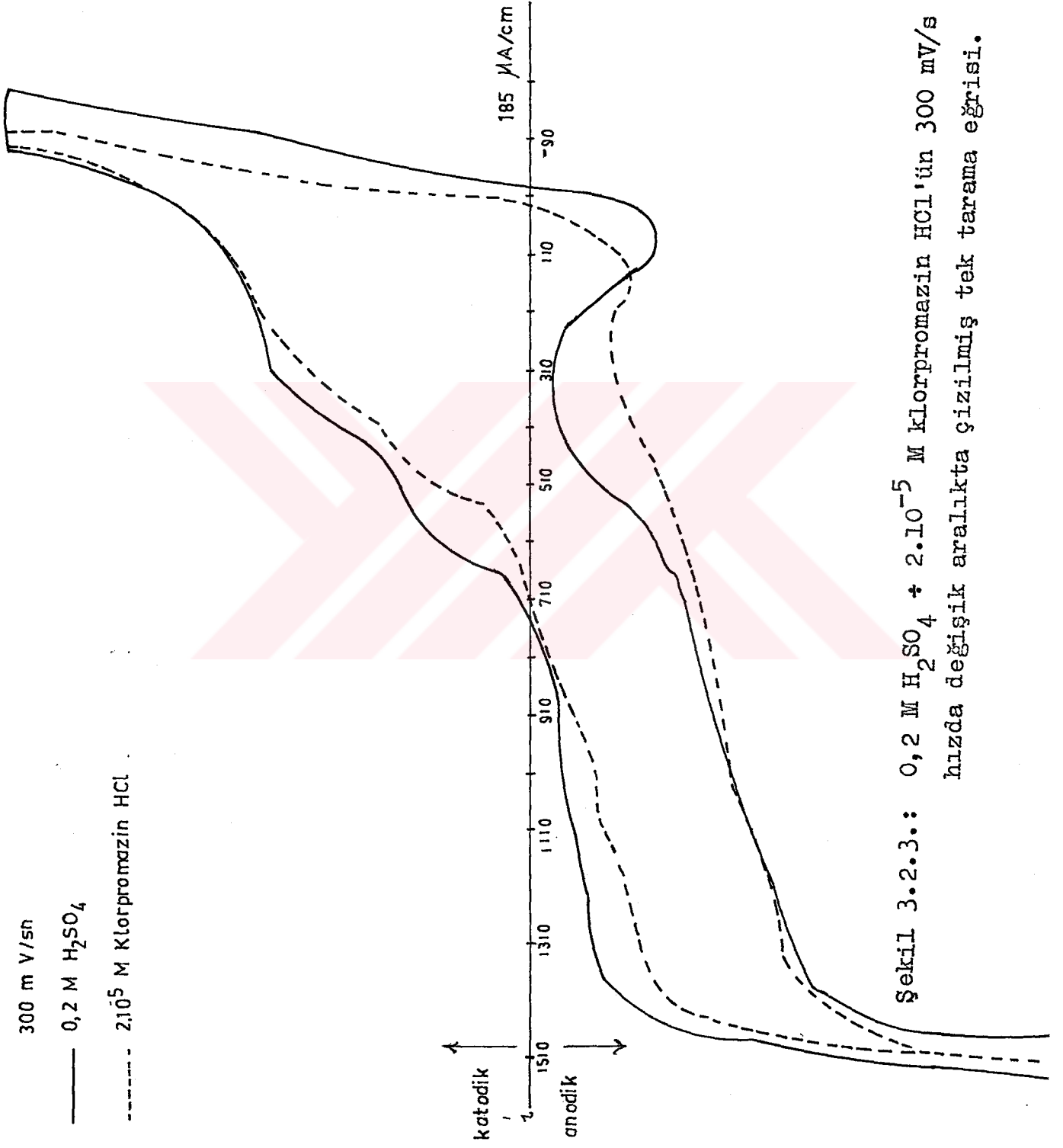
gişme gözlenmektedir.

Şekil 3.2.3.'de -100 mV'dan daha negatif potansiyellerle +1500 mV'un üzerindeki pozitif potansiyelleri kapsayan aralıkta H_2SO_4 ve 2.10^{-5} M klorpromazin HCl çözeltisi içerisindeki eğrileri göstermektedir. 0,2 M H_2SO_4 çözeltisinin eğrisi üzerinde elektriksel çift tabakanın yüklenmesine karşılık gelen bölge bu grafikte çok belirgin olarak görülmektedir. 1400 mV'dan sonra RuO_4 ve O_2 gaz çıkışı ile ilgili akım artışı ve 400 mV'dan itibaren yüzeyin oksitlenme bölgeleri gayet iyi belirmiştir. Klorpromazin içerisinde çift tabaka bölgesindeki akım daha yüksektir. Bu maddenin adsorblanması, dolaıysı ile elektriksel çift tabakanın yapı değıştirmesi nedeniyle olabilir. Fakat, şekil 3.2.1. de görülen maddenin oksitlenme potansiyellerindeki akım artışı burada görülmemektedir. Bu da 1400 mV'un üzerine çıkılınca elektrot yüzeyinde klorpromazinin oksidasyonunu engelleyen kapatıcı bir tabaka oluştuğunu göstermektedir.

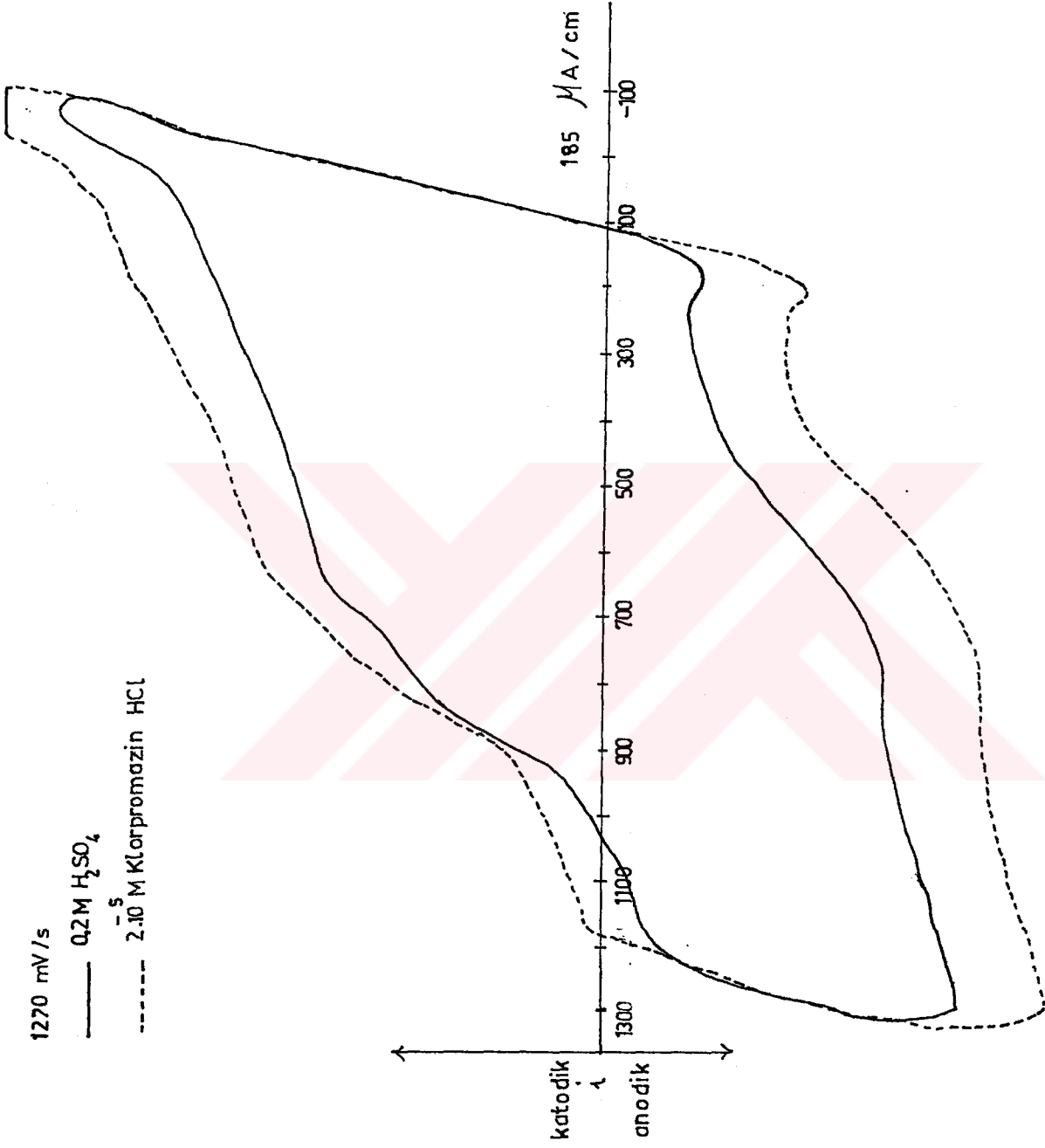
2.10^{-5} M klorpromazin HCl çözeltileri içerisinde sırasıyla 20, 60, 120, 300, 600, 950 ve 1270 mV/s. tarama hızlarında deneyler yapılmış ve bütün bu hız aralığında elde edilen eğrilerdeki akım şiddeti, 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilmiş olandan daha büyük bulunmuştur. Şekil 3.2.4. de 1270 mV/s. de destek elektroliti içerisinde ve buna klorpromazin HCl ilave edilerek elde edilmiş 2.10^{-5} M çözeltideki eğriler görülmektedir.

Klorpromazin HCl derişimi 2.10^{-5} M den daha fazla olduğunda, 20 mV/s. ve üzerindeki tarama hızlarında destek elektroliti içerisinde elde edilmiş eğrilerdeki akım şiddeti klorpromazin HCl çözeltileri içerisinde elde edilmiş olanlardankinden daha büyük olmaktadır.

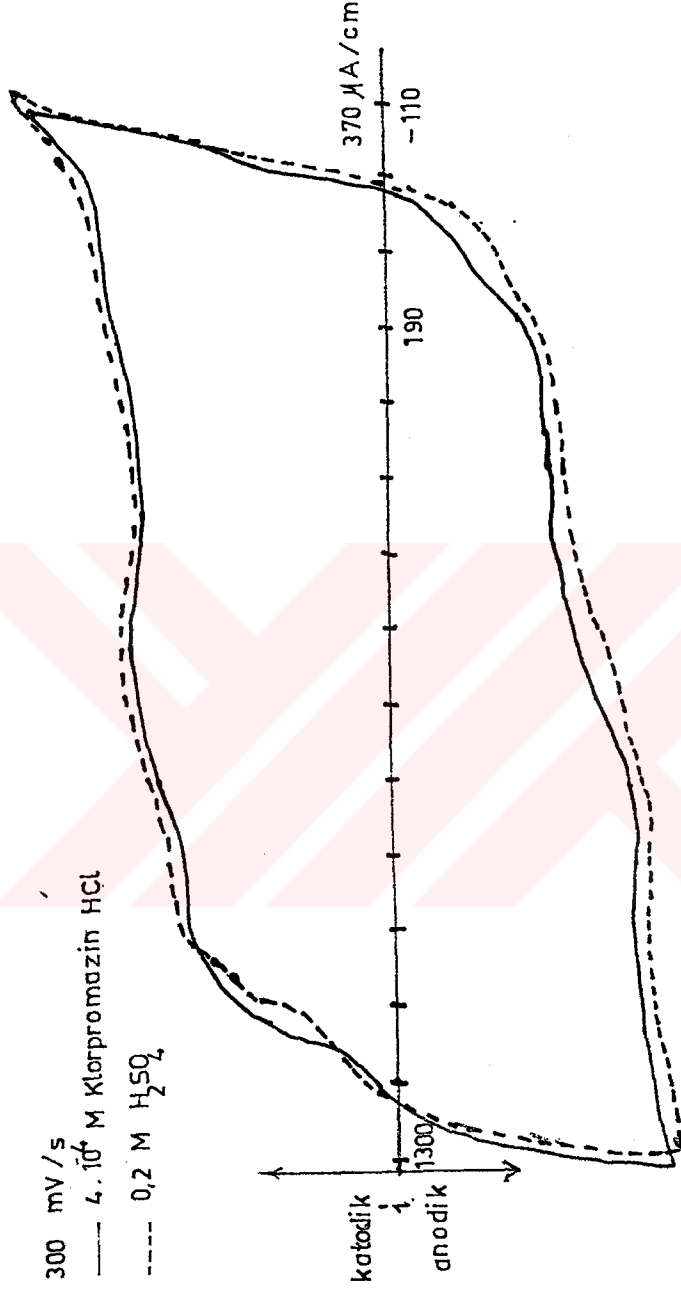
Şekil 3.2.5. de örnek olarak 300 mV/s. hızla 4.10^{-4} M klorpromazin HCl ve 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilmiş eğriler görülmektedir Bu duruma şöyle bir açıklama getirebiliriz:



Şekil 3.2.3.: 0,2 M H_2SO_4 + 2.10⁻⁵ M klorpromazin HCl'ün 300 mV/s hızda değişik aralıklarda çizilmiş tek tarama eğrisi.



Şekil 3.2.4.: 0,2 M H_2SO_4 + 2.10⁻⁵ M klorpromazin HCl'ün 1270 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.



Şekil 3.2.5.: 0,2 M H₂SO₄ + 4.10⁻⁴ M klorpromazin HCl'ün
300 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.

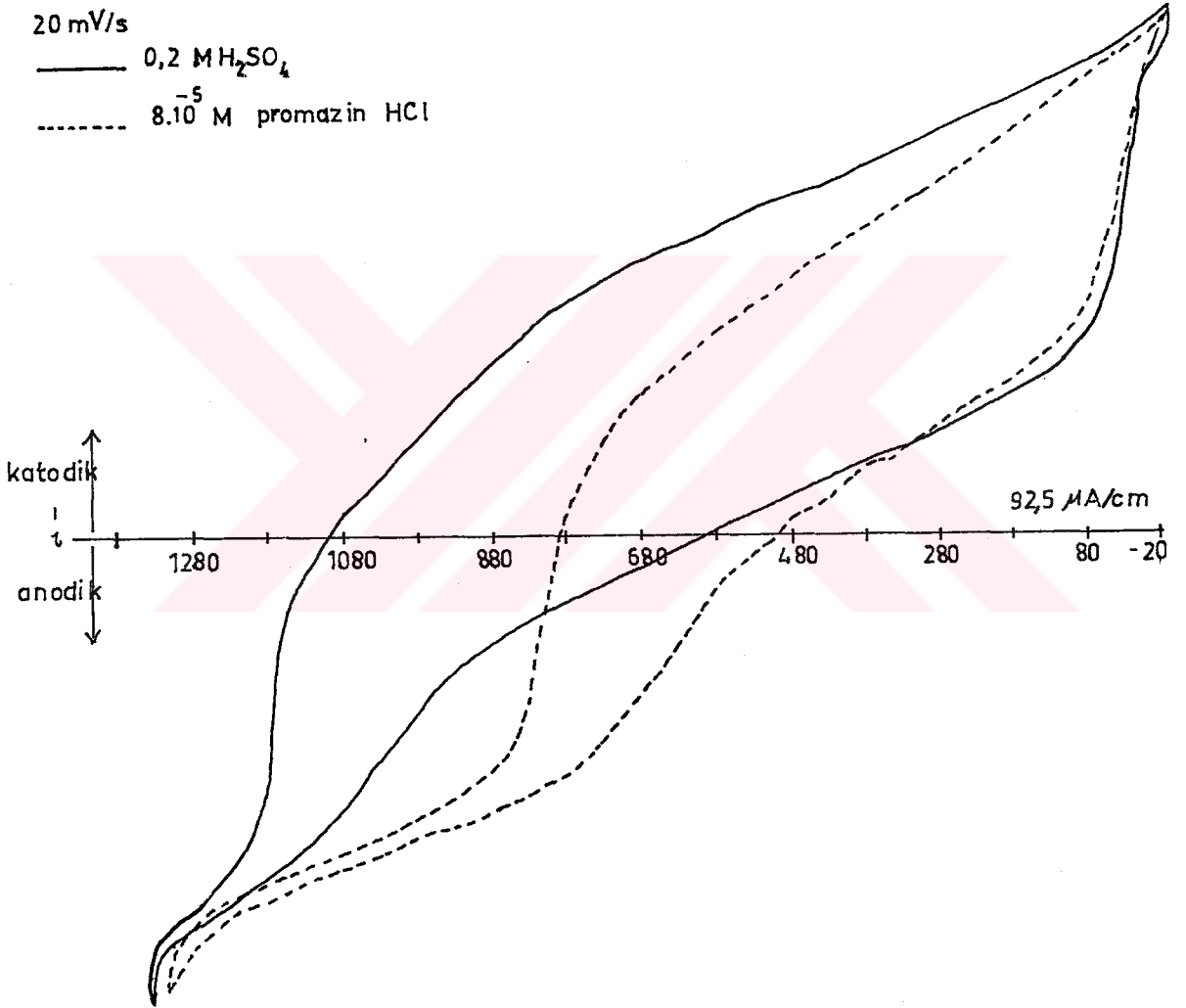
Yüksek konsantrasyonlarda klorpromazin HCl içeren çözeltilerde standart madde klorpromazin adsorblanarak yüzeyi kaplıyor ve 20 mV/s. gibi oldukça düşük tarama hızlarında bile maddenin oksidasyonu olamıyor. Çünkü elektrot yüzeyinde elektron alışverişinin olabileceği aktif yüzey bulunmuyor. Oysa düşük derişimdeki çözeltilerde, elektrot yüzeyinde madde adsorblanmakla beraber aktif yüzeyler de bulunduğu için, oksidasyon olayı olabiliyor. Potansiyel 10 mV/s. hızla değiştirildiğinde, klorpromazin HCl'ün oksitlenme hızı potansiyel değişme hızına oranla daha büyük olduğundan 1.10^{-3} M konsantrasyona kadar maddenin oksitlendiği görülmektedir. Burada, standart madde oksitlenmekte ve elektrot yüzeyinde yeni moleküllerin reaksiyona girebileceği yer açılmaktadır.

Standart madde promazin HCl için de aynı şekilde voltametrik incelemeler yapılmıştır. 8.10^{-5} M promazin HCl içeren 0,2 M H_2SO_4 çözeltisinde, 20 mV/s. tarama hızlarında maddenin oksitlendiği şekil 3.2.6. de görülmektedir. Ancak, bu konsantrasyonda bu hızın üzerinde maddenin oksitlenmediği görülmektedir. Şekil 3.2.7. de yine bu derişimdeki maddenin 200 mV/s. hızda çizilmiş voltamogramları karşılaştırıldığında bu durum görülmektedir.

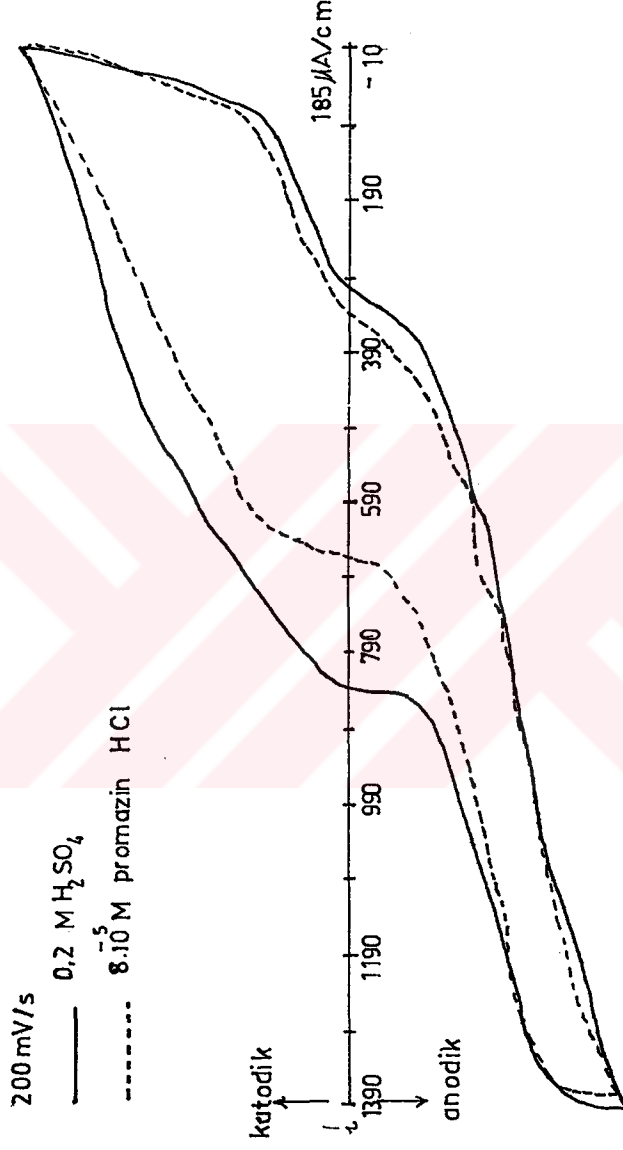
Promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür için bundan sonraki incelemeler 10 mV/s. tarama hızlarında yapılmıştır.

Şekil 3.2.8. de -20 mV'da 5 dakika, 400 mV'da 15 dakika tutulmuş oksitsiz rutenyum elektrotla ve -20 mV da 5 dakika, +1350 mV da 40 saat süreden fazla oksitlenmiş üzeri RuO_2 ile kaplanarak rengi koyulaşmış oksit kaplı Ru elektrotla, 0,2 M H_2SO_4 içerisinde 60 mV/s. tarama hızında elde edilmiş eğriler görülüyor. Oksitli rutenyum elektrotta 400 mV'un üzerindeki oksijen adsorblanma bölgesi çok iyi belirmiştir. 1280 mV'dan dönüşte hala oksitlenme olayı devam etmektedir ve

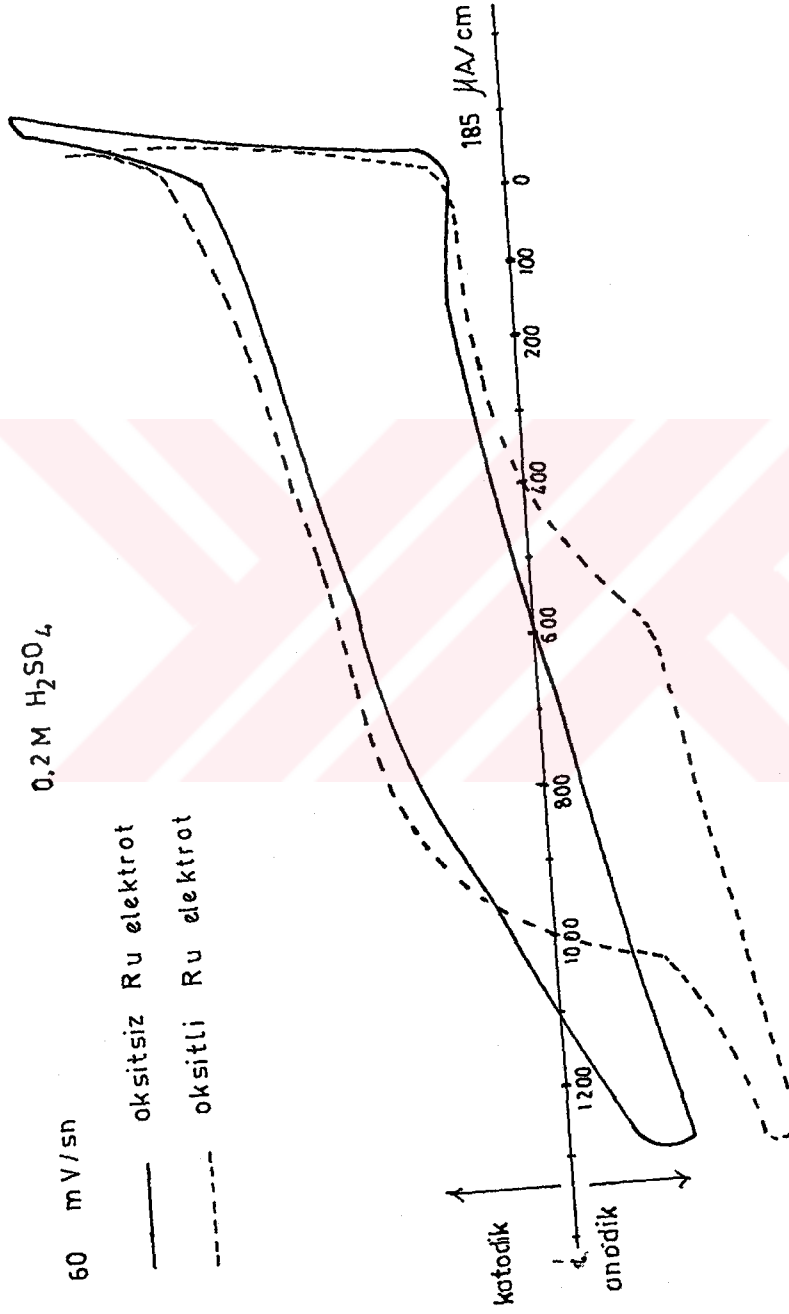
1000 mV da redüklenme bölgesine girilmiştir. Oksitsiz elektrotla, bu hızla elde edilmiş voltamogramdaki basamaklar bu kadar belirgin değildir ve akım daha küçüktür. Bu bölümdeki bütün potansiyeller normal hidrojen elektroda göre verilmiş ve yapılan deneylerin çoğunda oksitsiz Ru elektrot kullanılmıştır.



Şekil 3.2.6.: 0,2 M H₂SO₄ + 8.10⁻⁵ M promazin HCl'ün 20 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.



Şekil 3.2.7.: 0,2 M H_2SO_4 + 8.10⁻⁵ M promazin HCl'ün 200 mV/s hızdaki tek tarama eğrisi.



Şekil 3.2.8.: Oksitli ve oksitsiz Ru elektrodun 0,2 M H_2SO_4 'deki
60 mV/s hızda tek tarama eğrisi.

3.3. Promazin Hidroklorür İle 10 mV/s. Tarama Hızındaki Deneyler :

Gerek klorpromazin HCl, gerek promazin HCl içerisinde 10 mV/s. tarama hızında yapılan deneylerde rutenyum çalışma elektrodunun iki değişik hali kullanılmıştır. Bir grup deneyde elektrot -100 mV da 5 dakika redüklenmiş ve sonra +400 mV da 15 dakika oksitlenmiştir. +400 mV rutenyum elektrot için henüz kararlı oksit bölgesine düşmediğinden ve hidrojen bölgesi içerisinde de olmadığından (63) elektrot yüzeyinin temiz halde bulunduğu varsayılmaktadır.

İkinci grup deneyde elektrot 1350 mV da oksitlenmiştir. Herbir deney için oksitleme süresi 30 dakika olarak alınarak eğriler üzerinde gaz çıkışı potansiyeli 1700 mV'a gelinceye ve eğriler tekrar edilebilir oluncaya kadar, bu işlem yinelenmiştir. Böylece toplam oksidasyon süresi 40-50 saati bulmaktadır. Her iki gruptaki eğriler en az 3 deneyin sonucu olup genellikle tekraredilebilirlik % 1-2 olarak bulunmuştur. Eğriler potansiyele karşı akım yoğunluğu alınarak çizilmiştir. Akım yoğunluğu elektrodun birim yüzeyi başına düşen akım şiddeti olup, kaydediciden elde edilen eğrilerdeki akım şiddeti değerini elektrot yüzeyine bölerek hesaplanmıştır. Deneyler ışıktan korunmalı hücrede yapılmıştır. Deneylerden önce 10 dakika azot gazı geçirilerek oksijen çözelti ortamından uzaklaştırılmıştır. Deney sürecinde de çözeltiden azot gazı geçirilmesine devam edilmiş ve çözelti bir manyetik karıştırıcı ile devamlı sabit hızda karıştırılmıştır.

Bu bölümde de bütün potansiyel değerleri normal hidrojen elektroda göre verilmiştir.

-20 mV da 5 dakika redüklenip, 400 mV da 15 dakika oksitlenmiş rutenyum elektrotla $6 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ M promazin HCl içeren 0,2 M H_2SO_4 içerisinde 400 mV - 1500 mV arasında

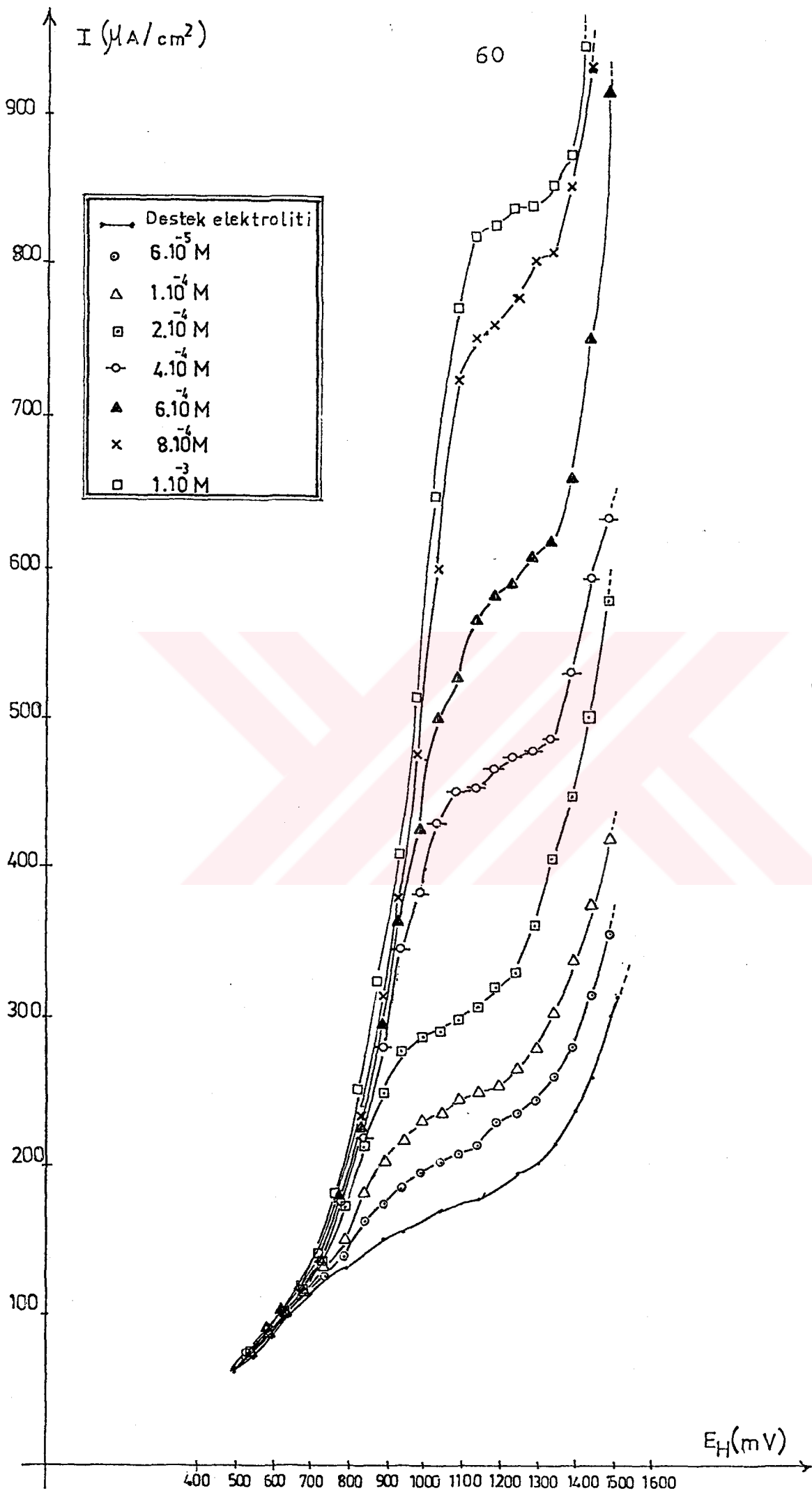
10 mV/s. tarama hızlarında anodik oksidasyon eğrileri elde edilmiştir. Bölüm 3.2.'de gösterildiği üzere, bu hızla geniş bir derişim aralığında sonuç almak olanaklıdır. Şekil 3.3.1. bu eğrileri göstermektedir. Standart maddenin oksitlenmeye başlama potansiyeli 800 mV olarak görülmekte ve 900-1300 mV da bir sınır akımı belirlemektedir. Düşük konsantrasyondaki eğriler üzerinde bu sınır akımı bölgesi daha uygundur. Yüksek konsantrasyonda çizilmiş olan eğrilerin hemen tümünde promazin HCl oksidasyonu ile ilgili iki basamak belirlemiştir. Bu eğriler üzerinde 1200 mV'daki akım değerleri okunup konsantrasyona karşı grafiğe geçirildiğinde 6.10^{-5} - 1.10^{-3} M konsantrasyon aralığında lineer bir ilişki görülmekte (Şekil 33.2., Tablo 3.3.1),dolayısıyla olayın difüzyon kontrollu olduğu anlaşılmaktadır. Tablo 3.4.3. de gösterilen regresyon analiz sonuçlarına göre, standart madde için nicel analiz yapılabilir. Bu nicel analizin maddenin farmasötik şekillerine uygulanışı bölüm 3.5.'de anlatılmıştır.

Promazin HCl'ün yine 10 mV/s. tarama hızında, bu kez -100 mV'da 5 dakika indirgeyip, 1350 mV'da 30 dakika oksitlenmiş rutenyum elektrotla, 0,2 M H_2SO_4 destek elektroliti içerisinde 1.10^{-4} M - 7.10^{-4} M derişim aralığında anodik oksidasyonuna ait voltamogramlar alınmıştır. Şekil 3.3.3. de 400 mV ile 1500 mV potansiyel aralığında kaydedilmiş voltamogramlar görülmektedir. 500 mV ve 900 mV potansiyellerinde rutenyum yüzeyinin oksitlendiği, 0,2 M H_2SO_4 içerisinde alınmış eğriden görülmektedir.

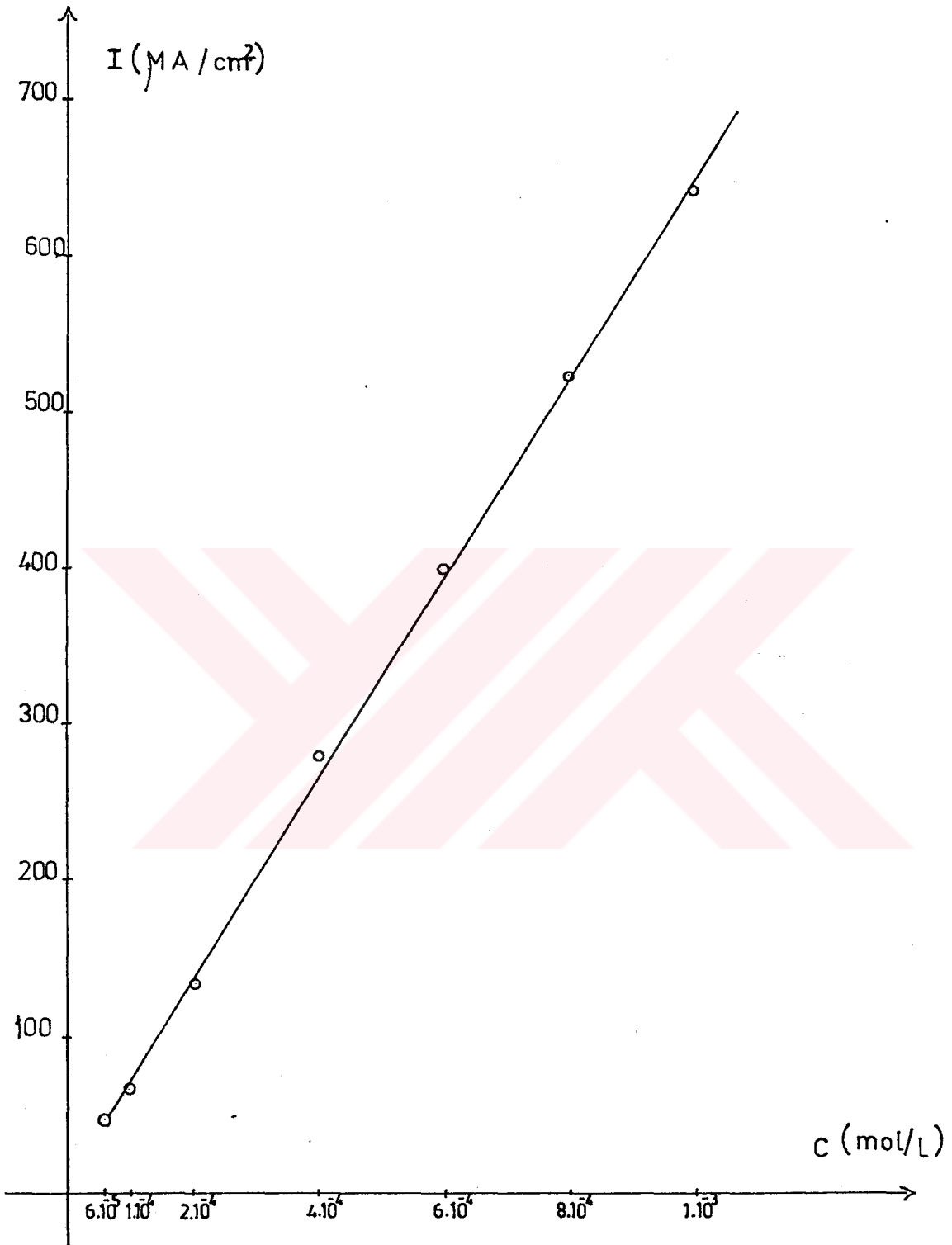
1400 mV dolayındaki potansiyellerde görülen ani akım artışı RuO_4 ve O_2 çıkışını göstermektedir. Promazin HCl'ün 800 mV'da oksitlenmeye başladığı görülmektedir. Bu derişim aralığındaki eğrilerde 900-1300 mV arasında belirgin bir sınır akımı bölgesi gözlenmektedir.

Promazin hidroklorür derişimleri ve 1200 mV'daki bun-

lara karşı gelen sınır akımı değerleri Tablo 3.3.2.'de veril-
mektedir. Tabloda verilen sınır akımı değerleri derişime kar-
řı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. (Şe-
kil 3.3.4.). Grafiğe göre 10^{-4} M - 7.10^{-4} M aralığında deri-
şimle sınır akımı arasında lineer bir ilişkinin olduğu,
 7.10^{-4} M'dan sonra saptığı görölmektedir. Bu nedenle, oksit-
lenmiş Ru elektrot üzerinde promazin HCl'ün anodik oksidas-
yonu sonucu, 10^{-4} M - 7.10^{-4} M derişim aralığında standart
maddenin nicel analizinin yapılabilceği saptanmıştır. Tab-
lo 3.3.2.'de gösterilmiş olan regresyon analizine göre, bu
yöntemin promazin HCl'ün nicel analizine uygulanabileceği
saptanmıştır.



Şekil 3.3.1.: 6.10⁻⁵ M - 1.10⁻³ M promazin HCl + 0,2 M H₂SO₄ içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri.



Şekil 3.3.2.: $6.10^{-5} \text{ M} - 1.10^{-3} \text{ M}$ derişim aralığında promazin hidroklorür'ün C-I kalibrasyon eğrisi.

Tablo 3.3.1 Promazin HCl'ün 1200 mV'daki derişim-akım yoğunluğu değerleri. (Oksitsiz elektrot)

Derişim C (mol/l)	$6 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Sınır akım yoğunluğu ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	45	65	133	280	398	523	640

$I (\mu A/cm^2)$

200

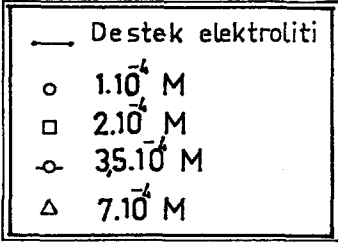
000

300

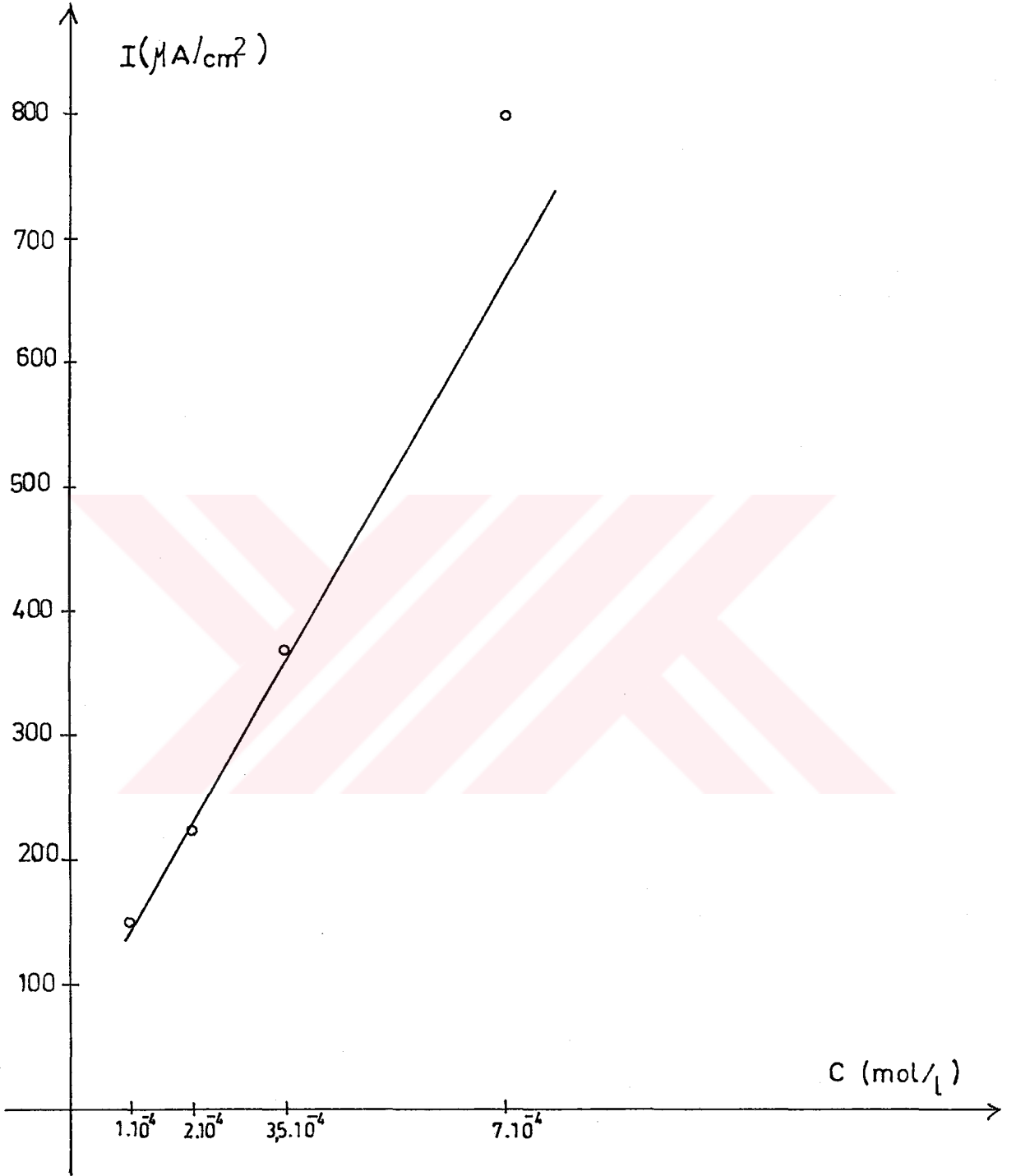
500

400

200


 $E_H (mV)$

Şekil 3.3.3.: $1 \cdot 10^{-4}$ M - $7 \cdot 10^{-4}$ M promazin HCl + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen polarizasyon eğrileri.
(Oksitli elektrot)



Şekil 3.3.4.: 1.10^{-4} M - 7.10^{-4} M derişim aralığında promazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi. (Oksitli elektrot)

Tablo 3.3.2 Promazin HCl'in 1200 mV'daki
derişim-akım yoğunluğu değerleri.
(Oksitli elektrot)

Derişim C (mol/l)	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-4}$
Sınır akım yoğunluğu ($\mu A/cm^2$)	150	225	370	-

$$y = 8,87 \cdot 10^5 x + 56,2$$

$$r = 0,997$$

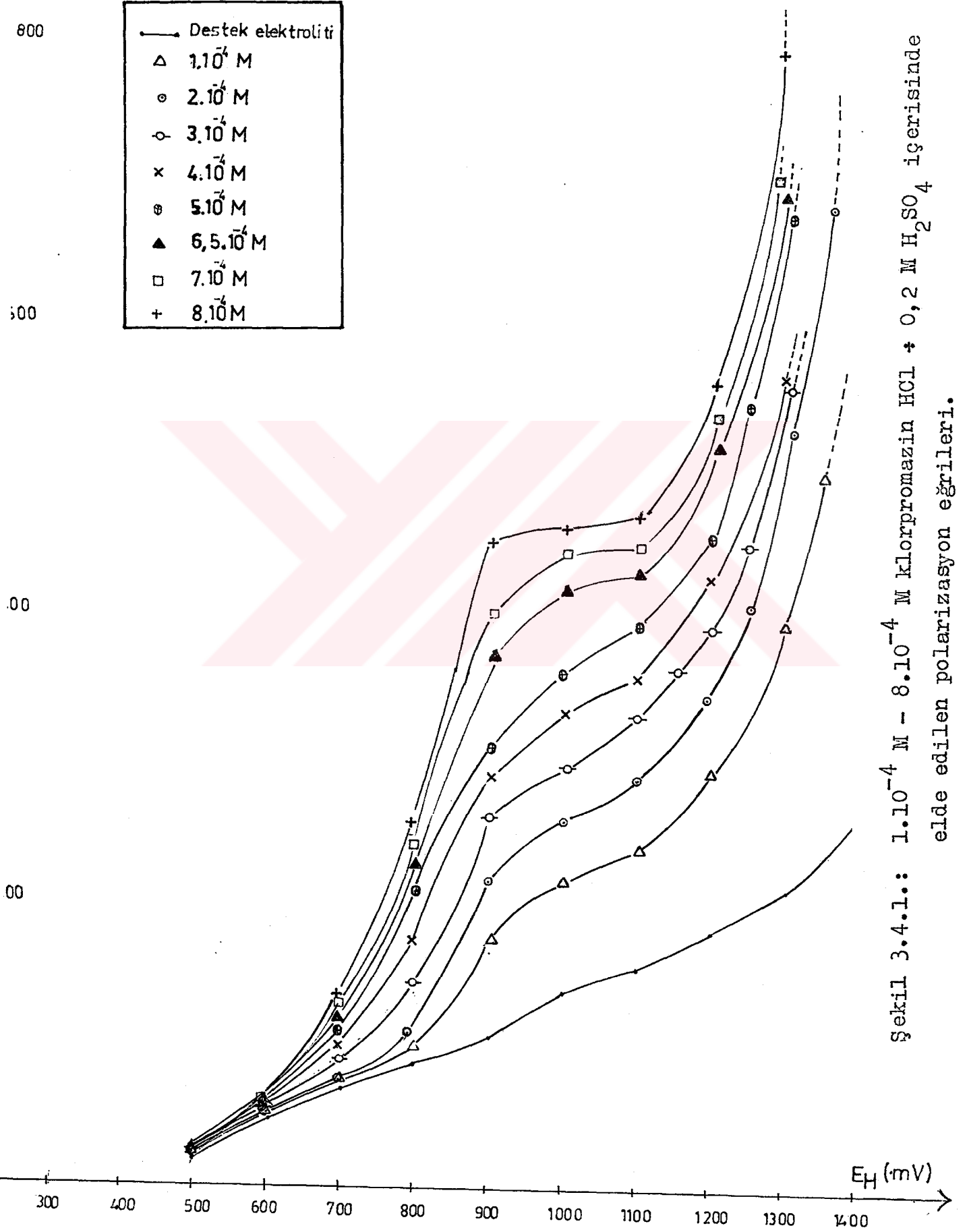
3.4. Klorpromazin HCl İle 10 mV/s. Tarama Hızındaki Deneyler:

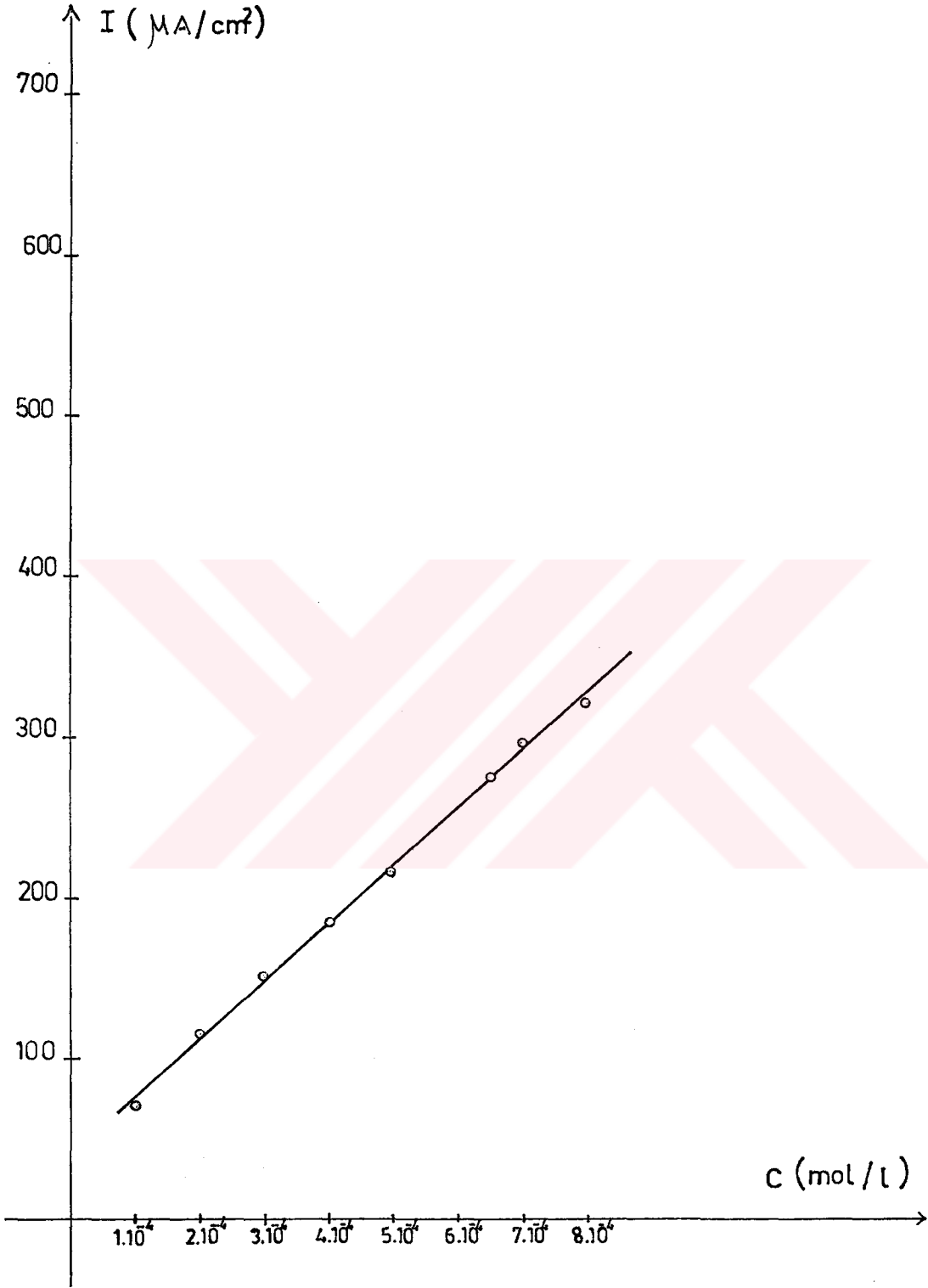
Klorpromazin HCl'ün oksitsiz Ru elektrotla anodik polarizasyonunda önce destek elektroliti olan 0,2 M H_2SO_4 içerisinde +400 - +1500 mV arasında lineer tarama yöntemi ile oksidasyon eğrisi çizilmiştir. Şekil 3.4.1.'deki eğri üzerinde 500 mV ve 900 mV da olmak üzere rutenyum yüzeyinin oksitlenmesine karşı gelen iki basamak çok belirgin olmamakla beraber görülmektedir. 1350-1400 mV 'daki şiddetli akım artışı RuO_4 ve O_2 çıkışına karşı gelmektedir. Bundan sonra, 10^{-4} Molar- 10^{-3} Molar klorpromazin HCl içeren H_2SO_4 içerisinde deneyler yapılmıştır. Bu eğriler üzerinde Şekil 3.4.1.'de 800 mV da klorpromazin HCl'ün oksidasyonuna karşı gelen belirgin bir akım artışı görülmektedir. 900-1200 mV arasında eğrilerin çoğunda bu basamağa ait bir sınır akımı gözlenmektedir. Sınır akımı yoğunluğunun 1000 mV'daki değerleri her bir konsantrasyonda elde edilmiş olan eğrilerden bulunup, bu değerlerden 0,2 M H_2SO_4 'in sınır akımı çıkarılmış ve elde edilen akım yoğunluğu değerleri konsantrasyona karşı Tablo 3.4.1.'de verilmiştir. Bu verilerden yararlanılarak çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 3.4.2. de görülmektedir. Konsantrasyonla akım yoğunluğu ilişkisi doğrusaldır. O halde olay difüzyon kontrolü olarak cereyan etmektedir. Bu doğruya ait lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 3.4.3. de görülmektedir.

Klorpromazin HCl ile bir grup deneyde oksitli Ru elektrot kullanılarak yapılmıştır. -100 mV'da 5 dakika indirgenip, 1350 mV'da 30 dakika oksitlenmiş rutenyum elektrotla, 0,2 M H_2SO_4 destek elektroliti kullanılarak 1.10^{-4} M - 1.10^{-3} M derişim aralığındaki anodik oksidasyon eğrileri elde edilmiştir. Şekil 3.4.3.'de gösterilen voltamogramlar 400 mV-1700 mV potansiyel aralığında kaydedilmiştir. 500 mV ve 900 mV potansiyellerinde rutenyum yüzeyinin oksitlendiği, 0,2 M H_2SO_4 çö-

zeltisinde kaydedilmiş voltamogramdan anlaşılmaktadır. 1700 mV dolayındaki potansiyelde görülen ani akım artışı RuO_4 ve O_2 çıkışını göstermektedir. Klorpromazin HCl için oksitlenme potansiyeli 900 mV'da başlamaktadır. Sınır akımı bölgesi 1100 mV ile 1100-1400 mV arasındaki potansiyellerde görülmektedir.

1300 mV'daki sınır akımı-konsantrasyon ilişkisi kaba sınırlar içerisinde lineerdir. Fakat bu lineerlik nicel analize baz oluşturacak duyarlılıkta değildir (Şekil 3.4.4, Tablo 3.4.3).

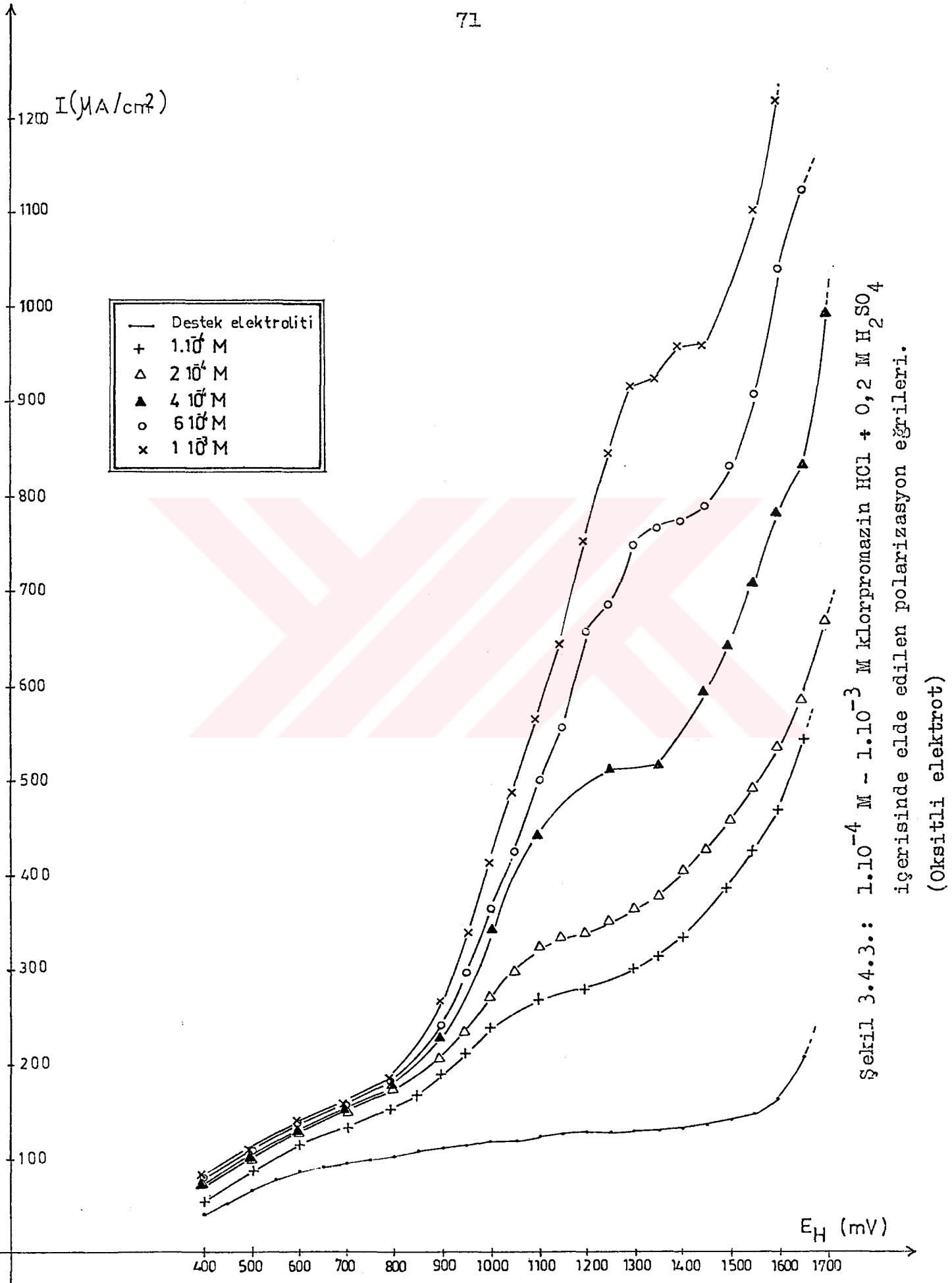
$I \text{ (}\mu\text{A/cm}^2\text{)}$


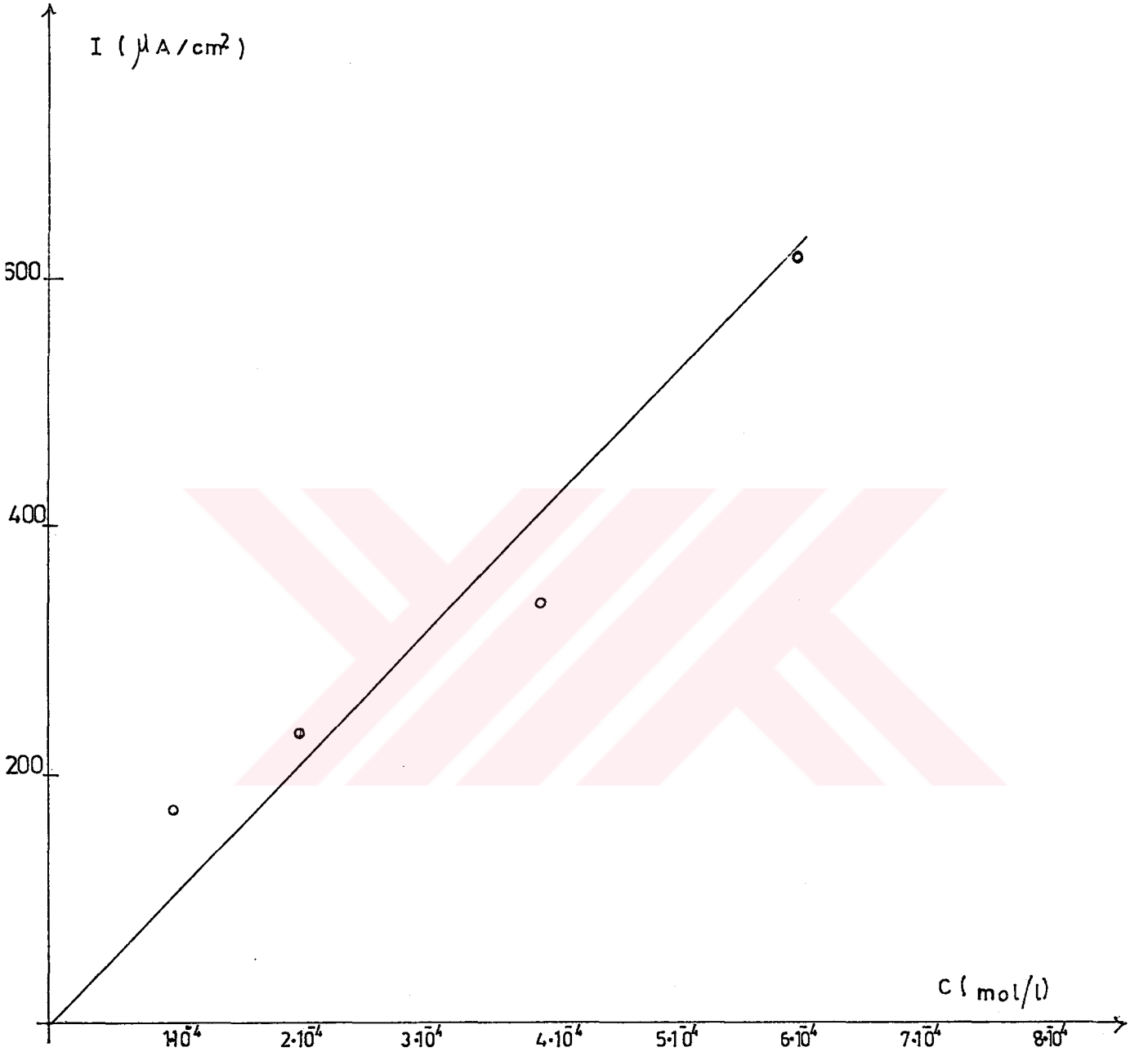


Şekil 3.4.2.: 1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M derişim aralığında klorpromazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi.

Tablo 3.4.1 Klorpromazin HCl'in 1000 mV'daki derişim-akım yoğunluğu değerleri. (Oksitsiz elektrot)

Derişim C (mol/l)	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$6,5 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-4}$
Sınır akım yoğunluğu ($\mu A/cm^2$)	70	115	150	184	215	275	295	315





Şekil 3.4.4.: $1 \cdot 10^{-4}$ M - $1 \cdot 10^{-3}$ M derişim aralığında klorpromazin HCl'ün C-I kalibrasyon eğrisi. (Oksitli elektrot)

Tablo 3.4.2 Klorpromazin HCl'in 1350 mV'daki
derişim-akım yoğunluğu değerleri.
(Oksitli elektrot)

Derişim C(mol/l)	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Sınır akımı yoğunluğu ($\mu A/cm^2$)	185	245	385	635	665

Tablo 3.4.3 Klorpromazin HCl ve Promazin HCl için derişim-sınır akımı ilişkisine ait reg-resyon analizi sonuçları.

Madde	Derişim alt sınır değeri C(mol/l)	Derişim üst sınır değeri C(mol/l)	Doğru denklemi	Korelasyon katsayısı
Klorpromazin HCl	1.10^{-4}	8.10^{-4}	$Y = 3,54.10^5 X + 40,95$	$r = 0,998$
Promazin HCl	6.10^{-5}	1.10^{-3}	$Y = 6,41.10^5 X + 8,52$	$r = 0,999$

3.5. Voltametrik Yöntemin Tablet Ve Draje Formülasyonlarına Uygulanması :

Standart maddelerle elde edilen oksidasyon koşulları daha sonra piyasada satılan tablet ve draje preparatlarına uygulanmıştır.

Klorpromazin HCl içeren Largactil^R preparatları film kaplı, promazin HCl içeren Sparine^R adlı farmasötik preparat ise şeker kaplı tabletlerdir.

İlaç analizlerinde 20 tablet ve draje duyarlı olarak tartılmış ve ince toz haline getirilmiştir. Largactil^R tabletleri için 100 mg. dolayında klorpromazin hidroklorür'e, Sparine^R drajeleri için 50 mg. dolayında promazin hidroklorür'e eşdeğer olan miktar tam olarak tartılmış ve bir balonjojede 0,2 M H_2SO_4 çözeltisi ile 100 ml. ye tamamlanmıştır. Bir manyetik karıştırıcı ile 30 dakika ile 24 saat arasında karıştırılarak voltamogramlar alınmıştır. Bir saatten sonra deney sonuçlarının değişmediği gözlenmiş ve uygun karıştırma süresinin bir saat olduğu bulunmuştur. Çözelti bir saat karıştırıldıktan sonra çözeltinin bir kısmı tüpe alınarak santrifüj edilmiş ve üstteki berrak çözeltiden Largactil^R tabletleri için 10 ml, Sparine^R drajeleri için 5 ml alınıp balonjojede 0,2 M H_2SO_4 çözeltisi ile 100 ml ye tamamlanmıştır.

Elde edilen bu çözeltilerin voltamogramları standart madde ile çalışma koşullarında olduğu gibi alınmıştır. Kaydedilen voltamogramlarda çalışma elektrotu olarak -100 mV da 5 dakika redüklenip, 400 mV da 15 dakika oksitlenmiş Ru elektrot kullanılmıştır.

3.6. Farmakope Yönteminin Tablet ve Draje Formülasyonlarına Uygulanması :

Largactil^R tabletleri ve Sparine^R drajelerinin nicel ana-

lizi için BP 1980 (14)'nin önerdiği spektrofotometrik tayin yöntemi kullanılmıştır. Farmakope yöntemine göre aşağıda anlatılan yol izlenmiştir.

20 tablet duyarlı olarak tartılmış ve toz edilmiştir. 50 mg. dolayında promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'e eşdeğer olan miktar tam olarak alındıktan sonra, Sparine^R drajeleri için 10 ml 2 M HCl çözeltisi, Largactil^R tabletleri için 5 ml 2 M HCl çözeltisi ve 200 ml su ilave edilmiştir. 15 dakika çalkalandıktan sonra su ile 500 ml ye tamamlanmıştır. Karışımdan 50 ml dolayında alınarak santrifüj edilmiş ve üstteki berrak çözeltiden 5 ml alınıp Sparine^R drajelerinde 0,1 M, Largactil^R tabletlerinde 1 M HCl çözeltisinden 10 ml ilave edilip su ile 100 ml ye tamamlanmıştır. Sparine^R drajelerinin analizinde 251 nm. dalga boyunda, Largactil^R tabletlerinin analizinde 254 nm dalga boyunda absorbanları ölçülerek miktar tayini yapılmıştır.

Tabletteki etken madde analizi için yapılmış Spektrofotometrik ve Voltametrik analiz sonuçları Tablo 3.6.1 ve 3.6.2 'de karşılaştırılmıştır. Tablet ve drajedeki etken madde miktarının % 92,5 - % 107,5 arasında olması gerektiği farmakopede belirtilmektedir (14). Çalışmamız sonucu bulunan voltametrik ve spektrofotometrik tablet analiz sonuçları bu sınırlar içerisine düşmektedir.

Tablo 3.6.1 Klorpromazin HCl'ün tablet (Largactil^R) analiz bulguları.

Numune no	Spektrofotometrik yöntemle bulunan mg/tab.	Voltametrik yöntemle bulunan mg/tablet
1	105.8	102.8
2	105.8	101.4
3	105.8	101.4
4	107.1	98.1
5	108.2	99.8

$$\bar{X} = 106.5 \pm 0.48$$

$$\bar{X} = 100.7 \pm 0.81$$

Teorik miktar

100 mg/tablet

Tablo 3.6.2. Promazin HCl'ün tablet (Sparine^R)
analiz bulguları.

Numune no.	Spektrofotometrik yön- temle bulunan mg/tablet	Voltametrik yöntemle bulunan mg/tablet
1	48.54	48.64
2	47.7	48.54
3	48.98	49.34
4	48.86	49.04
5	48.02	49.52

$$\bar{X} = 48.42 \pm 0.24$$

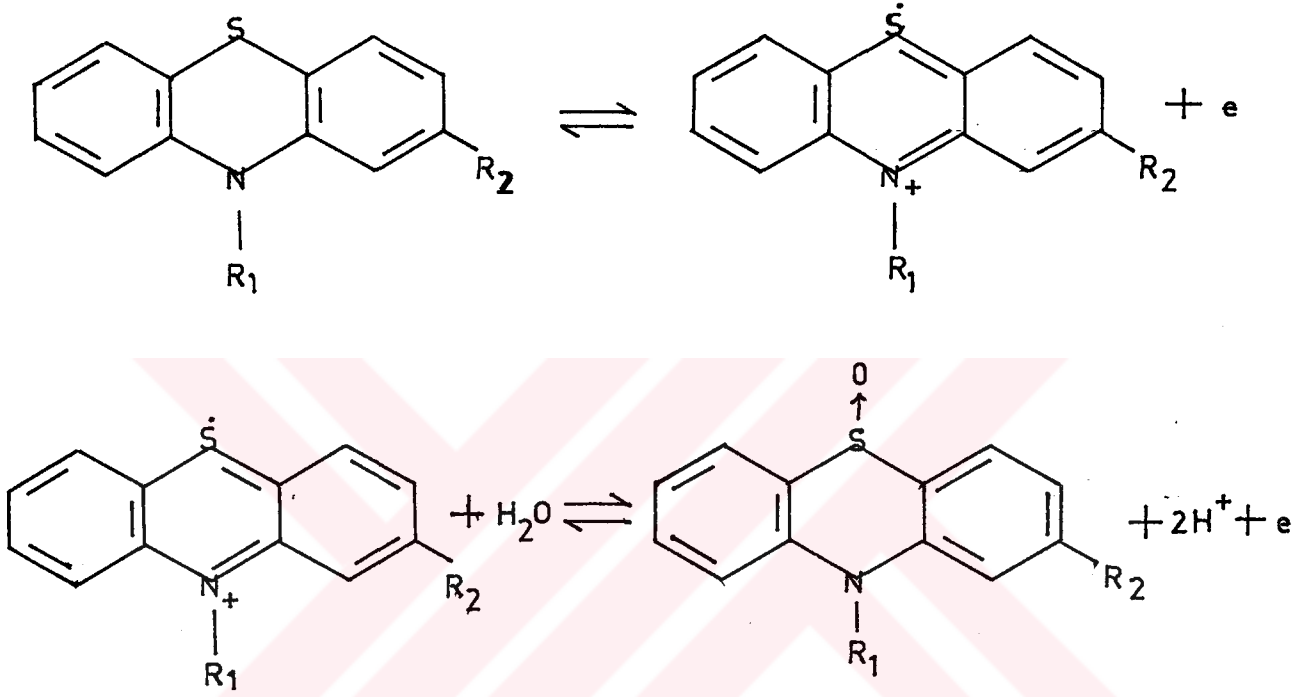
$$\bar{X} = 49.02 \pm 0.19$$

Teorik miktar

50 mg/tablet

4. TARTIŞMA

Fenotiyazinlerin oksitlenmeleri iki elektronlu bir olaydır. Aşağıdaki reaksiyona göre, birinci basamakta bir katyon radikali oluşmakta ikinci basamakta bu katyon radikali sülfoksite kadar oksitlenmektedir (15,69).



Anodik oksidasyon, birkaç egride (Şekil 3.3.1.) iki basamak halinde görülmekte ise de, çoğunlukla tek basamakta görülmektedir. Grafit elektrotla $pH = 2-8$ arasında yapılan çalışmalarda oksidasyon olayı tek basamak halinde bulunmuştur. Ancak, % 0,1 $M H_2SO_4$ çözeltileri içerisinde iki basamak gezlenebilmiştir.

Derişik asit çözeltilerinde ikinci basamak giderek büyümekte ve iki ayrı basamak çok belirgin olarak görülmektedir. 1,2,4 $M H_2SO_4$ çözeltileri içerisinde bu durum gözlenmiştir (80).

Destek elektroliti olarak seçtiğimiz 0,2 $M H_2SO_4$ çözeltisi bu sınır değerlerinin ortasına düştüğü için bazen tek bazen de iki basamak halinde oksitlenme reaksiyonu görülmektedir.

0,2 M H_2SO_4 içerisindeki promazin hidroklorür zeltisinin derişimi arttıkça iki ayrı basamak belirgin olarak görülmektedir (Şekil 3.3.1.).

Yüksek pH'larda (pH= 2 veya daha yüksek) bir anyonik radikal olan ara ürün kararsız haldedir. Maddenin 0,01 M H_2SO_4 içerisindeki grafit elektrotla elde edilen voltamogramlarında ilk dalğanın 800-900 mV dolayında olduğu görülmektedir. Asitlik arttıkça bu potansiyel daha düşük değerlere kaymaktadır (80).

1 N H_2SO_4 içerisindeki klorpromazin hidroklorür zeltisinin döner platin elektrotteki oksidasyonunun yarı dalga potansiyeli 850 mV dolayındadır (51).

Oksitli ve oksitsiz Ru elektrot üzerinde promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'n oksitlenme potansiyeli 800-900 mV dolayında görülmektedir.

Ru elektrotla literatürdeki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Son yıllarda RuO_2 kaplı elektrotlarla yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen RuO_2 kaplaması, metal tuzunu yüksek sıcaklıkta ısıtarak ve özel teknikle RuO_2 kristallerinin belli yüzeylerini elektrot yüzeyine çakıştırarak yapılmaktadır (32,33).

Araştırmamızda elektrot yüzeyini elektrolitik olarak RuO_2 ile kaplayarak deneyler yapılmıştır. Literatürlerde elektrot yüzeyinde 1,4 Volt'un altında RuO_2 oluştuğu belirtilmektedir (76).

Nekrasov ve ark.(61)1,0 V'dan daha küçük potansiyelerde ve 1,0 Volt'dan daha büyük potansiyelerde oluşan tabakalar olmak üzere Ru elektrot yüzeyinde oluşan oksijenli tabakaları ikiye ayırmışlardır. 1,0 Volt'dan küçük potansiyelerde elektrot yüzeyinde kemisorbe edilmiş oksijenin varlığını ne sürmektedirler. Bu araştırmacılar 400 mV'un altındaki potansiyelerde kemisorbe oksijen tabakasının indirgendini

belirtmektedirler. Buna karşılık literatürde Ru elektrot yüzeyinin hiçbir zaman temiz olmadığı (oksit tabakasından kurtulamadığını) ve -200 mV'dan yukarıdaki potansiyellerde oksitlenebileceği öne sürülmektedir (89). Çalışmamızda, Ru elektrot 400 mV'da tutulduğunda promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür reaksiyonunu engellemeyen, iyi bir tek-raredilebilirlik gösteren yüzey halinin sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca, çeşitli kuvvetteki yükseltgenler içinde tayin edilen açık devre potansiyellerin ışığı altında 530 mV'un altında elektrot yüzeyinde bir tabaka belirmediği sonucuna varılmıştır (63).

RuO_4 1,43 Volt'un üzerinde gaz halinde oluşmaktadır. RuO_4 suda çözünerek H_2RuO_5 (Hiperrutonik asit) meydana getirir. H_2RuO_5 ışık etkisiyle siyah hidratize RuO_2 oluşturarak bozunmaktadır (76).

Deneylerimizde 1430 mV'un üzerinde elektrodu oksitlediğimizde elektrot yüzeyinin iyi yapışmamış (temizlenebilen) siyah bir tabakayla kaplandığını gözledik. Bu tabakayla kaplı elektrot ile deney yapıldığında bu tabakanın, gerek hidrokinon oksidasyonunun (64) gerekse klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür'ün oksidasyonunu tamamen engellediği yani elektronik iletkenliğinin olmadığı gösterilmiştir (Şekil 3.2.3.).

1500 mV'da 15-30 dakika oksitlenmiş rutenyum elektrotla destek elektroliti ve madde çözeltisinin alınmış voltamogramları karşılaştırıldığında aralarında hiçbir farklılık görülmemektedir.

Şekil 3.3.1 ve 3.3.3. ile Şekil 3.4.1 ve 3.4.3.'deki klorpromazin HCl ve promazin HCl için oksitli ve oksitsiz Ru elektrotla çizilen voltamogramlar karşılaştırıldığında, oksitli elektrotla klorpromazin'in oksitlenme bölgesinde akımın aynı derişimdeki çözeltinin oksitsiz elektrotla elde edi-

len eğrisinden daha büyük olduğu gözlenmektedir. Örnek olarak, Şekil 4.1.'de görülen oksitsiz ve oksitli Ru elektrotla $10^{-3}M$ klorpromazin hidroklorür içerisinde elde edilmiş $\log_i - E$ grafikleri görülmektedir. Yeterince büyük anodik potansiyellerde, bir anodik reaksiyonun akım şiddeti ile aşırı gerilim arasındaki ilişki aşağıdaki bağıntıda gösterilmiştir. (Aşırı gerilim denge potansiyeli ile uygulanan potansiyel arasındaki farktır.)(9).

$$\eta = \frac{2,3 RT}{\alpha zF} \log i_0 + \frac{2,3 RT}{\alpha zF} \log i \quad (1)$$

$$\eta = a + b \log i$$

η = Yük transferi aşırı gerilimi (V)

α = Transfer katsayısı

F = Faraday sabiti

z = Elektrot tepkimesinde verilen elektron sayısı.

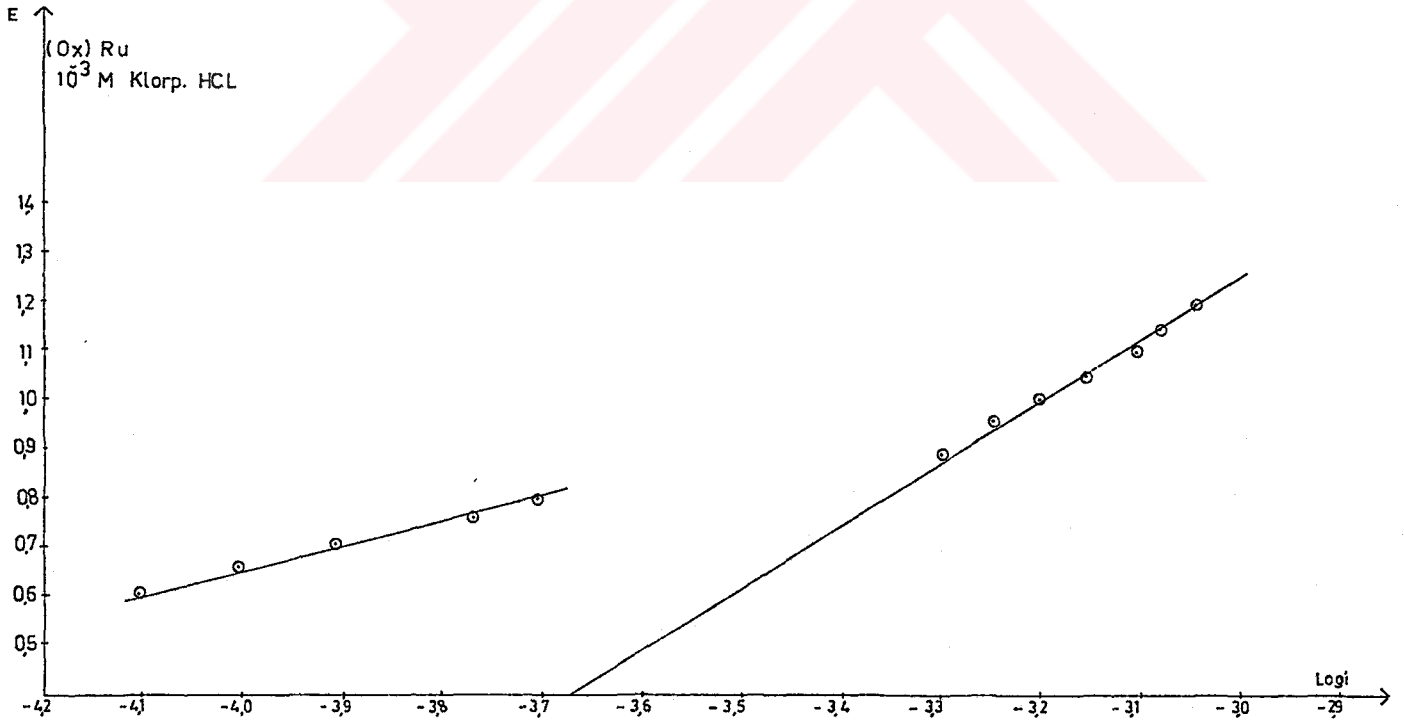
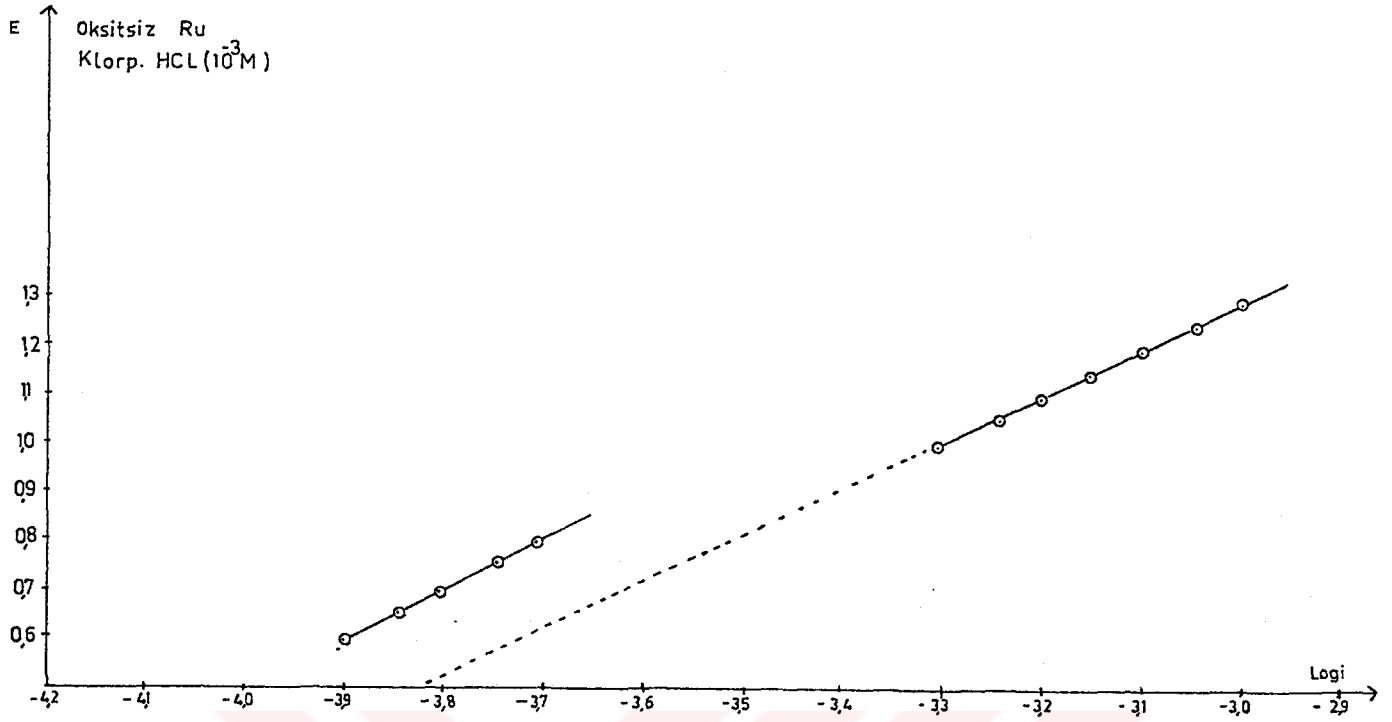
T = Mutlak sıcaklık

R = Gaz sabiti (8,31 joule/der.mol)

i = Herhangi bir andaki akım yoğunluğu

i_0 = Yük değişimi akım yoğunluğu

Akım yoğunluğun logaritması ile aşırı gerilim arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. $\eta - \log_i$ grafiklerinin doğrusal kısmının eğiminden α transfer katsayısı hesaplanabilir. Bu doğrusal kısım, sadece transfer aşırı geriliminin görüldüğü bölümdür. Eğrinin bundan sonraki bölümlerinde difüzyon ve reaksiyon aşırı gerilimleri de söz konusudur. Bu bölgenin seçimi önem taşımaktadır. Burada, reaksiyon tamamen irreversibl olarak yürür yani ters yöndeki olayın etkisi yoktur (87).



Şekil 4.1.: 10^{-3} M klorpromazin HCL + 0,2 M H_2SO_4 içerisinde oksitsiz ve oksitli Ru elektrodun tafel diyagramı.

Şekil 4.1. den yararlanılarak oksitli ve oksitsiz Ru elektrotlar için ikinci doğrusal bölgelerin kesim noktaları bulunmuştur. Bunlar, tafel denkleminde göre $\frac{2,3RT}{zF} \log i_0$ a karşılık gelmektedir. $\frac{2,303RT}{zF}$ değeri bu doğrunun eğimidir. Bu değer yerine konularak kesim noktasından oksitli elektrot için $i_0 = 320 \mu A$, oksitsiz elektrot için $i_0 = 230 \mu A$ bulunmuştur. Eğimler her iki doğru da aynı olduğu için α transfer katsayıları aynı olmaktadır. Bu da, maddenin oksitli ve oksitsiz elektrotta aynı mekanizma ile yükseltgendini göstermektedir (3).

Oksitli elektrotla yük değişimi akım yoğunluğu değeri, oksitsiz elektrottaki yük değişimi akım yoğunluğundan daha yüksek bulunmuş, buradan da oksit tabakasının katalitik etkili olduğu ortaya konmuştur.

Bölüm 3.4. de anlatıldığı gibi klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür'ün nicel analizi yapılmıştır. Her iki maddenin tablet formülasyonlarına da, bu geliştirilen analiz yöntemi uygulanmıştır.

İlaç çözeltilerinin alınan voltamogramlarının, standart maddelerin voltamogramlarından farklı olmadığı görülmüştür. Böylece, hiçbir ön ayırma işlemine gerek duyulmadan, destek elektroliti içerisinde hazırlanan ilaç çözeltilisinin analizi, bu yöntemle tekraredilebilir sonuçlar elde edilerek, kısa süre içerisinde gerçekleştirilmiştir.

Klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür içeren farmasötik preparatların tablet ve draje dozaj şekillerine BP 1980 (14)'in önerdiği U.V.Spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır.

Geliştirdiğimiz analiz yöntemine karşılaştırma yöntemi olarak, USP XXI (91)'in bu iki maddenin tablet ve draje şekilleri için önerdiği U.V.Spektrofotometrik analiz yöntemi tercih edilmemiştir. USP XXI yönteminde katkı maddeleri-

nin analizi etkilemesinden dolayı, tüketme ile bir ön ayırma işlemine gerek duyulmaktadır. Tüketme işleminin zaman alıcı olması ve tüketme sırasında madde kaybetme olasılığının yüksek olması gibi nedenler bu yöntemin dezavantajlarıdır.

Klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür için geliştirilen ve tabletlere uygulanan voltametrik yöntem, literatürde kayıtlı olan spektrofotometrik yöntemle analiz sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3.6.1 ve Tablo 3.6.2. de yapılmıştır.

Her iki analiz yöntemi arasında duyarlık açısından hiçbir farklılık olmadığı ve ilaçlardaki etken madde miktarının literatürde belirtilen sınırlar arasına düştüğü görülmüştür.

5. SONUÇ

Promazin hidroklorür'ün 0,2 M H_2SO_4 destek elektroliti içerisinde hazırlanmış düşük derişimdeki çözeltilerinin anodik oksidasyonu tek basamakta görülmekte, madde derişimi arttıkça oksidasyon olayındaki iki ayrı basamak belirginleşmektedir.

1350 mV da uzun süre oksitlenmiş elektrot'daki oksijen çıkışı, oksitsiz elektrot için 1430 mV da görülen oksijen çıkışı potansiyelinden daha yüksek bir potansiyel değeri olan 1700 mV'da olmaktadır.

Oksit kaplı elektrotta klorpromazin hidroklorür'ün oksidasyonu için bulunan yük değışimi akım yoğunluğunun (i_0), oksitsiz elektrotta aynı mekanizma ile gelişen, aynı olay için bulunan yük değışimi akım yoğunluğundan daha yüksek olması da, oksitle kaplı elektrodun elektrokatalitik etkisini göstermektedir.

Elektrot yüzeyinin -100 mV'da redüklenip, 400 mV'da oksitlenmesi ile yapılan ön işlem sonucunda, madde çözeltileri için, bu koşullarda tekraredilebilir polarizasyon eğrileri elde edilmiştir. Elektrot yüzeyini -100 mV'da redükleyip, 1350 mV'da oksitleyerek elde edilen oksit kaplı elektrot ile de madde çözeltileri için tekraredilebilir eğriler kaydedilmiştir.

Promazin hidroklorür için 6.10^{-5} M - 1.10^{-3} M arasındaki derişim aralığında, klorpromazin hidroklorür için ise 1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M sınır değerleri arasında nicel analizleri, saptanan bu analiz yöntemiyle yapılabilmektedir.

Klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür'ün tablet ve drajedeki çözeltileri için nicel analizleri yapılmış ve bu araştırmada geliştirilen yöntem, farmakopede kullanılan spektrofotometrik yöntemle karşılaştırıldığında aralarında

duyarlılık açısından hiçbir fark olmadığı, ilaçlardaki etken madde miktarının olması gereken sınırlar içerisine düştüğü gösterilmiştir.

1430 mV'dan daha yüksek potansiyellerde elektrot yüzeyinde oluşan $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tabakasının örtücü olduğu ve ön işlem sırasında uzun süre bu tabaka oluşturulduğunda madde oksidasyonunun engellendiği görülmüştür.

Düşük tarama hızlarında çalışılan bütün derişimlerde promazin hidroklorür ve klorpromazin hidroklorür'ün oksidasyonu bölüm 3.2'de açıklandığı gibi yapılabilmektedir.

Yüksek konsantrasyonlarda elektrot yüzeyi adsorblanan madde ile tamamen kaplandığı için, ancak 20 mV/s. ve altındaki hızlarda madde oksitlenebilmektedir.

6. ÖZET

Bazı Fenotiyazin Türevi İlaçların Elektroanalitik İncelenmesi :

Bu çalışmada fenotiyazin türevi ilaçlardan olan klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür'ün değişik ön işlem görmüş rutenyum tel elektrot kullanılarak voltametrik yöntemle elektroanalitik davranışları incelenmiştir.

Klorpromazin hidroklorür ve promazin hidroklorür'ün oksitli ve oksitsiz Ru elektrot yardımıyla anodik oksidasyonları incelenerek, oksidasyon koşulları araştırılmıştır. Çeşitli derişimlerde klorpromazin HCl ve promazin HCl içeren çözelti-lerde voltamogramlar alınmış, bu iki ilacın bu elektrotla optimum oksidasyon koşulları saptanmıştır.

Klorpromazin ve promazin hidroklorür çözeltilerinin, elektrolitik yolla ön işlem görmüş Ru elektrotla, tekraredilebilirliği yüksek olan voltamogramları kaydedilmiştir.

Bu voltamogramların nicel değerlendirilmesi sonucu 10 mV/s tarama hızı ile kaydedilen voltamogramlar yardımıyla sınır akımı-derişim ilgisi incelenmiş ve $I = k.C$ bağıntısının klorpromazin HCl 1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M derişimi, promazin HCl 6.10^{-5} M - 1.10^{-3} M derişimi arasında geçerli olduğu dolayısıyla bu aralıkta oksidasyon olayının difüzyon kontrollu olarak gerçekleştiği saptanmıştır.

Geliştirilen analiz yöntemi, Türkiye'de bulunan ve bu iki standart maddeyi içeren farmasötik preparatların tablet ve draje dozaj şekillerine uygulanmış ve elde edilen sonuçlar farmakopelerde ve literatürde kayıtlı yöntemler ile karşılaştırıldığında verilen sınırlar içinde bulunduğu belirlenmiştir.

7. SUMMARY

Electroanalytical Investigation of Some Phenothiazine Derivative Drugs :

In this study the electroanalytical behaviour of chlorpromazine and promazine hydrochloride, phenothiazine derivative drugs was investigated by voltammetric technique using ruthenium wire electrode subjected to different electrochemical pretreatment.

The anodic oxidation of chlorpromazine HCl and promazine HCl were investigated by oxidised and non-oxidised Ru electrodes to determine the oxidation conditions. The voltammograms in solutions having various concentrations of promazine HCl and chlorpromazine HCl were recorded thus the optimum oxidation conditions of these two drugs on ruthenium electrode were obtained.

Highly reproducible voltammograms could be recorded in chlorpromazine and promazine HCl solutions after suitable electrochemical pretreatment of ruthenium electrode.

The current-potential relations were investigated by the help of the voltammograms taken by a sweep rate of 10 mV/s and using the relation $I = k.C$. It was found that chlorpromazine HCl and promazine HCl could be detected within 1.10^{-4} M - 8.10^{-4} M and 6.10^{-5} M - 1.10^{-3} M ranges respectively. The oxidation was found to be diffusion controlled within these ranges.

The analytic method developed here was applied to tablet and pill forms of the pharmaceutical preparations of these two compounds and the results were found to be within the limits given in the literature.

8. KAYNAKLAR

- 1- ADAMS, R.N., MCLURE, J.H., MORRIS, J.D.: Chronopotentiometric studies at solid electrodes. *Anal. Chem.*, 30:471, 1958.
- 2- AKERA, T., BRODY, T.M.: Effects of chlorpromazine free radical on brain microsomal enzymes. *Biochem. Pharmacology*. 21: 1403-1411, 1972.
- 3- ANTROPOV, L.: Theoretical Electrochemistry. s.383 Mir Publishers, Moscow, 1977.
- 4- AWE, W., SCHULZE, W.: Die systematische analyse von anti-histaminen phenothiazinen und substanzen mit phenothiazinähnlichen ringsystemen. *Pharm. Ztg.* 107:1333-1339, 1962.
- 5- BAGOTZKY, V.S., SKUNDIN, A.M., TUSEEVA, E.K.: Adsorption of hydrogen and oxygen and oxidation of methanol on Ru electrodes. *Electrochim. Acta*, 21: 29-36, 1976.
- 6- BALDESSARINI, R.J.: Drugs and the treatment of Psychiatric Disorders. In: GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G., RALL, T.W., MURAD, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Ed., New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 391-405, 1980.
- 7- BECKETT, A.H., ESSİEN, E.E., SMYTH, W.F.: A polarographic method for the determination of the N-oxide, N-oxide-sulphoxide and sulphoxide metabolites of chlorpromazine. *J. Pharm. Pharmac.*, 26: 399-407, 1974.
- 8- BHATT, S.K., ARORA, R.K., CHAKRABARTI, S., GODE, K.D.: Polarographic determination of chlorpromazine hydrochloride. *The Indian Journal of Hospital Pharmacy*., 182-186, 1979.
- 9- BOCKRIS, J.O.M., REDDY, A.K.N.: *Modern Electrochemistry*. Vol. 2., Macdonald Co. Ltd. London, 1970.

- 10- BOWMAN, W.C., RAND, M.C.: Textbook of Pharmacology. 2nd Ed. s.15 1 - 15.11 Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
- 11- BRADLEY, P.B.: Phenothiazine derivatives. In: ROOT, W.S., HOFFMANN, R.G.: Physiological Pharmacology. 1, Academic, New York, 1963.
- 12- BREŽINA, M., ZUMAN, P.: Polarography in Medicine Biochemistry and Pharmacy. Interscience Publishers, 1958.
- 13- British Pharmacopeia 1963 (BP 1963)
The Pharmaceutical Press, London, 1964.
- 14- British Pharmacopeia 1980 (BP 1980). Her Majesty's Stationery office, London, 1980.
- 15- CHARLOT, G.: Etude Electrochimique Des Proprieties Oxydo-Reductrices Des Phenothiazines Dans L'acetonitrile Ann.Chim., 7: 183-206, 1962.
- 16- CHATTEN, L.G., HARRIS, L.E.: Relationship between PKB(H₂O) of organic compounds and E_{1/2} values in several nonaqueous solvents. Analyt. Chem. 34: 1495, 1962.
- 17- CHOLVY, S.: Protometry in anhydrous medium in the control of some pharmaceutical preparations. Ann.Pharm. Fran., 18: 138-144, 1960.
- 18- CLARKE, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press, London, 1971.
- 19- CRAKY, W., CUTTING, N.D., Handbook of Pharmacology 4 th. Ed. Tranquilizers. 675-698 Meredith Publishing Compony, New York, 1969.
- 20- CREESE, I., BURT, D.R., SNYDER, H.S.: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science, 192: 481-483, 1976.
- 21- DAVIDSON, A.G.: The determination of phenothiazine drugs in pharmaceutical preparations by a difference spectrophotometric method. J.Pharm.Pharmac, 28: 795-800, 1976.

- 22- DAVIDSON, A.G.,: The determination of sulphoxide in degraded phenothiazine formulations by difference spectrophometry. *J.Pharm.Pharmac.*, 30: 410-414, 1978
- 23- DUTT, M.C., POH, T.T.: Use of ninhydrin as a spray reagent for the detection of some basic drugs on thin-layer chromatograms. *Journal of chromatography*, 195: 133-138, 1980
- 24- DUMORTIER, A.G., PATRIARCHE, G.J.: Polarographic determination of phenothiazine and N-substituted compounds. *Z.Anal.Chem.*, 264: 153-158, 1973
- 25- EL-SHABOURI, S.R.: Determination of certain phenothiazine drugs with diazotized p-nitroaniline. *Talanta*, 32: 999-1001, 1985
- 26- ENNA, S.J., BENNETT, J.P., BURT, D.R., CREESE, I., SNYDER, S.H.: Stereospecificity of interaction of neuroleptic drugs with neurotransmitters and correlation with clinical potency. *Nature*, 263: 338-341, 1976
- 27- FAIRBROTHER, J.E.: Analysis of phenothiazine drugs. (Rev.) *J.Pharmac.*, 271-274, 1979
- 28- FASANMADE, A.A., FELL, A.F.: Determination of chlorpromazine and its sulphoxide in pharmaceutical dosage forms by third-order derivative ultraviolet spectroscopy. *Analyst*, 110: 1117-1124, 1985
- 29- GANESCU, I., PLENICEANU, M., PREDA, M.: Oxidimetrische und spektrofotometrische bestimmung des chlorpromazins mit thiocyanatochrom (111)-Komplexen. *Pharmazie*, 33:300, 1978
- 30- GONNET, C., ROCCA, J.L.: Separation of pharmaceutical compounds using highperformance liquid chromatography. Influence of water. II. *Journal of Chromatography*, 126: 419-433, 1976

- 31- GOOLEY, C.M., KEYZER, H., SETCHELL, F.: Free radical Drug Enhancement. *Nature*, 223: 80-81, 1969.
- 32- HEPPEL, T., POLLAK, F.H., O'GRADY, W.E.: Effect of crystallographic orientation of single-crystal RuO_2 electrodes on the hydrogen adsorption reactions *J. of the electrochemical society*. 131: 2094-2100, 1984.
- 33- HEPPEL, T., POLLAK, F.H., O'GRADY, W.E.: Chlorine evolution and processes at oriented single-crystal RuO_2 electrodes. *J. Electrochem. Soc.*, 133: 69-75, 1986.
- 34- JAYARAMA, D'SOUZA, M.V., YATHIRAJAN, H.S., RANGASWAMY.: Interaction of phenothiazines with nitroso-R salt and extractive spectrophotometric determination of phenothiazine drugs. *Talanta*, 33: 352-354, 1986.
- 35- FRUMKIN, A., PETRY, O., KOSSAYA, A., ENTINA, V., TOPOLEV, V.: Electric double layer on platinum-group metals and esin-narkov effect. *J. Elec. Chem.* 16: 175, 1968.
- 36- HEYROVSKA, M.: Polarographic literature In: *Progress in Polarography*. Vol.1 Ed. P.Zuman, I.M.Kolthoff 1-19 Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, 1962.
- 37- JORDAN, J., JAVICK, R.A.: Electrode Kinetics by Hydrodynamic Voltammetry Study of Ferrousferri, Ferrocyanide-Ferri-cyanide and Iodide-Iodine Systems. *Electrochimica Acta*. 6, 23, 1962.
- 38- JULIAN, D.B., RUBY, W.R.: The use of the station platinum microelectrode in the determination of half-wave potentials. 72: 4719-4720, 1950.
- 39- KABASAKALIAN, P., McGLOTTEN, J.: Polarographic oxidation of phenothiazine tranquilizers. *Anal. Chem.*, 31: 431-433, 1959.

- 40- KAYAALP, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2. 2.Baskı 1505-1530 Nüve Matbaası, Ankara, 1982.
- 41- KAZYAK, L., KNOBLOCK, E.C.: Application of gas chromatography to analytical toxicology. Anal.Chem., 35(10): 1448-1452, 1963.
- 42- KOLTHOFF, I.M., TANAKA, N.: Rotated and stationary platinum wire electrodes. Anal.Chem., 26: 632-636, 1954.
- 43- KUHN, A.T., WRIGHT, P.M.: Cathodic Evolution of hydrogen on Ruthenium and Osmium electrodes. J.Elec.Chem. 27: 319, 1970.
- 44- KROB, W., ROTH, H.J.: Entwicklung einer haltbarkeitsspezifischen bestimmungsmethode für phenothiazine. Pharmazeutische Zeitung, 121: 1831-1836, 1976.
- 45- LAITEM, L., BELLO, I., GASPAR, P.: Gas chromatographic determination of tranquillizer residues in body fluids and in the meat of slaughtered animals. Journal of chromatography, 156: 327-329, 1978.
- 46- LINNOILA, M., DORRITY, F.: Measurement of plasma and erythrocyte chlorpromazine and N-Monodesmethylchlorpromazine levels by gas chromatography with a nitrogen sensitive detector. Acta pharmacol., 42: 264-270, 1978.
- 47- LORD, S.S., ROGERS, L.B.: Polarographic studies with gold, graphite, and platinum electrodes. Anal.Chem. 26: 284-294, 1954.
- 48- MATSUI, F., LOVERING, E.G., WATSON, J.R., BLACK, D.B., SEARS, R.W.: Gas chromatographic method for solvent residues in drug raw materials. J.Pharm.Sci., 73: 1664-1666, 1984.
- 49- MCCREERY, R.L., UREILING, R., ADAMS, R.N.: Voltammetry in brain tissue: Quantitative studies of drug interactions. Brain Research, 73: 23-33, 1974.

- 50- MEITES, L.: Polarographic Techniques. 2nd Ed. s.411
Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, 1967.
- 51- MERKLE, F.H., DISCHER, C.A.: Electrochemical oxidation of
chlorpromazine hydrochloride. Journal of pharmaceutical
Sciences., 53: 620-623, 1964.
- 52- MIZUKAMI, S., HIRAI, E.: Application of titration in
nonaqueous solution. Yakagaku Zasshi. 79:454-457, 1959.
- 53- MOUSSA, A-F.A.: Bromine solution as a colour-producing
reagent for some pharmaceutical compounds. Pharmazie,
32: 540, 1977.
- 54- NICHOLSON, R.S., SHAIN, I.: Theory of stationary electrode
polarography. Anal.Chem., 36: 706-723, 1964.
- 55- NIKOLIC, K., POPOVIC, R.: Conductometric determination of
periciazine. Acta Polon.Pharm., 35: 195-199, 1978.
- 56- OELSCHLAGER, H.: Polarographic analysis of psychotropic
drugs. Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 10:
25-36, 1983.
- 57- OELSCHLAGER, H., BUNGE, K.: Polarographic determination
of chlorpromazine as its suphoxide. Arch. Pharmaz., 18:
410-418, 1973.
- 58- OPALLO, M., KAPTURKIEWICZ, A.: Solvent effect on the
kinetics of the electrooxidation of phenothiazine.
Electrochemica Acta., 30: 1301-1306, 1985.
- 59- PADUSZEK, B., KALINOWSKI, M.K.: Redox behaviour of pheno-
thiazine and phenazine in organic solvents. Electrochimica
Acta., 28: 639-642, 1983.
- 60- PANZER, R.E.: Behaviour of carbon electrodes in aqueous
and non-aqueous systems. J.Electrochem.Soc., 119: 864, 1972.

- 61- NEKRASOV, L.N., KRUSCHEVA, E.I.: *Electrokhimiya* T. 3, 2, 166, 1967.
- 62- NOWAKOWSKI, K., DEMBINSKI, B.: Preparation, properties and analytical applications of chlorpromazine and Thioridazine tetraioda plumbites. *Acta Poloniae Pharmaceutica.*, 32: 595-601, 1975.
- 63- ÖDÜN, İ.: Rutenyum'un Elektrokimyasal Özellikleri ve Rutenyum Elektrotla Bikromat Redüksiyonu. A.Ü.Ecz.Fak. Doktora Tezi, Ekim 1971.
- 64- ÖDÜN (BİRYOL), İ.: Rutenyum Elektrotla Hidrokinonun Anodik Oksidasyonu ve Kinonun Katodik Redüksiyonunun İncelenmesi. Doçentlik Tezi, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1977.
- 65- ÖDÜN (BİRYOL), İ., ŞENTÜRK, Z.: Antazolin Hidroklorür'ün Voltametrik Yöntemle İncelenmesi. *Farmasötik Bilimler Dergisi*, 12: 135-143, 1987.
- 66- PATRIARCHE, G.J.: Microdetermination of N-substituted phenothiazine compounds by coulometric techniques. *Microchimica Acta*, 950-954, 1970.
- 67- PATRIARCHE, G.J., LINGANE, J.J.: Bromo-coulometrie des derives de la phenothiazine substitues a l'azote. *J.Pharm. de Belgique*, 57-61, 1969.
- 68- PATRIARCHE, G.J., CHATEAU-GOSSELIN, M., VANDENBALCK, J.L.: Polarography and Related Electroanalytical Techniques in Pharmacy and Pharmacology. In: BARD, J.A.: *Electroanalytical Chemistry*. Vol.11 Marcel Dekker Inc., PP.141-289, 1979.
- 69- PATRIARCHE, G.J., LINGANE, J.J.: Chronopotentiometry and coulometric titration of N-substituted phenothiazines. *Anal.Chim.Acta*, 49: 25-34, 1970.

- 70- PATRIARCHE, G.J., LINGANE, J.J.: Determination coulométrique des dérivés de la phenothiazine substitués à l'azote de l'ion manganèse (III) électrogénéré. Annales pharmaceutiques françaises, 28: 511-514, 1970.
- 71- PATRIARCHE, G.J.: New trends on modified electrodes: applications to drug analysis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 4: 789-797, 1986.
- 72- PIETTE, I.H., BULOW, G., YAMAZAKI, I.: Electron-paramagnetic-resonance studies of the chlorpromazine free radical formed during enzymic oxidation by peroxidase hydrogen peroxide. Biochimica et biophysica acta, 88: 120-129, 1964.
- 73- PORTER, G.S.: A polarographic limit test for sulphoxide in chlorpromazine. J.Pharm.Pharmac., 19: 176-179, 1967.
- 74- PORTER, G.S., BERESFORD, J.: The polarographic determination of chlorpromazine and chlorpromazine sulphoxide. J.Pharm.Pharmac., 18: 223-227, 1966.
- 75- PUNGOR, E., FEHER, Z., NAGY, G.: Voltammetric determination of some drugs using silicone rubber based graphite electrode. Acta Chim., 70 : 207-214, 1971.
- 76- POURBAIX, M.: "Atlas of Electrochemical Equilibria in Aqueous Solution" Pergamon Press 343, 1966.
- 77- PRIEST, R.G.: Major Tranquilizers. The Pharmaceutical Journal, 31: 117-119, 1981.
- 78- SACKETT, P.H., McCREERY, R.L.: Effect of structure on phenothiazine cation radical reactions in aqueous buffers. American Chem.Society., 22: 1447-1457, 1979
- 79- SANDSTEDE, G.: "From Electrocatalysis to Fuel Cells" University of Washington Press 50, 1972.

- 80- SHARMA, I.R., WERMA, A., SINGH, G.: Anodic oxidation of N-substituted phenothiazines in aqueous medium at graphite electrode. *Indian Journal of Chem.*, 23 : 642-645, 1984.
- 81- SHEARER, C.M., CHRISTENSON, K., MUKHERJI, A., PAPARIELLO, G.J.: Peak voltammetry at glassy carbon electrode of acetaminophen dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61: 1627-1630, 1972.
- 82- SMYTH, W.F.: *Polarography Molecules of Biological Significance*, Academic Press, London, 1979.
- 83- SOLIMAN, S.A., ABDINE, H., ZAKHARI, N.A.: Chemistry of nonaqueous titration of chlorpromazine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64: 129-132, 1975.
- 84- TAKAMURA, K., INOUE, S., KUSU, F., OTAGIRI, M., UEKAMA, K.: Electrochemical oxidation of chlorpromazine hydrochloride in aqueous buffer. *Chem. Pharm. Bull.*, 31 : 1821-1826, 1983.
- 85- TEARE, F.W., YADAV, R.N.: Determination of chlorpromazine, promazine and promethazine hydrochlorides in dosage forms by differential pulse polarography. *Canadian J. Pharmac. Sci.*, 13: 69-71, 1978.
- 86- TEWARI, S.N.: Detection of synthetic psychotropic drugs by thin-layer electrophoresis. *Z. Anal. Chem.*, 275:31, 1975.
- 87- THRISK, H.R., HARRISON, J.A.: *A Guide to the study of Electrode Kinetics*. s.l. Academic Press, London, 1972.
- 88- TJADEN, U.R., LANKELMA, J., POPPE, H., MUUSZE, R.G.: Anodic coulometric detection with a glassy carbon electrode in combination with reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatography*, 125: 275-286, 1976.

- 89- TRASATTI, S.: Electrodes of Conductive Metallic Oxides. Elsevier Scientific Publishing Company, The Netherlands, 1980.
- 90- Türk Farmakopesi 1974 (TF 1974) Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
- 91- The United States Pharmacopeia 1985 (USP XXI). 25th Rev. March Printing Company, Easton Pa., 1985.
- 92- ÜNERİ, S.: Elektrokimya. Cilt II. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1979.
- 93- WADE, A.: Martindale, The Extra Pharmacopeia 28 th Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1982.
- 94- WALASH, M.I., RIZK, M., ABOU-OUF, A-M., BELAL, F.: Titrimetric determination of some N-substituted phenothiazine derivatives. Anal., 108: 626-632, 1983.
- 95- WANG, J., FREIHA, B.A., DESHMUKH, B.K.: Adsorptive extractive stripping voltammetry of phenothiazine compounds at carbon paste electrode Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 14: 457-467, 1985.
- 96- WIGHTMAN, R.M., STROPE, E., PLOTSKY, P.M., ADAMS, R.N.: Monitoring of transmitter metabolites by voltammetry in cerebrospinal fluid following neural pathway stimulation. Nature, 262: 145-146, 1976.
- 97- YOUSSEF, M.K., ATTIA, I.A.: Determination of certain phenothiazine derivatives in pharmaceutical preparations. The Indian J. Pharm., 37: 121-125, 1975.

- 98- ZAKHARI,N.A., RIZK,M., WALASH,M.I., IBRAHIM,F.:
Fluorimetric determination of certain phenothiazine
derivatives using eosin. Anal. Letters,18: 1405-1417,1985.
- 99- ZIVANOV-STAKIC,D., DJCERIC,L.: Determination of Pheno-
thiazine derivatives by transformation to quaternary
ammonium compounds. Arhiv Za Farmajicu.,27: 223-227,1977.
- 100- ZUMAN,P., BREZINA,M.: Polarographic analysis in phar-
macy. "Progress in Polarography" Vol.2 In: Ed.
P.Zuman, I.M. Kolthoff. 687-701. Interscience Publishers,
John Wiley and Sons, New York, 1962.

1962 yılında Ankara'da doğdum. Ankara Teğmen Kalmaz İlkokulu, GaziOsman Paşa Ortaokulu ve Ankara Kız Lisesi'ni bitirdikten sonra Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim.

1984-85 döneminde mezun oldum. Aynı yıl Yüksek Lisans öğrencisi olarak girdiğim, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

W. C.
Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi