



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ



**KLOMİPRAMİN HİDROKLORÜR'ÜN ELEKTROKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE İLAÇ FORMLARINDAN
MİKTARININ BELİRLENMESİ**

Elif UGURLU

Kimya Anabilim Dalı

ÇANAKKALE

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KLOMİPRAMİN HİDROKLORÜR'ÜN ELEKTROKİMYASAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE İLAÇ FORMLARINDAN
MİKTARININ BELİRLENMESİ

Elif UGURLU

Kimya Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih:27/06/2016

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Selhattin YILMAZ

ÇANAKKALE

Elif UGURLU tarafından Prof.Dr. Selehattin YILMAZ yönetiminde hazırlanan ve 27/06/2016 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Klomipamin Hidroklorür’ün Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ve İlaç Formlarından Miktarının Belirlenmesi**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Doç.Dr. Dilşat ARIKSOYSAL

Başkan

Doç.Dr. Özlem TONGUÇ YAYINTAŞ

Üye

Prof.Dr. Selehattin YILMAZ

Üye

Prof.Dr. Levent GENÇ

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Sıra No:.....

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Elif UGURLU

TEŞEKKÜR

Bu tezi planlayan çalıőmamda bana destek veren, ilgisini esirgemeyen değerli bilgilerini bizlerle paylaőan, tezimin her aőamasında bilgilerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Selehattin YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalıőmalarımnda her türlü yardımlarını gördüğüm Dr. Gülően SAğLIKOğLU ve Dr. Sultan YAğMUR'a teőekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte, bana sabır gösteren, yardımcı olan ve birlikte çalıőmaktan her zaman keyif aldığım arkadaőım Reyhan EKER'e çok teşekkür ederim,

Bu aőamada tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her döneminde bana destek olan değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Elif UGURLU

anakkale, Haziran 2016



SİMGELER VE KISALTMALAR

TCA	Klomipramin
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörleri
TSA	Trisiklik antidepresanlar
SSRI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SNRI	Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri
NARI	Noradrenalin seçici geri alım inhibitörleri
NDRI	Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri
DCE	Damlayan civa elektrot
GCE	Camsı karbon elektrot
DKE	Dolgun kalomel elektrot
LOD	Belirme sınırı
LOQ	Kantitatif tayin sınırı
TAS	Tayin alt sınırı
S	Standart sapma
s/X	Bağıl hata
W	Yayılma
HPLC	Yüksek performans sıvı kromatografisi
R	Korelasyon katsayısı
$E_{1/2}$	Yarı dalga potansiyeli
E_p	Pik potansiyeli
i_p	Pik akımı
i_l	Sınır akımı
$v^{1/2}$	Tarama hızının karekökü
NPV	Normal puls voltametri
DPV	Diferansiyel puls voltametri
DPP	Diferansiyel puls polarografisi
SWV	Kare dalga voltametri
CV	Dönüşümlü voltametri
SV	Sıyırma voltametri
ASV	Anodik sıyırma voltametri
CSV	Katodik sıyırma voltametri

AdSV	Adsorptif sıyrma voltametrısı
PSV	Potansiyometrik sıyrma voltametrısı
UTGE	Ultra eser grafit elektrot
KNO ₃	Potasyum nitrat
KCl	Potasyum klorür
Ag	Gümüş
AgNO ₃	Gümüş nitrat
Al ₂ O ₃	Alüminyum oksit
µl	mikrolitre
µm	mikrometre



ÖZET

KLOMİPRAMİN HİDROKLORÜR'ÜN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE İLAÇ FORMLARINDAN MİKTARININ BELİRLENMESİ

Elif UGURLU

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Selehattin YILMAZ

27/06/2016, 37

Klomipramin hidroklorür'ün camı karbon elektrot da (GCE) voltametik yöntemlerle ilaç şeklinde miktarı belirlendi. Pik akımı ve potansiyelinin pH ile değişimi diferansiyel puls voltametri metoduyla (DPV) ile araştırıldı. Fosfat tamponu (pH=6.50) destek elektrolit olarak belirlendi. Belirleme sınırı (LOD), kantitatif tayin sınırı (LOQ) ve derişim aralığı gibi analiz parametreleri belirlenerek, ticari formlarından klomipramin hidroklorür'ün miktarı bulundu. Voltametik yöntemin doğruluğunu belirlemek amacıyla ticari formlarından klomipramin hidroklorür'ün geri kazanımı gerçekleştirildi.

Anahtar sözcükler: Klomipramin Hidroklorür, Diferansiyel Puls Voltametri, Dönüşümlü Voltametri.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ELECTROCHEMICAL PROPERTIES OF CLOMIPRAMINE HYDROCHLORIDE AND ITS DETERMINATION FROM DRUG FORM

Elif UGURLU

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master of Science Thesis in Chair for Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Selehattin YILMAZ

27/06/2016, 37

Clomipramine hydrochloride was quantified from its drug form at glassy carbon electrode (GCE) by voltammetric techniques. The changing of peak current and peak potential with pH was determined by differential pulse voltammetry technique (DPV). Phosphate buffer (pH =6.50) was determined as supporting electrolyte. After analysis parameters such as limit of detection (LOD), limit of the quantitative (LOQ) and concentration range were determined, amount of the clomipramine hydrochloride was calculated from commercial drugs. The accuracy of voltammetric method were realized with recovery studies of clomipramine hydrochloride its commercial form.

Keywords: Clomipramine Hydrochloride, Differential Pulse Voltammetry, Cyclic Voltammetry.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINAVI SONUÇ FORMU.....	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1. İlaç Nedir?.....	1
1.1.1. Depresan ve Antidepresan İlaçlar.....	1
1.2. Depresyon Nedir?	2
1.2.1. Depresyonun Belirtileri Nelerdir?	2
1.2.2. Antidepresan Nedir?.....	3
1.3. Klomipramin Hidroklorür.....	4
1.4. Elektroanalitik Yöntemler.....	5
1.5. Voltametri	7
1.5.1. Voltametrinin Tarihçesi.....	7
1.5.2 Voltametrik Hücre	8
1.5.2.1. Voltametri Deney Hücresi.....	8
1.5.2.2. Destek Elektrolit.....	8
1.5.2.3. Çalışma Elektrodu.....	8
1.5.2.3.1. Cıva Kökenli Elektrotlar.....	9
1.5.2.3.1.1. Damlayan Cıva Elektrot (DCE)	9
1.5.2.3.1.2. Asılı Cıva Damla Elektrot	9
1.5.2.3.1.3. Cıva Film Elektrotlar	10
1.5.2.3.2.Katı Elektrotlar	10
1.5.2.3.3. Karbon Elektrotlar	10
1.5.2.3.3.1. Grafit Elektrot.....	11
1.5.2.3.3.2. Karbon Pasta Elektrot.....	11
1.5.2.3.3.3. Camsı Karbon Elektrot.....	11
1.5.2.3.3.4. Emreyene Karbon Elektrot.....	12
1.5.2.3.3.5. Pirolitik Grafit Elektrot	12

1.5.2.3.3.6. Mikro Karbon Elektrot	12
1.5.2.3.4. Modifiye Elektrotlar	12
1.5.2.3.5. Referans Elektrodu	12
1.5.2.3.6.Yardımcı Elektrot	13
1.5.3. Voltametrinin Çalışma Prensibi	13
1.5.4. Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler.....	14
1.5.5. Voltametrik Teknikler	14
1.5.5.1. Polarografik Teknik	15
1.5.5.2. Puls Voltametrisi.....	17
1.5.5.2.1.Normal Puls Voltametrisi (NPV).....	17
1.5.5.2.2. Diferansiyel Puls Polarografisi (DPP).....	17
1.5.5.2.3.Dönüşümlü Voltametri (CV)	18
1.5.6. Validasyonda Kullanılan Yöntem Geçerlik Testleri	18
BÖLÜM 2	
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	23
2.1. Klomipramin Hidroklorür İle Yapılmış Önceki Çalışmalar	23
BÖLÜM 3	
MATERYAL VE METOT	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	24
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	24
3.2. Yöntem.....	25
BÖLÜM 4	
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	26
4.1. Klomipramin Hidroklorür'ün Çözünürlüğünün Belirlenmesi	26
4.2. Klomipramin Hidroklorür'ün Çözeltilerinin Hazırlanması	26
4.3. Çalışma Ortamının Belirlenmesi ve pH Değerleri.....	26
4.4. Akım Türünün Belirlenmesi	27
4.5. Analitik Konsantrasyon Aralığının Belirlenmesi	30
4.6. Klomipramin Hidroklorür'ün camsı karbon elektrot ta ticari formundan miktarının Bulunması ve geri kazanım.....	33
BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	I

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Klomipramin hidroklorür'ün kimyasal formülü	4
Şekil 1.2. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması	6
Şekil 2.1. Voltametrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması	8
Şekil 2.2. Civa damla elektrodu ve statik civa damla elektrodu	9
Şekil 2.3. Asılı civa damla elektrodu	10
Şekil 2.4. Tipik referans elektrotlar	13
Şekil 2.5. Tipik bir üç elektrotlu doğrusal taramalı voltametri için sistem	14
Şekil 2.6. Voltametrik tekniklerin sınıflandırılması	15
Şekil 2.7. Tipik civa damlalı elektrotlar	16
Şekil 2.8. Polarografide gözlenen akım- potansiyel grafiği.....	16
Şekil 2.9. Diferensiyal puls polarografisi	17
Şekil 2.10. Kalibrasyon doğrusu	22
Şekil 4.1. 5×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün pik akımının pH ile değişimi	27
Şekil 4.2. 1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün BR (pH:4.00) tamponunda farklı tarama hızlarındaki CV voltamogramları.; a) 10 mV/s^{-1} , b) 25 mV/s^{-1} , c) 50 mV/s^{-1} , d) 100 mV/s^{-1} , e) 150 mV/s^{-1} , f) 250 mV/s^{-1} , g) 400 mV/s^{-1} , h) 600 mV/s^{-1} , ı) 750 mV/s^{-1} , i) 1000 mV/s^{-1}	28
Şekil 4.3. 1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat ortamında pik akımı-karekök tarama hızı ($v_{1/2}$ -ip) değişimi	29
Şekil 4.4. 1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün pH=6,50 fosfat ortamında pik akımı değerinin logaritması-tarama hızı logaritması (log v -log ip) değişimi.....	29
Şekil 4.5. Klomipramin hidroklorür DPV voltamogramları a) destek elektrolit (fosfat, pH 6.50); b) 5×10^{-6} ; c) 7×10^{-6} ; d) 9×10^{-6} ; e) 1×10^{-5} ; f) 3×10^{-5} M	30
Şekil 4.6. Klomipramin Hidroklorür'ün fosfat (pH=6.50) ortamında pik akımı konsantrasyon (C-ip) değişimi.....	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 1.1. Klomipramin hidroklorür'ün özellikleri	4
Çizelge 4.1 de 5×10^{-5} .Klomipramin Hidroklorür'ün ..0.067 M ..Fosfat ortamında pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişimi	26
Çizelge 4.2 1×10^{-5} Klomipramin Hidroklorür'ün fosfat ortamında tarama hızı ile akım ve potansiyel değişim grafiği.....	28
Çizelge 4.3. Camı karbon elektrotta elde edilen pik akımı değerleri	31
Çizelge 4.4. Klomipramin Hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat ortamında DPV yöntemi kullanılarak elde edilen analitik tayin parametreleri	31
Çizelge 4.5. Afranil tabletlerinde belirlenen klomipramin hidroklorür miktarı ve Klomipramin hidroklorür'ün geri kazanımı	33
Çizelge 4.6. Klomipramin Hidroklorür'ün voltametri ve diğer tekniklerle analiziyle ilgili analitik parametrelerin karşılaştırılması	31

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. İlaç Nedir?

İlaç, hastalıkların tedavisinde kullanılan bir maddedir. İlaçlar günümüzde sağlık sorunlarını tedavi etmek ve hastalıkları gidermek amacıyla kullanılır.

Etken madde, ilaçların bileşiminde bulunan ve ilaçtan beklenen etkiyi gösteren moleküllerdir.

Yardımcı maddeler ise etken maddenin uygun şekilde hastalara verilebilmesi için kullanılır.

1.1.1. Depresan ve Antidepresan İlaçlar

Duygu bozuklukları kalıtsal nedenler, normal durumdan farklılaşma şekillerine, hastaların yaşam hikayelerine ve tedaviye verdikleri cevaplara, hastalığın durumuna göre sınıflandırılmaktadır.

Depresyon; üzüntü, bunaltılı bir duyguyla birlikte, düşünme, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, güçsüzlük, karamsarlık, duygu ve düşünceler sonucu ortaya çıkmaktadır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Depresyon ruhsal çöküntü olarak bilinir, üzüntüyle başlayıp, yoğun hastalığa kadar uzanan bir duygu problemidir.

Depresyon içinde olan kişilerde enerji ve dikkat eksikliği, suçluluk duygusu, iştahsızlık, ölüm ve intihar düşüncesi belirtileri görülebilmektedir.

Depresyonun belirtileri; hayattan zevk almama, isteksizlik, iştahsızlık, yorgunluk, unutkanlıktır. Bu değişiklikler, kişiler arası ve toplumsal işlevsellikte bozulma olarak görülmektedir (Stahl 2000, Yüksel 2003).

Biyokimyasal denge bozuklukları, kalıtsal nedenler gibi alt başlıkları içeren biyolojik ve psikososyal nedenler birbirleri ile etkileşerek duygu bozukluklarına neden olabilirler.

Depresyonla ortaya yalnızlaşma, boşanma gibi sosyal; ölüm riskinin artması, bedensel sağlığın zayıflaması gibi bedensel; yaşam niteliğini de ve bilişsel yetilerde zayıflama gibi psikolojik alanlarda görülür.

Depresyon ile yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Genel yaklaşım ise, beynin kimyasının depresyona yol açtığıdır.

Kullanılmakta olan depresyon ilaçları etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri açısından farklılık gösterirken; etkinlikleri ve etki hızları açısından ise birbirinden farklılık göstermezler. Bu nedenle antidepresan ilaç seçiminde yan etkileri ve ilacın etkileşim özellikleri dikkate alınması gerekmektedir.

Genel olarak, antidepresan ilaçların enzim ve geri alım önleyicileri olarak etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan ve tüberküloz hastalığında kullanılan sırasında depresyona iyi geldiği fark edilen depresyon tedavisinde kullanılan ilk ilaç iproniaziddir(Lieberman ve Tasman 2006).

Trisiklik antidepresanlar, birinci kuşak antidepresanlardır. Bu grup ilaçlar, noradrenalin ve serotoninin geri alınımını engeller. Heterosiklik antidepresanlar, ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlardır. Ttrisikliklere benzerler. Güvenilirlikleri artırılmış ve yan etkileri azaltılmıştır.

Günümüzde essitalopram, fluoksetin ve sertralin gibi serotonin geri alımını seçici olarak önleyen ilaçlar geliştirilmekte ve daha yaygın olarak kullanımı sağlanmaktadır.

Bu tez çalışmasında, depresyonun tedavisinde kullanılan klomipramin hidroklorür adlı ilaç etken maddeleri incelenmiştir.

1.2. Depresyon Nedir?

İsteyerek yaptığımız aktiviteleri çeşitli çevresel ve genetik bozukluklardan dolayı yapmak istemediğimiz, yapmaktan zevk almadığımız çökkünlük halidir.

Toplumda sıkça rastladığımız bir rahatsızlıktır. Herkes hayatının çoğu döneminde bu durumla karşılaşabilir. Bu durumda olduğu zaman kişi, kendini üzgün ve endişe içinde hisseder. Herşeyi olduğundan daha fazla bir şekilde olumsuz şekliyle düşünür, bütün olayları olumsuz tarafla görmeye başlar ve geçmişte yaşadığı herşeyden kendini sorumlu tutar. Kendisi bu şekilde düşünmek istemese de elinde değildir ve bu duruma hakim olamaz. Geleceği düşündüğünde umutsuz ve karamsar olur. Kendini çaresiz hisseder ve hayatın onun için anlamsız olduğunu düşünür. Bu bakış açısıyla kişinin sosyal ilişkileri bozulur ve bu durumda performansını düşebilir. Fakat bu belirtilerin her gün ya da son iki haftadır devam etmesi durumunda depresyon teşhisi konulabilir.

1.2.1. Depresyonun Belirtileri Nelerdir?

Depresyonun belirtilerini şu şekilde sıralayabiliriz:

a)Önceden yapılan işlerden ve aktivitelerden zevk almamak,

- b)Gençlerde duygu değışiklikleri görölmesi, çabuk sinirlenmek,
- c)Her gün sürekli kendini üzgün hissetmek, çökkünlük hali,
- d)Ve (çok uyuma, uyku arasında sık sık uyanma, uykusuzluk çekme ya da az uyuma),
- e)Bir işe motive olamamak, dikkatin çabuk dağılması, huzursuzluk
- f)Kendini işe yaramaz, değeri olmayan biri olarak görmek, ölmeyi düşünmek,
- g)Vücudun işlevlerinin azalması, cinsel isteksizlik, yorgunluk hisleri,
- h)Geçmiş ve geleceği düşündüğünde karamsar olmak, yaptıklarından kendini sorumlu tutmak,
- ı)İntihar etmeyi düşünmek ve planlamak,

Yukarıdaki belirtilerin bir kısmının kişide bulunması depresyon için yeterli olabilir, fakat bu belirtilerin en az on beş gün boyunca kişide görülmesi gerekir.

Çocuklarda ise bu belirtilerin yanında dikkat çekici bazı belirtiler görülür. Çocuğun okul yaşamı başarısız geçer, aşırı sinirli olur ve arkadaşlarından uzaklaşmaya başlar. Sessiz ve yalnız bir ortamda kalmak ister ve odasına kapanır. Madde kullanımına eğilim artar ve kendisine zarar verecek arkadaşlarla görüşmeye başlar. Derslerden uzaklaşır,ders çalışmak istemez. Bu ruhsal belirtilerin yanında depresyonun fiziksel belirtileri de görölmektedir. Bunlar; sindirim sistemi hastalıkları, cinsel sorunlar, kas ağrıları, baş ağrıları, kalp rahatsızlıkları, yorgunluk gibi problemler de görülebilir.

1.2.2. Antidepresan Nedir?

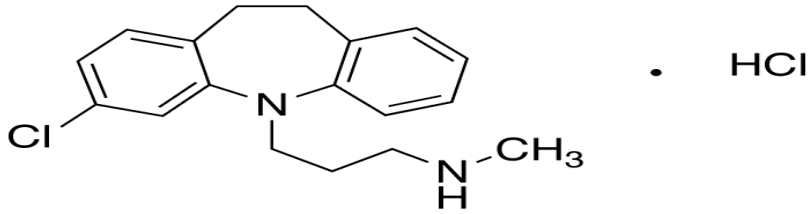
Antidepresan ve depresyon gibi hastalıkları iyileştirmek için kullanılan psikiyatrik ilaçtır. Monoamin oksidaz inhibitörü, trisiklik antidepresan ve seçici serotonin geri alım inhibitörü türü ilaç grupları antidepresan ilaç gruplarıdır.

Antidepresanlar etkisini kısa sürede gösterir ve tedavi süresi haftalar, aylar ya da yıllar boyunca devam eder. Antidepresanlar, depresyonun dışında anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları tedavisi içinde kullanılmaktadır. Düşük dozlu olan antipsikotikler ve benzodiazepin gibi diğer ilaçlar antidepresan olarak görölmemektedir ancak depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresan sadece ilaç olarak bulunmaz. Örneğin; sarı kantaron gibi bitki türleri, güneş ışığı almak, yürüyüş yapmak ve müzik dinlemekte yardımcı antidepresanlardır ve depresyon tedavisinde tedavide olumlu sonuç vermektedirler.

1.3. Klomipramin Hidroklorür

Klomipramin (Anafranil ve Clofranil markalı) bir trisiklik antidepresan (TCA) 'dir.

Klomipramin hidroklorür antidepresan ilaç etken bir maddedir. Klomipramin hidroklorür, ticari olarak 25, 50 ve 75 mg'lık Anafranil™ kapsülleri halinde bulunur. Bu İsviçreli ilaç üreticisi Geigy tarafından 1960'lı yılların başlarında geliştirilen ve dünya çapında beri kullanımdadır.



Şekil 1.1. Klomipramin Hidroklorür'ün kimyasal yapısı

Çizelge 1.1. Klomipramin Hidroklorür'ü fiziksel ve kimyasal özellikleri

KLOMİPRAMİN HİDROKLORÜR	
Ticari isimler	Anafranil
CAS Sicil Numarası	303-49-1
Systematic (IUPAC) adı	3-3-(3-chloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine
Yapısal Formülü	<p style="text-align: right;">• HCl</p>
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ HCl
Molekül Ağırlığı	351,31 g/mol
Görünüm	Beyaz kristal toz
Çözücüleri	Metanol, su
Kokusu	kokusuz

Voltametri tekniği ile hızlı, hassas ve doğru bir biçimde belirlemektir. Önemli bir sağlık sorunu olan depresyon, iş gücü kaybı ve tedavi süreciyle birlikte ekonomik kayıplara da neden olmaktadır.

Klomipramin hidroklorür ilaç etken bir maddedir ve panik, stres, ağrı gibi depresif bozuklukların giderilmesinde, tekrarlanan ve alışkanlığa dönüşmüş hareket ve davranışlar için kullanılır.

Yapılan bu çalışmanın amacı, klomipramin hidroklorür'ün elektrokimyasal özelliklerini camsı karbon elektrot (GCE) kullanarak araştırmak ve ilaç dozaj formlarından miktarını belirlemektir.

1.4. Elektroanalitik Yöntemler

Elektroanalitik kimya, elektrokimyasal bir hücrede elektriksel özelliklerinin ölçülerek bileşiklerin analizlerinin yapıldığı metotlardır (Yılmaz, 2016).

Elektrokimyasal hücre içerisindeki maddelerin kimyasal ve elektriksel alanda birbirleriyle etkileşimini inceleyen bilim dalı elektrokimyadır. Kimyasal deneylerin genellikle homojen çözeltilerde yapılır, elektrokimyasal çalışmalar ise elektrot- çözelti ara yüzeyinde gerçekleşir (Wang, 2000).

Bir çözelti içerisinde gerçekleşen indirgenme- yükseltgenme olaylarını inceler. Elektriksel etki uygulanır. Böylece maddelerin elektrik enerjisi sonucu ortaya çıkan kimyasal enerjinin fiziksel değişimlerle elektrik enerjisine çevrilmesini inceler Elektroanalitik yöntemler, çok düşük tayin sınırlarına ulaşabildiklerinden düşük konsantrasyonlarda çalışılabilirler ve bunun sonucunda, ara yüzeylerdeki yük aktarımının stokiyometrisi ve ara yüzeylerdeki yük aktarımının hızı, kütle aktarım hızı, kimyasal reaksiyonların hızı ve denge sabitleri çok sayıda bilgi verirler

Elektroanalitik teknikler çok sayıda inorganik ve organik maddenin kalitatif ve kantitatif tayinine imkân verir. Bu teknikler diğer analitik tekniklerden bazı üstünlükleri nedeni ile son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu üstünlükler başlıca şöyledir:

1. Diğer tekniklerle analiz edilecek maddenin sadece toplam miktarı bulunabilirken; elektroanalitik tekniklerle bir maddenin veya iyonun toplam miktarının yanında istenilen yükseltgenme basamağı da tayin edilir. Örneğin, analiz edilecek madde, krom(III), krom(VI) da olduğu gibi farklı yükseltgenme basamağında ise toplam krom yanında

bunların her biri ayrı ayrı da analiz edilebilir. Bu analiz tekniğine türlendirme spesiasyon denir.

2. Elektroanalitik kimya alanında kullanılan cihazlar özellikle kromatografik ve spektroskopik cihazlara göre basit ve ekonomiktir.

3. Elektroanalitik tekniklerle genellikle bir iyonun konsantrasyonu değil, aktivitesi ölçülür. Örneğin, fizyolojik amaçlarla kalsiyum, sodyum ve potasyum analiz edilirken, bunların vücuttaki aktiflikleri ölçülür. Bu durum konsantrasyon ölçülmesinden daha anlamlıdır.

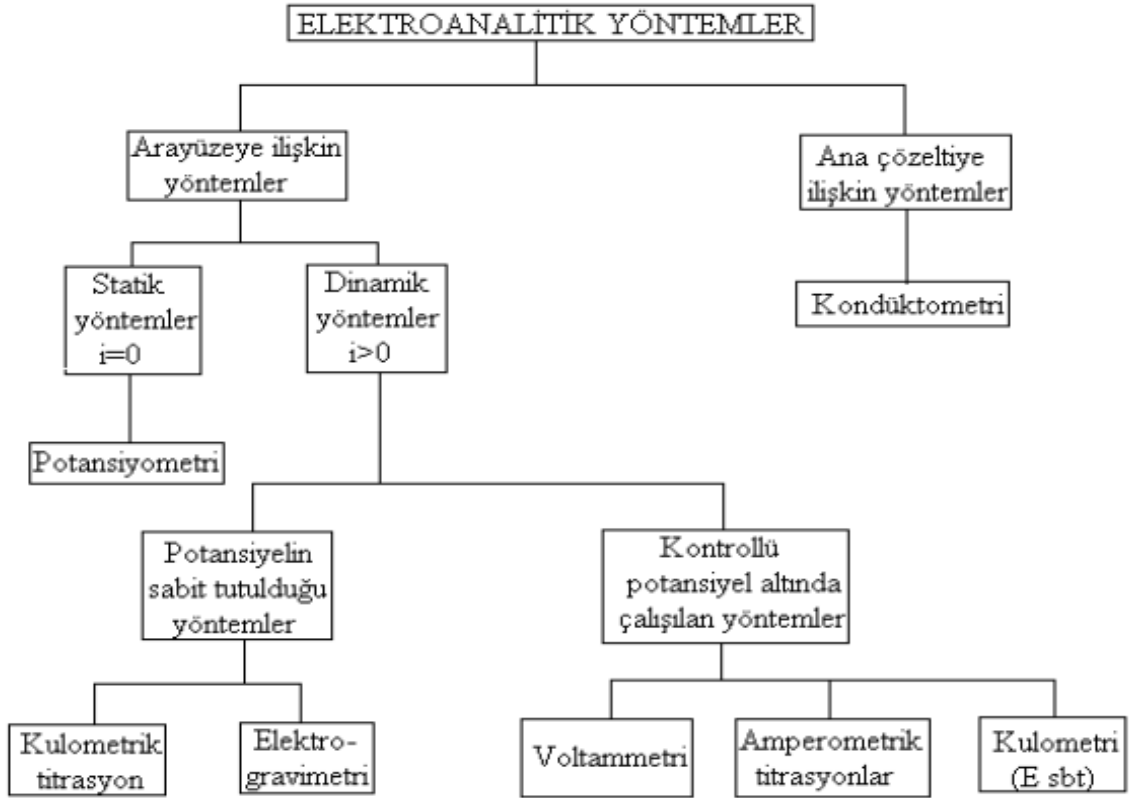
4. Elektroanalitik tekniklerde numune hazırlama işlemi çok kolaydır. Ekstraksiyon gibi zaman alıcı işlemlere gerek duyulmadan analiz yapılabilir.

5. Az miktarda numune ile çalışılabilir.

6. Yüksek doğruluk, kesinlik, hızlılık, duyarlılık, hassaslık ve seçiciliğe sahiptirler.

7. Tayin alt sınırı (LOD) ve kantitatif tayin sınırı (LOQ) daha düşüktür.

Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması Şekil 1.2 'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması

1.5. Voltametri

Çalışmamızda kullanılan yöntem olan voltametri; yükseltgenebilen ve/veya indirgenebilen maddelerin çeşitli ortam ve derişimdeki çözeltilerinden elde edilen voltamogram eğrilerinin özelliklerini inceleyen bir analiz tekniğidir (Bockris ve ark.1970; Yıldız ve Genç 1993).

1.5.1. Voltametrinin Tarihçesi

Voltametri, Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından 1920' ler deki polarografi tekniğine dayanarak geliştirilmiş ve Jaroslav Heyrovsky 1959 yılında Nobel Kimya ödülünü'ne layık görülmüştür.

Polarografinin, diğer voltametrik tekniklerden en büyük farkı çalışma elektrodu olarak bir civa elektrodunun kullanılmasıdır (Skoog ve ark., 2000).

1950 yılının sonlarına doğru ve 1960 yılının başlarında ise analitik uygulamalar, yerini çeşitli atomik spektroskopik metotlara bırakmıştır. Bu nedenle voltametri çözeltideki özel uygulamalar dışındaki analizlerde önemini yitirmiştir (Skoog ve ark., 2000).

Klasik voltametride 1960 yıllarının ortalarında değişiklik yapılmıştır, yapılan değişikliklerle voltametrik tekniklerin büyük bir oranda duyarlılığı ve seçiciliği artırılmış kimya dışındaki çalışma alanını genişletmiştir. Bu durumda yöntemin kullanılabilirliğini daha da arttırmasına neden olmuştur (Özkan ve ark., 1997; Şentürk ve ark., 1996).

Kullanım alanı günümüzde oldukça yaygın olan elektrokimyasal yöntemler, tıp özellikle sağlık alanında önemli bir yere sahiptir. Bunun en önemli nedeni ise zaman kaybı olmaması, istenilen sonuca kısa sürede güvenilir ve duyarlı bir şekilde varılması, numune safsızlığının sonucu etkilememesi en önemli etken olmuştur.

Çalışılan ilaç numunelerinin bazılarında tabletlerin analizi yapılacağında bazıları çözünmez bu çözünmeyen kısımlarda analiz yapılabilmesini kolaylaştırmaktadır. Uygulanan bu yöntemin en büyük avantajlarından biri ise, daha ekonomik ve az miktarda numuneyle çalışılabilmesidir (Zuman ve Brezina, 1962).

Voltametride çeşitli metal elektrotlar, grafit ve camsı karbon gibi yarı iletken elektrotlar kullanılır. Bu elektrotlarda, civa da olduğu gibi elektrot yüzeyi yenilenmediğinden tekrarlı sonuçların gözlenebilmesi için elektrotların yüzeylerinin öncelikle temizlenmesi gerekir

1.5.2 Voltametrik Hücre

Voltametrik hücre, destek çözeltisi, çözücü, elektrotlardan ibarettir (Yılmaz, 2016).

1.5.2.1. Voltametri Deney Hücresi

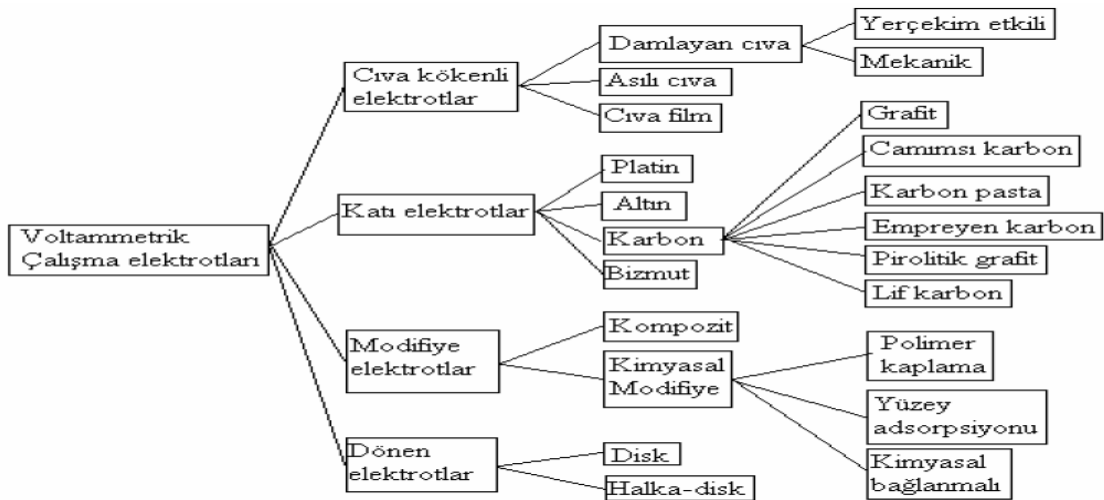
Ölçümler kuarz hücrelerde yapılmaktadır. Deney yapılırken adsorpsiyon olayının ve kirlenmenin en az olduğu maddeler seçilir (Henden, 2001).

1.5.2.2. Destek Elektrolit

Voltametrik ölçümlerde gözlenen akımın difüzyon kontrollü olabilmesi için çözeltiliye KCl, KNO₃ gibi bir tuz, bir asit veya baz eklenir. Sitrik asit, fosfat veya/asetat gibi tamponlar ise pH kontrolünün gerekli olduğu durumlarda kullanılabilir.

1.5.2.3. Çalışma (İndikatör) Elektrodu

Çalışma elektrotların kimyasal ve elektrokimyasal özellikleri önemlidir. Bu yüzden voltametrik ölçümler için belli sayı ve türde elektrot kullanılır (Şekil 2.1). Elektrotların potansiyel aralığı elektrot, elektrolit türüne ve pH' a göre değişir. İndirgenme potansiyel sınırını hidrojenin oluşumu veya destek elektrolitinin indirgenmesi belirler. Yükseltgenme potansiyel sınırını ise elektrot materyalinin veya çözücünün yükseltgenme potansiyeli belirler.



Şekil 2.1. Voltametrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması

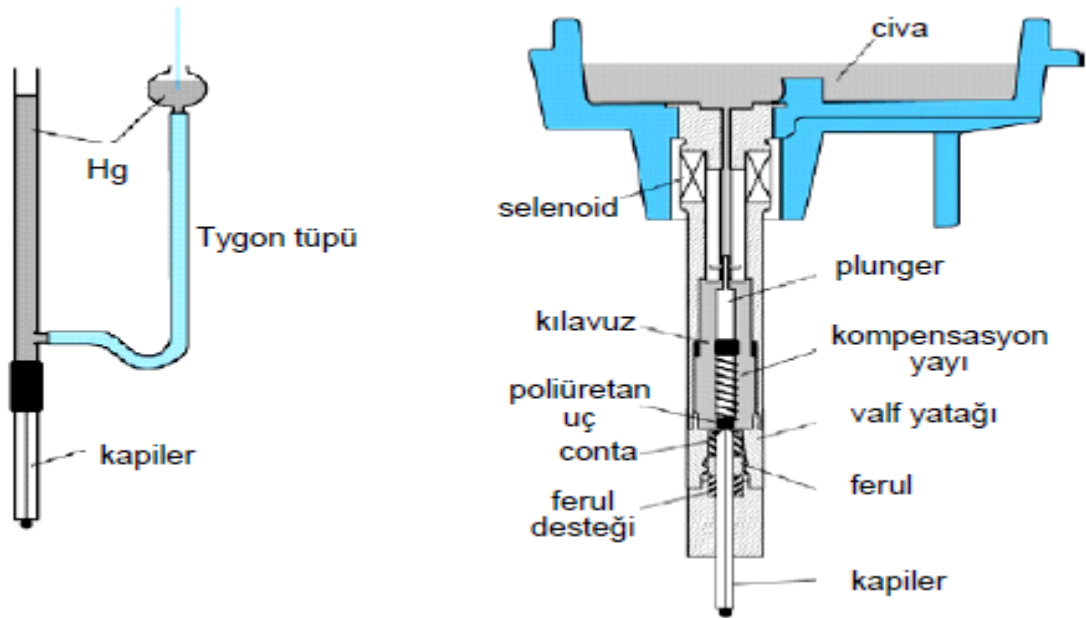
1.5.2.3.1. Cıva Kökenli Elektrotlar

Bu tür elektrotların yüzeyinde hidrojenin çıkış potansiyeli fazladır ve indirgenme potansiyel aralığı geniştir. Cıva elektrotlar kendini yenileyebilen elektrot yüzeyi gösterirler. Metallerle malgama oluşturduklarından, iyonlarının metalik halde biriktirilmesini sağlarlar. Bu özelliklerinden dolayı oldukça fazla kullanım yerleri vardır (Yılmaz, 2016).

Cıva mikroelektrotların voltametri tekniğinde yaygın olarak kullanılmasının nedeni; elektrotlarla kullanılabilen negatif potansiyel sınırının çok yüksek olması yeni bir yüzey alanı oluşturulabilmesidir (Skoog ve ark., 1996).

1.5.2.3.1.1. Damlayan Cıva Elektrot (DCE)

İnce cam kılcal bir borunun cıva havuzuna bağlanarak, kılcal borudan cıvanın damlatılarak yer çekimiyle ve mekanik yöntemle hazırlanır (Yılmaz, 2016). Cıva damla elektrodu ve statik cıva damla elektrodu Şekil 2.2’de verilmiştir.

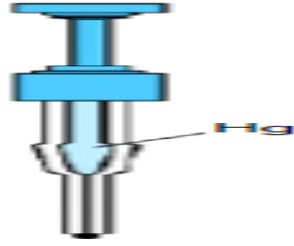


Şekil 2.2. Cıva damla elektrodu ve statik cıva damla elektrodu

1.5.2.3.1.2. Asılı Cıva Damla Elektrot

Bu elektrotlar bir cıva havuzuna tutturulan bir kılcal borudur. Damla bir vida ile kılcal boruda oluşturularak ve istenilen büyüklükteki cıva damlası elde edilir (Yılmaz, 2016).

Damla analiz boyunca sabit kalır, biriktirme süresi uzadıkça sıyırma piki genişler. Asılı civa damla elektrodu Şekil 2.3' de verilmiştir.



Şekil 2.3. Asılı civa damla elektrodu

1.5.2.3.1.3. Civa Film (Zar) Elektrotlar

Bu elektrot, 1-100 μm aralığında civa zar ile kaplayarak hazırlanırlar. Platin, altın, grafit ve camsı karbon, inert yüzey olarak kullanılır.(Yılmaz, 2016).

1.5.2.3.2.Katı Elektrotlar

Katı metal elektrot çalışmaları 1940 yılının sonunda Skobets tarafından başlamış ve günümüze kadar sürmüştür. Damlayan civa elektrottaki sorunlar ortadan kaldırılarak daha fazla bir uygulama alanı sağlanmıştır (Skoog ve ark., 1996).

Katı elektrotlar , altın, rutenyum, platin gibi inert metaller soy metallerden veya karbondan elde edilir (Henden ve ark., 2001)

Camsı karbon, elmas, grafit gibi karbon elektrodunun katı elektrotlar değişik şekilleri bulunmaktadır. Katı elektrot olarak kullanılan elmas elektrik akımını iletmez. Yüksek adsorpsiyona sahip grafitin bu özelliğe sahip olması onun gözenekli ve yumuşak bir yapıya sahip olmasından kaynaklanır. Camsı karbon elektrot dedektör olarak kullanımı tercih edilir çünkü elektriksel iletkenliği yüksektir.

1.5.2.3.3. Karbon Elektrotlar

Karbon elektrotlar ile geniş potansiyel aralığında çalışılır. Elektrik direnci ve artık akım değeri de küçük olduğundan tercih edilir (Henden ve ark., 2001).

Karbonun değişik formları, çalışma elektrodu yapımında kullanılır. Bunlar; spektroskopik saflıktaki grafit, karbon pasta, pirolitik grafit (kömürden ısıl yöntemle elde edilen), camsı karbon gibi türlerdir

1.5.2.3.3.1. Grafit Elektrot

Bu elektrotların, yaygın bir kullanım alanı vardır. Grafit, yumuşak ve gözenekli bir metaldir ve doğal olarak oluşmaktadır. Yüksek adsorpsiyona sahip olmasına rağmen elektrokimyasal çalışmalarda sınırlı uygulama alanı vardır. Genellikle grafiti saf halde kullanmak yerine yapay olarak kullanılması tercih edilerek çalışmalar yapılır. Grafit adsorpsiyon kalitesi yüksek bir elektrotur.

1.5.2.3.3.2. Karbon Pasta Elektrot

Bu elektrotlar ise, grafitin saf halde kullanılmasıyla değil de içerisine organik bir sıvı karıştırılmasıyla hazırlanır. Bu karışıma karbon pasta elektrot denir. Hazırlanan pasta bir tüp içine doldurulur. Elektrokimyasal çalışmada elektriksel iletkenliği sağlaması için platin ya da tercihen bakır telde kullanılarak iletkenlik sağlanır. Karbon pasta elektrotların zemin akımları çok düşüktür, geniş potansiyel aralığına sahiptir, kendini yenilenmeleri zaman almaz, yapımları da oldukça kısa sürer ve zaman alıcı değildir (Tural ve ark., 2003).

1.5.2.3.3.3. Camsı Karbon Elektrot

Karbon yapılarından farklılıklardan dolayı elektrotlar çok çeşitlidir, camsı karbon elektrotta fiziksel özelliklerinin farklılığından dolayı diğer karbon elektrotlardan farklı özellikler taşır. Diğer karbon türlerine göre daha çok kullanılmasının nedeni ise yüzeyinde çok ufak gözenekler bulundurmasıdır. Ancak dezavantajlarından biri de camsı karbon elektrottaki elektron aktarımının daha yavaş olduğu yapılan çok sayıda çalışma sonucunda bulunmuştur. Bu bulgu Van der Linden ve Dieker tarafından Camsı karbon elektrodun elektroanalitik kimyadaki kullanımı, camsı karbon elektrodun yapısı ve özelliklerini kaydetmiştir (Van Der Linden ve Dieker, 1986).

Elektrotun eldesi inert bir gaz içerisinde fenol formaldehit reçinesinin ısıtılması sonucunda olmuştur. Bulunan karbon elektrodun gelişimine ilk kez Yamada ve Sato tarafından gerçekleştirilmiştir. Camsı karbon yüzeyinde bulunan fonksiyonel gruplar yükseltgenir ve yükseltgenme sonucuna göre ise derecelendirilir. Eğer az yükseltgenirse hidroksil, daha fazla yükseltgenirse karboksilik yapıları oluşur. Camsı karbon elektrotta aktivasyonu yani elektron transferini gerçekleştirmenin yüzeyde bulunan fonksiyonel grupları oluşturmak, yüzeyde oluşan kirlilikleri uzaklaştırmak, yüzey alanında geniş bir çalışma alanı oluşturmaktır (Hu ve ark., 1985).

1.5.2.3.3.4. Emreyene Karbon Elektrotlar

Emreyene karbon elektrotların hazırlanmasında, grafit metalinin uygun reçine ve parafınle karıştırılarak homojen bir karışım oluşulması sonucunda elektrokimyasal çalışma sırasında elektriksel iletkenlik sağlayabilecek bir tüpe doldurularak oluşturulur.

1.5.2.3.3.5. Pirolitik Grafit Elektrot

Prolitik grafit elektrotlarda karbon doğal olarak kullanılmaz yapay olarak kullanıldığı bir elektrot çeşitidir. Prolitik grafit elektrotların eldesi, çok yüksek sıcaklıklarda metan içeren hidrokarbonun ısı işlemler sonucunda bozundurulması sağlanarak hazırlanır.

1.5.2.3.3.6. Mikro Karbon Elektrotlar

Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış elektrotlardır. Mikro karbon elektrotlar mikro-elektrot olarak kullanılmaktadır, çapları 5-10 µm düzeyinde olan ve kare dalga voltametrisinde kullanılan elektrot çeşitidir.

1.5.2.3.4. Modifiye Elektrotlar

Modifikasyon; yenilenme demektir. Voltametik yöntemde uygulanan elektrotların kimyasal ya da elektrokimyasal nitelikleri değiştirilerek bazı modifiye-elektrotlar hazırlanabilir (Yılmaz, 2016).

1.5.2.3.5. Referans Elektrodu

Voltametik ölçümlerde karşılaştırma elektrodu genellikle metal- metal iyonlarıdır. Yaygın kullanılanı ise Ag/AgCl elektrotudur.

Sudan başka çözücülerde çalışıldığında ise susuz ortam referans elektrodu hazırlanarak kullanılır.

Tipik referans elektrotlarının türleri Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Camlı karbon elektrot
(MF - 2013)



Platin tel elektrot
(MW - 1032)



Ag /AgCl referans elektrot
(MF -2052)

Şekil 2.4. Tipik referans elektrotlar

1.5.2.3.6.Yardımcı Elektrot

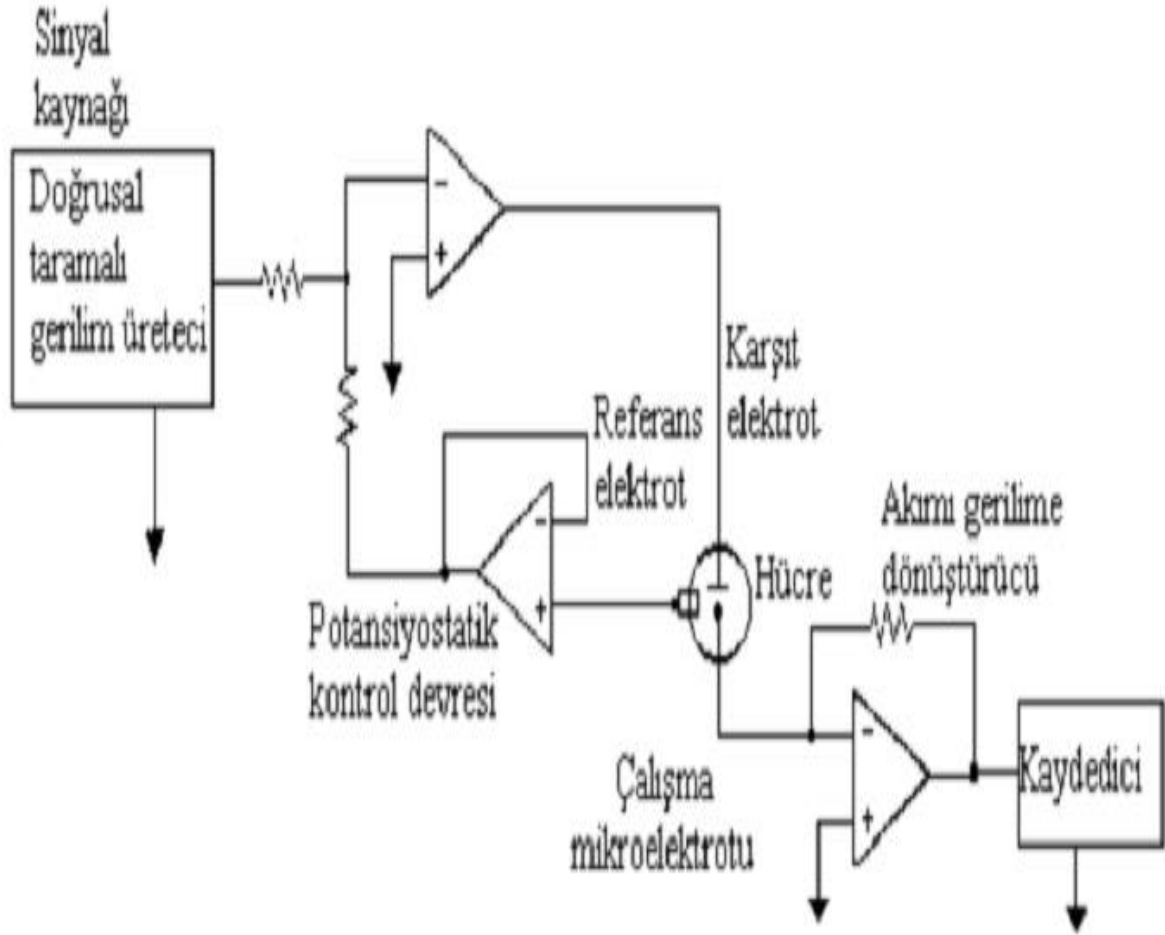
İkili sistemlerde akım doğrudan elektrot üzerinden geçtiği için, elektrot ancak yüksek akımlar değerlerinde polarizasyona uğrar. Çözeltinin direnci yüksek ise bunu gidermek için daha büyük potansiyele ihtiyaç duyulur. Bu nedenle indikatör elektrotunun potansiyeli yanlış verilebilir. Böylece $i = f(E)$ grafikleri yatıklaşır ve belirli bir potansiyelden sonra voltamogramlar gözlenmez. Bu problem ise üçüncü elektrot ile giderilir. Devreden geçen akım, öncelikle indikatör elektrotla yardımcı elektrot üzerinden geçirilir. Çalışma elektrotunun potansiyeli referans elektrotuna göre ölçülür (Tural ve ark., 2003; Yağmur, 2005).

1.5.3. Voltametrinin Çalışma Prensibi

Voltametri çalışma elektrodu ile referans elektrodu arasında uygulanan potansiyel sonucu gözlenen akımın, üçlü elektrot sistemlerinde; indikatör elektrotla karşı elektrot, ikili elektrot sistemlerinde çalışma elektroduyla referans elektrodu üzerinden ölçülmesi temeline dayanmaktadır (Yıldız ve Genç, 1993; Bond, 1980).

Civa, platin, altın, camlı karbon gibi çok sayıda çalışma elektrotları kullanılmaktadır. Bu elektrotlarının polarizasyonunu daha fazla artırmak için yüzey alanlarını küçük tutmak gerekir. Ag/AgCl referans potansiyeli sabit olan elektrottur. Üçüncü elektrot olarak ise elektriğin, sinyalin çözeltinin içinden geçerek mikroelektroda aktarılmasını sağlayan bir karşı elektrottur. Potansiyele karşı, akım

değerlerinin çizilmesiyle elde edilen grafiğe voltamogram denir. Tipik bir üç elektrotlu doğrusal taramalı voltametri sistemi Şekil 2.5’da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Tipik bir üç elektrotlu doğrusal taramalı voltametri için sistem

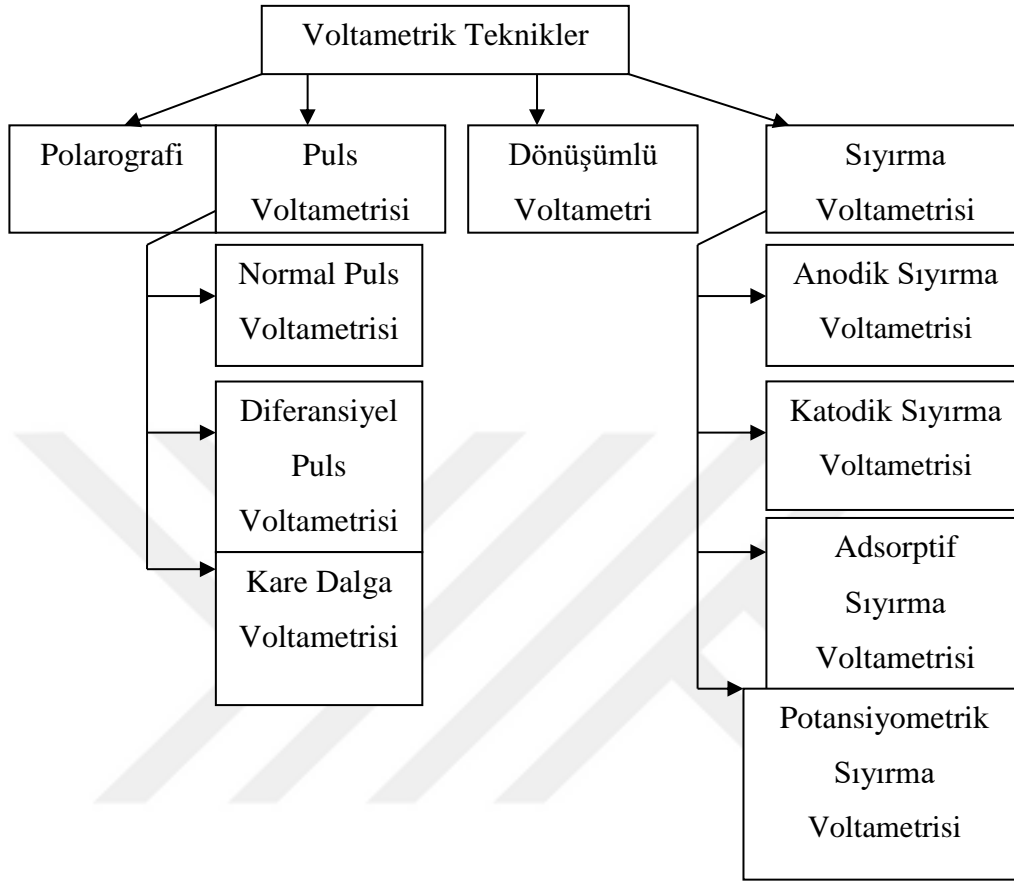
1.5.4. Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler

Yapılan ön işlemler elektrotun cinsine ve analizi yapılan çözeltinin bileşimine bağlıdır. Kimyasal veya elektrokimyasal ön işlemler yapılabilir. Tekrar edilebilirlik amacıyla çalışma elektrotuna ön işlem uygulanır. Temizleme kabının yüzeyine Al_2O_3 konularak, saf su ile hafifçe sulandırılır ve elektrot yüzeyi küçük dairesel hareketler ile temizlenir. Elektrot saf suyla yıkandıktan sonra kurularak deney hücresinde yerleştirilir.

Yardımcı elektrot ve referans elektrotlar deneylerden sonra zaman zaman saf suyla yıkanır, kurutma kağıdı ile kurutulduktan sonra hücreye yerleştirilir (Mc Glotten, 1958)

1.5.5. Voltametrik Teknikler

Voltametrik tekniklerin sınıflandırılması Şekil 2.6'de gösterilmiştir

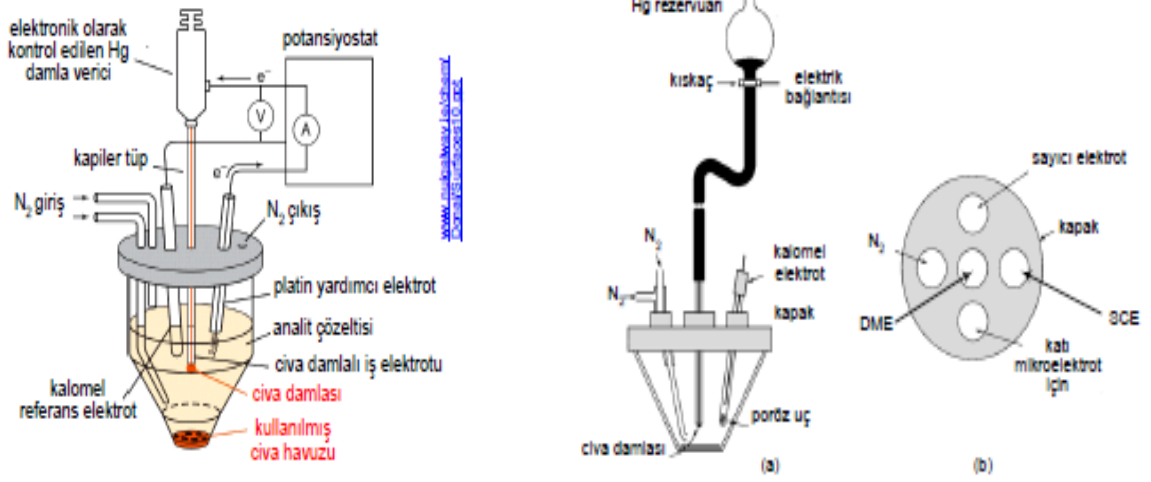


Şekil 2.6. Voltametrik tekniklerin sınıflandırılması (Yılmaz, 2016)

1.5.5.1. Polarografik Teknik

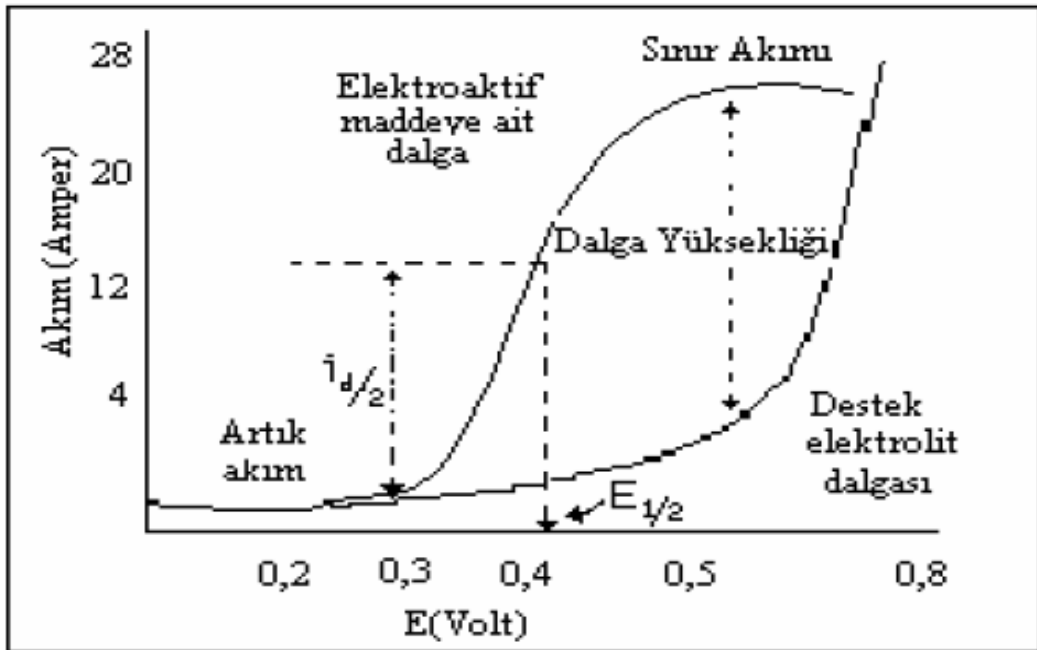
Civa elektrodu kullanıldığında voltametri yöntemine polarografi denir. Maddenin polarografik davranışı kendilerine özgüdür. Polarografik analizler sulu ve susuz çözeltilerde yapılır. Bu nedenle polarografik yöntemlerle miktarı miligramdan nanogram kadar maddelerin analizi mümkündür.

Akımın özel bir elektrolitik hücreye uygulanan potansiyelinin fonksiyonu olarak ölçülmesiyle elde edilen akım-potansiyel eğrilerine "polarogram" denir. Bundan yararlanılarak kalitatif ve kantitatif analiz yapılır. Tipik civa damlalı elektrotlar Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Tipik civa damlalı elektrotlar

Polarografik yöntemlerde gözlenen akım, çalışma elektrotu yüzeyindeki bileşiklerin yükseltgenmesi/indirgenmesi ile gözlenir. İndirgenme ile gözlenene katodik, yükseltgenmeyle gözlenene ise anodik denilmektedir. Sınır akımı değerinin yarı değerine eşit olan potansiyel değerine yarı dalga potansiyeli ($E_{1/2}$). Bu potansiyel değeri her madde için karakteristik olup kalitatif analizlerde kullanılmaktadır (Şekil 2.8) (Yılmaz, 2016).



Şekil 2.8. polarografide gözlenen akım- potansiyel eğrisi

1.5.5.2. Puls Voltametrisi

1.5.5.2.1. Normal Puls Voltametrisi (NPV)

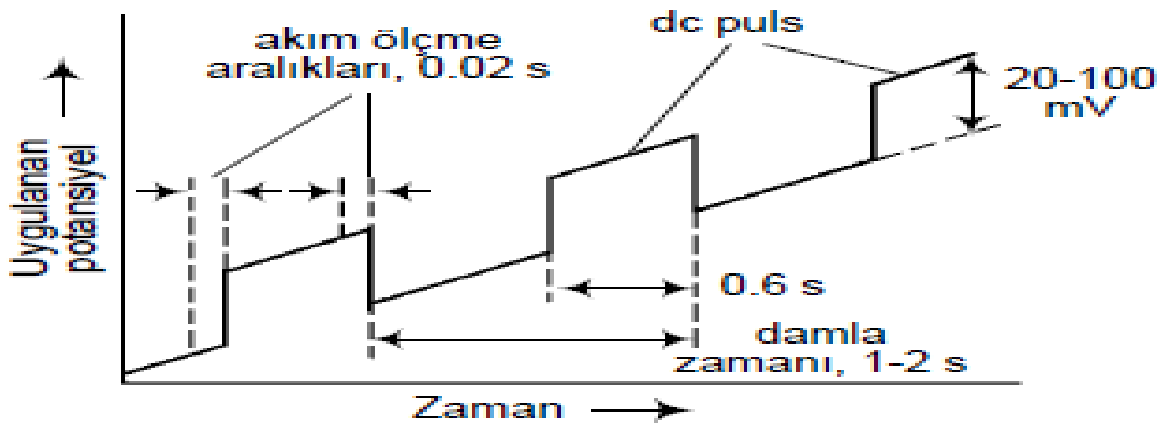
Normal polarografide bir cıva damlasının oluşma sürecinde uygulanmış olan potansiyel değişimi çok düşüktür bu nedenden dolayı (2–3mV) potansiyel sabit kabul edilir. Puls polarografisinde ise damla ömrü sonuna doğru potansiyel pulsları uygulanır ve oluşan bu akım ölçülür. Puls uygulaması iki farklı şekilde olabilir (Yılmaz, 2016).

Normal puls voltametrisinde (NPV) ilk damlade yani başlangıçtaki damlanın potansiyeli alınır ve daha sonra her damlanın oluşturduğu potansiyel artan aralıklarla puls oluşturulur. Her puls uygulanmasından sonra ise başlangıç potansiyeline geri dönülür. Bu teknik normal puls voltametrisi (NPV) adını alır (Yılmaz, 2016).

1.5.5.2.2. Diferansiyel Puls Polarografisi (DPP)

Bu teknikte, pulsun sonunda gözlenen akım bir miktar bileşen içerir. Bu bileşenin etkisini azaltarak ve seçiciliğini artırarak pulsun başında ve sonunda akımların ölçülerek, farklarını alınmasıyla yapılır. Bu teknikle çalışan yöntem diferansiyel puls polarografisi denir.

Diferansiyel puls polarografisinde polarografik hücreye zamanla artan bir doğru akım potansiyel uygulanır ve artış hızı 5 mV/s kadardır. Ayrıca, 1-3 saniye gibi düzenli aralıklarla, 20-100 mV kadar ilave puls uygulanır; pulsun uzunluğu 60 ms kadardır ve elektrottan cıva damlasının koptuğu noktada biter. Pulsun damla ile beraber hareket etmesi için damla, elektrot hareket ettirilir. Diferansiyel puls polarografisi Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Diferansiyel puls polarografisi

1.5.5.2.4.Dönüşümlü Voltametri (CV)

Polarografi yönteminde potansiyelin tarama hızı, damlasının etkileşime girme süresine göre oldukça yavaştır. Örneğin potansiyeli 10mV/s tarama hızında olanın damla süresi 2 s ise bir damlanın etkileşime girme potansiyeli 10 mV kadardır. Tarama hızı bir damlanın etkileşimi için potansiyel aralığı 100-200 mV/s olmalı ve belli bir potansiyele geldikten sonra da ilk tarama yönünde doğru tarama yapılırsa buna dönüşümlü voltametri (CV) denir (Yılmaz, 2016).

1.5.6. Validasyonda Kullanılan Yöntem Geçerlik Testleri

Analitik metotlar, maddelerin kalitatif ve kantitatif analizlerinde kullanılan yöntemlerdir. Analizlerin en doğru ve güvenilir bir şekilde verilmesi gerekir.

Validasyonu uygulanan yöntemin doğruluğunu gösteren işlemlerdir. Validasyon metotlarında yaygın olarak kullanılan terimler şunlardır (Yılmaz, 2016):

- a) Standart sapma (s)
- b) Bağıl standart sapma (s/X)
- c) Varyans:
- d) Yayılma (W)
- e) Doğruluk
- f) Bias
- g) Kesinlik (Precision)
- h) Seçicilik (Selectivity, specificity)
- ı) Belirleme sınırı (LOD)
- i) Kantitatif Tayin Sınırı (LOQ)
- j) Doğrusallık (Linearity)
- k) Duyarlılık (sensitivity)
- l) Çalışma Aralığı (Range)
- m) Sağlamlık (Robustness)
- n) Tutarlılık (Ruggedness)
- o) Geri kazanım
- ö) Stabilitate (Stability)

a)Standart sapma (s): Numune standart sapması her hangi bir yöntemin kesinliğini belirtmeye yarayan önemli kriterdir ve aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$s = \sqrt{\frac{(\sum(x_i - \bar{x})^2)}{N-1}}$$

s= analit standart sapması

x_i = ölçüm sonuçları

\bar{X} = Ölçüm sonuçlarının ortalaması

N= Ölçüm sayısı

b)Bağıl standart sapma (s/X): Standart sapma (s), ortalama değerlere bölünürse bulunan değere bağıl standart sapma denir ve RSD ile gösterilir. Bağıl standart sapmaya varyasyon katsayısı (VK) da denir % RSD ile gösterilir.

$$\% \text{ RSD} = \left(\frac{s}{\bar{X}} \right) \times 100$$

c) Varyans: Analit standart sapma değerinin karesi (s^2) olarak ifade edilen bir parametredir.

$$s^2 = \frac{(\sum(x_i - \bar{x})^2)}{N-1}$$

d)Yayılma (W): Analiz sonuçlarındaki en büyük değer ve en küçük değer arasındaki farktır. W ile gösterilir. Bu fark ne kadar küçük olursa kesinlik o kadar yüksek olur.

e)Doğruluk: Ölçmede elde edilen güvenilir sonuçlarla doğru olarak kabul edilen değer arasındaki farka doğruluk denilmektedir. Başka bir deyişle, deneyle bulunan bir analiz sonucunun doğru (gerçek) değere yakınlık derecesidir. Ortalamanın mutlak hatası ‘ E_a ’ ile gösterilir.

$$E_a = X - \mu$$

Ortalamanın bağıl hatası ise aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\% \text{ Bağıl hata} = \frac{(X - \mu)}{\mu} \times 100$$

f) Bias: Metodun sistematik hatasının bir ölçüsüdür. Metodun doğruluk derecesinin ne kadar olduğuyla ilgilidir. Aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

$$\text{bias} = (\mu - X_t)$$

μ = Analiz edilen maddenin popülasyon ortalaması

X_t = Analiz edilen maddenin bulunan konsantrasyonudur.

g) Kesinlik: Yöntem uygulanırken belirlenen şartlar altında tekrar edilebilirliğinin bir ölçüsüdür.

Yapılan ölçümlerden en az 5 tayin yapılmalıdır. Bu yapılan ölçümler içinden bir çok deney tekrarının % Bağıl standart sapması, teorik standart sapma değerinin % 15'inden fazla sapma göstermemeli ve kantitatif tayin limitindeki derişim için ise bu değer % 20 den az olmalıdır.

Kesinlik üç şekilde verilir. Bunlar;

- 1) Tekrarlanabilirlik
- 2) Orta kesinlik
- 3) Tekrar elde edilebilirlik

1) Tekrarlanabilirlik

Kısa süre içerisinde yapılan ve aynı işlem koşulları altında bulunarak yapılan işlemler kesinliği ifade eder. Kesinlik değerinin % BSS'si 1.0 dir.

2) Orta-Kesinlik

Laboratuvar içinde gerçekleştirilen deney farklılıkla234rın belirtildiği kesinliğin bir ölçüsüdür. Orta kesinlik değeri %BSS 'si 2.0 olmalıdır.

3)Tekrar Elde Edilebilirlik

Deneysel farklılıkları gösteren, farklı laboratuvarların ortak çalışmalarıyla bulunan kesinlik derecesidir. Tekrar elde edilebilirlik, ölçülen değerlerin % BSS 2.0' si kadar olmalıdır.

h)Seçicilik:Bir analiz tekniğinin, ortamında bulunan diğer türlerden sadece birinin kantitatif analizi için kullanılabilme özelliğidir.

ı)Belirme Sınırı:Yapılan analiz sonucunda minimum pik gözlemlendiği konsantrasyondur.

$$LOD = 3 s / m$$

Bu eşitlikte;

m: kalibrasyon doğrusu eğim değeri;

s: ise analit standart sapma değeri.

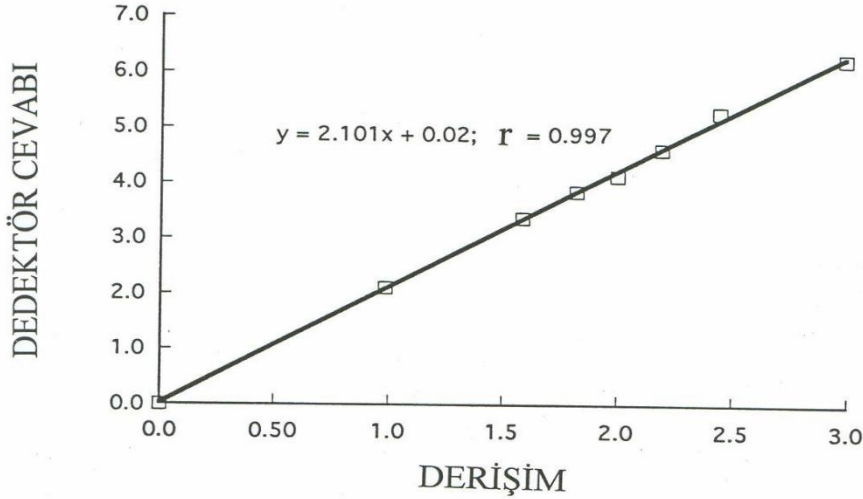
i)Kantitatif Tayin Sınırı: Deneyde kantitatif analizi yapılan minimum konsantrasyondur.

$$LOQ = 10 s / m$$

j)Doğrusallık:Derişime karşı korelasyon katsayısının doğru orantılı olarak artarak bir doğru üzerinde verilmesidir. Korelasyon katsayısı (r) doğrusallığı gösterir. Bu doğrudan elde edilen eşitlikten analit derişimi bulunur. Korelasyon katsayısı, r= 0.95 veya üzerinde ise doğrusallık elde edilmiştir. Bunun için analiti içeren çözeltiden 5 veya daha fazla farklı konsantrasyonda çözelti hazırlanarak analiz edilir. Bu konsantrasyonun alt limiti belirlenen seviyenin % 50 sinden düşük ve üst sınır ise % 150 sinden büyük olacak şekilde seçilmelidir.

Kalibrasyon Doğrusu; Bir doğru grafiği bilinen derişim ve değişen değişken arasındaki ilişki sonucunda oluşur. Kalibrasyon eğrisi hazırlarken daha önceden yapılan çalışmalarda kullanılan derişimler kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturulur. Kalibrasyon eğrisinin oluşumu sonucunda iki sonuç ortaya çıkar. Bunlardan birincisi;doğrusal kalibrasyon grafiği, ikincisi ise;doğrusal olmayan kalibrasyon grafiğidir. Eğri hazırlanırken başta yapılan kör ölçüm hariç, tayin alt sınırı ve tayin üst sınırı çalışma aralığındaki bir çok konsantrasyon değerinde ölçümler yapılır, elde edilen değerlerden eğri oluşturulur.

Eğer doğrusal olmayan bir kalibrasyon eğrisi oluştuysa doğrusal olması için daha fazla standart derişim seçilmesi gerekir. Kalibrasyon doğrusu ve eşitliği Şekil 2.10'te gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Kalibrasyon doğrusu ve eşitliği

Analizi yapılacak maddenin sıvısı ile çalışılırken kalibrasyon eğrisi oluşturulur.

k)Duyarlılık:Doğrusallığın geçerli kabul edildiği aralıktaki doğru denkleminin eğimidir. Kısaca kantitatif alt sınır olarak tanımlanmaktadır. LOD'nin değeri ne kadar küçük ise metot o kadar duyarlı olmaktadır.

l)Çalışma Aralığı:Uygun doğruluk ve duyarlıdaki yöntemin alt ve üst sınır aralığındaki konsantrasyon aralığına çalışma aralığı denir.

m)Sağlamlık:Yöntemin, pH, iyonik güç, sıcaklık gibi analiz parametrelerindeki küçük değişimlerden etkilenmeden kalabilme kapasitesidir.

n)Tutarlılık:Analiz edilecek madde için kullanılan yöntemin uygun koşullarda tekrarlanabilirliğinin bulunmasıdır.

o)Geri kazanım:Numune içerisindeki analit miktarının saf haldeki miktarına göre % ne kadar geri kazanım olduğunun belirlenmesidir.

ö)Stabilite:Tekrar edilebilir değerler bulabilmek amacıyla, standartların çözücülerin istenilen bir sürede karalılığının sağlanmasıdır.

BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Klomipramin Hidroklorür İle Yapılmış Önceki Çalışmalar

Huang ve ark. 2008, Klomipramin ilacının tespiti için 5×10^{-5} M - 1×10^{-6} M aralığında modifiye altın elektrotta 0.05M Tris-HCl (pH:8.1) tampon çözeltisinde konsantrasyonu karşılaştırıldığında 6×10^{-9} M pik akımını 0,86 V bulmuşlardır.

Guiying ve ark. 2008, Klomipramin'in 1×10^{-6} M - 1×10^{-7} ve 4.0×10^{-6} - 4.0×10^{-5} M konsantrasyon aralığında pH: 8.1'de camısı karbon elektrot kullanılarak yapılan analizde tespit limiti ile UV tekniğiyle sonuçları karşılaştırmışlar, sonuç olarak $1,0 \times 10^{-9}$ M konsantrasyonda pik akımı 0.80 V olarak bulmuşlardır.

Molina ve ark. 2009, Klomipramin'in ilaç formunda iyon transferini Diferansiyel puls voltametrisinde (DPV) incelemişler. Bunun sonucunda iki sıvı / sıvı polarize arayüzler ile sistemlerde iyon transferi sürecinde tek bir polarize arayüzü ile bir membran sisteminde elde edilen daha düşük ve daha geniş eğriler gözlemlemişlerdir. Bundan dolayı pik potansiyelini 13mV kaydırarak ilaçların iyon transferini incelemişlerdir.

Bu tez çalışmasında ise Klomipramin Hidroklorür'ün elektrokimyasal davranışlarının araştırılması ve ticari formülasyonlarından etken maddenin kantitatif analizinin yapılması amaçlandı. Camısı karbon elektrot kullanılarak, fosfat tamponu (pH=6.50), 0 ile 1 V potansiyel aralığındaki voltamogramların sonucunda, 0.903 V potansiyelde yükseltgenme piki gözlemlendi.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Fosfat tamponu(pH: 4.41-8.19), (Di sodyumhidrojen fosfat, Riedel, Seelze, Almanya ve Sodyum hidrojen fosfat, Riedel, Seelze, Almanya). Asetat tamponu(pH: 3.60-5.60), (Asetik asit, Riedel, Seelze, Almanya, ve Sodyum hidroksit, Riedel, Seelze, Almanya). BR tamponu(pH:2.09-12.00), (asetik asit, Riedel, Seelze, Almanya; borik asit; Merck, Darmstadt, Almanya, ve fosforik asit, Carlo Erba, Rodeno, Fransa) kullanıldı. Derişik nitrik asit (%65) Anafranil/AS Klomipramin Hidroklorür ilaç tableti (Novartis), argon gazı (%99.99), Çözücü olarak su kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Voltametrik ölçümler, 757 VA eser analyzer cihazıyla yapıldı. Ölçümler; karbon elektrot, yardımcı elektrot, Ag/AgCl karşı elektrodu içeren hücrede yapıldı. Hücredeki oksijenin giderilmesi için % 99.99 saflıkta argon kullanıldı.

TKA Smart2 Pure marka ultra saf su (0,055µS/cm) cihazından elde edilen saf su kullanıldı.

pH ölçümleri EZDO 5011 A model pH-metreyle yapıldı.

İlaç tableti çözeltilerinin çöktürülmesi için elektro-magnetik (M 4812 P) model santrifüj ile cihazı kullanıldı.

3.2. Yöntem

Bu çalışmada, klomipramin hidroklorür ve ilaç formu ilgili ilaç firmasından temin edildi.

Klomipramin hidroklorür'ün sudaki 1×10^{-2} M çözelti hazırlanarak, bu çözeltden farklı konsantrasyondaki çözeltileri hazırlandı.

Fosfat (0.067 M; pH 4.50-8.00), asetat (0.2 M, pH 3.50-5.50) ve BR (0.04 M; pH 2.00-12.00) tampon ortamında DPV ve dönüşümlü voltametri teknikleriyle voltamogramı alındı. Diferansiyel puls voltametrisi tekniğiyle pH 4.00 BR tamponu içerisinde, klomipramin hidroklorür'ün yükseltgenme potansiyeline ait 0.903V' da pik elde edildi. Voltametrik ölçümler pH 4.00 BR tamponunda yapıldı.

Tarama hızı ile akım değişimi ($v^{1/2}$ - i_p ve $\log v$ - $\log i$) grafiği oluşturuldu. Bu grafikteki eğim ve korelasyon (r) değerlerinden akım türü belirlendi.

Sonrasında aynı çözücüyle tampon ortamında farklı konsantrasyon aralıklarında ilaç aktif maddesinin birden fazla voltamogramı alındı. Bulunan akım değerlerine karşı konsantrasyonun değerleri yazılarak kalibrasyon eğrisi çizildi. Doğrusallığın olduğu konsantrasyon aralığı tespit edildi. Grafiğinin eğim ve standart sapma değerleri bulunarak belirme sınırı ve kantitatif tayin sınırının hesaplaması yapıldı.

Numunenin gün içerisindeki ve günler arasındaki akım değerlerinin tekrarlanabilirliği, ölçümlerin doğruluğu ve kesinliğine bakarak validasyon değerleri tespit edildi. Bulduğumuz değerlerden klomipramin hidroklorür'ün analizi sırasında yaptığımız elektroanalitik yöntemlerin analiz sürecini hızlandırdığı, kolaylık sağladığı, duyarlı ve kesin sonuçlara ulaşmamızı sağlayan bir yöntem olduğu görüldü. Bu aşamayı tamamladıktan sonra aynı deney şartlarında bu kez de klomipramin hidroklorür'ün ticari ilaç dozaj formundan analizi gerçekleştirildi.

BÖLÜM 4

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Klomipramin Hidroklorür'ün Çözünürlüğünün Belirlenmesi

Klomipramin Hidroklorür bileşiğinin farklı çözücülerde çözünürlüğü araştırıldı ve saf su ile tamamen çözüldüğü belirlendi.

4.2. Klomipramin Hidroklorür'ün Çözeltilerinin Hazırlanması

Klomipramin Hidroklorür'ün ultra saf sudaki çözeltisi (10^{-2} M 10 mL) hazırlandı. Bu çözeltiden uygun hacimler alınarak (10^{-3} M 10 mL ile 10^{-4} M 10 mL) seyreltik çözeltiler yapıldı.

4.3. Çalışma Ortamının Belirlenmesi ve pH Taraması

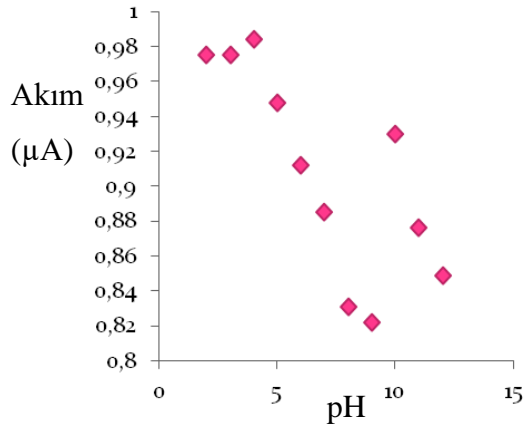
Klomipramin Hidroklorür'ün yükseltgendığı ortamını (çözücü, pH ve destek elektrolit sistemi) belirlemek amacıyla pH 2.09-12.0 aralığında yöntem kısmında verilen farklı destek elektrolit çözeltilerinde voltamogramlar alınarak 0.903 V 'da belirgin ve düzgün pikin gözlemlendiği pH=6.5 Fosfat tamponu analiz ortamı olarak seçildi. Pik potansiyelinin pH ile değişmesi hidrojen iyonlarının reaksiyonda yer aldığını göstermektedir.

Çizelge 4.1.de 5×10^{-5} Klomipramin Hidroklorür'ün 0.067 M Fosfat tamponunda pik potansiyeline ve pik akımına pH etkisi

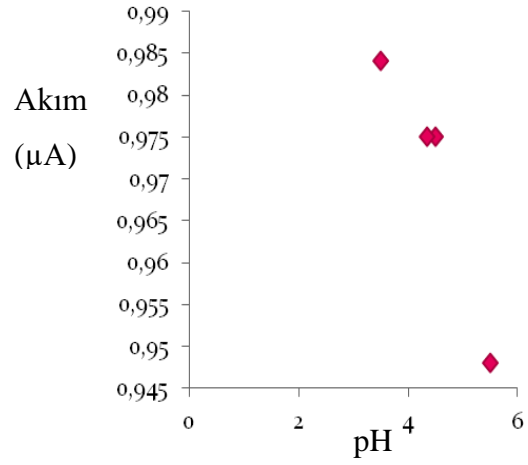
pH	Pik Akımı (μ A)	Pik Potansiyeli(V)
4.34	2.00	0.975
5.50	2.73	0.948
6.50	2.70	0.903
7.20	2.19	0.894
7.99	1.80	0.876

Çizelge 4.1'den yararlanılarak Şekil 4.1. oluşturuldu

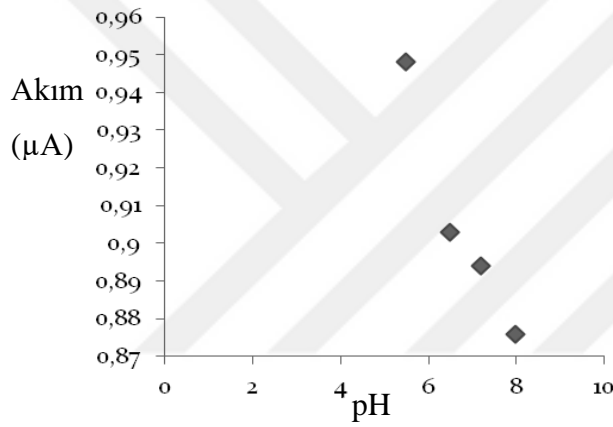
0.04 M BR Tamponu



0.2 M Asetat Tampon



0.067M Fosfat Tamponu

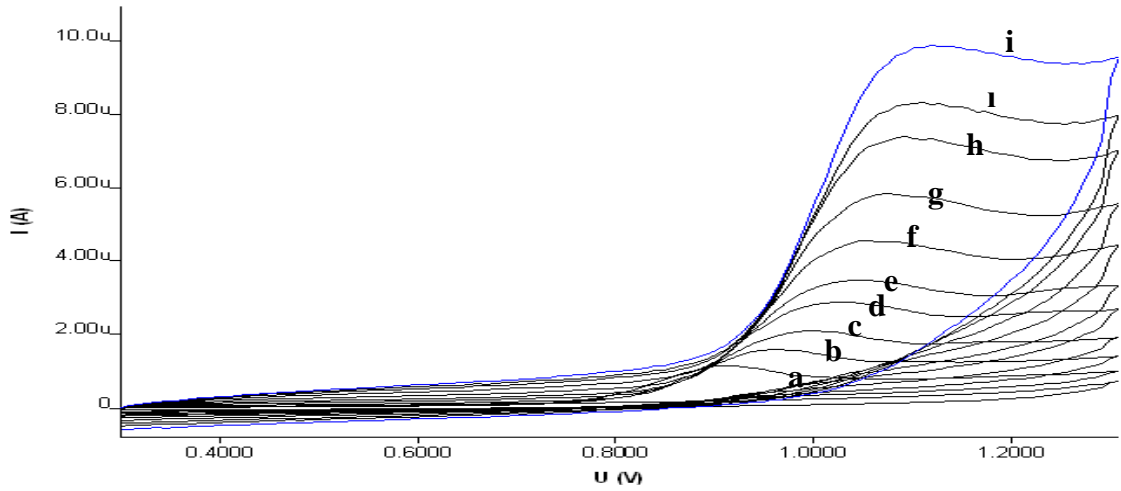


Şekil 4.1. 5×10^{-5} M Klomipramin hidroklorür'ün pik akımına pH etkisi.

4.4. Akım Türünün Belirlenmesi

Akım türünü belirlemek için 1×10^{-5} M klomipramin hidroklorür'ün pik akımına tarama hızının etkisi $10-1000 \text{ mVs}^{-1}$ arasında CV tekniği ile incelenmiştir(Şekil 4.4).

1×10^{-5} M klomipramin hidroklorür'ün pH=6.5 Fosfat tamponunda farklı tarama hızlarındaki CV voltamogramları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



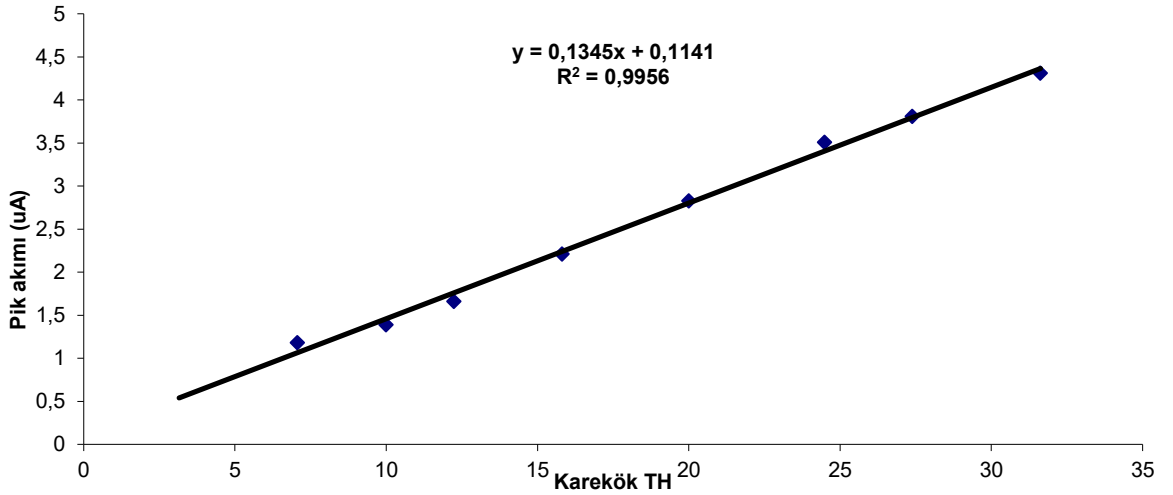
Şekil 4.2. 1×10^{-5} M klomipramin hidroklorür'ün BR (pH:4.00) tamponunda farklı tarama hızlarındaki CV voltamogramları.; a) 10 mV/s^{-1} , b) 25 mV/s^{-1} , c) 50 mV/s^{-1} , d) 100 mV/s^{-1} , e) 150 mV/s^{-1} , f) 250 mV/s^{-1} , g) 400 mV/s^{-1} , h) 600 mV/s^{-1} , i) 750 mV/s^{-1} , i) 1000 mV/s^{-1}

1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür bileşiğinin fosfat çözeltisinde tarama hızıyla akım ve potansiyel değişimi Çizelge 4.2 de verilmiştir.

Çizelge 4.2. 1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün fosfat tamponunda tarama hızı ile akım ve potansiyel değişimi

Tarama hızı, $v \text{ (mVs}^{-1}\text{)}$	Karekök tarama hızı ($v^{1/2}$)	Log tarama hızı (Log v)	Akım, $I_p(\mu\text{A})$	Akımın Logaritması, Log I_p
10	3.16	1.00	0.760	-0.119
25	5.00	1.40	0.967	-0.014
50	7.07	1.70	1.180	0.071
100	10.00	2.00	1.390	0.143
150	12.24	2.18	1.660	0.220
250	15.81	2.40	2.210	0.344
400	20.00	2.60	2.830	0.451
600	24.49	2.78	3.510	0.545
750	27.39	2.88	3.81	0.580
1000	31.62	3.00	4.31	0.634

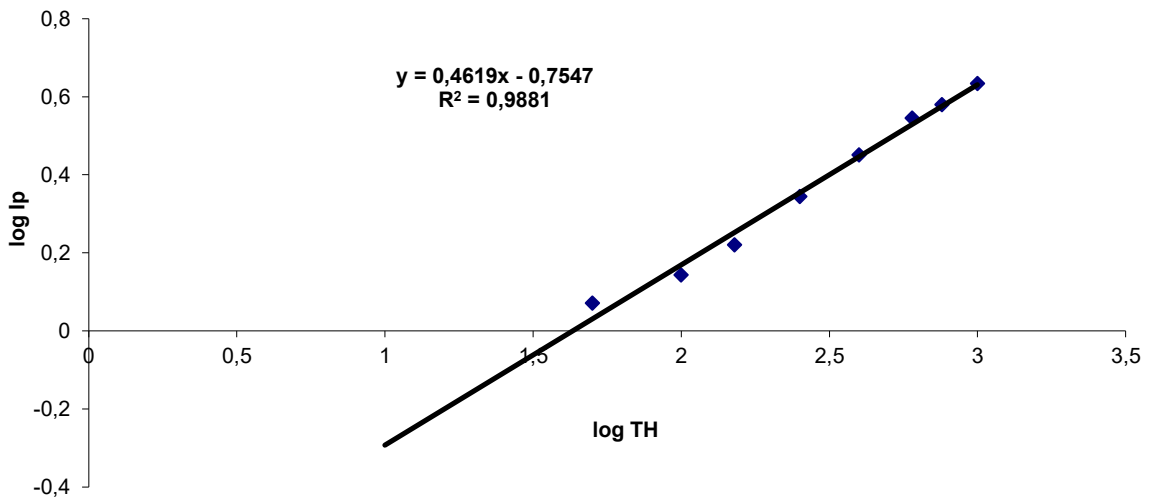
Çizelge 4.2 deki değerlerden yararlanılarak Şekil 4.3. çizildi.



Şekil 4.3. 1×10^{-5} M Klomipramin hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat tamponunda pik akımı-karekök tarama hızı ($v^{1/2}$ - i_p) grafiği

Şekil 4.5.'te pik akımı ile hızın karekökünün doğrusal artmasıyla bulunan $v^{1/2}$ - i_p grafiğinden korelasyon katsayısı, $R = 0,9956$ bulunması akımın difüzyon kontrollü olduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda R değerinin 1'e yakın bulunması da difüzyon kontrollü akım olduğunun işaretidir (Skrzpek, 2005).

1×10^{-5} M Klomipramin Hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat çözeltisindeki yükseltgenme pik akımı değerinin logaritması-tarama hızı logaritmasıyla ($\log v$ - $\log i_p$) değişimi Şekil 4.4'da verilmiştir. Çizelge 4.2 deki değerler kullanılarak Şekil 4.4. çizildi



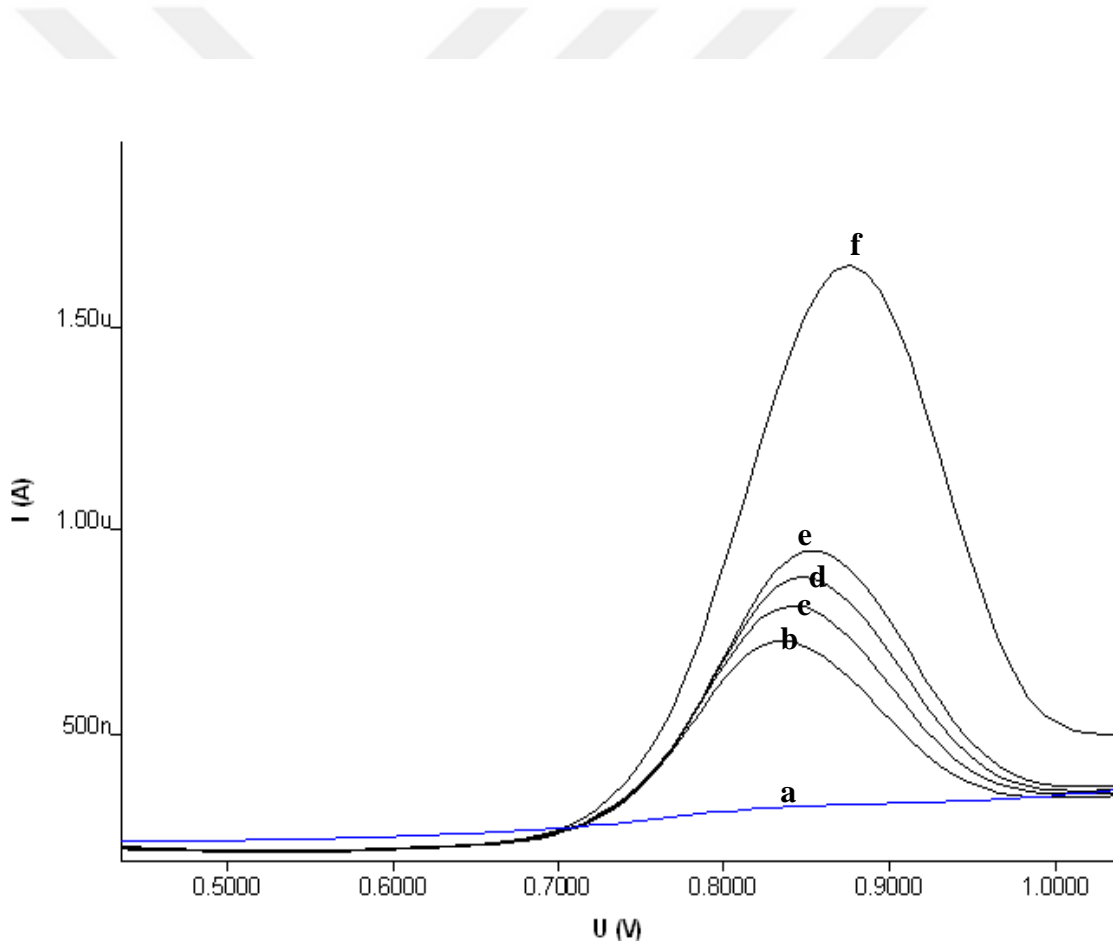
Şekil 4.4. 1×10^{-5} M Klomipramin hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat tamponunda yükseltgenme pik akımının logaritması- tarama hızının logaritması ($\log v$ - $\log i_p$) değişimi

Şekil 4.4.'te akımının logaritması ile tarama hızının logaritmasının değişiminden ($\log v$ - $\log i_p$) elde edilen grafiğinin eğiminden 0.46 bulunması akım türünün difüzyon prosesli olduğunu gösterir.

Böylece pik akımının, tarama hızının karekökü ile değişiminden (CV) korelasyon katsayısının (r) 1'e yakın olması ve $\log v$ - $\log i_p$ grafiğinin eğiminin teorik değere (0.50) yakın bulunmasından akımın difüzyon kontrollü olduğunun sonucuna varıldı.

4.5. Analitik Çalışma (Konsantrasyon) Aralığının Belirlenmesi

Analitik konsantrasyon aralığını belirlemek için klomipramin hidroklorür'ün farklı konsantrasyonlarında pH=6.50 fosfat tamponunda DPV tekniği ile voltogramları alındı. Klomipramin hidroklorür DPV voltamogramları Şekil 4.5 'de gösterilmiştir.



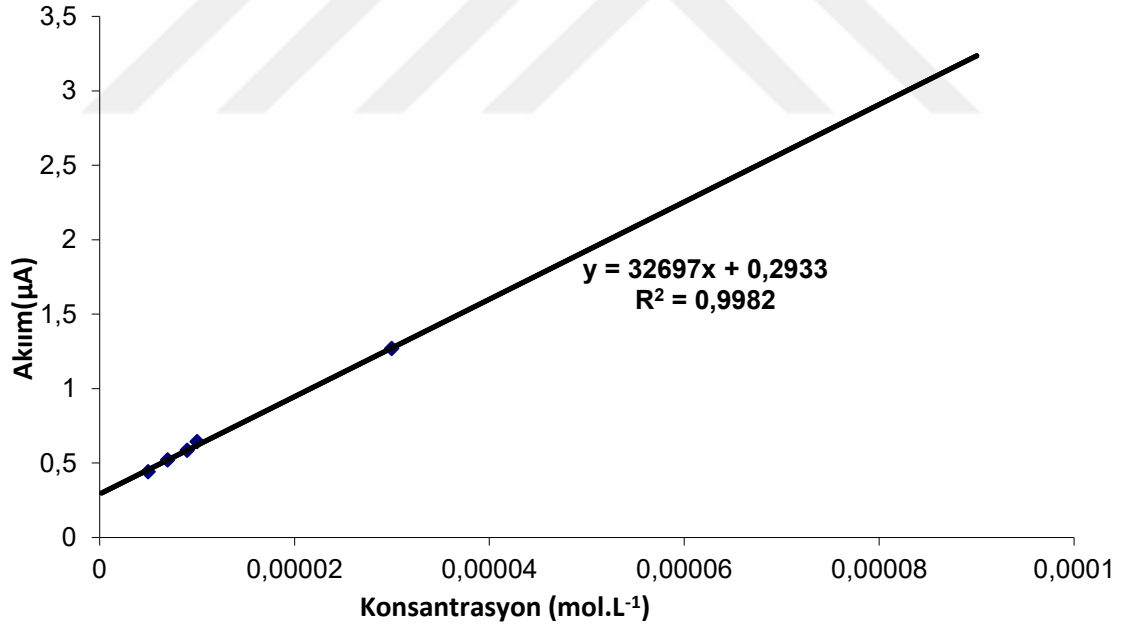
Şekil 4.5. Klomipramin hidroklorür DPV voltamogramları a)Destek elektrolit (fosfat, pH 6.50); b) 5×10^{-6} ; c) 7×10^{-6} ; d) 9×10^{-6} ; e) 1×10^{-5} ; f) 3×10^{-5} M

Şekil 4.5. teki Klomipramin Hidroklorür'ün voltamogram değerlerinden bulunan, doğrusallık gözlemlendiği derişim, akım-potansiyel verileri Çizelge 4.3'te görülmektedir.

Çizelge 4.3. Camsı karbon elektrotta elde edilen pik akımı değerleri

Derişim (M)	Pik akımı (μA)
5×10^{-6}	0.441
7×10^{-6}	0.521
9×10^{-6}	0.586
1×10^{-5}	0.643
3×10^{-5}	1.270

Çizelge 4.3'teki derişim (c) ve pik akımı (i) değerlerinden doğrusal bir kalibrasyon grafiği elde edildi. (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Klomipramin hidroklorür'ün fosfat (pH=6.50) tamponundaki pik akımı-konsantrasyon (C-ip) grafiği.

Şekil 4.6. incelendiğinde konsantrasyon aralığının 5×10^{-6} - 3×10^{-5} M olduğu bulundu. Grafikten eğim 31996, korrelasyon katsayısı ise 0,998 bulundu. Buna göre kalibrasyon grafiğinin minimum konsantrasyonu değeri bir üzerindeki konsantrasyonda (3×10^{-6} M)

ölçüm yapılarak, akımın değerlerinden standart sapma 0.070 olduğu hesaplandı. 3s/m ve 10s/m eşitliklerinden LOD, 2.8×10^{-7} ve LOQ, 8.4×10^{-7} M olarak bulundu (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Klomipramin Hidroklorür'ün pH=6.50 fosfat tamponunda DPV yöntemiyle elde edilen analitik tayin parametreleri

Parametreler	Sonuçlar
Gözlenen potansiyel (mV)	0.903
Değişim aralığı(M)	5×10^{-6} - 3×10^{-5}
Eğim (μAM^{-1})	31996
standart sapması	1372
Kayma (nA)	0.293
standart sapması	0.070
Analiz sayısı	7
Korelasyon katsayısı (R)	0.998
Alt tayin sınırı, LOD (M)	2.80×10^{-7}
Kantitatif tayin sınırı, LOQ (M)	8.40×10^{-7}
Gün İçi akımının tekrarlanabilirliği(% RSD)	1×10^{-5} M için 1.790
Günler arası pik akımının tekrarlanabilirliği	1×10^{-5} M için 0.900
Gün İçi pik potansiyel tekrarlanabilirliği(% RSD)	1×10^{-5} M için 0.760
Günler arası pik potansiyelinin tekrarlanabilirliği	1×10^{-5} M için 0.006

4.6. Klomipramin Hidroklorür'ün Camı Karbon Elektrotta İlaçtan Miktarının Belirlenmesi ve Geri Kazanımı

Geliştirilen yöntem ile Anafranil tabletlerinde Klomipramin hidroklorür'ün miktarının ne kadar olduğunu bulmak için, Anafranil tabletinden 5 tablet tartılıp toz haline getirilerek 7×10^{-6} M Klomipramin hidroklorür içeren üç aynı çözelti hazırlandı. Her biri için üç kez ölçüm yapıldı. Akım değerleriyse kalibrasyon grafiğindeki eşitlikte yerine konularak bir tablet içerisindeki klomipramin hidroklorür miktarı hesaplandı. Bu değerler, tablet üzerinde belirtilen değer (25 mg) ile karşılaştırıldı. % RSD, % Bias değerlerinin hesabı yapıldı. (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Afranil tabletlerinde belirlenen Klomipramin hidroklorür miktarı ve Klomipramin hidroklorür'ün geri kazanımı

Tablette belirtilen Klomipramin hidroklorür (mg)	25.00
Bulunan Klomipramin hidroklorür (mg)	24.50
Bağlı Standart Sapma, % R.S.D.	0.96
Doğruluktan Sapma, % Bias	2.00
İlave edilen Klomipramin hidroklorür (mg)	2.50
Hesaplanan Klomipramin hidroklorür (mg)	2.25
Geri Kazanım (%)	99.09

Geliştirdiğimiz bu yöntemdeki doğruluğunu ve kesinliğinin ne olduğunu kontrol etmek amacıyla geri kazanım çalışması yapıldı. Bu amaçla, 6×10^{-7} M klomipramin hidroklorür'ün pik akımı ölçüldü. Elde edilen akım değeri kalibrasyon grafiğinin eşitliğinde yerine konularak tabletteki Klomipramin hidroklorür miktarı hesaplandı. Eklenen klomipramin hidroklorür miktarı ile bulunan klomipramin hidroklorür miktarı

kıyaslanarak, klomipramin hidroklorür'ün geri kazanımı %99.09 olarak hesaplandı (Çizelge 4.5) .

Çizelge 4.5' ten de görüldüğü gibi geri kazanım %99.09 olarak bulunmasından, ilaç katkı maddelerinin yöntemlerimizi etkilemediği sonucuna varıldı.

Klomipramin hidroklorür'ün voltametri ve diğer tekniklerle analiziyle ilgili analitik parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Klomipramin hidroklorür'ün voltametri ve diğer tekniklerle analiziyle ilgili analitik parametrelerin karşılaştırılması

Konsantrasyon Aralığı (Mol L ⁻¹)	Belirme Sınırı (LOD) (Mol L ⁻¹)	Kantitatif Tayin Sınırı(LOQ) (Mol L ⁻¹)	Metot	Kaynaklar
$5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-6} \text{ M}$	6×10^{-9}	-	modifiye altın elektrotta	Huang ve ark. 2008
$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-7} \text{ M}$	$1,0 \times 10^{-9}$	-	UV tekniğiyle	Guiying ve ark. 2008
$4 \times 10^{-6} - 4 \times 10^{-5} \text{ M}$	$1,0 \times 10^{-9}$	-	UV tekniğiyle	Guiying ve ark. 2008
$5 \times 10^{-6} - 3 \times 10^{-5} \text{ M}$	2.8×10^{-7}	8.4×10^{-7}	DPV yöntemi camı karbon elektrot	Tezde mevcut

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, klomipramin hidroklorür'ün camısı karbon elektrotta diferansiyel puls ve dönüşümlü voltametri teknikleri ile yükseltgenme özelliği araştırıldı. Fosfat ortamında (pH=6.50), 0-1 V potansiyel taraması sonucunda 0.903 V'da yükseltgenme piki belirlendi. Klomipramin hidroklorür'ün voltametrik yöntemler ile ilaç formlarından miktarı bulundu. LOD ve LOQ gibi validasyon parametreleri hesaplandı. Voltametrik yöntemin doğruluğunu göstermek amacıyla geri kazanım çalışmaları yapıldı ve yüksek yüzdede geri kazanım elde edildi.

Uygulanan metotların; ucuz, hızlı, duyarlılığının yüksek olması, az miktarda analitle çalışılabilmesi nedenleriyle kromatografik ve spektroskopik tekniklere tercih edilir. Voltametrik teknikler numune hazırlama kolaylığı, düşük maliyet gibi kolaylık ve avantajlara sahip olmaları nedeniyle diğer ilaç ve biyolojik numunelerin de analizinde rahatlıkla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Bond A.M., 1980. Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry. Marcel Dekker Inc. N.Y.
- Biryol İ., Kabasakaloğlu, M., Şentürk Z., 1989. Investigation of Mechanism of The Electrochemical Oxidation of Bamipine Hydrochloride By Voltammetry. *Analyst*, 114: 181 – 184.
- Henden E., Gökçel H.İ., Ertuş F.N. 2001. Eser Analiz Yaz Okulu, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim dalı, İzmir, 151 – 160.
- Hu I.F., Karweik D.H., Kuwata T., 1985. Activation ad Deactivation of Glassy Carbon Electrodes. *J. Electroanal. Chem.*, 188: 59 – 72.
- Lieberman J.A., Tasman A., 2006. Handbook of Psychiatric Drugs. John Wiley and Sons, 284 p., England.
- Mc Glotten, J., 1958. Polarographic Oxidation of Phenothiazine Tranquilizers. *Anal. Chem.*, 30: 471.
- Özkan S.A., Şentürk Z., Biryol İ., 1997. Voltammetric Determination of Ornidazole in Pharmaceutical Dosage Forms Based on Reduction at an Activate Glassy Carbon Electrode. *Int. J. Pharm.* 157: 137 – 144.
- Özkan S.A., Özkan N., 1998. Electroanalytical Study of Nifedipine Using Activated Glassy Carbon Electrode. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16: 801 – 807.
- Öztürk M.O, Uluşahin A., 2015. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Petty F, Trivedi M.H, Fulton M, Rush A.J., 1995. Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? *Biological Psychiatry*. 38(9):578-91
<https://tr.wikipedia.org/wiki/Antidepresan>
- Sağlık Sistemi Eczacılar Amerikan Derneği. 2 Aralık 2015
<https://en.wikipedia.org/wiki/Clomipramine>
- Skoog D.A., Leary J.J., 1996. Principles of Instrumental Analysis (4th ed). Saunders College Publishing, New York. 538p.
- Skoog D.A., Holler F.J., Nieman T.A., 1991. Analitik Kimya Temelleri (7. Baskı, Çeviri Editörleri Esmâ Kılıç ve ark., 2009). Bilim Yayıncılık, Ankara. 460 – 466.
- Stahl M.S., 2000. Depression and Bipolar Disorders. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications (2nd ed.) Cambridge University Press.135-199.

- Şentürk Z., Özkan S.A., Uslu B., Biryol İ., 1996. Anodic Voltammetry of Fluphenazine at Different Solid Electrodes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15: 365 – 370.
- Tural H., Gökçel H.İ., Ertaş F.N., 2003. Enstrümental Analiz 1 Elektroanalitik Yöntemler, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, İzmir. 132 –144.
- Uslu B., Özkan S.A., 2007. Electroanalytical Application of Carbon Based Electrodes to the Pharmaceuticals, *Anal.Lett.*, 40: 817-853.
- Vega J.A., Mortimer A.M., Tyson P.J., 2003. Conventional Antipsychotic Prescription in Unipolar Depression, I: An Audit and Recommendations For Practice *The Journal of Clinical Psychiatry*. 64 (5): 568-574.
- Van Der Linden W.E., Dieker J.W., 1986. Glassy Carbon as Electrode Material in Electroanalytical Chemistry. *Anal. Chim. Acta*, 199 : 1 – 24.
- Wang J., 2000. Analytical Electrochemistry (2nd ed.) John Wiley and Sons. Inc. New York.
- Yağmur S., 2005. Famotidin Ve Natamisin'in Voltametik Teknikler İle Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi Ve İlaçlarda Kantitatif Tayinleri.Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Türkiye.
- Yıldız A., Genç Ö., 1993. Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s352.
- Yılmaz S., 2016. Uygulama Örnekleriyle Elektroanalitik Kimya (Genişletilmiş 4.baskı) Gazi Büro Kitapevi, Ankara.
- Yüksel N., 2003. Antidepresan ilaçlar Psikofarmakoloji Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 169-264.
- Zuman P., Brezina, M., 1962. Polarographic Analysis in Pharmacy. Progress in Polarography (2th ed), New York, Intersence Publishers Bocris, J.O.M.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Elif UGURLU

Doğum Yeri : KIRKLARELİ

Doğum Tarihi : 22.04.1990

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Gazi Üniversitesi/Gazi Eğitim Fakültesi/Kimya Öğretmenliği 2008-2013

Yüksek Lisans Öğrenimi: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi / Kimya Anabilim Dalı
2015 – 2016

Bildiği Yabancı Diller :İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

Yetiştirecek Öğretmen Adayları Hünerlerini Sergiliyor...)Gazi Üniversitesi

11-12-13 Mayıs 2009

6. Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitim Sergisi (Geleceğin Bilim İnsanlarını
Yetiştirecek Öğretmen Adayları Hünerlerini Sergiliyor...)Gazi Üniversitesi

5-6-7 Mayıs 2010

Bildiriler -Uluslararası -Ulusal : 27. Ulusal Kimya Kongresi poster çalışması **2015**

İLETİŞİM

E-mail: elif__ugurlu_@hotmail.com