

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN İYONLAŞMA
SABİTLERİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ**

İsmail ÇELİK

Danışman: Prof. Dr. Güleren ALSANCAK

II. Danışman: Doç. Dr. Yüksel ALTUN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİMDALI
ISPARTA – 2011**

TEZ ONAYI

İsmail ÇELİK tarafından hazırlanan “Proton Pompası İnhibitörlerinin İyonlaşma Sabitlerinin Potansiyometrik Yöntem ile Tayini” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi **KİMYA** Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Güleren ALSANCAK
Süleyman Demirel Üniv. Fen Edeb. Fak. Kimya A.B.D.

(İmza)

II. Danışman : Doç. Dr. Yüksel ALTUN
Gazi Üniversitesi Eğitim Fak. Kimya A.B.D.

(İmza)

Jüri Üyeleri :

Yrd. Doç. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY
Süleyman Demirel Üniv. Fen Edeb. Fak. Kimya A.B.D.

(İmza)

Doç. Dr. Esengül KIR
Süleyman Demirel Üniv. Fen Edeb. Fak. Kimya A.B.D.

(İmza)

Yrd. Doç. Dr. Bülent DEDE
Süleyman Demirel Üniv. Fen Edeb. Fak. Kimya A.B.D.

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet Cengiz KAYACAN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması.....	2
1.2. Proton Pompası İnhibitörleri (PPI).....	3
1.3. İyonlaşma Sabiti Tayin Edilen Proton Pompası İnhibitörleri.....	4
1.3.1. Omeprazol.....	4
1.3.2. Lansoprazol.....	5
1.3.3. Pantoprazol.....	6
1.3.4. Rabeprazol.....	7
1.4. Proton Pompası İnhibitörlerinin Kimyasal Yapısı ve İyonlaşma Sabitleri.....	9
1.5. Su-Organik Çözücü Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Tayininin Önemi.....	10
1.6. Su-Organik Çözücü Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Tayini.....	11
1.6.1. Potansiyometrik analiz yöntemleri.....	12
1.6.2. Potansiyometrik yöntemle iyonlaşma sabitlerinin tayininde kullanılan bağıntılar.....	16
1.6.2.1. Kuvvetli monoprotik asitler için Gran eşitlikleri.....	16
1.6.2.2. Zayıf monoprotik asitler için Gran eşitlikleri.....	19
1.6.3. Spektroskopik yöntemler.....	22
1.6.4. Elektroforetik yöntemler.....	23
1.6.5. Sıvı kromatografi yöntemiyle iyonlaşma sabiti tayini.....	24
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	26

2.1. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin (pKa) Potansiyometrik Yöntemle Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar	26
2.2. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin Spektrofotometrik Yöntemle Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar.....	28
2.3. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin (pKa) Kapiler Elektroferez (CE) Yöntemi ile Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar	31
2.4. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin Sıvı Kromatografi (LC) Yöntemiyle Tayini ve Analizi Üzerine Yapılmış Çalışmalar.....	37
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	46
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	46
3.2. Potansiyometrik Titrasyonlar.....	48
3.2.1. Potansiyometrik titrasyonlarda kullanılan cihazlar	48
3.2.1.1. pH/ iyon metre.....	48
3.2. 2. pKa tayininde kullanılan çözeltiler.....	48
3.2.2.1. %45 (v/v) metanol-su ikili karışımı.....	48
3.2.2.2. %40 (v/v) metanol-su ikili karışımı.....	48
3.2.2.3. %35 (v/v) metanol-su ikili karışımı.....	49
3.2.2.4. %30 (v/v) metanol-su ikili karışımı.....	49
3.2.2.5. İyonik şiddet ayarlayıcı.....	49
3.2.2.6. Asit çözeltisi.....	49
3.2.2.7. Baz çözeltisi.....	49
3.2.2.8. Proton pompası inhibitörlerinin çözeltileri.....	49
3.3. Safsızlık İncelemesi.....	50
3.3.1. Safsızlık incelemesinde kullanılan cihazlar.....	50
3.3.1.1. Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı.....	50
3.3.1.2. pH/ iyon metre.....	50
3.3.2. Safsızlık incelemesinde kullanılan çözeltiler.....	50
3.4. Yöntem.....	51
3.4.1. Potansiyometrik yöntemle titrasyonlar.....	51
3.4.2. Sıvı kromatografik yöntemle safsızlık çalışmaları.....	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	53

4.1. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin SPARC Programı ile Hesaplanması.....	53
4.1.1. Omeprazolün iyonlaşma sabitleri (SPARC programı).....	53
4.1.2. Lansoprazolün iyonlaşma sabitleri (SPARC programı).....	53
4.1.3. Pantoprazolün iyonlaşma sabitleri (SPARC programı).....	54
4.1.4. Rabeprazolün iyonlaşma sabitleri (SPARC programı).....	55
4.2. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin ACD/Labs Programı ile Hesaplanması.....	55
4.2.1. Omeprazolün iyonlaşma sabitleri (ACD/Labs programı).....	55
4.2.2. Lansoprazolün iyonlaşma sabitleri(ACD/Labs programı).....	56
4.2.3. Pantoprazolün iyonlaşma sabitleri(ACD/Labs programı).....	57
4.2.4. Rabeprazolün iyonlaşma sabitleri(ACD/Labs programı).....	57
4.3. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin MarvinSketch Programı ile Hesaplanması.....	58
4.3.1. Omeprazolün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı).....	58
4.3.2. Lansoprazolün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı).....	58
4.3.3. Pantoprazolün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı).....	59
4.3.4. Rabeprazolün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı).....	59
4.4. Potansiyometrik Yöntemle İyonlaşma Sabiti Tayini.....	60
4.4.1. Omeprazolün %45 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	60
4.4.2. Omeprazolün %40 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	61
4.4.3. Omeprazolün %35 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	64
4.4.4. Omeprazolün %30 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	65
4.4.5. Lansoprazolün %45 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	68
4.4.6. Lansoprazolün %40 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	70
4.4.7. Lansoprazolün %35 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki	

potansiyometrik titrasyon grafiği.....	71
4.4.8. Lansoprazolün %30 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	72
4.4.9. Pantoprazolün %45 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	75
4.4.10. Pantoprazolün %40 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	76
4.4.11. Pantoprazolün %35 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	79
4.4.12. Pantoprazolün %30 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	80
4.4.13. Rabeprazolün %45 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	83
4.4.14. Rabeprazolün %40 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	84
4.4.15. Rabeprazolün %35 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	86
4.4.16. Rabeprazolün %30 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği.....	89
4.5. Proton Pompası İnhibitörlerinin Asitlik Sabitlerine Sübstitüent Etkisinin İncelenmesi.....	91
4.6. Proton Pompası İnhibitörlerinin pK_a Sabitlerinin Çözücü Bileşimiyle Değişiminin İncelenmesi.....	93
5. SONUÇ.....	95
6. KAYNAKLAR.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	107

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN İYONLAŞMA SABİTLERİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ

İsmail ÇELİK

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Güleren ALSANCAK

Proton pompası inhibitörlerinin gastrik asit sekresyonunu etkili bir şekilde inhibe ettikleri ve peptik ülser tedavisinde kullanıldıkları bilinmektedir. Bunlar, α -piridilmetilsulfinil benzimidazoller (PMSB) olup, piridin ve benzimidazol gruplarında farklı süstitüsyonlar vardır. Benzer farmokolojik özelliklere sahiptirler. Bu çalışmada, proton pompası inhibitörlerinden omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol'ün protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntem kullanılarak, metanol-su karışımlarında (%30-45) tayin edilmiştir. Titrasyonlar modifiye edilmiş kombine cam pH elektrodu kullanılarak 25 °C'de, azot atmosferinde yapılmış ve titrasyonlarda deney çözeltisinin iyonik şiddeti potasyum klorür ile 0,1 M'a ayarlanmıştır. Potansiyometrik yöntem, metanol-su karışımlarında denge sabitlerinin doğru ve duyarlı tayinini sağladığı için seçilmiştir. Metanol-su karışımları potansiyometrik titrasyon için yeterli çözünürlüğü sağladığı için seçilmiştir. Protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında parametreleri düzelten bilgisayar programı kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Potansiyometri

2011, 107 Sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS OF PROTON PUMP INHIBITORS BY POTENTIOMETRIC METHOD

İsmail ÇELİK

Süleyman Demirel University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Güleren ALSANCAK

Proton pump inhibitors (PPI) have known to be an effective inhibitor of gastric acid secretion and for treatment of peptic ulcers. They are α -pyridylmethylsulfinyl benzimidazoles (PMSB) with different substitutions on the pyridine or the benzimidazole groups. Their pharmacological properties are similar. In this study, protonation constants of proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole, have been determined potentiometrically in methanol–water binary mixtures (30%–45%). Titrations have been carried out at 25 °C, in nitrogen atmosphere by using modified combined pH glass electrode and ionic strength of the experimental solutions have been adjusted to 0.1 M by using potassium chloride. Potentiometric method has been selected for the determination of equilibrium constants in methanol-water binary mixtures, because of their accuracy and reproducibility. Water-methanol binary mixtures have been selected to provide sufficient solubility for the determination of their dissociation constants by using potentiometric titration. Moreover, the computer program has been used for the refinement of protonation constants.

Key Words: Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole, Potentiometry

2011, 107 Pages

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca, çok değerli bilgilerini ve önerilerini esirgemeyen, çalışmalarımı titizlikle takip eden ve tecrübeleriyle her türlü zorluğu aşmamda yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Güleren ALSANCAK'a ve ikinci danışman hocam Doç. Dr. Yüksel ALTUN'a çok teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında beni destekleyen ve yönlendiren, verilerin değerlendirilmesi aşamasında tecrübelerinden istifade ettiğim Yrd. Doç. Dr. Ebru Çubuk DEMİRALAY'a ve Arş. Gör. Dr. Hale CANBAY'a şükranlarımı sunarım.

2051-YL-09 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, uzun ve yorucu tez çalışmalarım boyunca oluşan sıkıntılara katlanan, fedakârlık gösteren ve beni sürekli destekleyen sevgili eşime ve çocuklarıma gönülden teşekkür ederim.

İsmail ÇELİK
ISPARTA, 2011

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Mide ve doudenum ülseri (peptik ülser).....	1
Şekil 1.2. Benzimidazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü.....	3
Şekil 1.3. Piridin halkası ve üç boyutlu görünümü.....	3
Şekil 1.4. Omeprazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü	4
Şekil 1.5. Lansoprazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü	6
Şekil 1.6. Pantoprazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü.....	7
Şekil 1.7. Rabeprazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü.....	8
Şekil 1.8. Proton pompası inhibitörlerinin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.9. Otomatik büret düzenekli modern bir potansiyometri sistemi	12
Şekil 1.10. Potansiyometrik titrasyon eğrisi örneği	14
Şekil 1.11. Kombine cam pH elektrodu ve yapısı	15
Şekil 1.12. Spektroskopik bir çalışmada A- λ_{nm} grafiği.....	22
Şekil 1.13. Spektroskopik bir çalışmada log absorbands farkları oranı – pH grafiği.....	23
Şekil 2.1. Omeprazol için bulunan pK_a değerleri.....	26
Şekil 2.2. Benzimidazol ve bazı türevlerinin kimyasal yapısı.....	27
Şekil 2.3. Omeprazolün sulu çözeltisinin iyonlaşma davranışları.....	28
Şekil 2.4. Omeprazol'ün molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri.....	31
Şekil 2.5. Lansoprazol'ün molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri.....	30
Şekil 2.6. Benzimidazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü.....	32
Şekil 2.7. Omeprazol'ün molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri.....	33
Şekil 2.8. İyonlaşma sabitleri tayin edilen benzimidazol türevleri.....	35
Şekil 2.9. PMSB türü bileşiklerin zamanla pik alanlarında görülen bozulma Grafiği.....	37
Şekil 4.1. Omeprazol'ün <i>SPARC</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri.....	53

Şekil 4.2. Lansoprazolün <i>SPARC</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	54
Şekil 4.3. Pantoprazolün <i>SPARC</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	54
Şekil 4.4. Rabeprazolün <i>SPARC</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	55
Şekil 4.5. Omeprazol'ün <i>ACD/Labs</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	56
Şekil 4.6. Lansoprazolün <i>ACD/Labs</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	56
Şekil 4.7. Pantoprazolün <i>ACD/Labs</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	57
Şekil 4.8. Rabeprazolün <i>ACD/Labs</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	57
Şekil 4.9. Omeprazolün <i>MarvinSketch</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	58
Şekil 4.10. Lansoprazolün <i>MarvinSketch</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	59
Şekil 4.11. Pantoprazolün <i>MarvinSketch</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	59
Şekil 4.12. Rabeprazolün <i>MarvinSketch</i> programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen <i>pKa</i> değerleri.....	60
Şekil 4.13. Omeprazolün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	62
Şekil 4.14. Omeprazolün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	64
Şekil 4.15. Omeprazolün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	66
Şekil 4.16. Omeprazolün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	67
Şekil 4.17. Lansoprazolün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	69

Şekil 4.18. Lansoprazolün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	71
Şekil 4.19. Lansoprazolün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	73
Şekil 4.20. Lansoprazolün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	74
Şekil 4.21. Pantoprazolün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	77
Şekil 4.22. Pantoprazolün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	79
Şekil 4.23. Pantoprazolün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	81
Şekil 4.24. Pantoprazolün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	82
Şekil 4.25. Rabeprazolün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	85
Şekil 4.26. Rabeprazolün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	88
Şekil 4.27. Rabeprazolün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	88
Şekil 4.28. Rabeprazolün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği.....	90
Şekil 4.29. Proton pompası inhibitörü bileşiklerinin genel molekül yapısı.....	92
Şekil 5.1. Omeprazolün kromatogramı.....	97
Şekil 5.2. Pantoprazolün kromatogramı.....	97
Şekil 5.3. Pantoprazalün kromatogramı	98
Şekil 5.4. Rabeprazolün kromatogramı	98

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Çalışılan bazı bileşiklerin su ortamındaki pKa değerleri.....	27
Çizelge 2.2. Benzimidazol ve türevleri için belirlenen termodinamik pKa değerleri.....	31
Çizelge 2.3. Bileşikler için belirlenen pKa değerleri.....	34
Çizelge 2.4. PPI türü bileşikler için belirlenen pKa değerleri.....	34
Çizelge 2.5. Benzimidazol türevlerinin CE ile tayin edilen pKa değerleri....	35
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan PPI bileşikleri ve özellikleri.....	46
Çizelge 3.2. Potansiyometrik çalışmada kullanılan kimyasal maddeler.....	47
Çizelge 4.1. Omeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	60
Çizelge 4.2. Omeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	62
Çizelge 4.3. Omeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	64
Çizelge 4.4. Omeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	66
Çizelge 4.5. Omeprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pKa değerleri.....	68
Çizelge 4.6. Lansoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	68
Çizelge 4.7. Lansoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	70
Çizelge 4.8. Lansoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	71
Çizelge 4.9. Lansoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	73
Çizelge 4.10. Lansoprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pKa değerleri.....	75
Çizelge 4.11. Pantoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	75

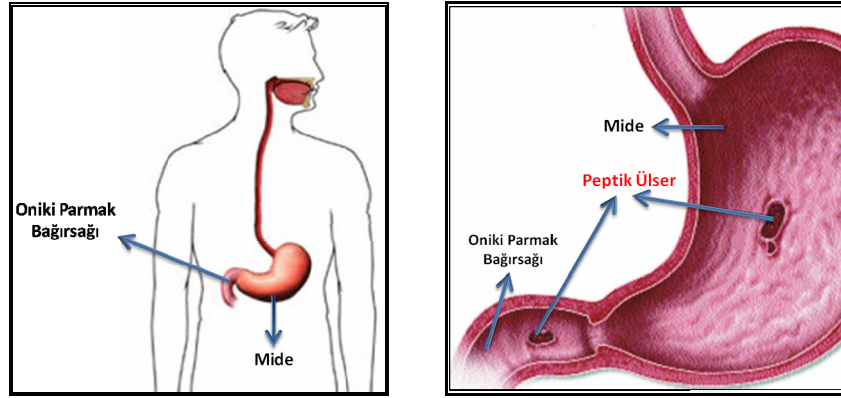
Çizelge 4.12. Pantoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	77
Çizelge 4.13. Pantoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	79
Çizelge 4.14. Pantoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	81
Çizelge 4.15. Pantoprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pKa değerleri.....	83
Çizelge 4.16. Rabeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	83
Çizelge 4.17. Rabeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	85
Çizelge 4.18. Rabeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	86
Çizelge 4.19. Rabeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri.....	89
Çizelge 4.20. Rabeprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pKa değerleri.....	91
Çizelge 4.21. Proton pompası inhibitörlerinde ana moleküle bağlı süstitüentler.....	92
Çizelge 5.1. Bileşiklerin farklı metanol-su ikili karışımlarına ait protonasyon ve iyonlaşma sabitleri.....	96

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACN	Asetonitril
CE	Kapiler elektroforez
CE-DAD	Kapiler elektroforez-diod array dedektör
GC /MS	Gaz kromatografi/kütle spektrometresi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografi
LC	Sıvı kromatografi
KHP	Potasyum asit fitalat
KCl	Potasyum klorür
KOH	Potasyum hidroksit
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
NSAİ	Non-steroidal antiinflamatuvar
PPI	Proton pompası inhibitörü
TBACl	Tetrabutil amonyum klorür
UV	Ultraviole spektrofotometre
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
AZP	AstraZeneca Pharmaceuticals
U.S. NLM	The U.S. National Library of Medicine
PWP	Pfizer-Wyeth Pharmaceuticals Inc.
GÖRH	Gastro özofajiyal reflü hastalığı

1. GİRİŞ

Ülser, mide asidi ve pepsin enziminin zararlı etkisi ile mide ve oniki parmak bağırsağı (duodenum) mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belli doku kaybıdır. Oluşan ülserin çapı çoğunlukla 5 mm ile 1 cm arasındadır. Nadiren de olsa çapı 3-5 cm arasında olan dev ülserler de görülebilir (Uzunismail, 2001). Ülser midede görülürse *gastrik ülser*, onikiparmak bağırsağında görülürse *duodenum ülseri* olarak adlandırılır (Şekil 1.1). Bu iki tür ülser için genellikle *peptik ülser* ortak adı kullanılır. (Kayaalp, 2009).



Şekil 1.1. Mide ve duodenum ülseri (peptik ülser)

Peptik ülserin, toplumda, erişkin insanlarda görülme sıklığı %10 dolayındadır. Genel olarak ülserin türüne, cinsiyete, yaşa ve coğrafi koşullara bağlı olarak görülme sıklığı çeşitlilik gösterebilmektedir. Örneğin, erkeklerde kadınlara oranla -çok az oranda da olsa- daha fazla görülür (Özdemir vd., 2009).

Peptik ülser hastalığı birçok sebebe bağlı olarak oluşabilir. En sık görülen nedenleri,

- midede oluşan *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu,
- non-steroidal antiinflatuar (NSAI) türü analjeziklerin kullanılması,
- *Zollinger-Ellison* sendromu

vb. gibi aşırı gastrik asit salgılanmasının eşlik ettiği durumlardır. Sigara, alkol kullanımı, glukokortikoid ilaç tedavisi, radyasyon, kemoterapi ve vasküler yetmezlik gibi faktörler de peptik ülser gelişimine neden olabilirler. (Özdemir vd., 2009).

Peptik ülser hastalığının tedavi prensipleri genel olarak aşağıdaki şekilde sıralanır:

- a. Diyet
- b. Medikal tedavi yöntemleri
- c. Cerrahi tedavi yöntemleri

Günümüzde, peptik ülser hastalığının tedavisinde büyük oranda medikal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Midede kanama, delinme (perforasyon) ve oniki parmak bağırsağında tıkanma (obstrüksiyon) gibi ağır durumlarda ise cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

Bundan 20 yıl kadar önce ülser hastalığı sık rastlanan bir rahatsızlıktı. Etkili tedavisi ancak cerrahi yöntemlerle sağlanabiliyordu. Son 10-15 yıl içerisinde, peptik ülserin oluşumunda *Helicobacter Pylori* bakterisinin etkili olduğu anlaşıldıktan sonra, hastalığın tedavi yaklaşımında büyük değişiklikler olmuştur. Artık peptik ülser hastalarının çok büyük bir oranı, asit salgısını engelleyen ilaçların kullanılması ve bu mikrobun antibiyotiklerle mideden yok edilmesiyle tamamen iyileştirilebilmektedir. Proton pompası inhibitörlerinin (PPI) yaygın şekilde kullanım alanı bulması ile peptik ülser eradikasyon tedavisinde PPI+antibiyoterapi kombinasyonları yeni bir çığır açmıştır (Kalafat, 2001; Tuncer, 2001; Musoğlu, 2008).

1.1. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi gruplara ayrılırlar:

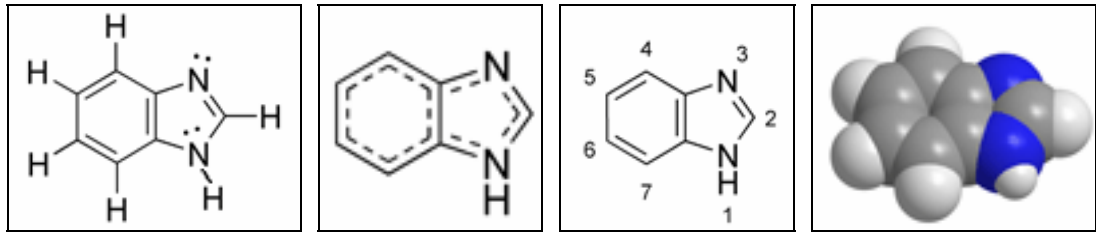
- **Asit salgılanmasını azaltan ilaçlar:** Bunlar, histamin H₂-reseptör blokörleri (ranitidin ve benzerleri), parasempatolitik ilaçlar (antikolinerjik ilaçlar) ve paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden (Omeprazol ve benzerleri) ilaçlardır.
- **Antasid ilaçlar:** Salgılanmış asidi, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşikleridir.
- **Mukozada ve özellikle ülserli alanda koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar:** Bunlar, sukralfat ve koloidal bizmut bileşikleridir.

- **Sitoprotektif ilaçlar:** Bunlar, ağızdan etkili olabilen, metillenmiş prostaglandin E serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır.
- **Helicobakter Pylori'yi eradike eden antibakteriyel ilaçlar:** Bunlar arasında, başta klaritromisin olmak üzere, metronidazol, tetrasiklin ve amoksisilin bulunur (Özdemir vd., 2009).

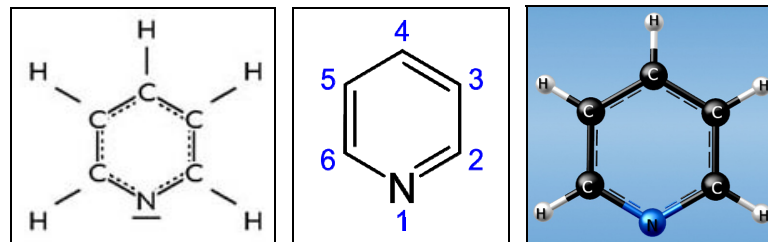
Bu tez çalışmasında, *Asit Salgılanmasını Azaltan İlaçlar* grubundan, *Proton Pompası İnhibitörleri (PPI)* seçilmiştir. Proton pompası inhibitörü türü ilaçlardan *Omeprazol*, *Lansoprazol*, *Pantoprazol* ve *Rabeprazol*'ün iyonlaşma sabitleri, su-organik çözücü ikili karışımlarında potansiyometrik yöntemler kullanılarak tayin edilmiştir.

1.2. Proton Pompası İnhibitörleri (PPI)

Proton pompası inhibitörleri (PPI) benzimidazol türevi ilaç grubudur. Molekül yapılarında *benzimidazol* grubunun yanında *piridin* halkası bulunur (Şekil 1.2 ve Şekil 1.3). Bu nedenle proton pompası inhibitörleri zayıf baz özelliği gösterirler. Benzimidazol ve piridin halkasına bağlı süstitüye gruplar bu bileşiklerin kimyasal davranışında önemli rol oynarlar. (Stedman vd., 2000; Jerez vd., 2009; Sachs vd., 2006).



Şekil 1.2. Benzimidazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü



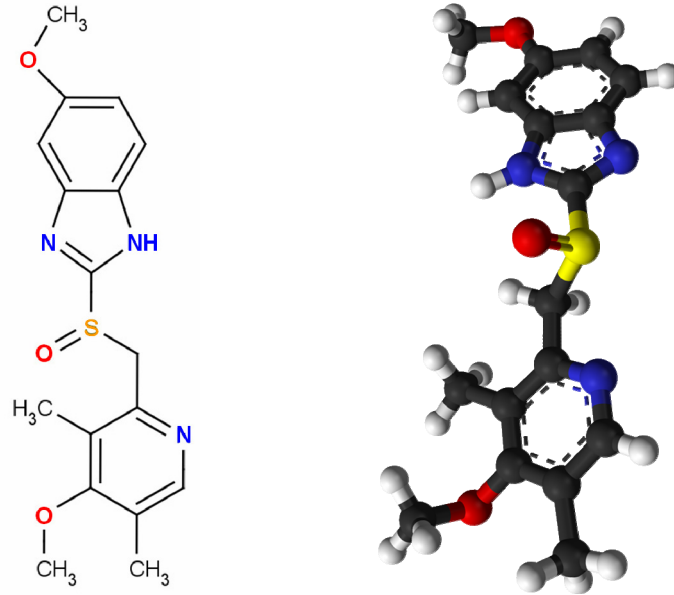
Şekil 1.3. Piridin halkası ve üç boyutlu görünümü

PPI türü ilaçlar mide asidi üretiminin uzun süreli azaltılması etkisini gösterirler. Bu gruptaki ilaçlar günümüzde mide asit salgılanmasını en güçlü şekilde bloke eden ilaçlardır. Paryetal hücrelerde proton pompası görevi gören H^+/K^+ -ATPaz enzimini inhibe ederek, gastrik asit oluşumunu son aşamasında engellerler. Günümüzde kullanılan proton pompası inhibitörleri *Omeprazol*, *Lansoprazol*, *Pantoprazol*, *Rabeprazol* ve *Esomeprazol*'dür. Ülkemizde de yaygın kullanılan ilaçlardır. (Korkut vd., 2010; Kayaalp, 2009).

1.3. İyonlaşma Sabiti Tayin Edilen Proton Pompası İnhibitörleri

1.3.1. Omeprazol

Omeprazol, mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi ilaçların ilk bulunanıdır. 1979 yılında ilk defa sentezlenmiş ve 1989 yılında onaylanmıştır. Sistematik adı *(RS)*-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metilsülfinil]-3H-benzimidazol şeklindedir (Akyol, 2005; Elfau vd., 2010).



Şekil 1.4. Omeprazol'un molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü

Omeprazol, benzimidazol sulfoksit yapılu bir ön ilaçtır (Şekil 1.4). Duodenum ve mide ülserlerinin (peptik ülser) tedavisinde, *Zollinger-Ellison* sendromunda, reflü

özofajitte, semptomatik gastro özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH) ve *Helicobacter Pylori* eradikasyonunda uygun bir antibiyotik kombinasyonu ile birlikte kullanılır. Ayrıca, peptik ülserin cerrahi tedavisi yapılırken, genel anestezi sırasında mide içeriğinin aspirasyonu riski bulunan durumlarda kullanılır (Roche, 2006; AZP, 2011; The U.S. NLM, 2011).

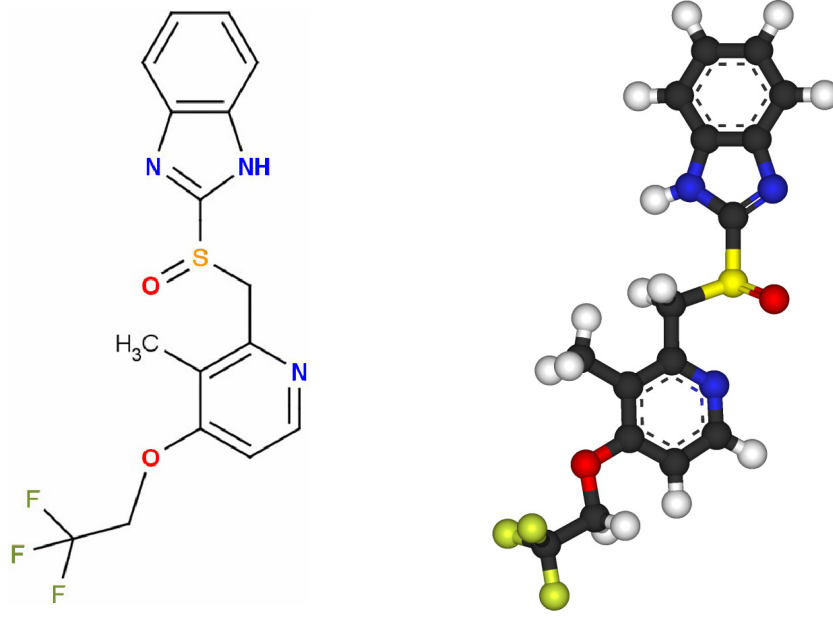
Omeprazol barsakta açılan, kaplamalı (enteric-coated) granüllerle veya mikropelletlerle doldurulmuş kapsül şeklinde verilir. Ağız yolu ile günde bir kez 20-40 mg dozunda alınır. Hastalığın çeşidine göre dozun miktarı artırılabilir. Genellikle yemekten yarım saat önce alınır. Normal tedavi süresi 2-4 haftadır (Özdemir vd., 2009; Akyol, 2005; Maton, 1991).

Omeprazol'un başlıca yan etkileri diyare (ishal), bulantı, baş ağrısı ve halsizlikdir (asteni). Eklemlerde ağrı (artralji) ve şişme yapabilir. Mide pH'sını ileri derecede yükselttiği için midede bakteri kolonizasyonuna neden olabilir. Ayrıca Omeprazol, kendisi gibi *CYP2C19* enzimi ile yıkılan diapazem, fenitoin, varfarin ve diğer bazı ilaçların eliminasyonunu yavaşlatabilir (AZP, 2011; The U.S. NLM, 2011; Özdemir vd., 2009; Maton, 1991).

1.3.2. Lansoprazol

Lansoprazol, mide asidi salgılanmasını spesifik olarak inhibe eden, proton pompası inhibitörleri (PPI) grubundan bir antiülser ilaçtır. 1995 yılında onaylanarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik adı *(RS)-2- [(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-2-il) metilsülfinil]-1H-benzimidazol* şeklindedir (The U.S. NLM, 2011; Elfau vd., 2010; Wishart vd., 2008).

Lansoprazol, yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından Omeprazol'e benzer (Şekil 1.5). Peptik ülser, semptomatik gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH), *Zollinger-Ellison sendromu* ve H₂-reseptör blokerlerine dirençli vakalarda kullanılan bir ilaçtır. *Helicobacter Pylori* üzerindeki antibakteriyel etkisinin Omeprazol'e kıyasla daha yüksek olması ile dikkat çekmiştir (Roche, 2006; Özdemir vd., 2009; The U.S. NLM, 2011; Demir vd., 1998).



Şekil 1.5. Lansoprazol'ün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü

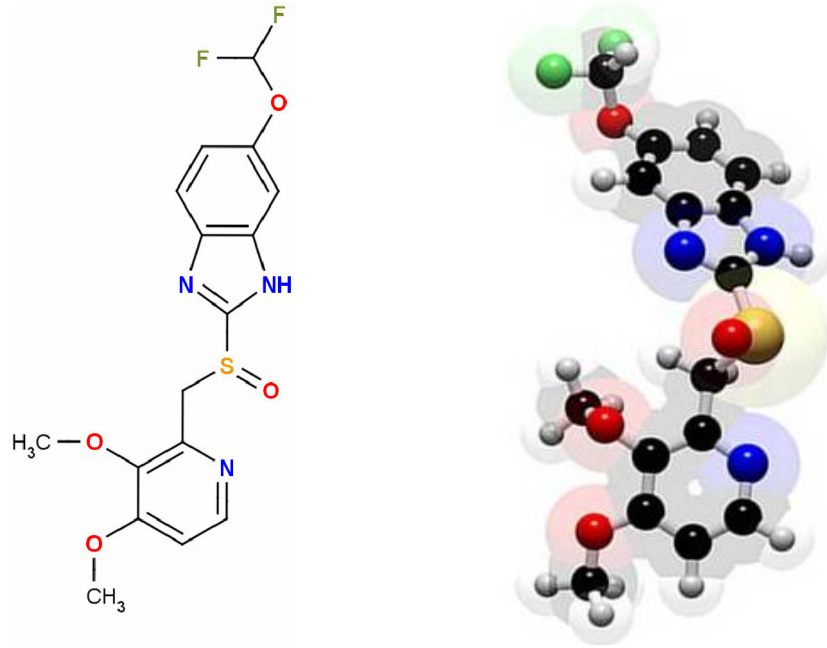
Diğer PPI bileşikleri gibi, Lansoprazol da ağızdan alınan bir ilaçtır. Duodenal ülserin kısa süreli tedavisinde yetişkinler için önerilen doz, günde bir defa olmak üzere 30 mg'dır (Özdemir vd., 2009; The U.S. NLM, 2011; Demir vd., 1998).

Lansoprazol genellikle hem kısa süreli hem de uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilir. Ciddi bir yan etkisi söz konusu değildir. Diyare (ishal) başta olmak üzere, karın ağrısı, bulantı ve kabızlık en sık rastlanan şikâyetlerdir. Baş ağrısı, kırgınlık, deri döküntüleri ve faranjit, rinit, öksürük gibi solunum sistemini ilgilendiren yan etkiler daha nadir görülür. Bu yan etkiler genelde ilacın kesilmesini gerektirmez (Özdemir vd., 2009; The U.S. NLM, 2011; Demir vd., 1998; Wishart vd., 2008).

1.3.3. Pantoprazol

Pantoprazol, bir sübstitüye benzimidazol olup, selektif proton pompası inhibitörüdür. Özellikleri bakımından Omeprazol'e benzer. 2000 yılında onaylanarak tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik adı *(RS)*-5-(difluorometoksi)- 2-[(3,4-dimetokspiridin-2-il) metilsülfinil]- 3*H*-benzimidazol şeklindedir (The U.S. NLM, 2011; Elfau vd., 2010; Wishart vd., 2008).

Lansoprazol'de olduğu gibi, Pantoprazol'ün yapısında da benzimidazol ve piridin halkasının yanında, flor içeren radikal grup bulunur (Şekil 1.6). İlaçlarda pantoprazol sodyum olarak kullanılır. Peptik ülser (duodenal ülser ve gastrik ülser) tedavisinde, *Helicobacter Pylori*'nin neden olduğu duodenal ve gastrik ülserde tekrarı azaltmak amacıyla bu mikroorganizmanın eradikasyonu için uygun iki antibiyotikle kombine olarak, orta ve ileri derecede özofajal reflüde ve *Zollinger-Ellison* sendromunda kullanılır (Roche, 2006; PWP, 2011; The U.S. NLM, 2011; Jungnickel, 2000).



Şekil 1.6. Pantoprazol'ün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü

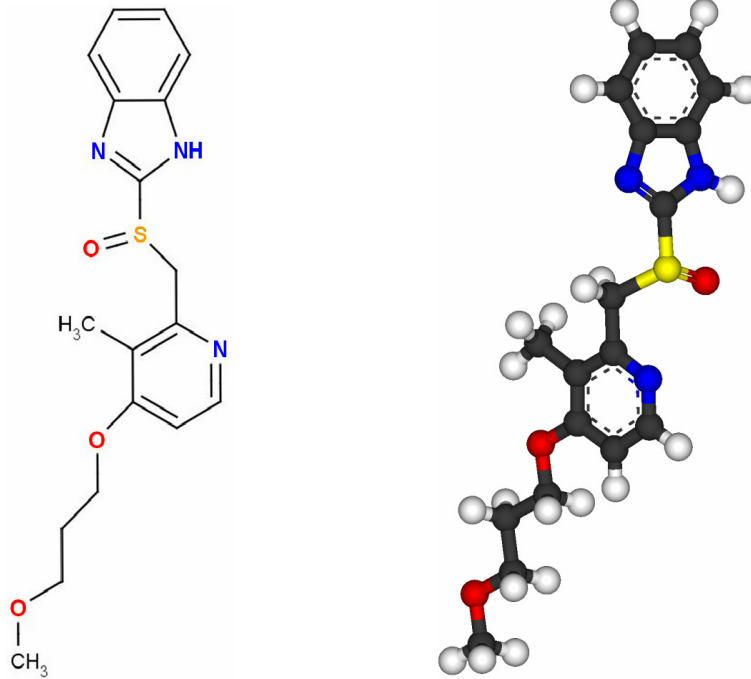
Pantoprazol'ün fazla bir yan etkisi yoktur. En sık rastlanan yan etkileri baş ağrısı, orta şiddette karın ağrısı (diyare), karnın yukarı kısmında ağrı, mide ve barsakta gaz (flatulans), ciltte döküntü ve kaşıntıdır. Pantoprazol metabolitlerinin anlamlı farmakolojik aktivitesi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (PWP, 2011; The U.S. NLM, 2011; Jungnickel, 2000).

1.3.4. Rabeprazol

Rabeprazol, proton pompası inhibitörleri (PPI) grubundan bir antiülser ilaçtır. 1999 yılında onaylanarak tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Bileşiğin sistematik adı

2-[(4-(3-metoksipropoksi)-3-metil-piridin-2-il) metilsülfinil]-1H-benzimidazol şeklindedir. Molekül yapısı itibariyle daha çok Lansoprazol'e benzer (Şekil 1.7) (The U.S. NLM, 2011; Wishart vd., 2008).

Rabeprazol, antikolinergik ya da H₂-reseptörü antagonisti özellikler göstermeyen, ancak H⁺/K⁺-ATPaz enziminin spesifik inhibisyonu yoluyla, mide asidi salgısını baskılayan, süstitüye benzimidazollere ait bir moleküldür. Aktif duodenal ülser, aktif benign (iyi huylu) mide ülseri ve semptomatik erozif ya da ülseratif gastro özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde kullanılır. Rabeprazol, proton pompa inhibitörü sınıfındaki bileşiklerin diğer üyeleri gibi, karaciğerde *sitokrom P450 (CYP)* enzim sistemi yoluyla metabolize olur (Roche, 2006; The U.S. NLM, 2011; Wishart vd., 2008; Hoyumpa vd., 1999).

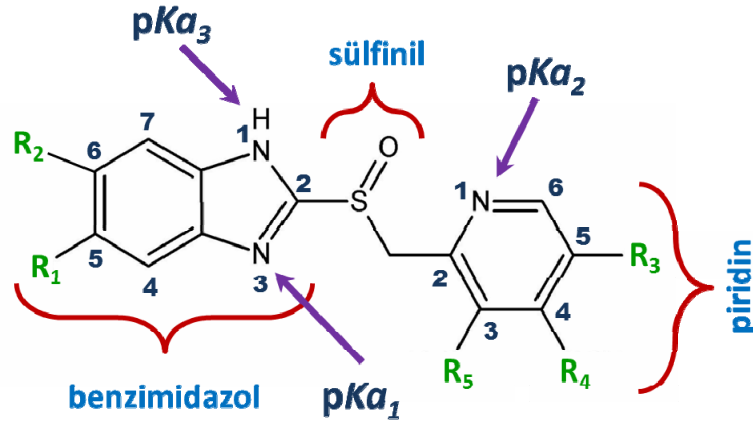


Şekil 1.7. Rabeprazol'ün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü

Rabeprazol'ün en sık rastlanan yan etkileri baş ağrısı, diyare (ishal) ve bulantıdır. Bunlardan başka çok nadir görülen yan etkiler ise rinit (burun alerjisi), karın ağrısı, grip benzeri üst solunum yolu hastalıkları (grip, faranjit, bronşit vs.), mide ve barsakta gaz (flatulans), kusma, sinirlilik ve ateştir (RxList, 2011).

1.4. Proton Pompası İnhibitörlerinin Kimyasal Yapıları ve İyonlaşma Sabitleri

Medikal tıpta, tarımda, hayvancılıkta ve hayatın pek çok alanında ilaçların çok önemli bir yeri vardır. İlaçların etki mekanizmasını açıklayabilmek için, biyolojik etkisi ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında ilişkiler kurulur. Bu nedenle ilacın organizmaya verilmesinden atılımına kadar geçen süre içinde ilaçta meydana gelen kimyasal değişimlerin bilinmesi çok önemlidir. Molekülün etkileşmeye yönelik özelliklerini, fizikokimyasal parametreler belirler. İyonlaşma sabiti, pK_a , bunlar içerisindeki en önemli parametrelerden biridir.



Şekil 1.8. Proton pompası inhibitörlerinin kimyasal yapısı

PPI bileşiklerinin ana molekül çatısını *piridil-metil-sülfinil-benzimidazol* yapısı oluşturur. Piridin ve benzimidazol halkarındaki -ortaklanmamış elektron taşıyan-azot atomlarından dolayı PPI bileşikleri bazik özellik gösterirler. Bu bileşikler midedeki paryetal hücrelerde aktif hale geçer ve gastrik asit üretimini son aşamasında durdururlar. Temel olarak, PPI türü bileşiklerin ikisi bazik, biri de asidik olmak üzere 3 farklı pK_a değeri vardır. Benzimidazol halkasındaki 3 numaralı azot atomunun protonlanmasına ait pK_a değeri pK_{a1} , piridin halkasındaki azot atomunun protonlanmasına ait pK_a değeri pK_{a2} ve benzimidazol halkasının 1 numaralı azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşmasına ait pK_a değeri ise pK_{a3} olarak ifade edilmektedir (Şekil 1.8). (Roche, 2006; Brändström, 1989; Örnskov, 2003).

PPI bileşikleri midenin asidik ortamında aktif hale geçerken:

a) Piridin halkasındaki azot üzerinden bir proton alır ve monokatyon haline gelirler ($BH + H^+ \rightleftharpoons BH_2^+$). Bu reaksiyonun pKa değeri (pKa_2) 3,5 ile 5,0 aralığında değişir. Bu değeri ve bu değer in süstitüent etkisi ile değişimini deneysel yollarla belirlemek mümkündür.

b) Benzimidazol halkasındaki 3 numaralı azot atomu üzerinden (N3) bir proton alırlar. Bu reaksiyona ait pKa değeri (pKa_1) -1 ile 2,5 arasında değişir. Bu pKa değeri çok küçük olduğu için potansiyometrik yöntemle doğrudan ölçülmesi zordur; genellikle dolaylı yollardan belirlenir.

c) Benzimidazol halkasındaki 1 numaralı azot (N1) üzerinden proton vererek iyonlaşırlar. Bu reaksiyonun pKa değeri (pKa_3) ise 7 ile 11 arasında değişir. Bu değeri ve süstitüentlere bağlı değişimini deneysel yollarla belirlemek mümkündür (Roche, 2006; Brändström, 1989; Örnskov, 2003).

1.5. Su-Organik Çözücü Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Tayininin Önemi

İyonlaşma sabiti, bir molekülün kimyasal davranışlarını belirlememizi sağlayan temel parametredir. Molekül yapısı ile bileşiğin asitlik sabiti, Ka , arasındaki ilişki, ilaç dizayn çalışmalarında ve maddelerin çözünürlük, emilim, dağılım, metabolizma, eliminasyon gibi biyofarmasötik özelliklerini açıklamada önemli ipuçları verir. Biyolojik olarak aktif maddelerin birçoğu fizyolojik pH değerlerinde tam veya kısmen iyonlaşır. Sıklıkla gösterildiği gibi, biyolojik aktivite ve/veya çözünürlük için ortamda yüklü gruplar bulunması gerekir. Bu grupların tayini ve çeşitli yönlerden analizi için iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, hem yeni moleküller sentezlenmesi için, hem de mevcut biyolojik aktif moleküllerin özelliklerinin geliştirilmesi için Ka değerlerinin doğru tespit edilmesi gerekir (Lipka vd., 2010).

İyonlaşma sabitlerinin su ortamındaki tayinleri, bileşiğin sudaki çözünürlüğünün az olması durumunda su-organik çözücü ikili karışımlarının kullanılmasını zorunlu kılar. İyonlaşma sabitinin tayini için su ortamı, bileşiğin çözünürlüğünün yeterli gelmesi durumunda öncelikli ortamdır. Ancak su-organik çözücü karışımları veya susuz organik çözücüler PPI türü bileşikler gibi suda çok az ya da hiç çözünmeyen

bileşiklerin asitlik ve bazlık sabitlerinin tayinlerinde tercihli olarak kullanılmaktadır. Bu ortamların sıvı kromatografik ve kapiler elektroforetik ayırmalarda kullanılması ve bileşiklerin ayrılmalarındaki davranışlarında iyonlaşma sabitlerinin etkin olmasından dolayı bu ortamlardaki iyonlaşma sabitlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ilaçların suda çözünürlüklerinin yeterli olmamasından dolayı, su ortamına ait pK_a değerlerine ancak su-organik çözücü karışımındaki değerler kullanılarak geçilebilmektedir. Organik modifiyer yüzdesi ile pK_a 'nın değişimini veren doğrusal fonksiyonlar ekstrapolasyonundan elde edilen değerler, bu bileşiklerin sudaki pK_a değerleridir. Yasuda-Shedlovski bağıntısı ise yine su ortamına özgü pK_a değerlerinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (Völgyi vd., 2007; Janos, 2004; Kelen vd., 2009).

1.6. Su-Organik Çözücü Karışımlarında İyonlaşma Sabiti Tayini

Hidroorganik karışımlarda suyun kendi hidrojen bağlı sistemini oluşturabildiği koşulda pH, aynen sudaki gibi belirlenebilmektedir. Bu nedenle suda çözünmesi yeterli olmayan ve bu nedenle su ortamındaki iyonlaşma sabitleri tayin edilemeyen bileşiklerin bu sabitlerinin tayinlerinde sıklıkla su-organik çözücü ikili karışımları kullanılırlar. Bu karışımlarda iyonlaşma sabitlerinin tayininde aşağıda belirtilen yöntemler kullanılmaktadır: Bu yöntemlerin esası denge durumunu bozmaksızın mevcut bütün türlerin serbest konsantrasyonlarının doğru ve kesin değerlerini bulmaya dayanır.

1. Potansiyometrik yöntemler
2. Spektroskopik yöntemler
3. Elektroforetik yöntemler
4. Sıvı kromatografik yöntemler

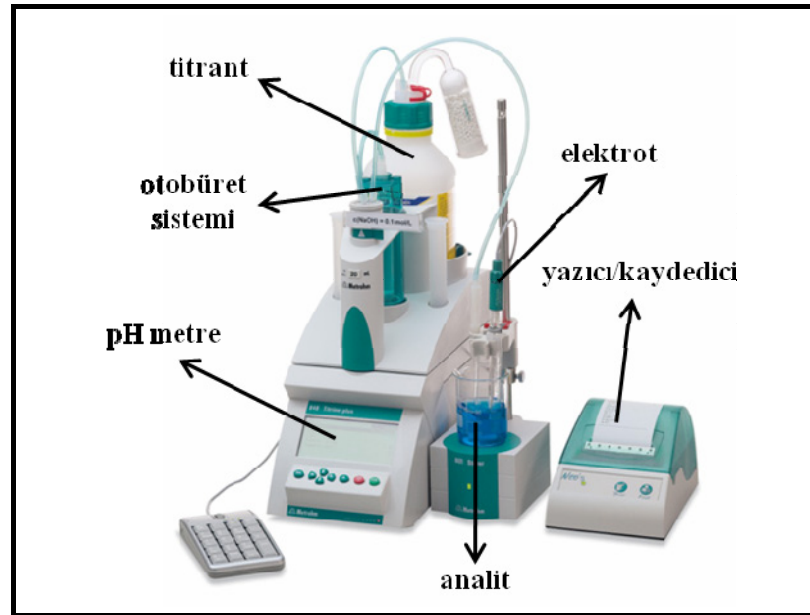
Potansiyometrik ve spektroskopik yöntemler iyonlaşma sabitlerinin tayininde sıklıkla kullanılan klasik yöntemlerdir. Günümüzde yaygın kullanılan yöntemler olarak sıvı kromatografik (LC) ve elektroforetik yöntemler dikkat çekmektedir. Çalışılan maddelerin küçük miktarlarının yeterli olması, düşük çözücü derişiminde çalışmaya imkân vermesi, çözücü ya da titrant derişimini ölçmeye gerek duyulmaması, sadece bileşenlerin göç zamanına bağlı ölçümler yapılması ve daha hassas sonuçlar

alınabilmesi gibi avantajlarından dolayı, kapiler elektroforez yöntemi (CE) günümüzde daha çok tercih edilmektedir (Box vd., 2003; Shalaeva vd., 2008; Barzanti vd., 2007; Avdeef vd., 2000; Völgyi vd., 2007).

Bu çalışmada, iyonlaşma sabitlerinin tayininde, klasik ve geleneksel bir teknik olan portansiyometrik yöntem kullanılmıştır.

1.6.1. Potansiyometrik analiz yöntemleri

Potansiyometrik analiz yöntemleri, bileşiklerin iyonlaşma sabitlerinin tayininde yaygın olarak kullanılan en eski yöntemlerden biridir (Babić vd., 2007). Bir karşılaştırma elektrodu ve uygun bir ikinci elektrot ile oluşturulan elektrokimyasal hücrede ölçülen gerilim değerleri kullanılarak, hücrenin çözeltisindeki iyonların nicel analizine *potansiyometri* denir. Potansiyometrik ölçümler, akımın sıfıra yaklaştığı ve polarizasyonun olmadığı şartlarda gerçekleşir. Bu yöntemler, kullanılan cihazın basit olması ve her laboratuvarında bulunması, titrasyon için basit bir düzeneği gerektirmesi ve sonuçların yorumlanabilmesindeki kolaylık nedeniyle tercih edilirler. Potansiyometrik düzenek, bir referans elektrot, bir çalışma elektrodu ve potansiyel ölçüm cihazını içerir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Otomatik büret düzenekli modern bir potansiyometri sistemi

Bilindiği gibi, asit-baz reaksiyonları proton transfer reaksiyonlarıdır. Eğer kullanılan elektrot H^+ iyonunu seçici bir elektrot olursa, potansiyometrik metodu kullanmak suretiyle denge sabiti hesaplanabilir. Bu amaçla ticari olarak çeşitli cam elektrotlar geliştirilmiştir. Cam elektrotlar kullanmak suretiyle elde edilen potansiyometrik veriler (mV) ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi veren *Nernst Eşitliği*'ni kullanarak potansiyometrinin kantitatif tayinlerde kullanmak mümkündür.

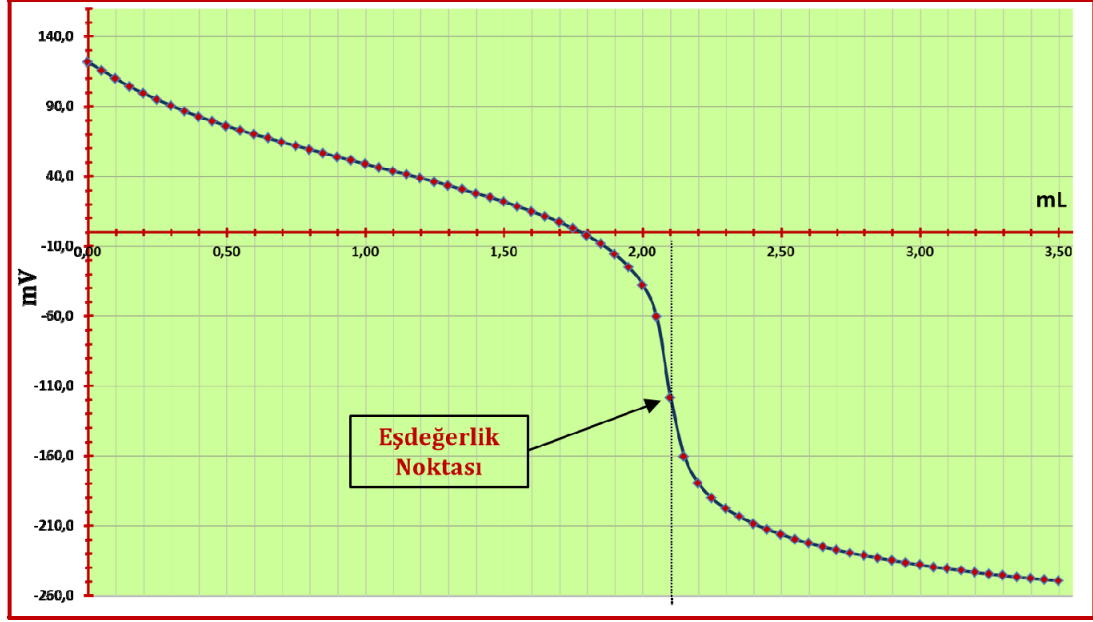
Bir elektrotun potansiyeli, içine daldırıldığı çözeltilde bulunan iyon veya iyonların aktivitelerine bağlıdır. pH tayini, farklı hidrojen iyonu konsantrasyonlarına sahip iki çözeltiyi ayıran ince cam membranın iki yüzeyi arasında doğan potansiyelin ölçümü esasına dayanır. Son zamanlarda elektrot teknolojisindeki gelişmeler tekrarlanabilirlik ve duyarlılığı yeterli hale getirmiştir. Elektrot standardizasyonun yapılmaması durumunda elde edilen iyonlaşma sabitleri, yarı nötralleşme potansiyelleri olarak ifade edilir. Su ve su-organik çözücü ikili karışımlarda pH standardizasyonunun yapılması koşulunda mV değerleri pH değerlerine dönüştürülebilmekte ve mutlak pK_a değerleri verilebilmektedir.

Potansiyometrik yöntemle hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabiti hesaplanması mümkündür. Bilindiği gibi, bir tek potansiyel ölçülerek yapılan tayinin ne güvenilirliği vardır, ne de doğruluğu iyidir. Bu nedenle bir denge için bir takım veri setinden yararlanılarak denge sabiti hesaplanması daha uygundur. Bu veri setini elde edebilmek için de potansiyometrik titrasyon tekniği kullanmak en iyi yoldur.

Farklı tepkimeler, çeşitli elektrotlar kullanılarak, potansiyometrik ölçümler ile izlenebilir. Çeşitli duyarlıkları ya da seçicilikleri olan elektrotlar kullanılarak titrantın her bir ilavesinde çözeltinin potansiyeli ölçülerek nicel analiz yapılır. Potansiyometrik titrasyonda her titrant eklenmesinden sonra ölçülen gerilim değeri, eklenen titrant hacmine karşı grafiğe geçirilerek potansiyometrik titrasyon eğrisi oluşturulur. S şeklinde olan potansiyometrik titrasyon eğrisinde dönüm (eşdeğerlik) noktası, eğrinin eğiminin en büyük olduğu noktadır (Şekil 1.10).

Cam elektrot, hidrojen iyonları için seçici bir elektrottur. Cam elektrot sistemi referans bir elektrot ve bunun yanında bir indikatör elektrottan oluşur. Referans

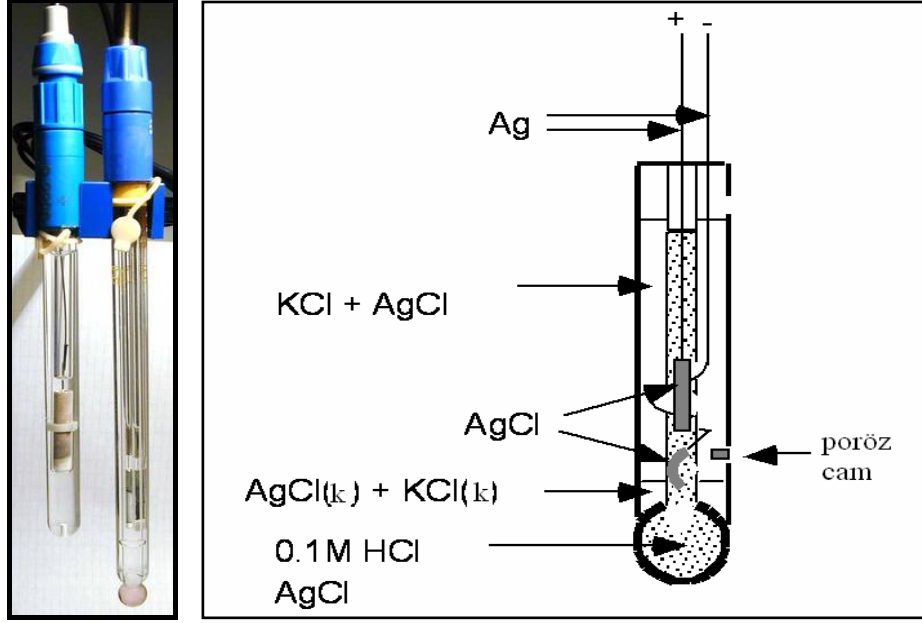
elektrot olarak kalomel elektrot ve Ag/AgCl elektrodu kullanılır. İndikatör elektrot, kalın cidarlı camdan yapılmış bir tüp ve bu tüpün içerisindeki gümüş klorür (AgCl) ile doymuş seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisinden ibarettir.



Şekil 1.10. Potansiyometrik titrasyon eğrisi örneği

Cam elektrot, hidrojen iyonları için seçici bir elektrottur. Cam elektrot sistemi referans bir elektrot ve bunun yanında bir indikatör elektrottan oluşur. Bu çözeltiye daldırılmış gümüş bir tel Ag/AgCl referans elektrodu oluşturur ve potansiyel ölçme aletinin uçlarından birine bağlanır. Kalomel elektrot ise diğer uca bağlanır. Kombine cam elektrotlarda ise, hem indikatör cam elektrot, hem de Ag/AgCl referans elektrodu aynı yapıda birleşik olarak bulunur. Kombine cam elektrotlar pH ölçümü için kullanılan en yaygın sistemlerdir. Cam elektrotta membran olarak ince bir cam zar kullanılır (Şekil 1.11). H^+ iyonlarına karşı seçicilik gösteren cam elektrot, H^+ iyonları derişiminin $1-10^{-13}$ M olduğu derişim aralığında *Nernst Eşitliği*'ne uyar; ölçülen elektrot gerilim değeri ile pH arasında doğrusal bir ilişki vardır. *Nernst Eşitliği*, Eşitlik 1.1'deki gibi verilir.

$$E_{\text{hücre}} = K - 0,0592 \cdot \text{pH} \quad (1.1)$$



Şekil 1.11. Kombine cam pH elektrodu ve yapısı

Ölçüm yapılmadan önce, ölçülecek pH değeri aralığına uygun tampon çözeltilerle kalibre edilmesi gerekir. Bu elektrot, çok asidik çözeltilerde ölçümlerde asit hatası ve çok bazik çözeltilerde alkali hatası verir (Skoog vd., 2004; Gündüz, 2002).

Potansiyometrik yöntemlerde su-organik çözücü karışımlarında IUPAC' ın önerdiği titrant KOH çözeltisidir. Ayarlı olması gerekir; titrasyon, karbonat hatası getirmeyecek koşulda yapılmalıdır. Su-organik çözücü karışımlarında elektrot standardizasyonları yapılabilmektedir ve tayin edilen iyonlaşma sabitleri, termodinamik değerlerdir. Eğer kuvvetli bir elektrolitle iyonik şiddetinin sabit tutulduğu ortamlarda potansiyometrik tayin yapılıyorsa, tayin edilen sabitler termodinamik sabitler değil stokiyometrik sabitler olacaktır. Bu titrasyonlara ait sigmoidaller, öncelikle mL-pH ilişkisi kullanılarak hazırlanmaktadır. Ayrıca tüm titrasyon koşullarını, iyonik şiddet de dâhil olmak üzere dikkate alan ve sistematik yaklaştırmayı kullanan bilgisayar programları, bu amaçla kullanılmaktadır. Su-organik çözücü karışımlarının özelliklerinin bilinmesi, elde edilen iyonlaşma sabitlerinin çözücü özelliklerinden nasıl etkilendiğinin yorumlanmasını sağlamaktadır (Barbosa vd., 1995b).

Potansiyometrik titrasyonda bileşiğin derişimi, sıçrama aralığını yeterli sağlayacak şekilde seçilir. Suyun otoprotoliz değerleri bellidir. Ancak su-organik çözücü karışımları ile çalışmada su-otoprotoliz değerleri gereklidir. Bu tip bir çalışmada öncelikle potasyum asit fitalatın titrasyonu ile kuvvetli baz, kuvvetli bazın titrasyonu ile kuvvetli asit ayarlanır. Veriler, uygun şekilde kullanılarak otoprotoliz sabitine geçilir. Kuvvetli asit–kuvvetli baz titrasyonundaki veriler, bazda karbonat hatasının belirlenmesine de imkan sağlar. Titrasyon verilerinden pK_a hesaplanmasında *Gran*, 1.türev, 2.türev ve *Shwartz* fonksiyonları kullanılır. Potansiyometrik titrasyonda su-organik çözücü karışımında elde edilen veriler, *Yasuda-Shedlovsky* bağıntısında değerlendirilerek sudaki pK_a değerine geçilir. Organik çözücünün farklı derişimlerinde çalışarak pK_a değerleri üzerinde etkisini incelemek ve ekstrapolasyonla sudaki değere geçmek mümkündür (Takacs-Novak vd., 1997; Avdeef vd., 1999; Babić, 2007).

1.6.2. Potansiyometrik yöntemle iyonlaşma sabitlerinin tayininde kullanılan bağıntılar

1.6.2.1. Kuvvetli monoprotik asitler için Gran eşitlikleri

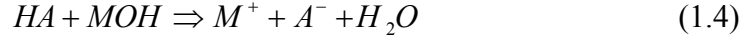
V_a hacminde, derişimi C_a olan bir kuvvetli monoprotik asiti, C_b derişimindeki MOH kuvvetli bazı ile titre edildiğinde, titrasyon esnasında asit çözeltisine ilave edilen baz ile asitin bir kısmı tepkimeye girer ve aynı zamanda hacmin artışı nedeniyle geride kalan asit derişiminde seyrelme olur. Çözeltide eşdeğerlik öncesi bölgede $[H^+]$, aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[H^+] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.2)$$

Eşdeğerlik noktasından sonra ise, ortamda baz fazlası vardır ve ortamda $[OH^-]$, aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[OH^-] = \frac{C_b V_b - C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (1.3)$$

Kuvvetli bir asidin kuvvetli bir bazla etkileşmesi sonucu (Eşitlik 1.4) oluşan anyonik tür (A^-) ve kuvvetli baz katyonunun (M^+) derişimleri aşağıdaki şekilde ifade edilebilir;



$$[A^-] = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} \quad (1.5)$$

$$[M^+] = \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.6)$$

Burada C_a ve C_b , asit ve bazın başlangıç derişimlerini; $V_a/(V_a + V_b)$ ile $V_b/(V_a + V_b)$ eşitlikleri ise titrant ilavesi ile seyrelmeyi ifade eder. Eşitlik 1.4 ile ilgili yük dengesi ise aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

$$[H^+] + [M^+] = [A^-] + [OH^-] \quad (1.7)$$

$[M^+]$ ve $[A^-]$ nin gösterimlerini yük dengesinde yerine koyalım,

$$[H^+] + \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} = \frac{C_a V_a}{V_a + V_b} + [OH^-] \quad (1.8)$$

Bu ifadeyi $\Delta = [H^+] - [OH^-]$ (1.9)

değerini vermek üzere düzenleyelim. Bir titrasyonda nötralleşme kesri, aşağıdaki gibi ifade edilir. ϕ , nötralleşen asitin kesrini gösteren mol oranıdır.

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.10)$$

ϕ_{ab} , titrasyonun başlangıcında 0; eşdeğerlik noktasında 1'dir. Titrasyon süresince V_b ile değişir.

Eşdeğerlik noktasında $V_b = V_{eş}$ olduğunu dikkate alarak nötralleşme kesrini ifade edelim ve $V_{eş}$ terimini çekelim.

$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_{eş}}{C_a V_a} \quad (1.11)$$

$$V_{eş} = \frac{C_a V_a}{C_b} \quad (1.12)$$

Eşdeğerlik noktasını lineer bir ilişki ile belirlemek istediğimizde, Eşitlik 1.9'u Δ cinsinden ifade ederiz.

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] = \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.13)$$

Eşitlik 1.13'de $C_a V_a$ ' yı $V_{eş} C_b$ olarak ifade edelim.

$$\Delta = \frac{C_b V_{eş} - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.14)$$

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b (V_{eş} - V_b) \quad (1.15)$$

Eşitliğin sol tarafında bilinenler mevcuttur. Bu bağıntıda değişken, V_b ' dir.

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b V_{eş} - C_b V_b \quad (1.16)$$

$\Delta(V_a + V_b)$ ile V_b ilişkisi lineerdir. Eğim, $-C_b$ ve x eksenini kestiği noktada $V_b = V_{eş}$ dir.

Bu eşitlikte, asidik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+]$ ve bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [OH^-]$ yaklaşımı ile düşünülür. Asidik bölgede

$$\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx [H^+] \quad \text{olduğundan,} \quad \Delta(V_a + V_b) = C_b (V_{eş} - V_b) \quad \text{gösterimi}$$

$$[H^+](V_a + V_b) = C_b (V_{eş} - V_b) \quad (1.17)$$

şeklinde gösterilir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde verilir.

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{-pH} \quad (\text{asidik bölge}) \quad (1.18)$$

Eşdeğerlik ötesi bazik bölgede $\Delta = [H^+] - [OH^-] \approx -[OH^-]$ olduğundan

$$\Delta(V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad \text{gösterimi} \quad (1.19)$$

$$-[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_{eş} - V_b) \quad \text{veya} \quad (1.20)$$

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad \text{şeklinde gösterilir.} \quad (1.21)$$

Bu son bağıntıyı biraz daha düzenleyelim.

$$[OH^-](V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad (1.22)$$

$$\frac{K_{su}}{[H^+]}(V_a + V_b) = C_b(V_b - V_{eş}) \quad (1.23)$$

$$\frac{(V_a + V_b)}{[H^+]} = \frac{C_b}{K_{su}}(V_b - V_{eş}) \quad (1.24)$$

Bu ifadeler ilk defa Gran tarafından kullanıldığı için Gran eşitliği olarak bilinir (Gran, 1952; Gran, 1988). $(V_a + V_b) / [H^+] - V_b$ ilişkisi lineerdir ve x eksenini kesim noktası $V_b = V_{eş}$ dir. Bu bağıntı sıklıkla aşağıdaki şekilde ifade edilir (Levie, 1997).

$$\phi = (V_0 + V_{KOH}) \cdot 10^{+pH} \quad (\text{bazik bölge}) \quad (1.25)$$

Bu bağıntılar, karbonat hatasının belirlenmesinde gerekli bağıntılardır.

1.6.2.2. Zayıf monoprotik asitler için Gran eşitlikleri

Monoprotik (HA) bir zayıf asidin MOH kuvvetli bazı ile titre edildiğini düşünelim. Asitin iyonlaşma sabiti K_a olsun. Bu tip bir titrasyonda eğri, başlangıç, eşdeğerlik öncesi, eşdeğerlik ve eşdeğerlik sonrası bölgeler olarak düşünülür.

Bilindiği gibi HA asitinin iyonlaşma dengesi



dir. Bu dengeye ait asitlik sabiti

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (1.27)$$

şeklindedir. Monoprotik HA asidinin titrasyonunda eşdeğerlik öncesinde HA'nın iyonlaşmamış halinin derişimi aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$[HA] \cong \frac{C_a V_a - C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.28)$$

Aynı şekilde, $[A^-]$ derişimi de aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$[A^-] \cong \frac{C_b V_b}{V_a + V_b} \quad (1.29)$$

Bu iki eşitliği kullanarak tampon bölgede hidronyum derişimini hesaplamak istediğimizde

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{(V_a + V_b)}}{\frac{C_b V_b}{(V_a + V_b)}} \quad (1.30)$$

bağıntısı elde edilir. Bu eşitliği, $V_{eş}$ için gerekli bağıntımızı düşünerek yeniden düzenleyelim. Bağıntıda $V_{eş}$ kullanarak hidronyum derişimi ifade edilir.

$$[H^+] = \frac{K_a [HA]}{[A^-]} \cong \frac{\frac{K_a (C_a V_a - C_b V_b)}{C_b}}{\frac{C_b V_b}{C_b}} \quad (1.31)$$

$$[H^+] = \frac{K_a(V_{eş} - V_b)}{V_b} \quad (1.32)$$

Görüldüğü gibi monoproitik zayıf asitlerin kuvvetli bazla titrasyonunda Gran eğrisinin eşdeğerlik öncesi bölgesi için kalibrasyon fonksiyonu budur. Bu bağıntıyı lineer fonksiyon olarak düşünelim.

$$[H^+]. V_b = K_a V_{eş} - K_a V_b \quad (y = a - mx) \quad (1.33)$$

Burada değişken, V_b ile gösterilen baz hacmidir. V_b nin katsayısı eğimdir. –Eğim bize K_a yı verir. $y = 0$ iken $V_{eş} = V_b$ dir. Bu fonksiyon x ekseninde ϕ_{ab} kullanılarak da hazırlanabilir. 1.31 no’lu bağıntıyı terimleri götürecek şekilde düzenlediğimizde,

$$[H^+] \cong \frac{K_a(C_a V_a - C_b V_b)}{C_b V_b} \quad (1.34)$$

$$[H^+] C_b V_b = K_a C_a V_a - K_a C_b V_b \quad (1.35)$$

olarak yazabiliriz. Her iki tarafı asidin mmol sayısına ($C_a V_a$) bölersek bu durumda eşitlik,

$$\frac{[H^+] C_b V_b}{C_a V_a} = \frac{K_a C_a V_a}{C_a V_a} - \frac{K_a C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.36)$$

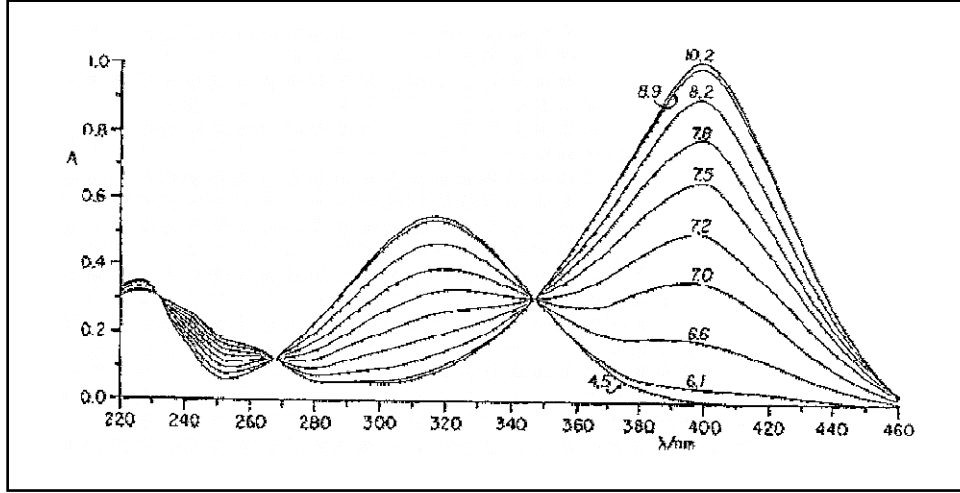
$$\phi_{ab} = \frac{C_b V_b}{C_a V_a} \quad (1.37)$$

$$[H^+] \phi_{ab} = K_a - K_a \phi_{ab} \text{ ‘dir.} \quad (1.38)$$

ϕ_{ab} , V_b ile değişir ve eşdeğerlik noktasında 1’dir. $\phi_{ab}=0$ olduğunda titrasyon başlangıç noktasındadır. Bu fonksiyonda da eğim yine $-K_a$ ’ yı verir. Eşdeğerlik sonrası bölgede ise ortamda kuvvetli baz hakimdir ve kuvvetli bazla ilgili Gran fonksiyonu bu amaçla kullanılır. Bu bağıntı protonlanmış zayıf monoproitik bazik türler (BH^+) içinde aynen uygulanır.

1.6.3. Spektroskopik yöntemler

İyonlaşma sabitleri, spektrofotometrik ölçümler ile de tayin edilebilir (Polster ve Lachmann, 1989). Bunun için belli bir dalga boyu aralığında kaydedilen absorbans verilerinden yararlanılır (Şekil 1.12).



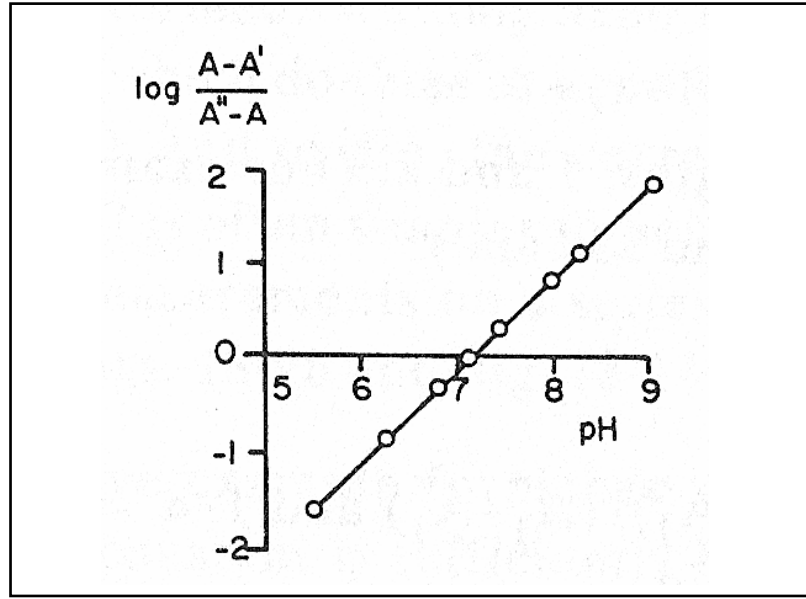
Şekil 1.12. Spektroskopik bir çalışmada A - λ/nm grafiği

Bu tayinde aşağıdaki bağıntı esas alınmaktadır.

$$pK_a = pH + \log \frac{A - A'}{A'' - A} \quad (1.39)$$

Bu bağıntıda A', moleküler formun, A'', iyonlaşmış türün absorbans değerlerini ifade etmektedir. $\log \left(\frac{A - A'}{A'' - A} \right)$, pH ya karşı grafiklenerek kesim noktasından pK_a değerleri bulunabilir (Şekil 1.13).

Spektroskopik titrasyonda absorbanstaki en büyük değişme, pH' nın pK_a civarında olduğu koşulda gözlenir. Bu yaklaşımla suda az çözünen ilaçların pK_a değerleri tayin edilebilmektedir (Tarn ve Takács-Novák, 1999; Akay vd., 2002). Bu amaçla geliştirilmiş bilgisayar programları, pH ile dalga boyu ve absorbans arasındaki üçlü ilişkiyi temel alır (Ando ve Heimbach, 1997; Allen vd., 1998; Mitchell vd., 1999).



Şekil 1.13. Spektroskopik bir çalışmada log absorbans farkları oranı – pH grafiği (A': moleküler türün absorbansı; A'': iyonik türün absorbansı)

Spektrofotometrik yönteminin doğruluğu ve kesinliği yeterlidir. $10^{-5} - 10^{-6}$ M aralığındaki derişimler çalışma için uygundur. Çalışılan bileşikler saf olmalıdır. Yapıda en az bir tane kromofor grubun bulunması ve bunun absorbans özelliklerinin yeterli olması gereklidir. Nötral ve iyonlaşmış formların spektral özelliklerinin yeterince farklı olması gerekir.

Spektrofotometrik titrasyonlarda pK değerini hesaplamamanın bir başka yolu bileşiğin maksimum absorbans yaptığı dalga boyunda, $pH-\varepsilon$ grafiğini çizmektir. Çizilen sigmoidalin orta noktası pK değerini vermektedir. Diğer bir yaklaşım ise, $A-pH-dalga\ boyu$ ilişkisini bilgisayar programı ile değerlendirmektir.

1.6.4. Elektroforetik yöntemler

Asidik veya bazik türlerin iyonlaşma sabitlerinin tayininde farklı pH'lardaki mobiliteler kullanılır. Kapiler elektroforez yönteminde (CE) çok düşük örnek hacimleri ve derişimleri ile çalışabilme olanağı vardır. Sıvı kromatografi yönteminden farklı olarak, suda pK_a tayini yapabilmemiz mümkündür. Yöntem CE-DAD yöntemi olarak uygulanabilir. CE yöntemi, μM düzeyinde analit ile

çalışma imkânı sağlar. Bileşiklerin saf olması gerekmez. Geniş bir pH aralığında çalışılabilir (pH, 2-11). Yeterli doğruluk ve kesinlikte sonuçlar elde edilir. Sudaki çözünürlükleri düşük olan bileşiklerin tayini için uygundur. Su-organik çözücü karışımlarında çalışma imkânı getirir (Janos, 2004; Poole vd., 2004; Geiser vd., 2005).

1.6.5. Sıvı kromatografi yöntemiyle iyonlaşma sabiti tayini

Sıvı kromatografik yöntemler, asitlerin ve bazların iyonlaşma sabitlerinin tayininde son yıllarda sıklıkla kullanılan metotlar arasındadır. Sıvı kromatografik yöntemlerin en önemli dezavantajı, mobil fazın pH'sının kolon dolgu materyalinin belli bir pH aralığında kullanılabilmesinden dolayı sınırlı olmasıdır. Bu metotta kullanılan kolonun pH sınırları dikkate alınarak mobil fazın pH sı ayarlanmalıdır. Ayrıca su ortamı için iyonlaşma sabitlerinin tayini ancak su ile elue olan bileşikler için yapılabilir. Ayrıca düşük organik çözücü bileşimlerinde alıkonma zamanlarının uzun olmasından dolayı ve kolon ile olumsuz etkileşimlerinden dolayı iyonlaşma sabitlerinin yeterli doğrulukta tayini mümkün olmamaktadır. Asidik bileşiklerde daha yeterli doğruluk ve kesinlikteki veriler, piklerin simetrik olmalarına bağlanmaktadır. Bazik bileşiklerin protonasyon sabitlerinin tayinlerinde pik kuyruklanmaları tayinde olumsuz etki yapmaktadır.

Sıvı kromatografik yöntemle tayinde bileşiğin $pK_a \pm 2$ değerleri dikkate alınarak mobil fazın pH değerleri belirlenir ve pH' sı belli mobil fazlar kullanılarak kapasite faktörleri tayin edilir. Kapasite faktörünün pH ile değişimi grafiğe geçirildiğinde yine sigmoidal davranış gözlenir. Bu sigmoidalin orta noktasındaki pH değeri, o bileşiğin çalışılan ortamdaki iyonlaşma sabitini verir. Ayrıca asidik veya bazik bileşiklerin iyonlaşma sabitlerinin tayininde sıvı kromatografik yöntemle ortamın iyonik şiddetini de dikkate alarak hesaplama yapabilen non-lineer regresyon programları da geliştirilmiştir.

Bu yöntem, düşük derişimlerde analit ile çalışabilme imkânı sunar. Bileşiğin saf olması gerekmez. Potansiyometrik yöntemlerde olduğu gibi titrant ve analit

derişiminin kesin olarak bilinmesi gerekli değildir. Çalışılan ortam su-organik çözücü ikili karışımdır. Hidroorganik özücü karışımlarında pH standardizasyonunun bilinmesi gereklidir. Bazik bileşiklerde kolonla analit arasındaki olumsuz etkileşimlerin pik simetrisini bozması, çok hidrofobik bileşiklerde kolondan alınamama veya kuyruklanma problemleri söz konusudur.

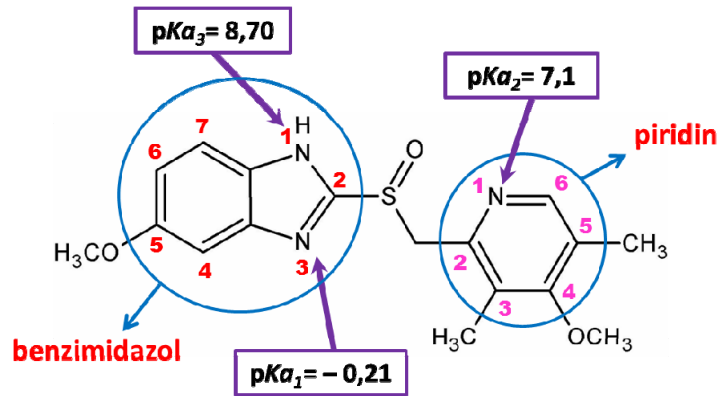
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu tez çalışmasında, proton pompası inhibitörlerinden (PPI) Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'ün iyonlaşma sabitleri potansiyometrik yöntemle tayin edilmiştir. Bu bölümde, bu bileşiklere ait yapılan pK_a tayini ve metod validasyonu ile ilgili çalışmalara değinilecektir.

Yapılan literatür taramasında, proton pompası inhibitörlerinin iyonlaşma sabitlerinin belirlendiği birkaç çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda belirlenen iyonlaşma sabitlerinin, su ortamında ve spektroskopik/elektroforetik yöntemlerle elde edildiği, az sayıda çalışmada ise sadece bilgisayar programı kullanılarak hesaplamının yapıldığı görülmektedir. Bununla birlikte, PPI türü bileşiklerin su-organik çözücü ikili karışımlarına ait pK_a değerlerine herhangi bir çalışmada rastlanmamıştır.

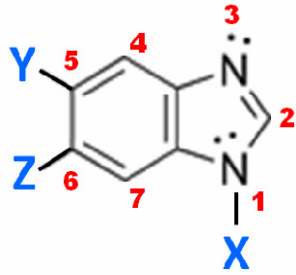
2.1. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin (pK_a) Potansiyometrik Yöntemle Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Proton pompası inhibitörlerinden Omeprazol'ün pK_a değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar Brändström vd. (1989) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Omeprazol'ün pK_a değerleri $pK_{a1} = -0,21$; $pK_{a2} = 3,98$ ve $pK_{a3} = 8,70$ olarak öngörülmektedir. Çalışmacılar, ilk pK_a değerinin benzimidazol halkasındaki 3 numaralı azot atomunun (Şekil 2.1) protonlanmasına, ikinci pK_a değerinin piridin halkasındaki azot atomunun protonlanmasına, üçüncü pK_a değerinin ise benzimidazol halkasındaki 1 numaralı azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşmasına ait olduğunu belirtmektedirler.



Şekil 2.1. Omeprazol için bulunan pK_a değerleri (Brändström vd., 1989)

Kapinos vd. (1999), 1 numaralı azot atomu üzerinde bazı farklı grupların olduğu protonlanmış benzimidazol türevlerinde potansiyometrik yöntemle asitlik sabitini tayin etmişlerdir. Benzimidazolün 3 numaralı azot atomu (Şekil 2.2) üzerindeki protonasyon sabitinin 5,63 olduğunu, 1 numaralı azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşma sabitinin ise 7,13 olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalar 25°C sıcaklıkta ve iyonik şiddetin 0,5 M NaNO₃ ile sabitlendiği ortamda yapılmış, titrant olarak 0,1 M NaOH kullanılmıştır.



Benzimidazol	:	X=Y=Z=H
1-metilbenzimidazol	:	X=CH ₃ ; Y=Z=H
5-klorbenzimidazol	:	X=Z=H ; Y=Cl
6-flor-5-klorbenzimidazol	:	X=H ; Y=Cl ; Z=F
5,6-dinitrobenzimidazol	:	X=H ; Y=Z=NO ₂

Şekil 2.2. Benzimidazol ve bazı türevlerinin kimyasal yapısı (Kapinos vd., 1999).

Ruiz vd. (2005), imidazol, 1-benzilimidazol ve benzimidazol gibi bileşikleri de içeren bazı ilaçların metanol–su ortamından elde edilen titrasyon değerlerinden, su ortamına ait pKa değerlerini potansiyometrik yöntemle belirlemişlerdir. Çalışmalar, 25 °C’de, iyonik şiddetin 0,15 M KCl ile sabitlendiği %5–60 (w/w) arasında değişen farklı metanol–su karışımlarında ve 1,8–12,2 pH aralığında gerçekleştirilmiştir. Titrant olarak 0,5 M KOH çözeltisi kullanılmıştır. Çalışmada Yasuda-Shedlovsky bağıntısı gibi farklı bağıntılar kullanılarak bileşiklerin su ortamındaki pKa değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada elde edilen pKa değerlerinin birkaçı Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Çalışılan bazı bileşiklerin su ortamındaki pKa değerleri (Ruiz vd., 2005).

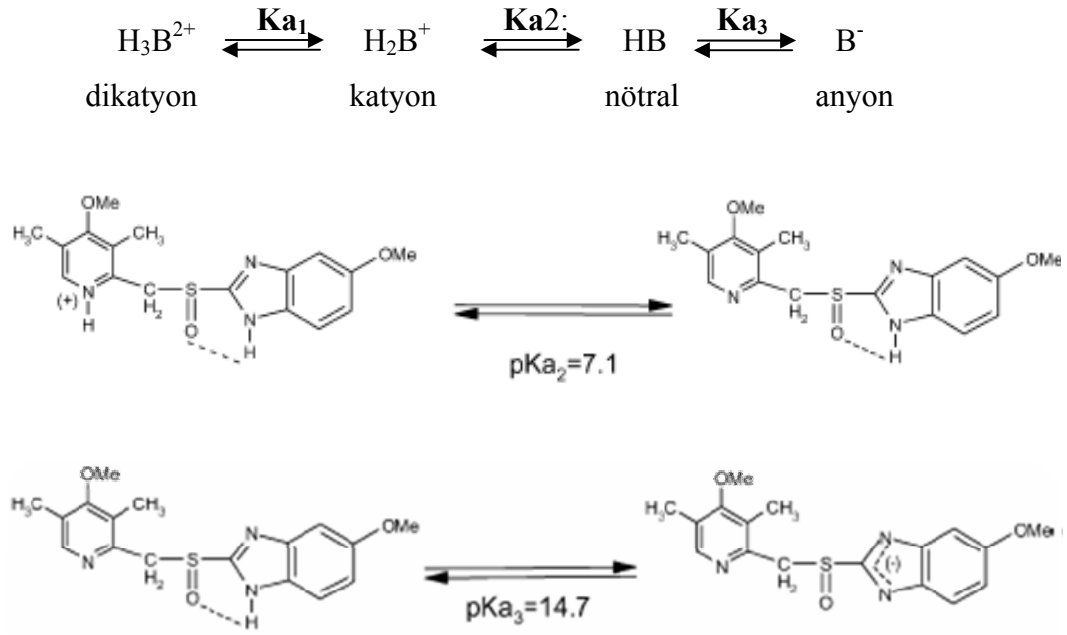
Bileşik	Yasuda-Shedlovsky bağıntısı ile hesaplanan ${}_w pKa$ değerleri	${}_s pKa = a \cdot {}_w pKa + b$ formülü ile esaplanan ${}_w pKa$ değerleri	Deneyel olarak suda tayin edilen pKa değerleri
İmidazol	6,71	6,85 ± 0,02	6,93
1-Benzilimidazol	6,67	6,63 ± 0,09	6,68
Benzimidazol	5,54	5,57 ± 0,04	5,50

${}_s pKa$: metanol ortamında elde edilen pKa değerleri
a ve b: bileşik gruplarına ait sabit parametreler

${}_w pKa$: sudaki pKa değerleri

2.2. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin (pKa) Spektrofotometrik Yöntemle Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar

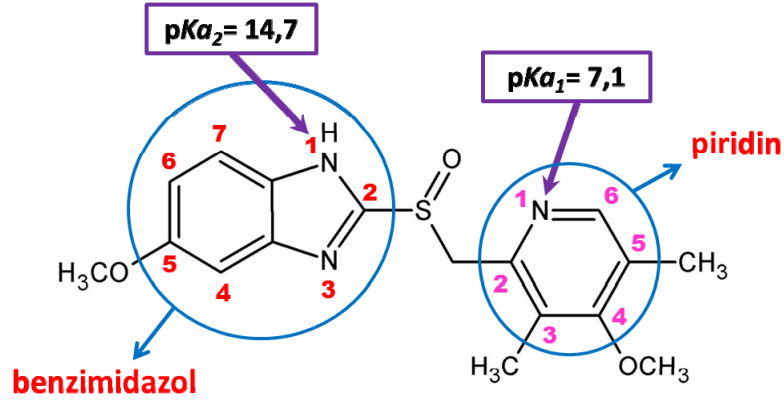
Yang vd. (2003), Omeprazol'un sulu çözeltisindeki davranışlarını spektrofotometrik yöntemle incelemişlerdir. Nötral pH'dan bazik bölgeye kadar pH'nın absorbans üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, bileşiğin iyonlaşma davranışının Şekil 2.3'deki gibi olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2.3. Omeprazol'un sulu çözeltisinin iyonlaşma davranışları

Çalışmacılar, Omeprazol'un aslında muhtemel iki protonlanma aşamasının piridin azotu ve benzimidazolün 3 numaralı azot atomu üzerinden (Şekil 2.4) olduğunu belirtmektedirler. Ancak, benzimidazolün 3 numaralı azot atomu üzerinden protonlanma aşamasında oluşan ürünün çok kararsız olduğunu ve tayin edilemediğini belirtmişlerdir. Bunun sonucu olarak Omeprazole ait iki pK_a değeri bulmuşlardır. Piridin azotunun protonlanmasına ait pK_a değerini 7,1 ve benzimidazolün 1 numaralı azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşmasına ait pK_a değerini ise 14,7 olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, buldukları bu sonucu doğrulamak için, benzimidazoldeki 1 numaralı azot atomu üzerinden metillenmiş Omeprazol türevi bileşiğin (*N(1)-metilOmeprazol*) iyonlaşma davranışlarını incelemişler ve bu bileşiğin pK_a değerini 7,5 olarak bulmuşlardır. Bu sonuç, Omeprazoldeki 7,1

değerine çok yakındır ve Omeprazoldeki ilk pK_a değerinin piridin azotunun protonlanmasına ait pK_a değeri olduğunu göstermektedir.

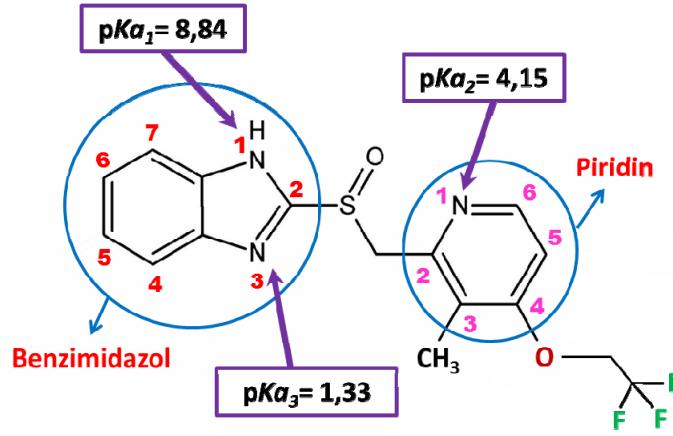


Şekil 2.4. Omeprazol'un molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri (Yang vd., 2003)

Çalışmacılar, *5-metoksibenzimidazol* bileşiğinin pK_a değerini de spektrofotometrik olarak tayin etmişler ve benzimidazol yapısında, 1 pozisyonundaki azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşması ile ilgili pK_a değerini 14,2 olarak belirlemişlerdir. Bu değer Omeprazolde 14,7'dir. Bunun sebebi olarak molekül içerisinde oluşan hidrojen bağları gösterilmektedir.

Kristl (2009), proton pompası inhibitörlerinden Lansoprazol'un su ortamındaki pK_a değerlerini spektroskopik yöntemle tayin etmiştir. Özellikle düşük pH'lı ortamlarda Lansoprazol kararsız olduğu için (Kristl ve Vrečer, 2000), araştırmacı Lansoprazol'un stok çözeltilerini metanol ortamında hazırlayıp, uygun bir tampon çözelti (1:50, v/v, fosfat, sitrat ya da borat tamponu) ile seyrelterek $3 \cdot 10^{-5}$ M'lık çözelti elde etmiştir. Sabit iyonik şiddette ($\mu=0,1$), 1-14 arasındaki pH aralığında, değişik dalga boylarında bileşiğin absorbans değerleri kaydedilmiş ve çalışma sonucunda, biri asidik ve ikisi bazik olmak üzere, 3 adet pK_a değeri belirlenmiştir. Bulunan değerler sırasıyla $pK_{a1}=8,84$; $pK_{a2}=4,15$ ve $pK_{a3}=1,33$ şeklindedir. Deneyler mümkün olduğu kadar çabuk ve dikkatli yapılmış olmasına rağmen, Lansoprazol'un kararsızlığından dolayı pK_{a3} değeri kesin olarak değil, ancak tahminler sonucu belirlenebilmiştir. Araştırmacı, bulduğu bu değerlerin ilkinin (pK_{a1}), benzimidazol halkası üzerindeki 1 numaralı azot atomunun iyonlaşmasına,

ikincisinin (pK_{a2}) piridin halkasındaki azotun protonasyonuna, üçüncüsünün ise benzimidazol halkası üzerindeki 3 numaralı azot atomunun protonasyonuna ait olduğunu belirtmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Lansoprazol'ün molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri (Kristl, 2009)

Çalışmada bulunan sonuçlar hem literatürdeki pK_a değerleri ile, hem de çeşitli bilgisayar programları ile hesaplanan pK_a değerleri ile karşılaştırılmıştır. Az sayıdaki literatür verileri de birbirlerinden farklı olduğundan, bulunan sonuçların bazı literatür verileri ile büyük oranda örtüştüğü görülmüştür.

Donkor ve Kratochvil (1993), süstitüye edilmiş bazı benzimidazol türevi bileşiklerin termodinamik pK_a değerlerini spektrofotometrik yöntemle tayin etmişlerdir. Çalışmada benzimidazol ve bu bileşiğin 2-fenil, 5-nitro, 2-metil ve 5,6-dimetil türevleri incelenerek termodinamik pK_a değerleri belirlenmiştir. pH değeri 1-10 arasında değişen değişik iyonik şiddetlerdeki ($I=0,1$ M; $I=0,05$ M ve $I=0,02$ M) bileşik çözeltileri hazırlanmış ve Hewlett_Packard 8451A/DAD türü spektrofotometre ile çözeltilerin absorban değerleri 240-300 nm arasındaki dalga boylarında kaydedilmiştir. İyonik şiddetin NaClO₄ çözeltisi ile sabitlendiği çalışmada, benzimidazolün çözünürlüğünü artırmak için, ölçümlerin doğruluğu ve kesinliğinde belirgin bir hata meydana getirmeyecek şekilde, çözeltilere %1 (v/v) oranında buzlu asetik asit ilave edilmiştir. Ölçümler sonucu bileşiklerin her iyonik şiddetteki pK_a değerleri hesaplanmış, bu değerlerin ekstrapolasyonu ile de bileşiklerin termodinamik pK_a değerlerine ($I=0$) geçilmiştir. Ekstrapolasyon grafiğinde logK

değerine karşılık \sqrt{I} değeri yerine logK değerine karşılık I değerini kullanan çalışmacılar, bunun daha daha kesinlik ve doğrulukta sonuçlar verdiğini ve standart sapmanın daha düşük olduğunu belirtmektedirler. Çalışma sonucu bileşiklere ait tayin edilen termodinamik pKa değerleri Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Benzimidazol ve türevleri için belirlenen termodinamik pKa değerleri (Donkor ve Kratochvil, 1993).

Bileşikler	Termodinamik pKa Değeri
benzimidazol	5,41 ± 0,02
2-metil benzimidazol	6,10 ± 0,02
5,6-dimetil benzimidazol	5,89 ± 0,02
5-nitro benzimidazol	4,17 ± 0,07
2-fenil benzimidazol	4,98 ± 0,12

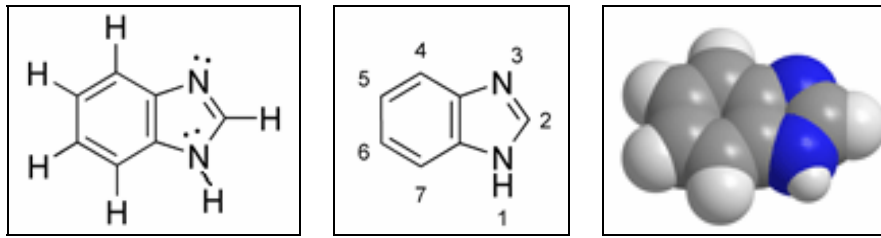
2.3. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin (pKa) Kapiler Elektroferez (CE) Yöntemi ile Tayini Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Jerez vd. (2009), benzimidazol molekülüne bağlı süstitüye grupların pKa’ya etkisini incelemek üzere, benzimidazol ve 15 adet benzimidazol türevi bileşiğin su ortamındaki termodinamik pKa değerlerini kapiler elektroferez yöntemi (CE) ile tayin etmişlerdir. Benzimidazol türevlerinin değişik pH ve iyonik şiddetteki elektroforetik mobilitelerinden yola çıkarak, bileşiklerin her iyonik şiddete karşılık gelen pKa değerlerini hesaplamışlardır. Bulunan pKa değerlerinin ekstrapolasyonu yolu ile iyonik şiddetin sıfır olduğu ortama ait termodinamik pKa değerlerini belirlemişlerdir. Çalışmacılar, 4,48 ile 7,38 değerleri arasında değişen sonuçlar bulmuşlardır. Bulunan sonuçların doğruluğundan ve kesinliğinden emin olmak için, aynı bileşiklerin pKa değerleri spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir. İki yöntemle bulunan sonuçlar karşılaştırılınca, verilerin büyük oranda örtüştüğü

görülmüştür. Çalışmada benzimidazolün pK_a değeri, CE yöntemi ile $5,49 (\pm 0,02)$ ve spektrofotometri yöntemi ile $5,43$ olarak bulunmuştur.

Çalışmada benzimidazol üzerindeki süstitüye grupların pK_a 'ya etkisi incelenmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları aşağıda özet olarak verilmiştir:

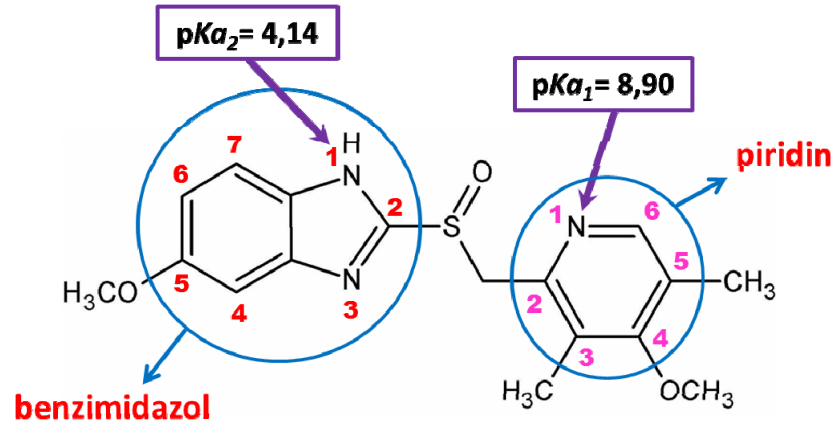
- a) Protonlanmış benzimidazol halkasına metil ($-CH_3$), hidroksil ($-OH$), amino ($-NH_2$) ve merkaptto ($-SH$) gibi elektron-verici bir grup bağlanırsa, bileşik daha az asidik hale gelir ve bu durum pK_a değerinin yükselmesine sebep olur. Örneğin, benzimidazol halkasına 2 numaralı konumdan (Şekil 2.6) bir metil ($-CH_3$) grubu bağlanırsa, pK_a değeri $5,49$ 'dan $6,15$ 'e çıkmaktadır. Ayrıca, imidazol halkasına bağlı elektron-verici bir süstitüye grubun pK_a değeri benzen halkasına bağlı grubun pK_a değerinden daha yüksektir. Örneğin, *2-metilbenzimidazol* bileşiğinin pK_a değeri $6,15$ iken, *5-metilbenzimidazol* bileşiğinin pK_a değeri ise $5,75$ 'tir. Bunun sebebi, büyük oranda bağlı grupların oluşturduğu indüktif etkidir.



Şekil 2.6. Benzimidazolün molekül yapısı ve üç boyutlu görünümü

- b) Protonlanmış benzimidazol halkasına fenil ($-C_6H_5$), nitro ($-NO_2$) ve klor ($-Cl$) gibi elektron-çekici bir grup bağlanırsa, bileşik daha asidik hale gelir ve pK_a değeri düşer. Örneğin, halkaya 5 numaralı konumdan (Şekil 2.6) bir klor ($-Cl$) atomu bağlanırsa, pK_a değeri $5,49$ 'dan $5,00$ 'a düşmektedir. Ayrıca, imidazol halkasına bağlı elektron-çekici bir süstitüye grubun pK_a değeri benzen halkasına bağlı grubun pK_a değerinden daha düşüktür. Örneğin, *5-klorbenzimidazol* bileşiğinin pK_a değeri $5,00$ iken, *2-klorbenzimidazol* bileşiğinin pK_a değeri ise $4,82$ 'dir. Bunun sebebi, büyük oranda bağlı grupların oluşturduğu hiperkonjügasyondur.

Wan vd. (2003), Proton pompası inhibitörlerinden Omeprazol'un de içinde bulunduğu 50'den fazla bileşiğin pK_a değerlerini CE/MS (pozitif dedeksiyon modu) yöntemi ile tayin etmişlerdir. Tampon çözelti çeşidinin ve iyonik şiddetin metot duyarlılık ve pK_a değerleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, aynı iyonik şiddette bulunan ve pH değerleri 2,5-10,5 arasında değişen 10 farklı uçucu tampon çözelti kullanmışlardır. Çalışmacılar ayrıca, CE/MS sistemi ile CE/UV sistemini çeşitli yönlerden karşılaştırmışlardır. Minimum seviyede madde kullanımı gerektirmesi, çok az çözünen/safsızlık içeren maddelerle bile çalışmaya imkân vermesi, potansiyometrik ve UV spektrofotometrik sistemlere daha yüksek duyarlılıkta sonuçlar vermesi ve mükemmel bir seçicilik sunmasından dolayı CE/MS sisteminin pK_a tayininde daha uygun bir yöntem olduğunu belirtmektedirler. Çalışmada, Omeprazol'un pK_a değerleri $pK_{a1}=4,14$ ve $pK_{a2}=8,90$ olarak bulunmuştur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Omeprazol'un molekül yapısı ve bu bileşik için bulunan pK_a değerleri (Yang vd., 2003)

Shalaeva vd. (2008), kapiler elektroforez (CE) tekniğini kullanarak 98 adet bileşiğin su ortamındaki pK_a değerini tayin etmişlerdir. Çalışmada organik modifiyer olarak metanol kullanılmış, Yasuda-Shedlovsky bağıntısı ile sudaki pK_a değerine ulaşmışlardır. Çalışmada PPI türü bileşikler için ulaşılan pK_a değerleri Çizelge 2.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Bileşikler için belirlenen pK_a değerleri (Shalaeva vd., 2008).

Bileşik	pK_{a1}	pK_{a2}
Omeprazol	4,25	8,66
Lansoprazol	4,22	8,58
Pantoprazol	3,83	8,04

Örnskov vd. (2003), kapiler elektroforez (CE) yöntemi ile iki farklı model ilaç grubunun pK_a değerlerini tayin etmiş, dedektör olarak UV/DAD sistemini kullanmışlardır. Çalışmada incelenen model ilaç gruplarından ilki, günümüzde proton pompası inhibitörü (PPI) olarak bilinen *piridil-metil-sülfünil-benzimidazol* (PMSB) bileşikler, ikinci model grup ilaç ise benzensülfonik asit-fenitiloksi-fenil esterleri şeklinde formüllendirilen (BSAP) bileşiklerdir. PMSB bileşikler asidik (düşük pH) ortamda, BSAP bileşikler ise bazik (yüksek pH) ortamlarda kararsızdırlar ve çabuk bozulurlar. Bu bileşiklerin pK_a değerlerini yaygın yöntemler olan potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemlerle tayin ederken, bileşiklerin pK_a değerlerinde -bozunmalardan kaynaklanan- kaymalar ve yanlışlıklar oluşabilmektedir. CE yöntemini kullanarak bu bileşiklerin pK_a değerlerini tayin eden çalışmacılar, bu yöntemin diğer yaygın yöntemlere göre çok daha avantajlı olduğunu, ayrıca doğruluğu ve kesinliği çok yüksek sonuçlar alınabildiğini belirtmektedirler. PPI türü bileşiklerin tayin edilen pK_a değerleri Çizelge 2.4’te verilmiştir.

Çizelge 2.4. PPI türü bileşikler için belirlenen pK_a değerleri (Örnskov vd., 2003).

Model Bileşik	pK_a (CE) ^a		pK_a (literatür)	
	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a1}	pK_{a2}
Omeprazol	3,94 ± 0,08	8,85 ± 0,12	4,13 ^b 3,98 ^c	8,98 ^b 8,70 ^c
Lansoprazol	3,82 ± 0,08	8,73 ± 0,12	4,01 ^b	8,78 ^b
Pantoprazol	3,56 ± 0,12	8,18 ± 0,12	3,92 ^b	8,19 ^b
Rabeprazol	4,48 ± 0,08	8,75 ± 0,12	-	-

^aCE metodu ile hesaplanan pK_a değerleri

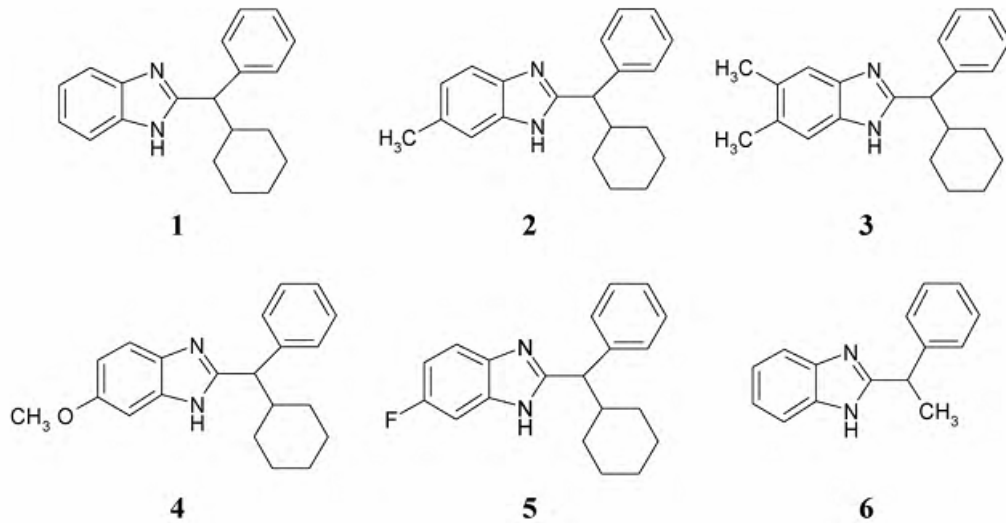
^bRef: Kohl vd., (1992)

^cRef: Brändström vd., (1989)

Lipka vd. (2010), kapiler zon elektroforez (CZE) yöntemini kullanarak yeni benzimidazol türevlerinden 6 tanesinin iyonlaşma sabitlerini (pK_a) tayin etmişlerdir. Çalışmada kullanılan bileşikler (Şekil 2.8) benzimidazolden sentezlenerek elde edilmiştir. Deneylede Beckman P/ACE MDQ tipi CE sistemi kullanılmış, DAD dedektörü ile 190-600 nm dalgaboyu arasında dedeksiyon kaydedilmiştir. Çalışmacılar, elde edilen sonuçların kesinliğini ve doğruluğunu test etmek için aynı bileşiklerin pK_a değerlerini hem spektrofotometrik, hem de potansiyometrik yöntemlerle belirlemişlerdir. Potansiyometrik titrasyonlar iyonik şiddetin 0,154 M KCl ile sağlandığı su ortamında 0,5 M KOH çözeltisi ile yapılmıştır. Bileşiklerin pK_a değerleri pK_aLogP bilgisayar programı yardımı ve lineer regresyon yolu ile hesaplanmıştır. CE deneyleri sonucu bileşiklere ait belirlenen pK_a değerleri Çizelge 2.5'te verilmiştir. Üç yöntem ile belirlenen pK_a değerlerinin birbirleriyle örtüştüğü görülmüş, özellikle 1 ve 2 nolu bileşikler için değerler birbirlerine çok yakın çıkmıştır. 1 (CE: 5,24; spek: 5,21 ; pot: 5,25), 2 (CE: 4,60; spek: 4,57 ; pot: 4,67).

Çizelge 2.5. Benzimidazol türevlerinin CE yöntemi ile tayin edilen pK_a değerleri (Lipka vd., 2010)

Bileşik No	pK_a (CE)	Bileşik No	pK_a (CE)
1	5,24 ± 0,06	4	5,32 ± 0,07
2	4,60 ± 0,07	5	4,69 ± 0,01
3	5,70 ± 0,03	6	5,55 ± 0,01



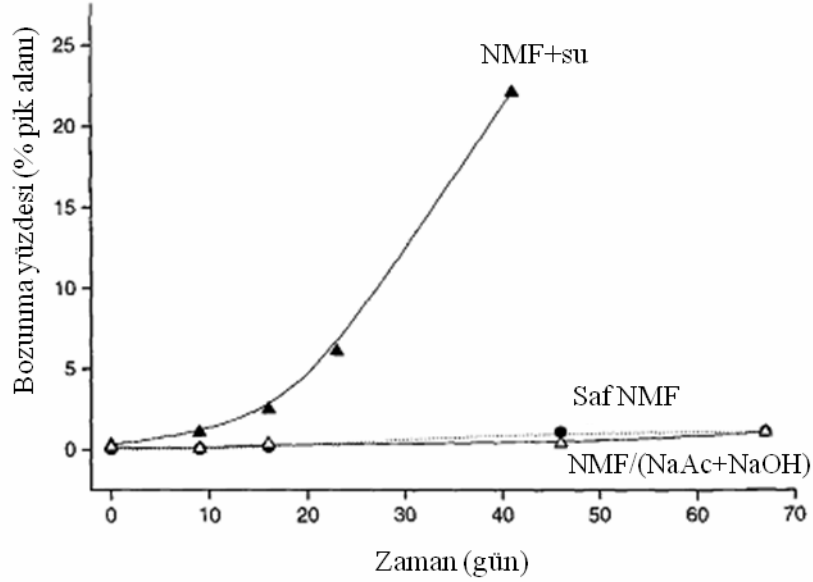
Şekil 2.8. İyonlaşma sabitleri tayin edilen benzimidazol türevleri (Lipka vd.,2010)

Çalışmada benzimidazol üzerindeki süstitüye grupların pK_a 'ya etkisi incelenmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları aşağıda özet olarak verilmiştir:

- a) Çalışmacılar, bileşiklerin bazik karakterlerinin, yapılarındaki komşu aromatik gruba bağlı olduğunu belirtmektedirler. Molekül yapılarındaki *benzil* halkasına para pozisyonunda, nitro (-NO₂) ve klor (-Cl) gibi *elektron-çekici* siyano fonksiyonlu bir grup bağlanırsa, bileşik daha asidik hale gelir ve pK_a değeri düşer. Heterosiklik siklohegzil halkada oluşturulan modifikasyonlar imidazol halkasının pK_a değerini değiştirmemektedir.
- b) Benzimidazol halkasına metil (-CH₃), hidroksil (-OH), gibi *elektron-verici* süstitüenler bağlanırsa, bileşik daha bazik hale gelir ve pK_a değeri yükselir (Örnek: **1** ve **2** ya da **1** ve **5**).
- c) Benzimidazol halkasına bir metoksi (-OCH₃) grubu bağlanırsa (Örnek: **1** ve **4**), bileşik hafif bazik özellik kazanır ve pK_a yükselir.
- d) Asimetrik karbon üzerindeki siklohegzilfenil grubu yerine bir metil (-CH₃) grubu bağlanırsa, bileşik daha bazik hale gelir ve pK_a değeri yükselir (**1** ve **6**).

Tivesten vd. (1999), susuz kapiler elektroforez (NACE) yöntemini kullanarak *piridinil-metil-sülfünil-benzimidazol* (PMSB) bileşiklerinin (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol ve picoprazol) safsızlık analizi için metot geliştirmişlerdir. Çalışmada, kapiler elektroforez (CE) ayırmalarında background çözelti olarak 8 adet farklı ve polar organik çözücü test edilmiş, hem bu 5 bileşiğin elektroforetik davranışı olarak, hem de yüksek çözünürlükleri açısından en iyi özellik gösteren çözeltinin *N*-metilformamit (NMF) çözeltisi olduğu görülmüştür. PMSB türü bileşikler asidik sulu ortamlarda kararsız olan bileşiklerdir. Özellikle düşük pH'lı (pH<5) ortamlarda bu bileşikler birkaç saatte tamamen bozulurlar. Araştırmacılar, dielektrik sabiti yüksek ve iyi solvasyon özelliklerine sahip olan NMF çözeltisi background çözelti olarak kullanılınca, PMSB bileşikleri çok uzun süre bozunmadan saklanabileceğini ve düşük pH'larda bile özelliklerini koruyabileceğini belirtmektedirler. Araştırmacılar, 8 ayrı background çözelti ile hazırlanmış PMSB çözeltilerini -iki aydan uzun bir süre boyunca hergün- CE/DAD sistemi ile analiz etmişler, su ilave edilen çözeltilerdeki bileşiklerin 1-2 hafta içinde

bozunmasına karşılık, saf NMF çözeltisinde bileşiklerin 67 gün boyunca saklanmasına karşılık, sadece %1'inin bozulduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: PMSB türü bileşiklerin zamanla pik alanlarında görülen bozulma grafiği (Tivesten vd.,1999)

Doğrukol-Ak vd. (2001), farmasötik preparatlardaki Lansoprazol miktarını kapiler elektroforez (CE) yöntemi ile tayin etmişlerdir. Çalışmada background elektrolit olarak 20 nM borat tamponu (pH=8,7), iç standart olarak fenobarbital sodyum kullanılmış, dedeksiyon 200 nm'de kaydedilmiştir. Sonuçların doğruluğunu ve kesinliğini test etmek için, CE sonuçları ayrıca UV-spektrofotometri ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. İki metot sonuçları arasında küçük ve önemsiz farklar görülmesine karşılık, verilerin %95 oranında örtüştüğü belirlenmiştir. Çalışma sonunda doğruluk, kesinlik, seçicilik ve tekrarlanabilirlik yönünden metot validasyonu yapılmış, metodun enterik kaplı Lansoprazol kapsülleri için uygulanabileceği sonucu çıkarılmıştır. Çalışmacılar kullandıkları CE yönteminin kalite kontrol laboratuvarlarında Lansoprazol analizi yapılabilmesi için yeterince seçici, hızlı, doğru ve güvenilir olduğunu vurgulamaktadırlar.

2.4. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin Sıvı Kromatografi (LC) Yöntemiyle Tayini ve Analizi Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Literatürde PPI türü bileşiklerin sıvı kromatografi yöntemiyle analizi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla insan kanı plazmasında, ya da dozaj formundaki ticari ilaçlarda bu bileşiklerin analizi ve miktar tayini ile ilgilidir.

Uno vd. (2005a), yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) sistemini UV dedektörü ile beraber kullanarak, insan kanı plazmasında *Rabeprazol* ve bu bileşiğin *Rabeprazol tiyoeter* metabolitini tayin etmişlerdir. Bu işlemde dietil eter–diklorometan (9:1, v/v) ekstraksiyonu kullanılmıştır. Çalışmada TSK-PW (10 µm, 35mm×4,6mm I.D.) tipi önkolon temizlik için ve C18 Grand ODS-80TM TS (5µm, 250mm×4,6mm I.D.) tipi analitik kolon ayırma işlemleri için kullanılmış, kromatogramlar UV dedektörü ile 288 nm’de kaydedilmiştir. Kolonlarda mobil faz olarak 0,05 M fosfat tamponu(pH=7)/asetonitril (88:12, v/v) ve 0,05 M fosfat tamponu(pH=7)/asetonitril (50:50, v/v) karışımları kullanılmıştır. Daha sonra yöntemin validasyonu yapılarak, kalibrasyon eğrisinin lineerliği incelenmiştir. Çalışmacılar bu metodun terapötik ilaç görüntülenmesinde ve ilaçların farmakokinetik çalışmalarında kullanılmaya uygun olduğunu belirtmektedirler.

Ramakrishna vd. (2005a), HPLC sistemini UV dedektörü (290 nm) ile beraber kullanarak, insan kanı plazmasında proton pompası inhibitörlerinden *Pantoprazol* için miktar tayini yapmışlardır. Çalışmalarda Waters Symmetry® C18 ters faz kolonu kullanılmıştır. Metil tersiyer bütül eter/dietil eter (70/30, v/v) sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile, analit ve iç standart bileşiği (zonisamid), 10 mM fosfat tamponu(pH=6)/asetonitril (61/39, v/v) mobil fazı kullanılarak ayrılmıştır. Yöntemin validasyonunu inceleyen çalışmacılar, bu yönteminin yeterince hassas ve tekrarlanabilir olduğunu ve farmakokinetik çalışmalarda kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Ramakrishna vd. (2005b), HPLC sistemini UV dedektörü (284 nm) ile beraber kullanarak, insan kanı plazmasında proton pompası inhibitörlerinden *Rabeprazol* için

miktar tayini yapmışlardır. Numune hazırlama işlemleri Waters Oasis™ SPE türü kartuşlar, ayırma işlemleri ise Waters Symmetry® C18 ters faz kolonu kullanılarak yapılmıştır. Analit ve iç standart bileşiği (Pantoprazol), 5 mM amonyum asetat tamponu(pH=7,4)/asetonitril/metanol (45/20/35, v/v) mobil fazı ile ayrılmıştır. Çalışmacılar, kandaki Rabeprazol'ün mükemmel kararlılıkta olduğunu, oto örnekleme ve 3 ay boyunca buzdolabında saklama sürecinde herhangi bir bozulmaya uğramadığını belirtmektedirler. Ayrıca çalışmacılar, validasyonu yapılmış bu yöntemin yeterince hassas ve tekrarlanabilir olduğunu ve ilaçların farmakokinetik çalışmalarında kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Kanazava vd. (2002), SSI arabirimli sıvı kromatografi-üç boyutlu kuadropol kütle spektroskopisi (LC-3DQMS) sistemi ile insan kanı plazmasında Omeprazol ve metabolitlerini tayin etmişlerdir. Ayırma işlemleri Model M-8000 tipi LC-MS sistemi ile, YMC-Pack Pro C 18 (5032.0 mm I.D.) tipi analitik kolonda, 0,2 mL/dakika akış hızı ile ve asetonitril-50 mM amonyum asetat tamponu(pH=7,25) (1:4) kullanılarak yapılmıştır. Absorbans görüntülemeleri 302 nm'de yapılmıştır. Çalışmacılar, bu metodun yeterince hassas ve tekrarlanabilir olduğunu, ayrıca Omeprazol'ün farmakokinetik çalışmalarında kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Buchireddy vd. (2008), hem safsızlıkların, hem de bazı bozucu ürünlerin bulunduğu ortamlarda Rabeprazol'ün tayini için basit, ekonomik, hızlı ve kararlılık gösteren bir ayırma metodu önermişlerdir. Ayırma işlemi *Waters-Alliance 2695* model HPLC sisteminin yanında *Waters-2996* model PDA dedektörü kullanılarak, Inertsil C8 (250x 4,0 mm I.D., 5 µm) tipi analitik kolonda ve 1 mL/dakika akış hızı ile yapılmıştır. Mobil faz olarak su-asetonitril-trietilamin (55/45/0,25, v/v) karışımı kullanılmıştır. Mobil fazın pH değeri triflor asetik asit çözeltisi ile 6,9'a ayarlanmıştır. Kromatogramlar 280 nm'de kaydedilmiştir. Kromatografik ayırma ile Rabeprazol, sentez sırasında oluşan safsızlıklardan ve bozucu etkiye sahip ürünlerden başarılı bir şekilde ayrılmıştır. Çalışmacılar, bu metodun, Rabeprazol sodyum örneklerinin üretimi sırasındaki kalite-kontrol çalışmalarında ve kararlılık testlerinde kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Petrovska vd. (2008), RP-HPLC tekniğini kullanarak, Lansoprazol bileşimini, Lansoprazol türevi 5 bileşimin bulunduğu ortamda tayin etmişlerdir. Ayırma işlemi, Agilent marka RP-HPLC sisteminde, 25 °C’de, asetonitril-%1 TEA (41/59, v/v) mobil fazı (pH=6,6) ile ve Zorbax Eclipse XDB C18 (4,6mm× 50mm I.D., 1,8 µm) analitik kolonunda yapılmıştır. Kromatogramlar 285 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. Kullanılan metodun seçicilik, lineerlik, kesinlik ve doğruluk yönünden validasyonu yapılmıştır.

Toribio vd. (2005), antiülser ilaçlardan Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol ve Pantoprazol’ün HPLC sistemi ile enantiomerik ayırma işlemini incelemişlerdir. Ayırma işlemi HP 1205 A marka süperkritik sıvı kromatografisi SFC-UV (DAD) sistemi ile ve Chiralpak AD (250 nm×4,6 mm) tipi analitik kolonda gerçekleştirilmiştir. Kromatogramlar 285 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. Çalışmacılar, yaptıkları çalışmalar sonucu, normal HPLC sisteminde bahsedilen kolonun kullanılması ile sadece iki bileşimin (Omeprazol ve Pantoprazol) enantiomerik olarak ayrılabilmesini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, düşük seçicilik faktörü ve düşük çözünürlükte, daha geniş pikler elde edilmiştir. Fakat SFC sisteminin kullanılması ile, çalışılan tüm bileşikler yüksek çözünürlük ve düşük analiz zamanı ile ayrılmıştır. SFC sisteminde, ayırma gücü (R_s) çoğu kez 2’nin üzerinde ve ayırma zamanı 10 dakikanın altında olmuştur.

Chung vd. (2004), LC-MS sistemini kullanarak, göreceli olarak kompleks ve az akışkan olan at idrarından 8 adet anti ülser ilacı ayırmak için bir metod önermektedirler. Bu yöntemde çalışmacılar, anti ülser ilaçlarını at idrarından tuzlama ve sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayırmışlardır. LC-MS-MS sisteminin *pozitif atmosferik kimyasal iyonlaşma (APCI)* modu ile, derişimi 1 ng/mL’nin altında olan ilaçların analizi yapılmıştır. Ayırmalar Hewlett-Packard 1100 tipi HPLC sistemi ile Supercosil™ LC-8-DB (7,5mm× 4,6mm I.D., 3 µm) analitik kolonunda yapılmıştır. Mobil faz olarak 10 mM amonyum asetat/asetonitril karışımı kullanılmıştır. Yukarıdaki analiz, *Omeprazol* ve *ranitidin* bileşiklerini verilen atlardan bu bileşiklerin elimine edilmesi (ayrılması) çalışmaları ile genişletilmiştir. İdrar eliminasyonu yapılan bu iki ilaçtan, *ranitidin* bileşiminin *Omeprazolden* çok daha yavaş bir hızla

ayrıldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, *Equine* türü atların idrar örneklerinde ilk defa 3 ranitidin metaboliti ve 6 Omeprazol metaboliti belirlenmiştir.

Uno vd. (2005b), HPLC sistemini kullanarak, proton pompası inhibitörlerinden Lansoprazol ve yaygın bazı metabolitlerini (5-hidroksiLansoprazol ve Lansoprazol sülfon) insan kanı plazmasında eş zamanlı olarak tayin etmişlerdir. Ayırma işlemi Shimadzu marka HPLC sisteminde 0,7 mL/dakika akış hızı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada TSK-PW (10 µm, 35mm×4,6mm I.D.) tipi önkolon temizlik için, C18 Grand ODS-80TM TS (5µm, 250mm×4,6mm I.D.) tipi analitik kolon ise ayırma işlemleri için kullanılmıştır. Ayırmada mobil faz olarak 0,02 M fosfat tamponu(pH=4,6)/asetonitril (90:10, v/v) ve 0,02 M fosfat tamponu(pH=4,6)/asetonitril/metanol (55:40:5, v/v) karışımları kullanılmıştır. Kromatogramlar UV dedektör ile 285 nm'de kaydedilmiştir. Çalışmacılar bu metodun terapötik ilaç görüntülenmesinde, farmakokinetik çalışmalarda ve CYP2C19 enziminin aktivitesinin belirlenmesinde kullanılmaya uygun olduğunu belirtmektedirler.

Patel vd. (2007), basit, hassas ve kesin sonuçlar veren bir yöntem olarak HPLC sistemini, piyasada ticari olarak satılan bazı ilaçlarda *Pantoprazol*, *Rabeprazol*, *esOmeprazol*, *demperidon* ve *itoprid* bileşiklerinin analizi için kullanmışlardır. Bileşiklerin ayrılması Shimadzu LC-10AT VP türü HPLC sisteminde, Hypersil BDS C-18 (250 mm x 4,6 mm I.D., 5 µm) ters faz kolonu ile 1 mL/dakika akış hızıyla yapılmıştır. Bu işlemde, pH değeri 4,70 olan 0,05 M'lık KHP tamponu-asetonitril (720:280, v/v) karışımı mobil faz olarak kullanılmıştır. Kromatogramlar UV-VIS dedektörü ile 210 nm'de kaydedilmiştir. Çalışmacılar yaptıkları validasyon sonucunda, HPLC sisteminin, tek bir mobil faz kullanıldığında, yukarıda bahsedilen bileşikleri ayırmak için oldukça hassas ve seçici bir yöntem olduğunu belirtmektedirler.

Mansour vd. (2001), izokratik RP-HPLC sistemi ile, tablet dozaj formundaki Pantoprazol'un tayini ile ilgili çalışma yapmışlardır. Çalışmacılar, ayırma işlemini Shimadzu marka RP-HPLC sistemi ile ve Waters Spherisorb ODS (250mm x 4,6mm

I.D., 10 µm) tipi kolonda gerçekleştirmişlerdir. Mobil faz olarak 300 mL asetonitril ve 600 mL fosfat tamponu (pH=7,4) karışımı kullanılmıştır. 2 mL/dakika akış hızı ile elde edilen pik sistemi UV dedektörü ile ve 290 nm dalga boyunda kaydedilmiştir. Uygulanan metodun doğruluk, kesinlik, lineerlik ve seçicilik yönünden validasyonu yapılmıştır. Çalışmacılar, yaptıkları bu hesaplar sonucu, kullanılan yöntemin, Pantoprazol'un tayini için yeterli seçicilikte olduğunu belirtmektedirler.

Oliveira vd. (2003), pozitif iyon elektrospray iyonizasyonuna (ESI) dayanan sıvı kromatografi/kütle spektrofotometresi (LC/MS) sistemini kullanarak insan plazmasında lansoprazol tayini yapmışlardır. Çalışmada iç standart olarak Omeprazol kullanılmıştır. Analit ve iç standart (Omeprazol) plazma örneklerinin dietil eter/diklormetan (70:30; v/v) ile ekstraksiyonundan elde edilmiştir. Ayırmalar Genesis C-18 (150mm x 4,6mm I.D., 4 µm) tipi analitik kolonda gerçekleştirmişlerdir. Mobil faz olarak 10 mM formik asit içeren asetonitril-su (90:10; v/v) karışımı kullanılmıştır. Kromatogramlar çoklu reaksiyon görüntüleme sistemli (MRM) kütle spektrometresi ile 0,6 mL/dakika akış hızında kaydedilmiştir. Çalışmada metod validasyonu yapılmış, yöntemin Lansoprazol'un kapsül formülasyonu aşamasındaki biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılmaya uygun olduğu belirtilmiştir.

Lou vd. (2008), insan plazmasında pantoprazol tayini için seçici, hassas ve hızlı örnekleme yapılabilen sıvı kromatografi yöntemi (LC) geliştirmişlerdir. Çalışmada iç standart olarak Omeprazol kullanılmıştır. Ayırmalar Diamonsil ODS C-18 (150mm x 4,6mm I.D., 5 µm) tipi analitik kolonda gerçekleştirilmiş, bu kolon Phenomenex ODS C-18 (4mm, 3mm) tipi kartuş ile korunmuştur. Mobil faz olarak %0,01 H₃PO₄ içeren 10 mM NaHPO₄ tamponu(pH=6,8)-asetonitril (68:32 v/v) karışımı kullanılmıştır. Görüntülenen pikler UV dedektörü ile 288 nm dalga boyunda ve 1,5 mL/dakika akış hızında kaydedilmiştir. Çalışma sonunda metod validasyonu yapılmış, kullanılan yöntemin Pantoprazol'un plazmadaki konsantrasyonunu tayin etmede hızlı ve güvenilir olduğu, ayrıca klinik farmakokinetik ve biyoeşdeğerlik araştırma çalışmalarında kullanılmaya uygun olduğu belirtilmiştir.

Borner vd. (1997), HPLC yöntemini kullanarak insan serumunda proton pompası inhibitörlerinden Lansoprazol'un miktar tayinini yapmışlardır. Ayırmalar HP Model 3390A tipi HPLC sistemi ile gerçekleştirilmiş, kromatogramlar UV dedektörü ile, 283 nm dalga boyunda ve 0,9 mL/dakika akış hızı ile kaydedilmiştir. Ayırmalar için Perisorb RP18 (30mm x 4mm I.D., 30-40 µm) tipi önkolon ve Nucleosil 1005 C18 (250mm x 4mm I.D., 5 µm) tipi analitik kolon kullanılmıştır. Mobil faz olarak 400mL asetonitril, 600 mL saf su ve 1 mL n-oktilamin karışımı kullanılmıştır. Mobil fazın pH değeri 0,30 mL derişik H₃PO₄ tamponu ile pH=7'ye ayarlanmıştır. Yapılan metot validasyonu sonucunda, yöntemin yeterince hassas, seçici ve pratik olduğu, bu nedenle serum tahlillerinde kullanılabileceği vurgulanmıştır.

El-Sherif vd. (2006), proton pompası inhibitörlerinden Lansoprazol, Omeprazol ve Pantoprazol sodyum sesquihidratın aside bağlı bozunma ürünlerinin bulunduğu ortamda tayinini ters faz sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemini kullanarak yapmışlardır. Ayırma işlemleri için Nova-Pak C18 (150mm x 3,9mm I.D., 4 µm) tipi analitik kolon, mobil faz olarak 0,05 M KH₂PO₄, metanol ve asetonitril karışımı (5:3:2; v/v/v) kullanılmıştır. Mobil fazın pH değeri 1,0 M KOH ile pH=7,0 ± 0,2 'ye ayarlanmıştır. Kromatogramlar Waters 486 Tunable UV dedektörü ile 280 nm'de kaydedilmiştir. Çalışmacılar kullandıkları yöntem için validasyon yapmışlar, metodu doğruluk, kesinlik, seçicilik ve lineerlik yönünden incelemişlerdir. Ayrıca buldukları sonuçları USP (Amerikan İlaç Standartları Bürosu)'nin Omeprazol için belirttiği metotlarla ve literatürde kayıtlı metotlarla karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak çalışmacılar, yöntemin laboratuvarlarda hazırlanan saf karışımlar ve farmasötik dozaj formları için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Miroshnichenko ve Yurchenko (2002), HPLC yöntemi ile kan plazmasında Omeprazol ve Lansoprazol tayini yapmışlardır. Lansoprazol bileşimi iç standart olarak kullanılmıştır. Kromatogramların spektrofotometrik dedektör ile 302 nm (Omeprazol) ve 285 nm (Lansoprazol) dalga boylarında kaydedildiği çalışmada, ayırmalar için Spherisorb C8 (250mm x 4,6mm I.D., 5 µm) analitik kolonu ve 0,2 M KH₂PO₄ (pH=7,1)/asetonitril (66:34, v/v) karışımı mobil faz olarak kullanılmıştır.

Kondradenko vd. (2002), Omeprazol'un Rusya'daki tescilli formu olan Omeprazol-akri bileşiminin göreceli farmakokinetiğini, biyoyararlanımını ve biyolojik eşdeğerliğini incelemek üzere yüksek fazlı sıvı kromatografi yöntemini kullanmışlardır. Gönüllü insanlardan alınan kan plazmalarındaki Omeprazol miktarı HPLC sistemi ile analiz edilmiş, ayırmalar Diasorb 130-C16T (150mm x 4mm I.D., 6 µm) kolonunda gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak 0,05 M fosfat tamponu(pH=8,0)/asetonitril (70:30, v/v) kullanılmıştır. Pik görüntülemeleri spektrofotometrik dedektör ile 302 nm'de kaydedilmiştir. Çalışma sonunda validasyon yapılmış, bulunan sonuçlar Astra firmasının ürettiği -Omeprazol içeren-Losec ilacının özellikleri ile karşılaştırılmış ve ilaç karakterlerinin eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır.

Miura vd. (2004), HPLC sistemini kullanarak, insan kanı plazmasında Lansoprazol enantiomerlerini ve bunların metabolitlerini (5-hidroksiLansoprazol ve Lansoprazol sülfon) eş zamanlı olarak tayin etmişlerdir. Bu işlem için Chiral CD-Ph (250mm x 4,6mm I.D.) kolonu ve 0,5 M NaClO₄-asetonitril-metanol (6:3:1, v/v/v) karışımı ile oluşturulan mobil faz kullanmışlardır. Çalışmada kromatogramlar UV dedektörü ile 285 nm dalga boyunda ve 0,5 mL/dakika akış hızı ile kaydedilmiştir. Çalışma sonunda metot validasyonu yapılmış ve kullanılan yöntemin böbrek nakli yapılmış insanların kan plazmalarında lansoprazol enantiomer ve metabolitlerinin doğru ve eş zamanlı olarak tayin edilmesi için uygun olduğu belirtilmiştir.

Tanikachalam vd. (2008), ticari ilaç tabletlerinde Pantoprazol ve demperidon bileşiklerinin eş zamanlı tayini için HPLC sistemini kullanarak yöntem geliştirmişlerdir. Ayırma işlemleri için Penomenex[®] Gemini C-18 (150mm x 4,6mm I.D., 5 µm) analitik kolonu, mobil faz olarak 20 mM KH₂PO₄-fosforik asit tamponu (pH=7,0)-metanol-asetonitril (47:20:37, v/v/v) karışımı kullanılmıştır. Kromatogramlar UV dedektörü ile 1,19 mL/dakika akış hızı ile kaydedilmiştir. Yöntemin doğruluk, kesinlik, lineerlik, dedeksiyon limiti ve tayin sınırı açısından validasyonu yapılmış ve bu yöntemin farmasötik ilaç formulasyonu çalışmalarına başarılı bir şekilde uyarlanabileceği vurgulanmıştır.

Raman vd. (2008b), kütle spektrofotometreli gaz kromatografisi (GC-MS) sistemini kullanarak Pantoprazol sodyum bileşiğindeki toksik safsızlıkların [2-(klormetil)-3,4-dimetokspiridin hidroklorür (CDP) ve dimetilsülfat (DMS)] tayini üzerine çalışmışlardır. Ayırmalar DB-624 (60mm x 0,32mm I.D., 1,8 µm) kapiler kolonda gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı gaz olarak He gazı kullanılmıştır. Çalışmacılar Pantoprazol sodyumun içindeki CDP'nin tayini için ikinci bir metot olarak ters faz sıvı kromatografisi (RP-LC) sistemini kullanmışlardır. Bu çalışmada Novaflex C18 (250mm x 4,6mm I.D., 5 µm) analitik kolonu kullanılmış, elüsyon PDA dedektörü ile 220 nm dalga boyunda 1,0 mL/dakika akış hızı ile görüntülenmiş ve kaydedilmiştir. Mobil faz olarak 0,02 M KH₂PO₄-0,0025 M K₂HPO₄ (46:54, v/v) tamponu (pH=6,0) ve asetonitril karışımı kullanılmıştır. Kullanılan metotlar için validasyon yapılmış, sonuçların Uluslararası Harmonizasyon Konferansı yönergelerine uygunluğu incelenmiştir. CDP ve DMS bileşiklerinin eş zamanlı analizlerinde GC-MS yönteminin RP-LC yöntemine göre çok daha hassas olduğu görülmüştür.

Raman vd. (2008a), ilk defa sentezlenen esOmeprazol magnezyum bileşiğindeki kanserojen safsızlıkların (metilkamforsülfonat, MCS ve etilkamforsülfonat, ECS) tespiti ve tayini için kütle spektrofotometreli rapid gaz kromatografisi (RGC-MS) sistemini kullanmışlardır. Kromatografik ayırma için marka kuadropol kütle spektrofotometreli Shimadzu (GCMS-QP2010) model gaz kromatografisi sistemi ve Agilent DB-5 (30 m x 0,32 mm I.D., 1,0 µm film) kapiler kolonu kullanılmıştır. Çalışmada taşıyıcı gaz olarak He gazı kullanılmıştır. Yöntemin kesinlik, lineerlik, doğruluk ve seçicilik yönünden validasyonu yapılmış, kalite kontrol laboratuvarlarında başarılı bir şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir.

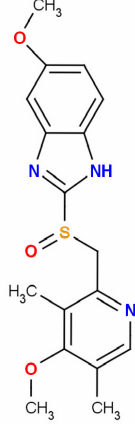
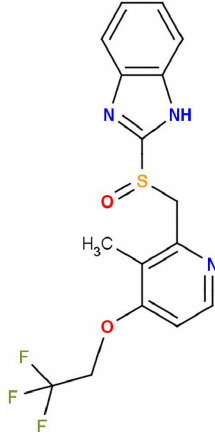
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu bölümde Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'un iyonlaşma sabiti değerlerinin, su-metanol ikili karışımlarında potansiyometrik yöntemle tayininde kullanılan cihazlar ve kimyasallar hakkında bilgi verilmiştir.

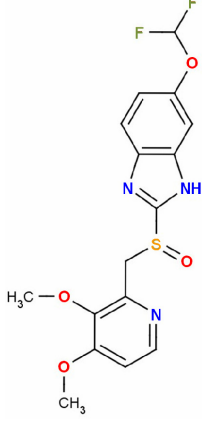
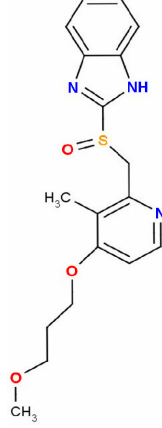
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyleerde kullanılan bütün kimyasal maddeler, analitik veya HPLC saflıktadır. Bu çalışmada incelenen PPI bileşiklerinin tümü Deva firmasından temin edilmiştir. Potansiyometrik analizlerde gerekli diğer kimyasal maddeler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan PPI bileşikleri ve özellikleri

Bileşik	Kimyasal Yapısı	Bileşik Özellikleri
Omeprazol		Formülü: C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₁ M _w : 345,416 g/mol CAS No: 73590-58-6 E. N. : 156 °C Yoğunluk: 1,37 g/cm ³
Lansoprazol		Formülü: C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S M _w : 369,363 g/mol CAS No: 103577-45-3 E. N. : 178-182 °C Yoğunluk: 1,50 g/cm ³

Çizelge 3.1. (devam)

Bileşik	Kimyasal Yapısı	Bileşik Özellikleri
Pantoprazol		Formülü: C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S M _w : 383,371 g/mol CAS No: 102625-70-7 E. N. : 139-140 °C Yoğunluk: 1,51 g/cm ³
Rabeprazol		Formülü: C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S M _w : 359,444 g/mol CAS No: 117976-89-3 E. N. : 99-100 °C Yoğunluk: 1,33 g/cm ³

Çizelge 3.2. Potansiyometrik çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Adı	Kullanım amacı	Açıklama
Potasyum hidrojen fitalat (KHP)	pH metre için kalibrasyon çözeltisi	Merck (Referans Değer Standardı)
Asetonitril (ACN)	Su ile ikili karışımları halinde çalışılan ortam	Merck, HPLC saflıkta
Metanol (CH ₃ OH)	Su ile ikili karışımları halinde çalışılan ortam	Merck, HPLC saflıkta
Hidroklorik asit (HCl)	Hücre potansiyelinin belirlenmesi	Merck, ayarlı çözelti
Potasyum hidroksit (KOH)	Titrant	Merck, ayarlı çözelti (Titrisol)
Potasyum klorür (KCl)	İyonik şiddet ayarlayıcı	Merck, analitik saflıkta

3.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

Bileşiklerin protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntemle belirlenmiştir.

3.2.1. Potansiyometrik titrasyonlarda kullanılan cihazlar

3.2.1.1. pH/ iyon metre

Potansiyometrik titrasyonlar inert (N₂) atmosferde 25 °C ± 0,1 °C'da cam reaksiyon kabında yapılmıştır. Potansiyometrik titrasyonlarda pH ölçümlerinde Mettler Toledo MA 235 pH/ iyonmetre analiz cihazı kullanılmıştır. Ölçümlerde Mettler Toledo InLab 412 Ag/AgCl kombine cam elektrot kullanılmıştır. Sıvı temas potansiyelini en aza indirmek için referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürle doymuş KCl çözeltisi boşaltılarak yerine 0,1 M KCl çözeltisi doldurulmuştur. Cam elektrodun aktif yüzeyinin dehidrasyonundan sakınmak için kullanılmadığı zamanlar sulu çözeltilerde saklanmıştır. Sıcaklık ise HETO CBN 8-30 ve HETO HMT 200 sıcaklık kontrol ünitesi ile sabit tutulmuştur.

3.2.2. pKa tayininde kullanılan çözeltiler

3.2.2.1. %45 (v/v) metanol-su ikili karışımı

100 mL'lik stok ortam için 55 mL su alınmış ve üzerine 45 mL metanol ilave edilmiştir. Çözeltiyi bu şekilde hazırlayarak metanol-su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.2.2.2. %40 (v/v) metanol-su ikili karışımı

100 mL'lik stok ortam için 60 mL su alınmış ve üzerine 40 mL metanol ilave edilmiştir. Çözeltiyi bu şekilde hazırlayarak metanol-su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.2.2.3. %35 (v/v) metanol-su ikili karışımı

100 mL' lik stok ortam için 65 mL su alınmış ve üzerine 35 mL metanol ilave edilmiştir. Çözeltiyi bu şekilde hazırlayarak metanol-su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.2.2.4. %30 (v/v) metanol-su ikili karışımı

100 mL' lik stok ortam için 70 mL su alınmış ve üzerine 30 mL metanol ilave edilmiştir. Çözeltiyi bu şekilde hazırlayarak metanol-su ikili karışımlarında hacim büzülmesinden gelen olumsuz etki bertaraf edilmiştir.

3.2.2.5. İyonik şiddet ayarlayıcı

Çalışılan hücrenin iyonik şiddetini 0,1 M'da tutmak için potasyum klorürün (Merck) 1 M'lık stok çözeltileri hazırlanmış ve uygun hacimlerde ortama ilave edilerek kullanılmıştır. Ayrıca, elektrodun dolgu çözeltisi içinde KCl'ün 1M'lık stok çözeltisinden hazırlanan 0,1 M'lık KCl çözeltileri kullanılmıştır.

3.2.2.6 Asit çözeltisi

1 M standart HCl çözeltisi (titrisol), ortamın organik modifiyer yüzdesine uygun olarak 0,1 M'a seyreltilmiştir. Protonlama aşamasında bu çözeltiden yararlanılmıştır.

3.2.2.7. Baz çözeltisi

1 M standart KOH çözeltisi (titrisol), çalışılan organik modifiyer-su ikili karışımında 0,05 M olacak şekilde seyreltilerek titrant olarak kullanılmıştır. Çözelti, $2 \cdot 10^{-3}$ M KHP çözeltisi kullanılarak ayarlanmıştır.

3.2.2.8. Proton pompası inhibitörlerinin çözeltileri

Proton pompası inhibitörlerinin standart çözeltileri, $2,0 \cdot 10^{-3}$ M derişimde olacak

şekilde metanol-su ikili karışımında 50 mL hazırlanmış ve çözelti çift cidarlı hücreye alınarak potansiyometrik yöntemle titre edilmiştir.

3.3. Safsızlık İncelemesi

Potansiyometrik titrasyonlardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, bileşiklerin stokiyometrik hesaplarının beklenen değerlerden farklı olduğu görülmüş, bu durumun bileşiklerin safsızlığından ileri geldiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, çalışma aşamasında standartların safsızlıkları HPLC sistemi ile incelenmiştir. Safsızlık incelemesinde kullanılan cihaz ve maddeler aşağıda verilmiştir.

3.3.1. Safsızlık incelemesinde kullanılan cihazlar

3.3.1.1. Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı

Proton pompası inhibitörlerinin safsızlık incelemeleri, Agilent 1100 HPLC cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında, Gemini C18 (5 µm, 150 mm x 4,6 mm ID) türü analitik kolon kullanılmıştır.

3.3.1.2. pH/ iyon metre

HPLC mobil fazının pH ölçümlerinde Mettler Toledo MA 235 pH/ iyon analiz cihazı kullanılmıştır. Mettler Toledo InLab 412 Ag/AgCl kombine cam elektrottan yararlanılmıştır. Metanol-su ikili karışımlarında elektrot kalibrasyonu için referans standart çözelti olarak, IUPAC'ın önerdiği, potasyum hidrojen fitalat (KHP) seçilmiştir. Mobil faz pH' sının ayarlanması esnasında sıcaklık 25 °C ± 0,1 °C' de sabit tutulmuştur.

3.3.2. Safsızlık incelemesinde kullanılan çözeltiler

Safsızlık incelemesinde standartların 20 ppm'lik çözeltileri kullanılmıştır.

3.4. Yöntem

3.4.1. Potansiyometrik yöntemle titrasyonlar

Proton pompası inhibitörlerinin protonasyon sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayininde, % 45, 40, 35 ve 30 (v/v) metanol–su ikili karışımlarında çalışılmıştır. Tüm titrasyonlar inert (N₂) atmosferde ve 25 °C ± 0,1 °C sıcaklıkta yapılmıştır. Bu ortamda iyonik şiddeti ayarlamak üzere KCl çözeltisi kullanılmıştır. KCl çözeltisinin derişimi 0,1 M olacak şekilde ayarlanmıştır.

Potansiyometrik çalışmalarda;

- 1) Titrant (KOH çözeltisi), 0,05 M derişimde hazırlanmış ve 50 mL 0,002 M potasyum asit fitalat çözeltisinin bu çözelti ile potansiyometrik titrasyonu sonucu ayarlanmıştır.
- 2) Asit, ayarlı baz ile titre edilerek ayarlanmış, karbonat hatasının olmadığı belirlenmiştir. Su-organik çözücü karışımında otoprotoliz sabiti, hücrenin E⁰ standart potansiyeli ve eğimi belirlenmiştir.
- 3) Proton pompası inhibitörlerinin 2,0.10⁻³ M'lık çözeltilerinden 50 mL, çift cidarlı hücrede karbonatı giderilmiş ayarlı baz çözeltisi ile titre edilmiştir. Standartların çözeltisine 1 M HCl (stok, titrisol)'den uygun hacim ilave edilerek bileşik stoikiyometrik oranda protonlanmıştır. Titrasyonlar, 25°C sıcaklıkta yapılmıştır. Her bir bileşik, her bir ortamda 2 kez titre edilmiştir. Titrasyon verilerinin değerlendirilmesi ve grafiklerin oluşturulmasında PKPOT bilgisayar programı kullanılmış ve pKa hesaplamaları yapılmıştır.
- 4) Titrasyonla ilgili grafikler değerlendirilerek titrasyonun stokiometrik davranışı belirlenmiş ve takiben uygun bağıntılarla pKa değerinin tayini yapılmıştır.

3.4.2. Sıvı kromatografik yöntemle safsızlık çalışmaları

HPLC yöntemi ile safsızlık tayini çalışmasında, %40 (v/v) asetonitril-su karışımı kullanılmıştır. pH değerleri belirlenirken, potasyum hidrojen fitalat (KHP) çözeltisi kullanılarak pH metre ayarlanmıştır. pH metrenin kalibrasyonu, kombine pH elektrodu ile 298,15 K sıcaklık değeri referans alınarak yapılmıştır. Elektrot, okunan değerlerin kararlı olabilmesi için çalışılan su-organik çözücü karışımında bekletilmiştir. Potasyum hidrojen fitalat (KHP) çözeltisi 0,05 mol/kg derişimde hazırlanmış ve başlangıç potansiyel değeri belirlenmiştir. Her bir bileşik için mobil faz pH'sı pH=4'e ayarlanmıştır. Bu ayarlama işleminde tampon aralığı dikkate alınarak 50 mM fosforik asit kullanılmıştır. Bu asit ilavelerinden sonra mobil faza aynı derişimde asetonitril – su karışımında hazırlanmış olan 1 M NaOH ilave edilerek istenen pH değeri sağlanmıştır.

Bilindiği gibi HPLC çalışmasında kapasite faktörleri, t_0 dikkate alınarak hesaplanır. PPI bileşiklerinin kapasite faktörlerinin hesaplanmasında kullanılacak t_0 değeri urasilin sudaki %0,01 (w/v) derişimindeki çözeltisi kullanılarak belirlenmiştir.

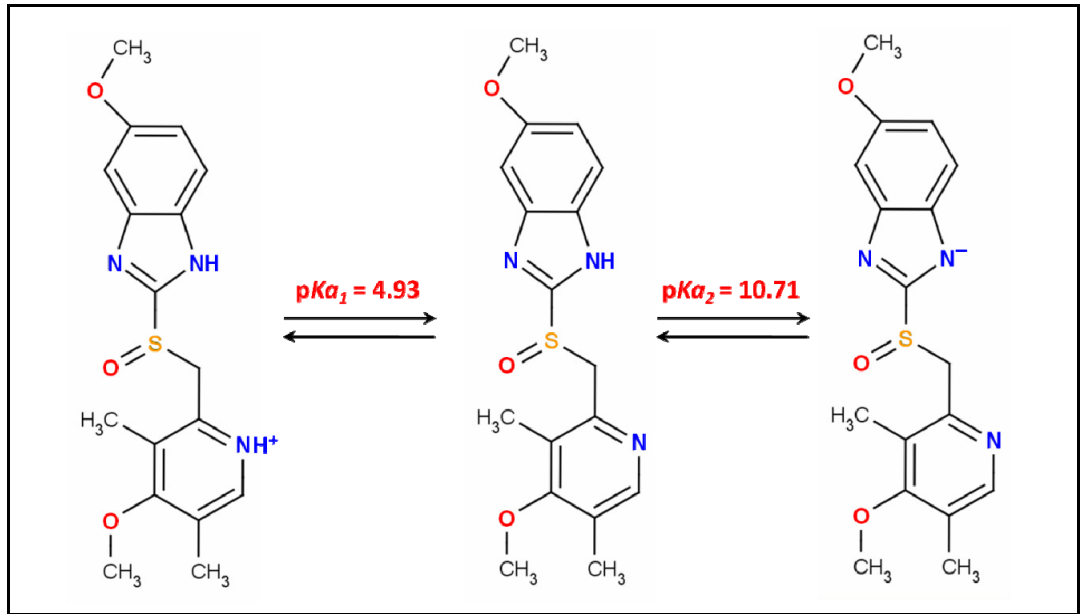
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin SPARC Programı ile Hesaplanması

Kimyasal yapıdan faydalanılarak iyonlaşma sabiti hesaplayan bilgisayar programı, *SPARC*, ile bileşiklerin *benzimidazol* ve *piridin* gruplarına ait iyonlaşma davranışını belirleyen sabitler (pK_a) hesaplanmıştır. *SPARC* programına göre, her bileşik için muhtemel 2 adet pK_a değeri öngörülmektedir.

4.1.1. Omeprazol'un iyonlaşma sabitleri (SPARC programı)

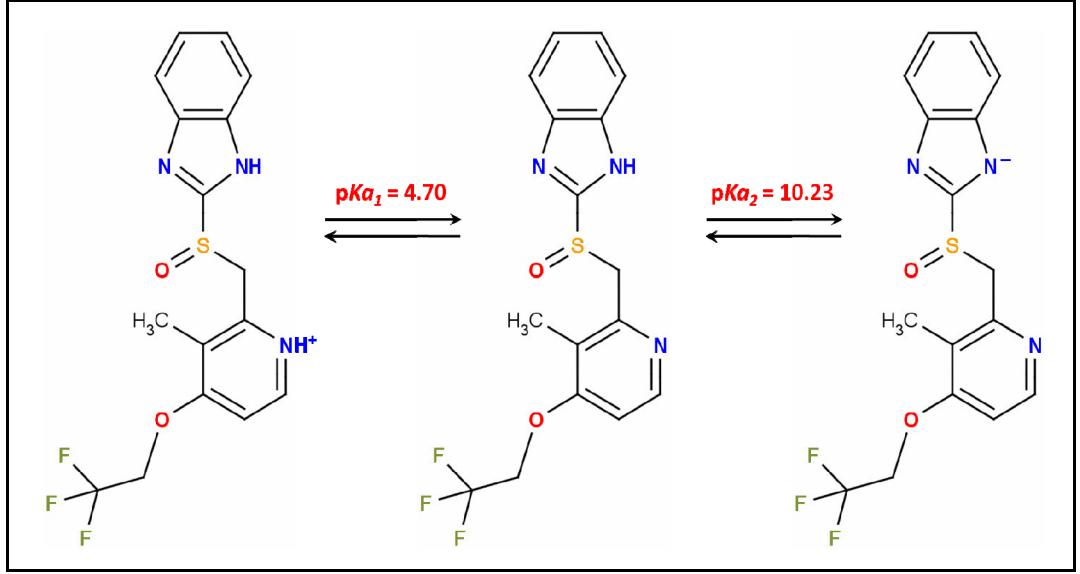
Omeprazol'un ((*RS*)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metilsülfinil]-3*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *SPARC* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 4,93$ ve $pK_{a2} = 10,71$ şeklindedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Omeprazol'un *SPARC* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.1.2. Lansoprazol'un iyonlaşma sabitleri (SPARC programı)

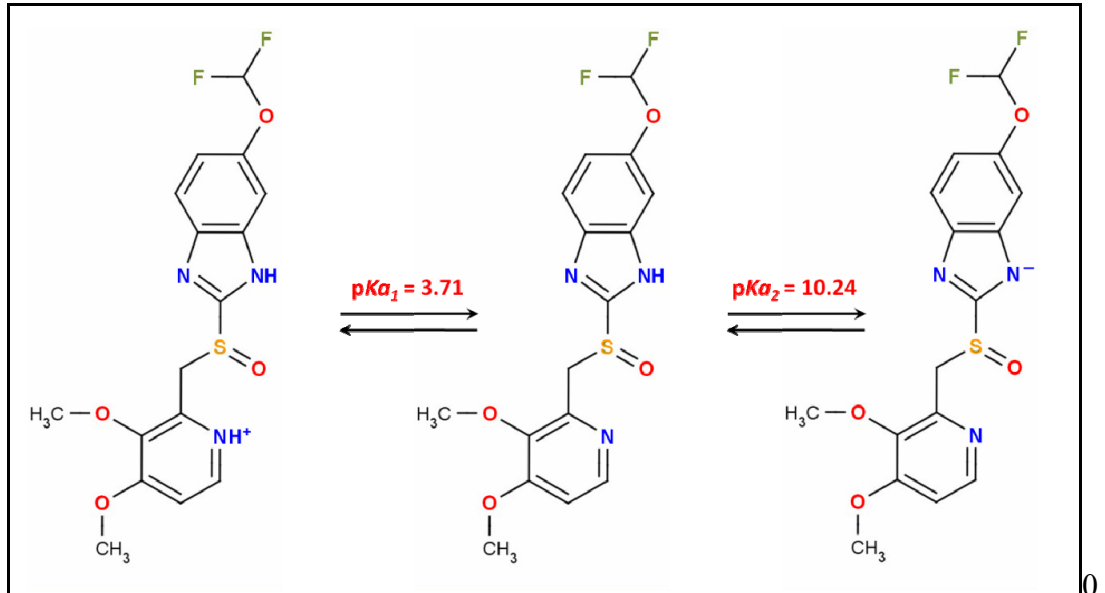
Lansoprazol'un ((*RS*)-2-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-2-il) metilsülfinil]-1*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *SPARC* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 4,70$ ve $pK_{a2} = 10,23$ şeklindedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Lansoprazol'ün *SPARC* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.1.3. Pantoprazol'ün iyonlaşma sabitleri (*SPARC* programı)

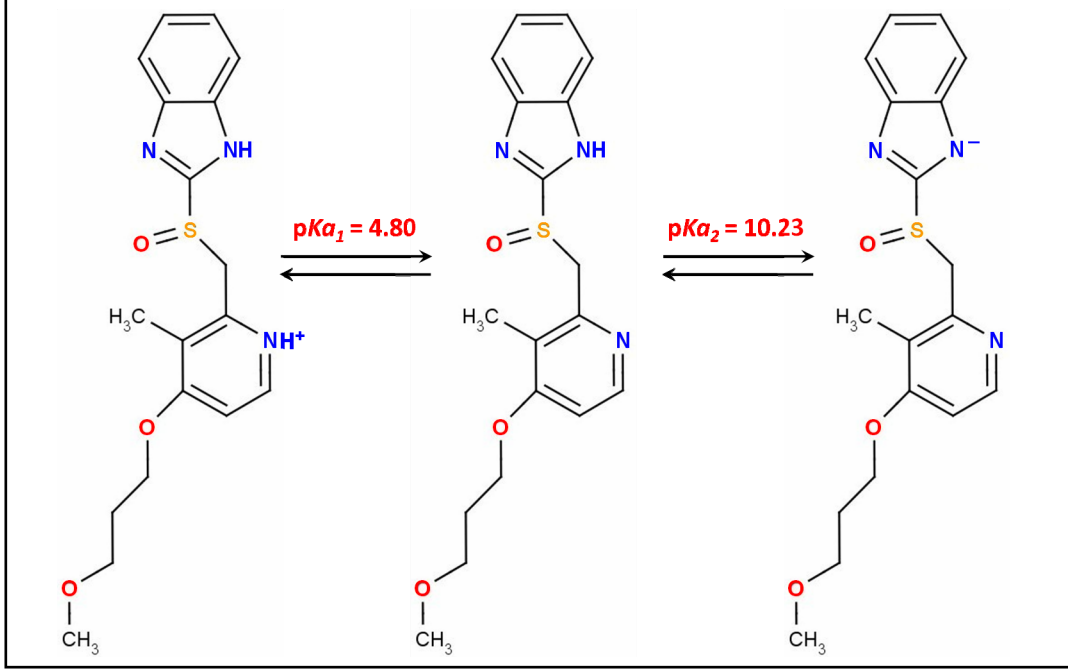
Pantoprazol'ün ((*RS*)-5-(difluorometoksi)- 2-[(3,4-dimetoksipiridin-2-il) metilsülfinil]-3*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *SPARC* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 3,71$ ve $pK_{a2} = 10,24$ şeklindedir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Pantoprazol'ün *SPARC* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.1.4. Rabeprazol'ün iyonlaşma sabitleri (SPARC programı)

Rabeprazol'ün (2-[(4-(3-metoksipropoksi)-3-metil-piridin-2-il) metilsülfinil]-1H-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin SPARC programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 4,80$ ve $pK_{a2} = 10,23$ şeklindedir (Şekil 4.4).



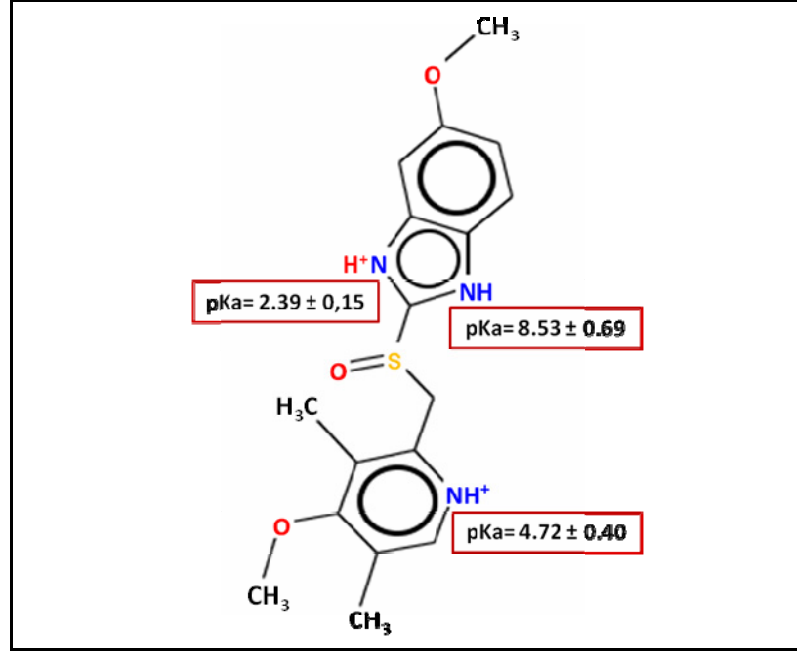
Şekil 4.4. Rabeprazol'ün SPARC programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.2. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin ACD/Labs Programı ile Hesaplanması

Kimyasal yapıdan faydalanılarak iyonlaşma sabiti hesaplayan ACD/Labs bilgisayar programı ile bileşiklerin pK_a sabitleri hesaplanmıştır. ACD/Labs programına göre, her bileşik için muhtemel 3 adet pK_a değeri öngörülmektedir.

4.2.1. Omeprazol'ün iyonlaşma sabitleri (ACD/Labs programı)

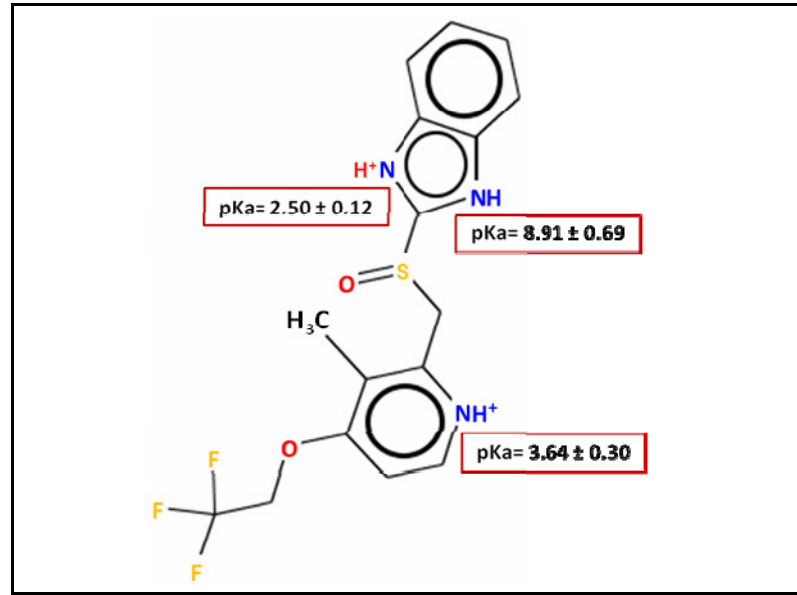
Omeprazol'ün ((RS)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-piridin-2-il) metil sülfinil]-3H-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin ACD/Labs programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 2,39$; $pK_{a2} = 4,72$ ve $pK_{a3} = 8,53$ şeklindedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Omeprazol'ün *ACD/Labs* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen *pKa* değerleri

4.2.2. Lansoprazol'ün iyonlaşma sabitleri (*ACD/Labs* programı)

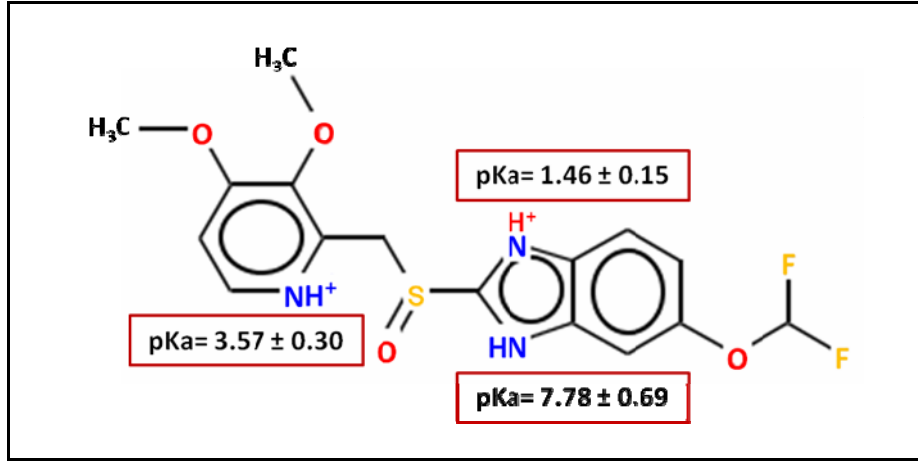
Lansoprazol'ün ((*RS*)-2-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-2-il) metilsülfinil]-1*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *ACD/Labs* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 2,50$; $pK_{a2} = 3,64$ ve $pK_{a3} = 8,91$ şeklindedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Lansoprazol'ün *ACD/Labs* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen *pKa* değerleri

4.2.3. Pantoprazol'ün iyonlaşma sabitleri (ACD/Labs programı)

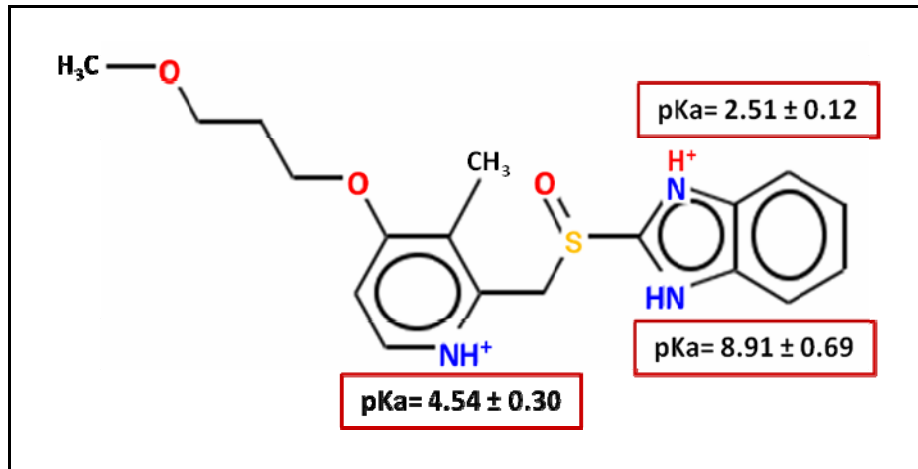
Pantoprazol'ün ((*RS*)-5-(difluorometoksi)- 2-[(3,4-dimetokspiridin-2-il)metilsülfinil]-3*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *ACD/Labs* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 1,46$; $pK_{a2} = 3,57$ ve $pK_{a3} = 7,78$ şeklindedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Pantoprazol'ün *ACD/Labs* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.2.4. Rabeprazol'ün iyonlaşma sabitleri (ACD/Labs programı)

Rabeprazol'ün (2-[(4-(3-metoksipropoksi)-3-metil-piridin-2-il) metilsülfinil]-1*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *ACD/Labs* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 2,51$; $pK_{a2} = 4,54$ ve $pK_{a3} = 8,91$ şeklindedir (Şekil 4.8).



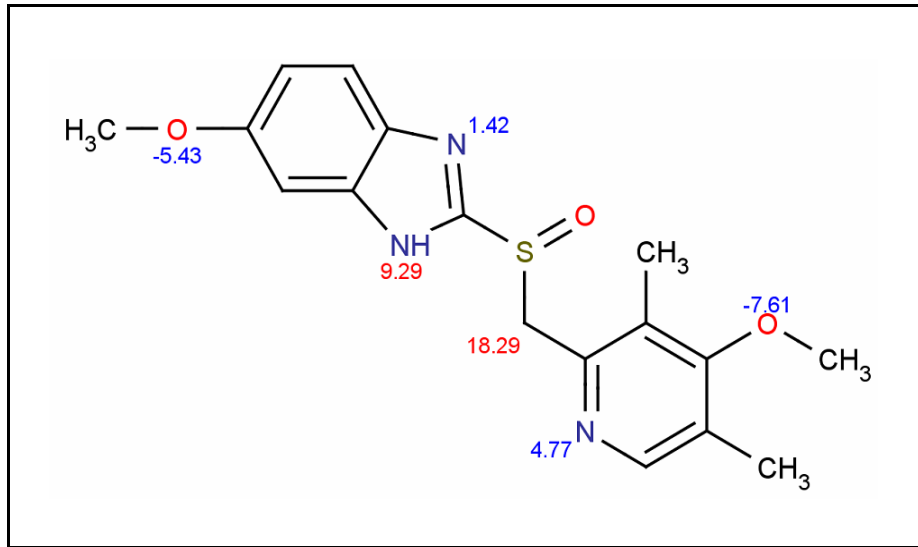
Şekil 4.8. Rabeprazol'ün *ACD/Labs* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.3. Proton Pompası İnhibitörü Türü Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin MarvinSketch Programı ile Hesaplanması

Proton pompası inhibitörlerinin iyonlaşma sabitlerinin hesaplanmasında, alternatif bir bilgisayar programı olarak *ChemAxon* firmasının geliştirdiği *MarvinSketch* programı kullanılmıştır. Bu program, bileşiklerin kimyasal yapılarından faydalanarak iyonlaşma davranışlarına dair bilgiler vermektedir. MarvinSketch bilgisayar programına göre, her bileşik için muhtemel 3 adet pK_a değeri öngörülmektedir.

4.3.1. Omeprazol'ün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı)

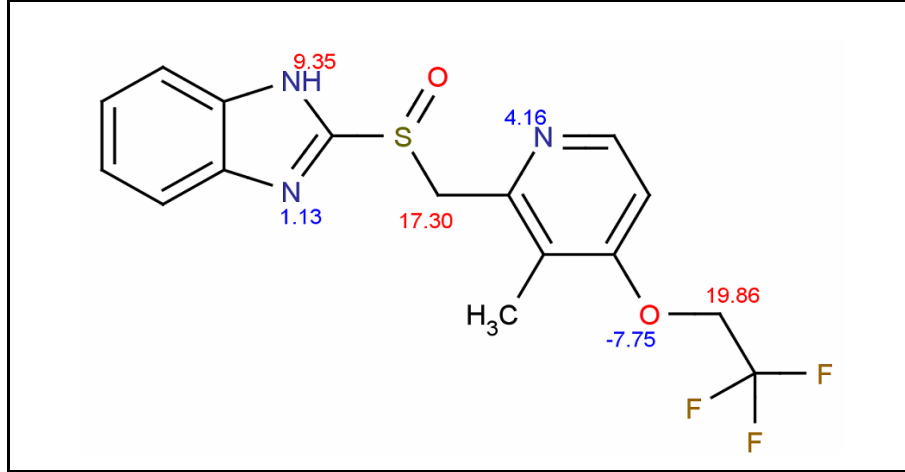
Omeprazol'ün ((*RS*)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metilsülfinil]-3*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *MarvinSketch* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 1,42$; $pK_{a2} = 4,77$ ve $pK_{a3} = 9,29$ şeklindedir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Omeprazol'ün *MarvinSketch* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.3.2. Lansoprazol'ün iyonlaşma sabitleri (MarvinSketch programı)

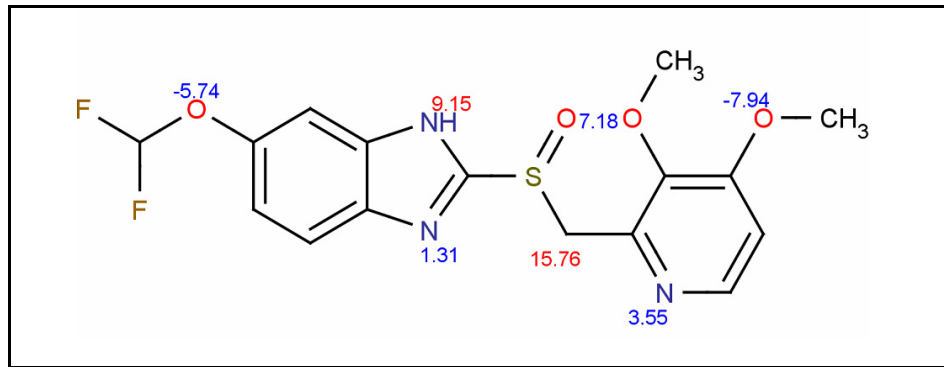
Lansoprazol'ün ((*RS*)-2-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-2-il) metilsülfinil]-1*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *MarvinSketch* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 1,13$; $pK_{a2} = 4,16$ ve $pK_{a3} = 9,35$ şeklindedir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Lansoprazol'ün *MarvinSketch* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.3.3. Pantoprazol'ün iyonlaşma sabitleri (*MarvinSketch* programı)

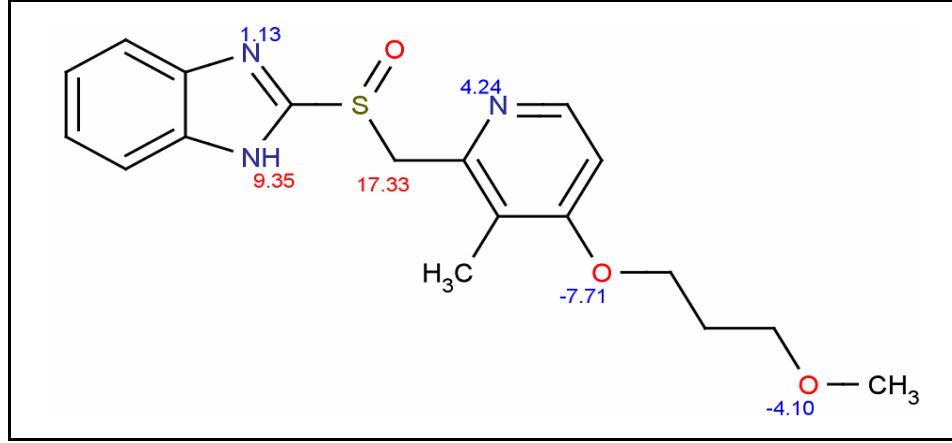
Pantoprazol'ün ((*RS*)-5-(difluorometoksi)-2-[(3,4-dimetokspiridin-2-il) metilsülfinil]-3*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *MarvinSketch* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 1,31$; $pK_{a2} = 3,55$ ve $pK_{a3} = 9,15$ şeklindedir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Pantoprazol'ün *MarvinSketch* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pK_a değerleri

4.3.4. Rabeprazol'ün iyonlaşma sabitleri (*MarvinSketch* programı)

Rabeprazol'ün (2-[(4-(3-metoksipropoksi)-3-metil-piridin-2-il) metilsülfinil]-1*H*-benzimidazol) iyonlaşma sabitlerinin *MarvinSketch* programı ile hesaplanan değerleri sırasıyla $pK_{a1} = 1,13$, $pK_{a2} = 4,24$, $pK_{a3} = 9,35$ şeklindedir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Rabeprazol'ün *MarvinSketch* programı ile tahmin edilen iyonlaşma dengeleri ve öngörülen pKa değerleri

4.4. Potansiyometrik Yöntemle İyonlaşma Sabiti Tayini

4.4.1. Omeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Omeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Omeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	220,1	3,2530	4,00	-20,9	7,3254
0,10	217,9	3,2901	4,10	-24,3	7,3829
0,20	215,5	3,3307	4,20	-27,8	7,4420
0,30	213,5	3,3645	4,30	-30,9	7,4944
0,40	210,9	3,4084	4,40	-33,9	7,5451
0,50	207,9	3,4591	4,50	-37,3	7,6026
0,60	204,8	3,5115	4,60	-40,4	7,6549
0,70	201,6	3,5656	4,70	-43,2	7,7023
0,80	198,2	3,6230	4,80	-46,1	7,7513
0,90	194,5	3,6856	4,90	-49,3	7,8053
1,00	190,5	3,7532	5,00	-52,2	7,8543

Çizelge 4.1. (devam)

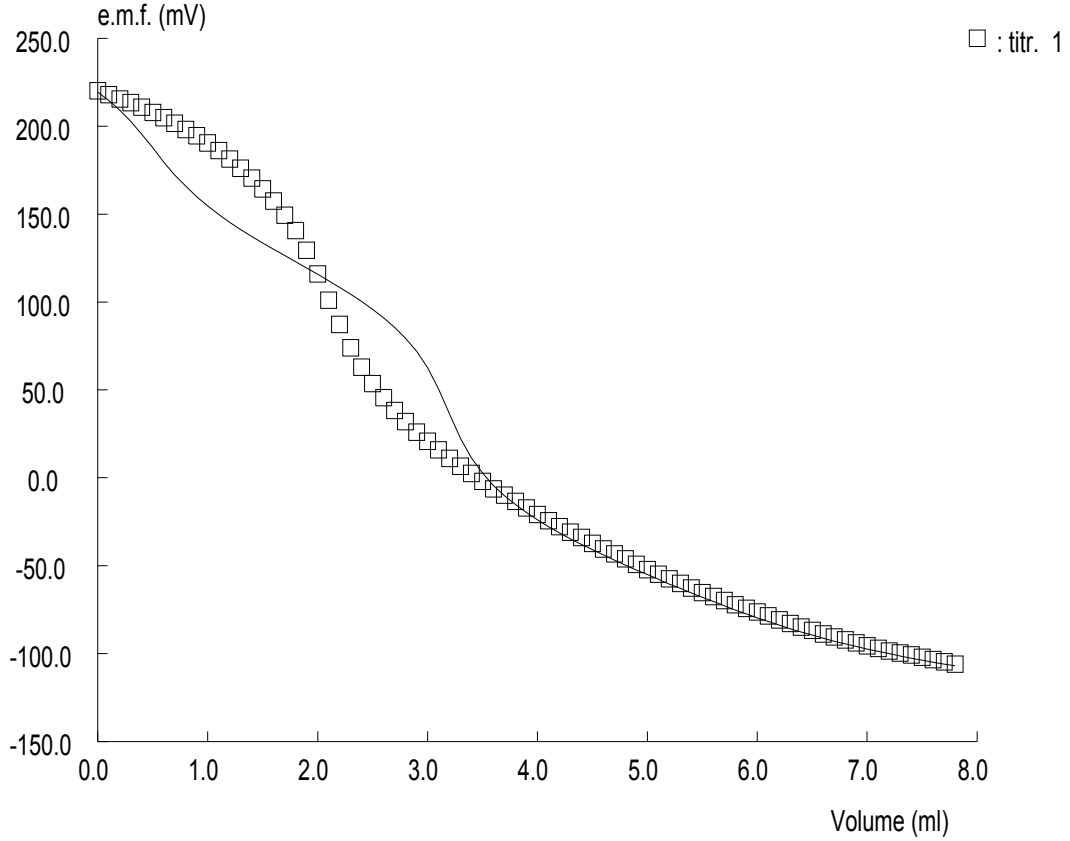
mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,10	186,1	3,8275	5,10	-54,8	7,8983
1,20	181,3	3,9086	5,20	-57,5	7,9439
1,30	176,1	3,9965	5,30	-60,0	7,9861
1,40	170,4	4,0928	5,40	-62,7	8,0318
1,50	164,4	4,1942	5,50	-65,2	8,0740
1,60	157,4	4,3125	5,60	-67,6	8,1146
1,70	149,4	4,4477	5,70	-69,7	8,1501
1,80	140,6	4,5964	5,80	-72,2	8,1923
1,90	129,5	4,7839	5,90	-74,3	8,2278
2,00	116,0	5,0121	6,00	-76,3	8,2616
2,10	101,1	5,2638	6,10	-78,6	8,3004
2,20	87,3	5,4970	6,20	-80,7	8,3359
2,30	73,9	5,7235	6,30	-82,8	8,3714
2,40	63,0	5,9077	6,40	-84,9	8,4069
2,50	53,7	6,0648	6,50	-86,8	8,4390
2,60	45,6	6,2017	6,60	-88,7	8,4711
2,70	38,4	6,3234	6,70	-90,4	8,4998
2,80	31,9	6,4332	6,80	-92,1	8,5286
2,90	26,1	6,5312	6,90	-93,9	8,5590
3,00	20,7	6,6225	7,00	-95,5	8,5860
3,10	15,9	6,7036	7,10	-97,0	8,6114
3,20	11,1	6,7847	7,20	-98,5	8,6367
3,30	6,6	6,8607	7,30	-99,7	8,6570
3,40	2,5	6,9300	7,40	-100,8	8,6756
3,50	-2,0	7,0060	7,50	-102,1	8,6976
3,60	-6,3	7,0787	7,60	-103,4	8,7195
3,70	-9,9	7,1395	7,70	-104,7	8,7415
3,80	-13,3	7,1970	7,80	-106,0	8,7635
3,90	-17,1	7,2612	7,90		

Omeprazol'ün %45 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.13'te verilmiştir.

4.4.2. Omeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Omeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen

herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.13. Omeprazol’ün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

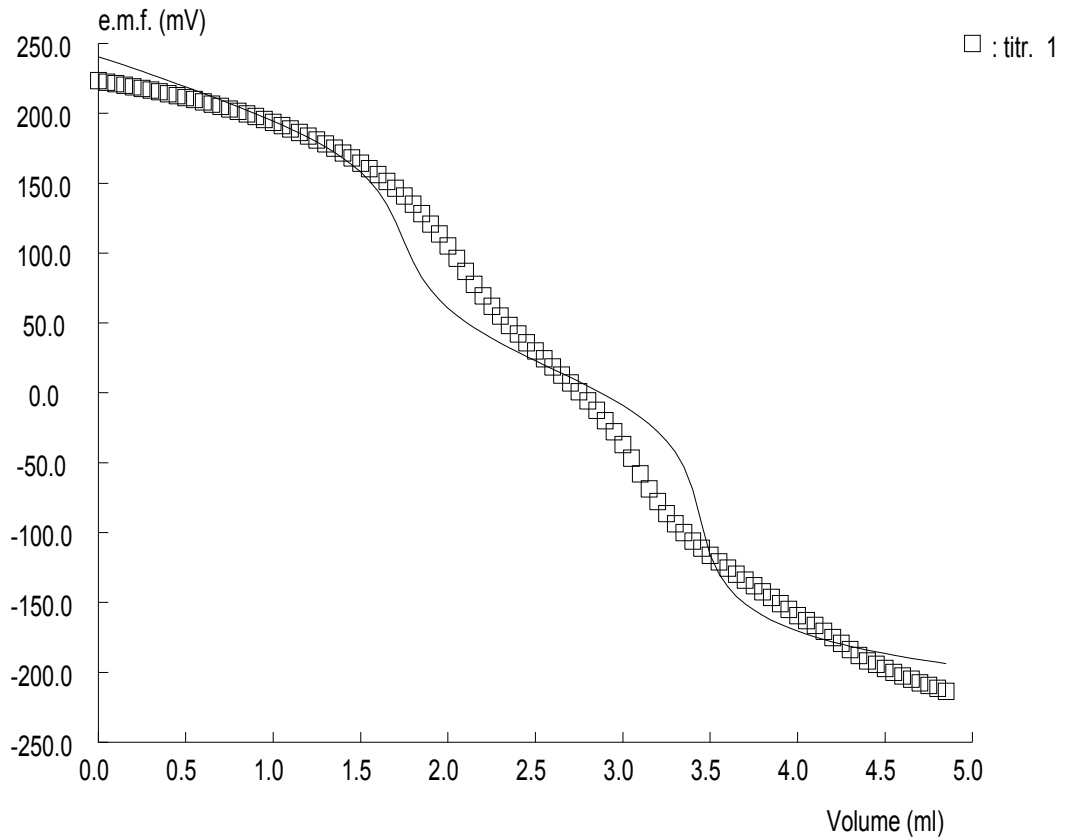
Çizelge 4.2. Omeprazol’ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	223,3	3,2416	2,45	35,9	6,1624
0,05	222,3	3,2738	2,50	30,0	6,3474
0,10	221,2	3,3078	2,55	24,3	6,5171
0,15	220,2	3,3434	2,60	18,5	6,6783
0,20	219,0	3,3858	2,65	12,7	6,8480
0,25	217,8	3,4283	2,70	7,0	7,0144
0,30	216,6	3,4758	2,75	0,7	7,1960
0,35	215,4	3,5250	2,80	-5,8	7,4064
0,40	214,0	3,5810	2,85	-12,6	7,6542
0,45	212,6	3,6404	2,90	-20,0	7,9750
0,50	211,3	3,7066	2,95	-28,0	8,3212

Çizelge 4.2. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,55	209,8	3,7779	3,00	-37,0	8,6046
0,60	208,2	3,8593	3,05	-46,9	8,8286
0,65	206,7	3,9442	3,10	-57,9	9,0238
0,70	205,0	4,0375	3,15	-68,7	9,1969
0,75	203,2	4,1462	3,20	-77,9	9,3649
0,80	201,4	4,2667	3,25	-86,4	9,5346
0,85	199,7	4,3956	3,30	-93,8	9,6619
0,90	197,8	4,5450	3,35	-100,1	9,7570
0,95	195,7	4,7283	3,40	-106,1	9,8741
1,00	193,5	4,9336	3,45	-111,2	10,0523
1,05	191,3	5,1628	3,50	-116,4	10,1083
1,10	188,8	5,4072	3,55	-120,9	10,1745
1,15	186,3	5,6889	3,60	-125,5	10,3085
1,20	183,8	5,9469	3,65	-129,8	10,3527
1,25	181,0	3,2416	3,70	-134,0	10,4443
1,30	178,1	3,2738	3,75	-138,1	10,5139
1,35	175,0	3,3078	3,80	-142,4	10,5920
1,40	171,6	3,3434	3,85	-146,5	10,6565
1,45	168,1	3,3858	3,90	-150,9	10,7193
1,50	164,4	3,4283	3,95	-155,1	10,7821
1,55	160,4	3,4758	4,00	-159,4	10,8262
1,60	156,2	3,5250	4,05	-163,1	10,8720
1,65	151,4	3,5810	4,10	-166,6	10,9161
1,70	146,5	3,6404	4,15	-170,6	10,9569
1,75	140,9	3,7066	4,20	-175,1	10,9925
1,80	134,9	3,7779	4,25	-179,3	6,1624
1,85	128,2	3,8593	4,30	-183,8	6,3474
1,90	120,8	3,9442	4,35	-188,0	6,5171
1,95	113,8	4,0375	4,40	-191,9	6,6783
2,00	105,1	4,1462	4,45	-194,3	6,8480
2,05	96,2	4,2667	4,50	-197,3	7,0144
2,10	86,8	4,3956	4,55	-200,0	7,1960
2,15	77,6	4,5450	4,60	-202,7	7,4064
2,20	69,5	4,7283	4,65	-205,0	7,6542
2,25	61,9	4,9336	4,70	-207,6	7,9750
2,30	54,9	5,1628	4,75	-209,5	8,3212
2,35	48,1	5,4072	4,80	-211,5	8,6046
2,40	42,0	5,6889	4,85	-213,6	8,8286

Omeprazol'ün %40 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.14'de verilmiştir.



Şekil 4.14. Omeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.4.3. Omeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Omeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Omeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	225,5	3,2317	3,10	-3,2	7,1025
0,10	223,9	3,2588	3,20	-15,6	7,3124
0,20	222,0	3,2910	3,30	-30,6	7,5662
0,30	219,8	3,3282	3,40	-49,9	7,8929

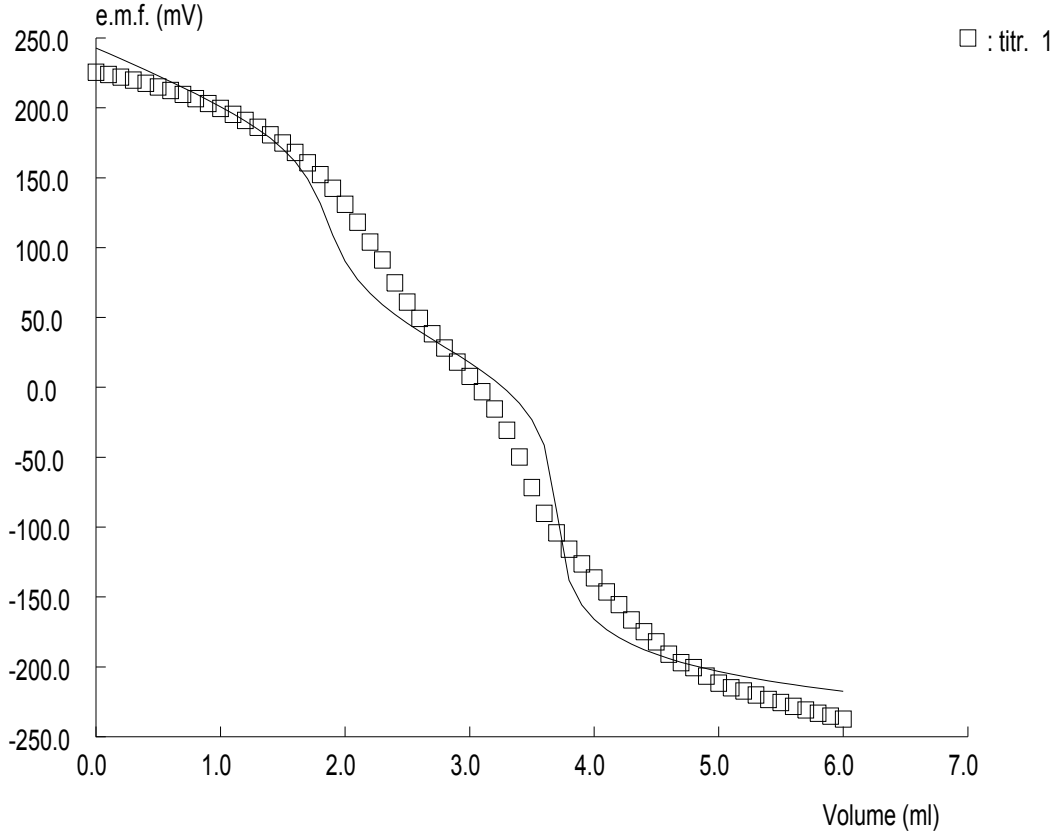
Çizelge 4.3. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,40	217,6	3,3654	3,50	-71,7	8,2618
0,50	215,1	3,4077	3,60	-90,1	8,5733
0,60	212,5	3,4517	3,70	-104,3	8,8136
0,70	209,7	3,4991	3,80	-115,9	9,0099
0,80	206,6	3,5516	3,90	-126,4	9,1876
0,90	203,2	3,6091	4,00	-136,4	9,3569
1,00	199,5	3,6718	4,10	-146,5	9,5278
1,10	195,4	3,7412	4,20	-155,5	9,6802
1,20	191,0	3,8156	4,30	-166,4	9,8647
1,30	186,1	3,8986	4,40	-175,0	10,0102
1,40	180,8	3,9883	4,50	-182,2	10,1321
1,50	174,8	4,0898	4,60	-190,9	10,2793
1,60	168,1	4,2032	4,70	-197,0	10,3826
1,70	160,7	4,3285	4,80	-200,5	10,4418
1,80	152,2	4,4723	4,90	-206,7	10,5467
1,90	142,4	4,6382	5,00	-211,7	10,6314
2,00	130,9	4,8328	5,10	-215,0	10,6872
2,10	118,2	5,0478	5,20	-217,4	10,7278
2,20	104,0	5,2881	5,30	-220,2	10,7752
2,30	91,0	5,5081	5,40	-223,5	10,8311
2,40	74,7	5,7840	5,50	-225,5	10,8649
2,50	61,0	6,0159	5,60	-228,3	10,9123
2,60	49,4	6,2122	5,70	-230,9	10,9563
2,70	38,4	6,3984	5,80	-233,3	10,9969
2,80	28,0	6,5744	5,90	-235,4	11,0325
2,90	18,0	6,7437	6,00	-237,4	11,0663
3,00	7,7	6,9180			

Omeprazol'ün %35 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.15'de verilmiştir.

4.4.4. Omeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Omeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.15. Omeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

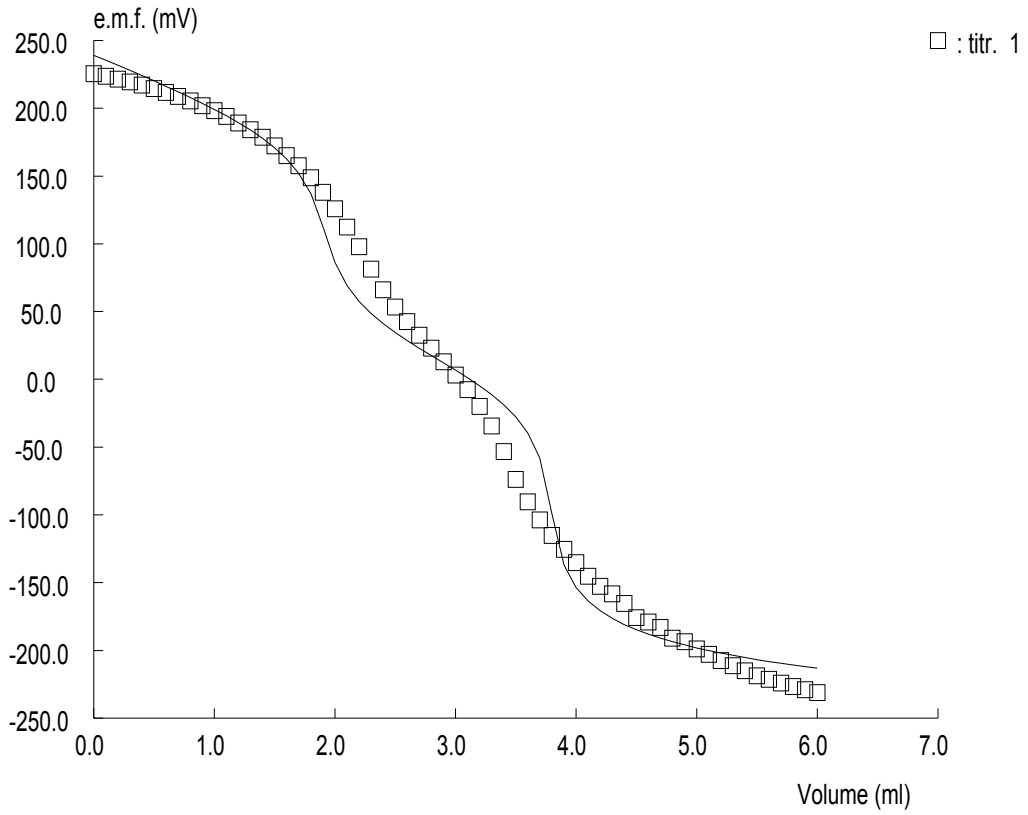
Çizelge 4.4. Omeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	225,5	3,2416	3,10	-7,5	7,1960
0,10	223,6	3,2738	3,20	-19,9	7,4064
0,20	221,6	3,3078	3,30	-34,5	7,6542
0,30	219,5	3,3434	3,40	-53,4	7,9750
0,40	217,0	3,3858	3,50	-73,8	8,3212
0,50	214,5	3,4283	3,60	-90,5	8,6046
0,60	211,7	3,4758	3,70	-103,7	8,8286
0,70	208,8	3,5250	3,80	-115,2	9,0238
0,80	205,5	3,5810	3,90	-125,4	9,1969
0,90	202,0	3,6404	4,00	-135,3	9,3649
1,00	198,1	3,7066	4,10	-145,3	9,5346
1,10	193,9	3,7779	4,20	-152,8	9,6619
1,20	189,1	3,8593	4,30	-158,4	9,7570
1,30	184,1	3,9442	4,40	-165,3	9,8741
1,40	178,6	4,0375	4,50	-175,8	10,0523
1,50	172,2	4,1462	4,60	-179,1	10,1083
1,60	165,1	4,2667	4,70	-183,0	10,1745

Çizelge 4.4. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,70	157,5	4,3956	4,80	-190,9	10,3085
1,80	148,7	4,5450	4,90	-193,5	10,3527
1,90	137,9	4,7283	5,00	-198,9	10,4443
2,00	125,8	4,9336	5,10	-203,0	10,5139
2,10	112,3	5,1628	5,20	-207,6	10,5920
2,20	97,9	5,4072	5,30	-211,4	10,6565
2,30	81,3	5,6889	5,40	-215,1	10,7193
2,40	66,1	5,9469	5,50	-218,8	10,7821
2,50	53,4	6,1624	5,60	-221,4	10,8262
2,60	42,5	6,3474	5,70	-224,1	10,8720
2,70	32,5	6,5171	5,80	-226,7	10,9161
2,80	23,0	6,6783	5,90	-229,1	10,9569
2,90	13,0	6,8480	6,00	-231,2	10,9925
3,00	3,2	7,0144			

Omeprazol'ün %30 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.16'da verilmiştir.



Şekil 4.16. Omeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

Çizelge 4.5. Omeprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pK_a değerleri

pK_a	Deneysel Verilerle (PKPOT) Hesaplanan Sonuçlar*				Bilgisayar Programları ile Hesaplanan Sonuçlar		
	% 30	% 35	% 40	% 45	SPARC	Marvin	ACD/Labs
pK_{a1} (benz. N3)	–	–	–	–	–	1,42	2,39
pK_{a2} (piridin)	3,925 (0,122)	3,950 (0,128)	3,970 (0,100)	5,158 (0,111)	4,93	4,77	4,72
pK_{a3} (benz. N1)	7,192 (0,078)	6,989 (0,083)	7,170 (0,065)	8,182 (0,087)	10,71	9,29	8,53

*Parantez içindeki değerler standart sapmayı ifade eder.

4.4.5. Lansoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Lansoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

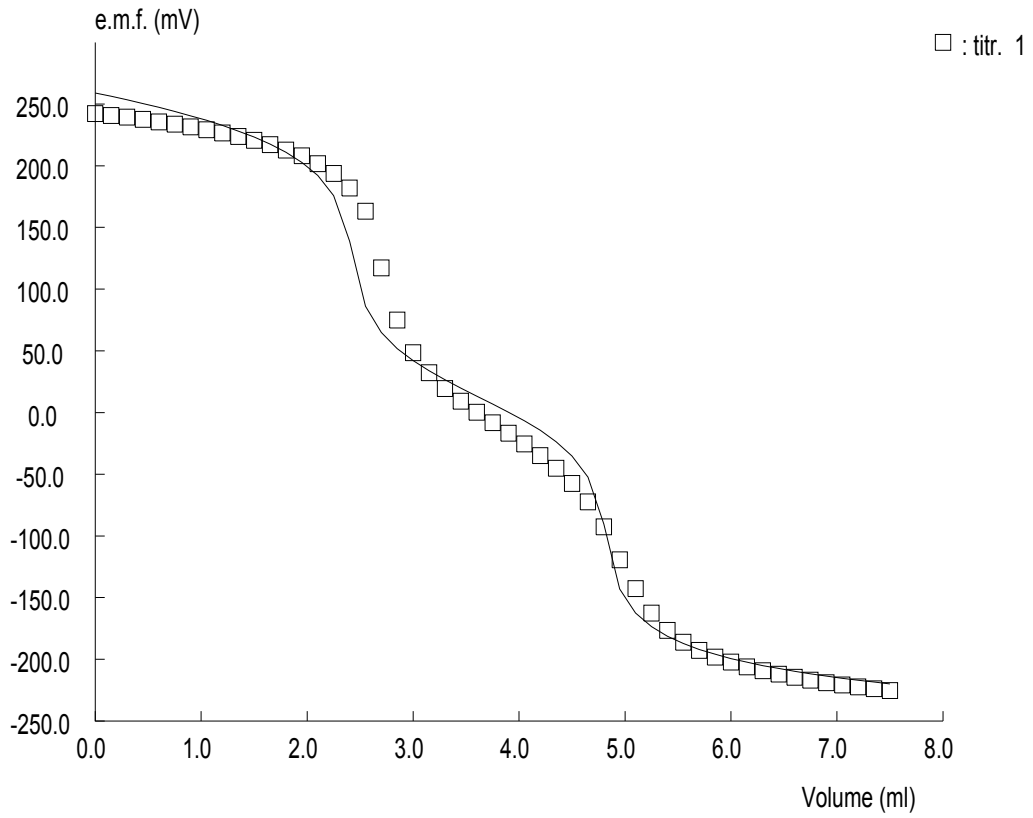
Çizelge 4.6. Lansoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	242,3	2,8778	3,90	-16,6	7,2528
0,15	240,8	2,9032	4,05	-25,5	7,4032
0,30	239,4	2,9268	4,20	-34,9	7,5620
0,45	237,6	2,9572	4,35	-45,3	7,7377
0,60	235,7	2,9894	4,50	-57,5	7,9439
0,75	233,7	3,0232	4,65	-72,5	8,1974
0,90	231,6	3,0586	4,80	-92,7	8,5387
1,05	229,2	3,0992	4,95	-119,5	8,9916
1,20	226,7	3,1414	5,10	-142,7	9,3836
1,35	223,8	3,1904	5,25	-162,6	9,7199
1,50	220,7	3,2428	5,40	-176,6	9,9565
1,65	217,0	3,3053	5,55	-186,1	10,1170

Çizelge 4.6. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,80	212,8	3,3763	5,70	-192,9	10,2319
1,95	208,1	3,4557	5,85	-198,2	10,3215
2,10	201,8	3,5622	6,00	-202,4	10,3924
2,25	193,7	3,6991	6,15	-206,1	10,4550
2,40	181,9	3,8985	6,30	-209,3	10,5090
2,55	163,1	4,2162	6,45	-212,1	10,5564
2,70	117,4	4,9884	6,60	-214,6	10,5986
2,85	75,0	5,7049	6,75	-217,0	10,6392
3,00	48,4	6,1544	6,90	-218,9	10,6713
3,15	32,4	6,4248	7,05	-220,8	10,7034
3,30	19,6	6,6410	7,20	-222,3	10,7287
3,45	9,3	6,8151	7,35	-223,9	10,7558
3,60	0,2	6,9689	7,50	-225,4	10,7811
3,75	-8,3	7,1125			

Lansoprazol'ün %45 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17. Lansoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

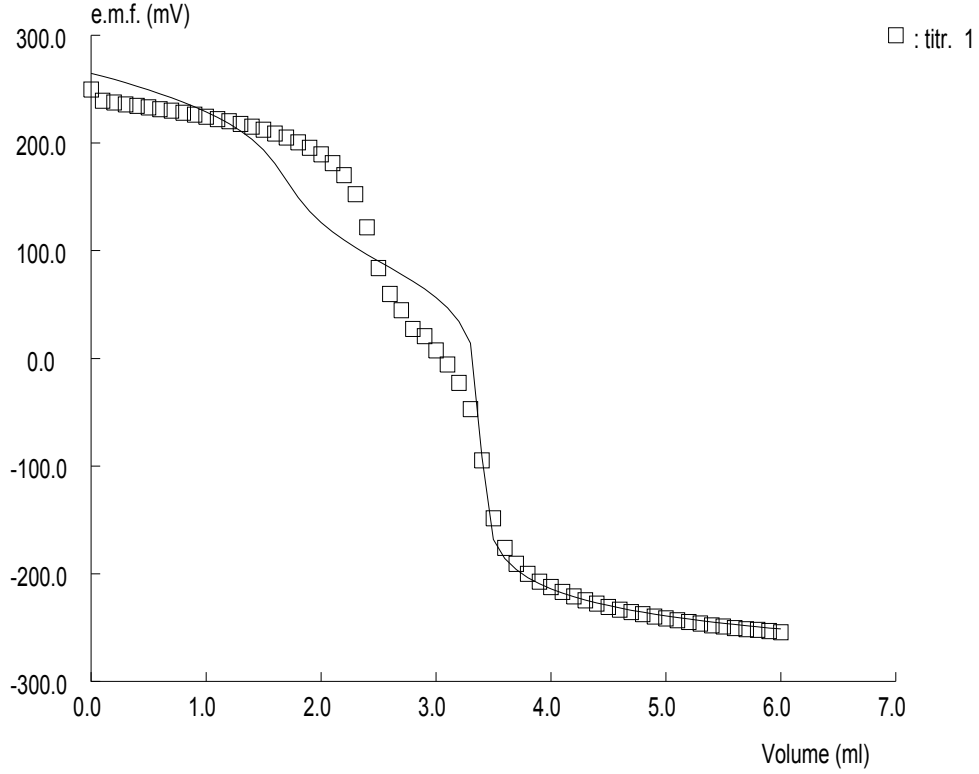
4.4.6. Lansoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Lansoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri Çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Lansoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	249,5	2,8306	3,10	-5,8	7,1443
0,10	239,2	3,0046	3,20	-22,7	7,4298
0,20	237,5	3,0334	3,30	-47,2	7,8438
0,30	236,0	3,0587	3,40	-94,8	8,6480
0,40	234,6	3,0824	3,50	-148,6	9,5571
0,50	233,2	3,1060	3,60	-175,9	10,0183
0,60	231,5	3,1347	3,70	-190,7	10,2684
0,70	229,9	3,1618	3,80	-200,1	10,4272
0,80	228,2	3,1905	3,90	-207,2	10,5472
0,90	226,3	3,2226	4,00	-212,5	10,6368
1,00	224,3	3,2564	4,10	-216,8	10,7094
1,10	222,3	3,2902	4,20	-221,0	10,7804
1,20	220,2	3,3257	4,30	-224,7	10,8429
1,30	217,6	3,3696	4,40	-227,9	10,8970
1,40	215,1	3,4118	4,50	-230,8	10,9460
1,50	212,3	3,4591	4,60	-233,3	10,9882
1,60	208,8	3,5183	4,70	-235,6	11,0271
1,70	205,1	3,5808	4,80	-237,7	11,0626
1,80	200,7	3,6551	4,90	-239,7	11,0963
1,90	195,6	3,7413	5,00	-241,6	11,1284
2,00	189,3	3,8478	5,10	-243,3	11,1572
2,10	181,2	3,9846	5,20	-244,8	11,1825
2,20	170,0	4,1739	5,30	-246,2	11,2062
2,30	152,5	4,4696	5,40	-247,9	11,2349
2,40	121,7	4,9900	5,50	-249,1	11,2552
2,50	83,8	5,6303	5,60	-250,4	11,2771
2,60	59,7	6,0375	5,70	-251,5	11,2957
2,70	44,8	6,2893	5,80	-252,2	11,3075
2,80	27,4	6,5833	5,90	-253,4	11,3278
2,90	20,5	6,6999	6,00	-254,5	11,3464
3,00	7,5	6,9195			

Lansoprazol'ün %40 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.18. Lansoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.4.7. Lansoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Lansoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri Çizelge 4.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Lansoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	227,4	3,1996	3,10	27,2	6,5880
0,10	225,8	3,2266	3,20	18,3	6,7386
0,20	223,9	3,2588	3,30	7,4	6,9231
0,30	222,0	3,2910	3,40	-5,8	7,1465

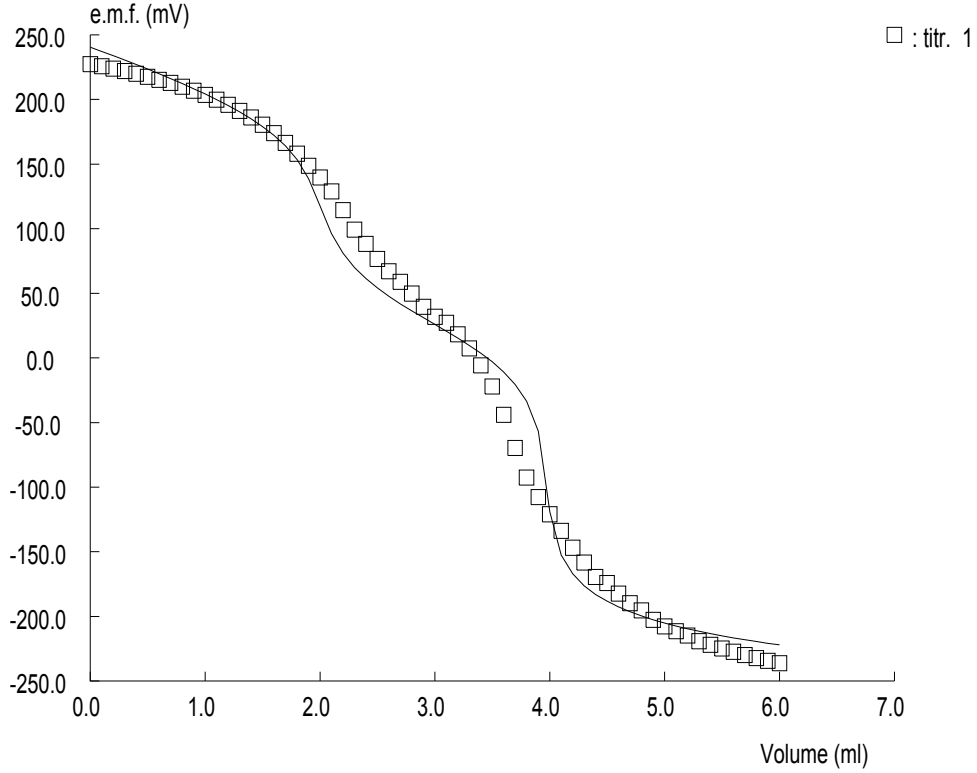
Çizelge 4.8. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,40	219,9	3,3265	3,50	-22,1	7,4224
0,50	217,6	3,3654	3,60	-43,9	7,7913
0,60	215,3	3,4044	3,70	-69,7	8,2280
0,70	212,9	3,4450	3,80	-92,5	8,6139
0,80	209,9	3,4958	3,90	-107,7	8,8711
0,90	206,9	3,5465	4,00	-121,1	9,0979
1,00	203,5	3,6041	4,10	-133,9	9,3146
1,10	199,8	3,6667	4,20	-147,0	9,5363
1,20	195,8	3,7344	4,30	-158,3	9,7276
1,30	191,3	3,8106	4,40	-169,5	9,9171
1,40	186,1	3,8986	4,50	-174,1	9,9950
1,50	180,4	3,9950	4,60	-182,3	10,1338
1,60	174,0	4,1034	4,70	-189,8	10,2607
1,70	166,5	4,2303	4,80	-195,4	10,3555
1,80	158,0	4,3742	4,90	-202,6	10,4773
1,90	148,7	4,5316	5,00	-207,7	10,5637
2,00	139,6	4,6856	5,10	-211,5	10,6280
2,10	128,8	4,8684	5,20	-214,8	10,6838
2,20	114,5	5,1104	5,30	-219,2	10,7583
2,30	99,3	5,3677	5,40	-222,0	10,8057
2,40	88,2	5,5555	5,50	-224,9	10,8548
2,50	76,7	5,7502	5,60	-227,4	10,8971
2,60	67,0	5,9143	5,70	-229,9	10,9394
2,70	58,9	6,0514	5,80	-232,3	10,9800
2,80	49,8	6,2055	5,90	-234,3	11,0139
2,90	39,5	6,3798	6,00	-236,2	11,0460
3,00	31,9	6,5084			

Lansoprazol'ün %35 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.19'de verilmiştir.

4.4.8. Lansoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Lansoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücresinin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.19. Lansoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

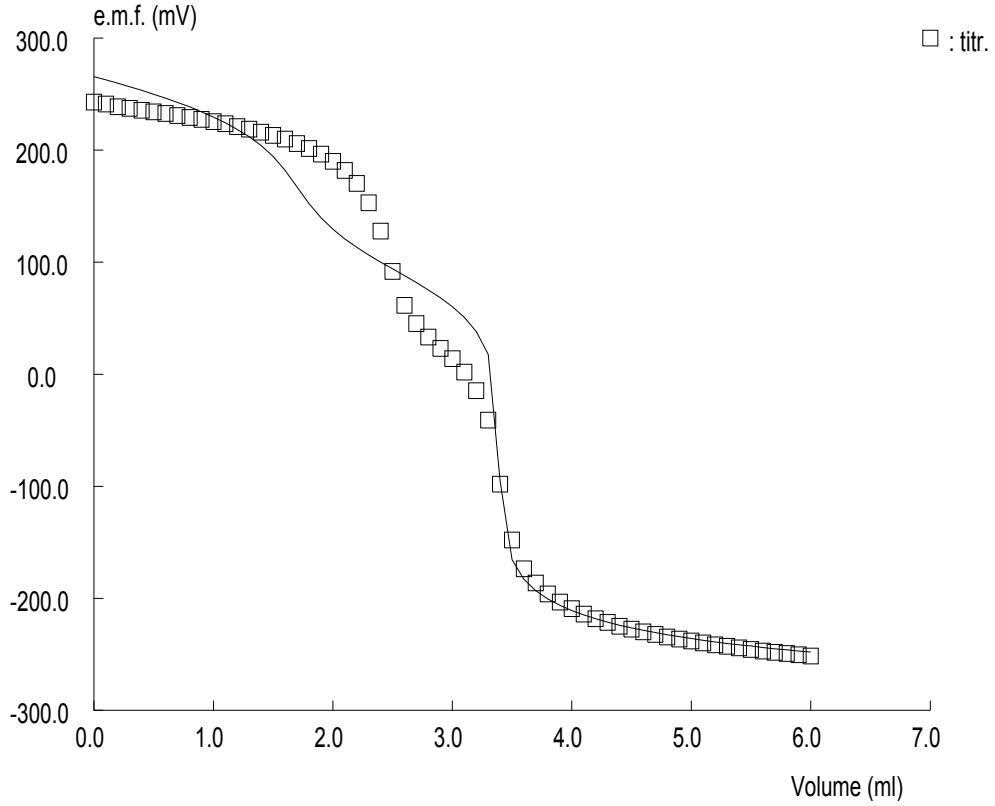
Çizelge 4.9. Lansoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	242,9	2,9463	3,10	1,9	7,0364
0,10	241,3	2,9734	3,20	-14,6	7,3165
0,20	238,7	3,0176	3,30	-40,9	7,7628
0,30	237,3	3,0413	3,40	-98,2	8,7353
0,40	235,7	3,0685	3,50	-148,1	9,5822
0,50	234,3	3,0922	3,60	-173,6	10,0149
0,60	232,7	3,1194	3,70	-186,2	10,2288
0,70	231,0	3,1482	3,80	-196,0	10,3951
0,80	229,2	3,1788	3,90	-203,4	10,5207
0,90	227,5	3,2076	4,00	-209,2	10,6191
1,00	225,5	3,2416	4,10	-214,1	10,7023
1,10	223,5	3,2755	4,20	-218,2	10,7719
1,20	221,1	3,3163	4,30	-221,7	10,8313
1,30	218,7	3,3570	4,40	-224,9	10,8856
1,40	216,1	3,4011	4,50	-227,6	10,9314
1,50	213,1	3,4520	4,60	-230,1	10,9738
1,60	209,8	3,5080	4,70	-232,3	11,0112
1,70	205,9	3,5742	4,80	-234,4	11,0468

Çizelge 4.9. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,80	201,6	3,6472	4,90	-236,4	11,0808
1,90	196,4	3,7355	5,00	-238,2	11,1113
2,00	190,1	3,8424	5,10	-239,9	11,1402
2,10	181,8	3,9832	5,20	-241,5	11,1673
2,20	170,5	4,1750	5,30	-243,0	11,1928
2,30	153,1	4,4703	5,40	-244,4	11,2165
2,40	127,7	4,9014	5,50	-245,8	11,2403
2,50	91,7	5,5124	5,60	-247,1	11,2624
2,60	61,4	6,0266	5,70	-248,3	11,2827
2,70	45,2	6,3016	5,80	-249,4	11,3014
2,80	33,2	6,5052	5,90	-250,5	11,3201
2,90	23,0	6,6783	6,00	-251,5	11,3370
3,00	13,8	6,8345			

Lansoprazol'ün %30 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.20'de verilmiştir.



Şekil 4.20. Lansoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

Çizelge 4.10. Lansoprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen p*Ka* değerleri

p <i>Ka</i>	DeneySEL Verilerle (PKPOT) Hesaplanan Sonuçlar*				Bilgisayar Programları ile Hesaplanan Sonuçlar		
	% 30	% 35	% 40	% 45	SPARC	Marvin	ACD/Labs
p <i>Ka</i> ₁ (benz. N3)	–	–	–	–	–	1,13	2,50
p <i>Ka</i> ₂ (piridin)	3,456 (0,197)	3,829 (0,114)	3,444 (0,204)	3,310 (0,151)	4,70	4,16	3,64
p <i>Ka</i> ₃ (benz. N1)	6,074 (0,115)	6,930 (0,072)	6,108 (0,118)	7,278 (0,082)	10,23	9,35	8,91

*Parantez içindeki değerler standart sapmayı ifade eder.

4.4.9. Pantoprazol'ün %45 (v/v) metanol–su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Pantoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyonda elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.11'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. Pantoprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	215,3	3,3341	4,10	-86,7	8,4373
0,10	215,7	3,3273	4,20	-90,1	8,4948
0,20	214,1	3,3544	4,30	-93,2	8,5472
0,30	214,6	3,3459	4,40	-96,2	8,5979
0,40	213,8	3,3594	4,50	-99,2	8,6486
0,50	211	3,4067	4,60	-102,3	8,7009
0,60	207,5	3,4659	4,70	-105,5	8,7550
0,70	203,3	3,5369	4,80	-108,6	8,8074
0,80	199,6	3,5994	4,90	-112,0	8,8648
0,90	195,2	3,6737	5,00	-115,3	8,9206
1,00	191,3	3,7396	5,10	-118,6	8,9764
1,10	187,0	3,8123	5,20	-122,4	9,0406

Çizelge 4.11. (devam)

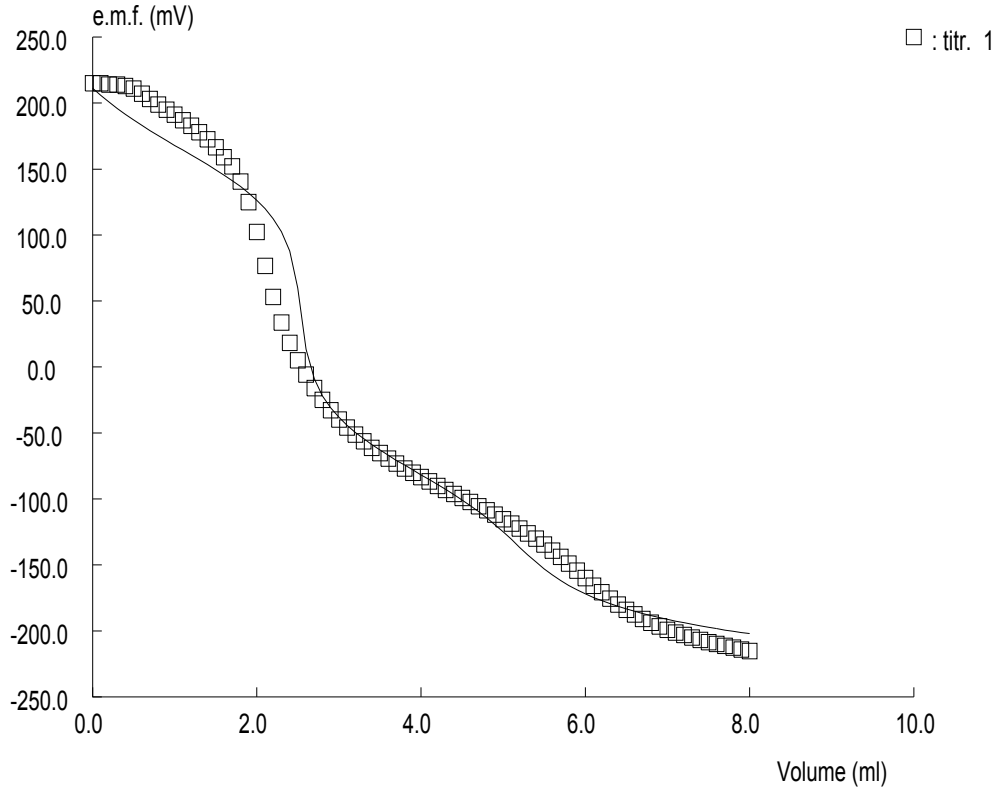
mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,20	182,8	3,8833	5,30	-126,2	9,1048
1,30	177,9	3,9661	5,40	-130,2	9,1724
1,40	172,5	4,0573	5,50	-134,6	9,2467
1,50	166,5	4,1587	5,60	-139,1	9,3228
1,60	159,0	4,2854	5,70	-143,8	9,4022
1,70	152,1	4,4020	5,80	-148,9	9,4884
1,80	140,6	4,5964	5,90	-154,3	9,5796
1,90	124,9	4,8617	6,00	-159,9	9,6743
2,00	102,2	5,2453	6,10	-165,7	9,7723
2,10	76,6	5,6779	6,20	-170,8	9,8585
2,20	53,1	6,0750	6,30	-175,7	9,9413
2,30	33,6	6,4045	6,40	-180,0	10,0139
2,40	18,2	6,6647	6,50	-184,0	10,0815
2,50	5,1	6,8861	6,60	-187,6	10,1424
2,60	-5,8	7,0703	6,70	-191,0	10,1998
2,70	-16,1	7,2443	6,80	-193,8	10,2471
2,80	-24,9	7,3930	6,90	-196,6	10,2944
2,90	-32,7	7,5248	7,00	-199,1	10,3367
3,00	-39,7	7,6431	7,10	-201,2	10,3722
3,10	-45,8	7,7462	7,20	-203,2	10,4060
3,20	-51,3	7,8391	7,30	-205,1	10,4381
3,30	-56,4	7,9253	7,40	-206,8	10,4668
3,40	-61,2	8,0064	7,50	-208,4	10,4938
3,50	-65,3	8,0757	7,60	-209,9	10,5192
3,60	-69,4	8,1450	7,70	-211,4	10,5445
3,70	-73,2	8,2092	7,80	-212,8	10,5682
3,80	-76,8	8,2700	7,90	-214,1	10,5902
3,90	-80,2	8,3275	8,00	-215,3	10,6104
4,00	-83,5	8,3833			

Pantoprazol'ün %45 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.21'de verilmiştir.

4.4.10. Pantoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Pantoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen

herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.21. Pantoprazol’ün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

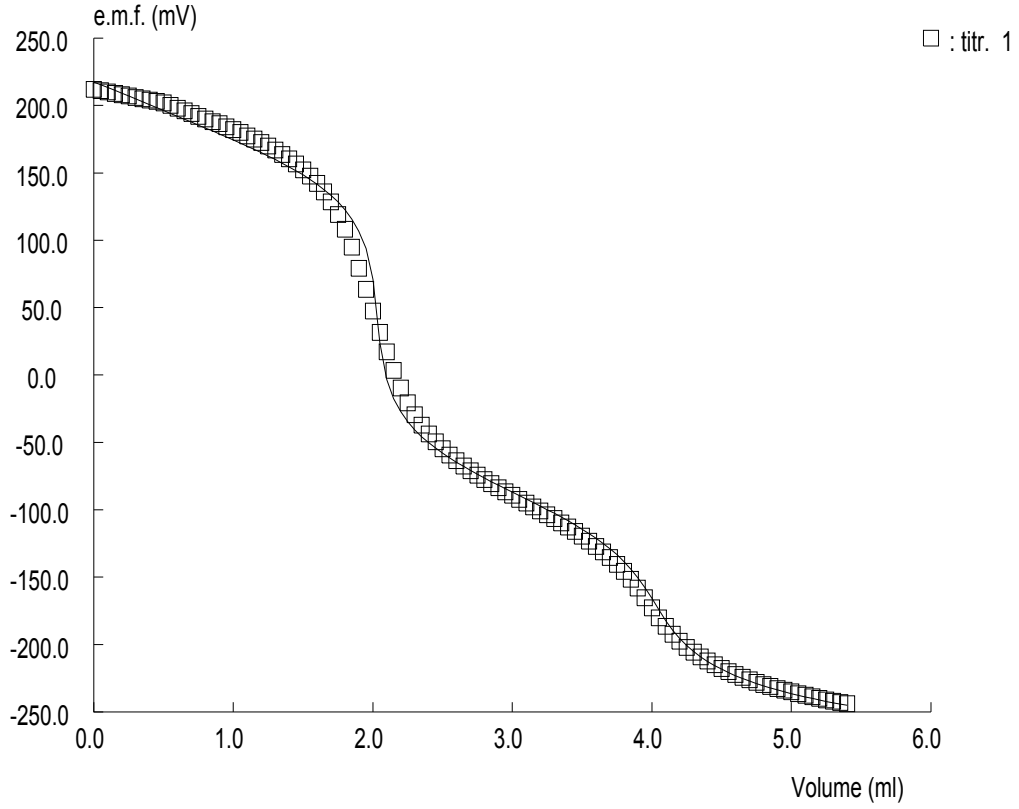
Çizelge 4.12. Pantoprazol’ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	212,1	3,4625	2,75	-74,3	8,3017
0,05	211,0	3,4811	2,80	-77,5	8,3557
0,10	210,5	3,4896	2,85	-80,7	8,4098
0,15	209,3	3,5098	2,90	-83,6	8,4588
0,20	208,8	3,5183	2,95	-86,6	8,5095
0,25	207,0	3,5487	3,00	-89,3	8,5551
0,30	206,1	3,5639	3,05	-92,3	8,6058
0,35	205,6	3,5724	3,10	-95,2	8,6548
0,40	204,9	3,5842	3,15	-97,9	8,7004
0,45	203,3	3,6112	3,20	-100,9	8,7511
0,50	202,1	3,6315	3,25	-103,7	8,7984
0,55	200,4	3,6602	3,30	-106,6	8,8474
0,60	198,2	3,6974	3,35	-109,7	8,8998
0,65	196,7	3,7227	3,40	-112,9	8,9539
0,70	194,4	3,7616	3,45	-116,0	9,0063

Çizelge 4.12. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,75	192,0	3,8021	3,50	-119,6	9,0671
0,80	190,0	3,8359	3,55	-123,4	9,1313
0,85	188,1	3,8680	3,60	-127,3	9,1972
0,90	186,6	3,8934	3,65	-131,2	9,2631
0,95	184,2	3,9339	3,70	-135,5	9,3357
1,00	182,1	3,9694	3,75	-140,6	9,4219
1,05	179,9	4,0066	3,80	-145,7	9,5081
1,10	177,5	4,0471	3,85	-151,6	9,6078
1,15	175,1	4,0877	3,90	-158,1	9,7176
1,20	172,5	4,1316	3,95	-165,4	9,8409
1,25	169,9	4,1756	4,00	-172,8	9,9660
1,30	167,0	4,2246	4,05	-180,2	10,0910
1,35	163,7	4,2803	4,10	-186,6	10,1991
1,40	160,3	4,3378	4,15	-192,5	10,2988
1,45	156,6	4,4003	4,20	-197,6	10,3850
1,50	152,3	4,4729	4,25	-202,3	10,4644
1,55	147,5	4,5540	4,30	-205,6	10,5202
1,60	142,3	4,6419	4,35	-209,1	10,5793
1,65	135,9	4,7500	4,40	-212,3	10,6334
1,70	128,4	4,8768	4,45	-215,1	10,6807
1,75	119,2	5,0322	4,50	-217,8	10,7263
1,80	108,1	5,2198	4,55	-220,2	10,7669
1,85	94,8	5,4445	4,60	-222,3	10,8023
1,90	79,2	5,7081	4,65	-224,4	10,8378
1,95	63,5	5,9733	4,70	-226,3	10,8699
2,00	47,5	6,2437	4,75	-228,0	10,8987
2,05	31,7	6,5106	4,80	-229,6	10,9257
2,10	17,1	6,7573	4,85	-231,2	10,9527
2,15	3,3	6,9905	4,90	-232,7	10,9781
2,20	-9,6	7,2085	4,95	-233,9	10,9983
2,25	-20,6	7,3943	5,00	-235,2	11,0203
2,30	-29,5	7,5447	5,05	-236,4	11,0406
2,35	-37,3	7,6765	5,10	-237,7	11,0626
2,40	-43,8	7,7863	5,15	-238,9	11,0828
2,45	-49,7	7,8860	5,20	-240,0	11,1014
2,50	-54,7	7,9705	5,25	-241,1	11,1200
2,55	-59,4	8,0499	5,30	-242,1	11,1369
2,60	-63,5	8,1192	5,35	-243,0	11,1521
2,65	-67,6	8,1885	5,40	-244,0	11,1690
2,70	-71,0	8,2459			

Pantoprazol'ün %40 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.22. Pantoprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.4.11. Pantoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Pantoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.13'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. Pantoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	190,6	3,8224	3,10	-140,5	9,4263
0,10	186,7	3,8884	3,20	-153,5	9,6463
0,20	182,5	3,9595	3,30	-168,3	9,8968
0,30	178,2	4,0323	3,40	-182,2	10,1321

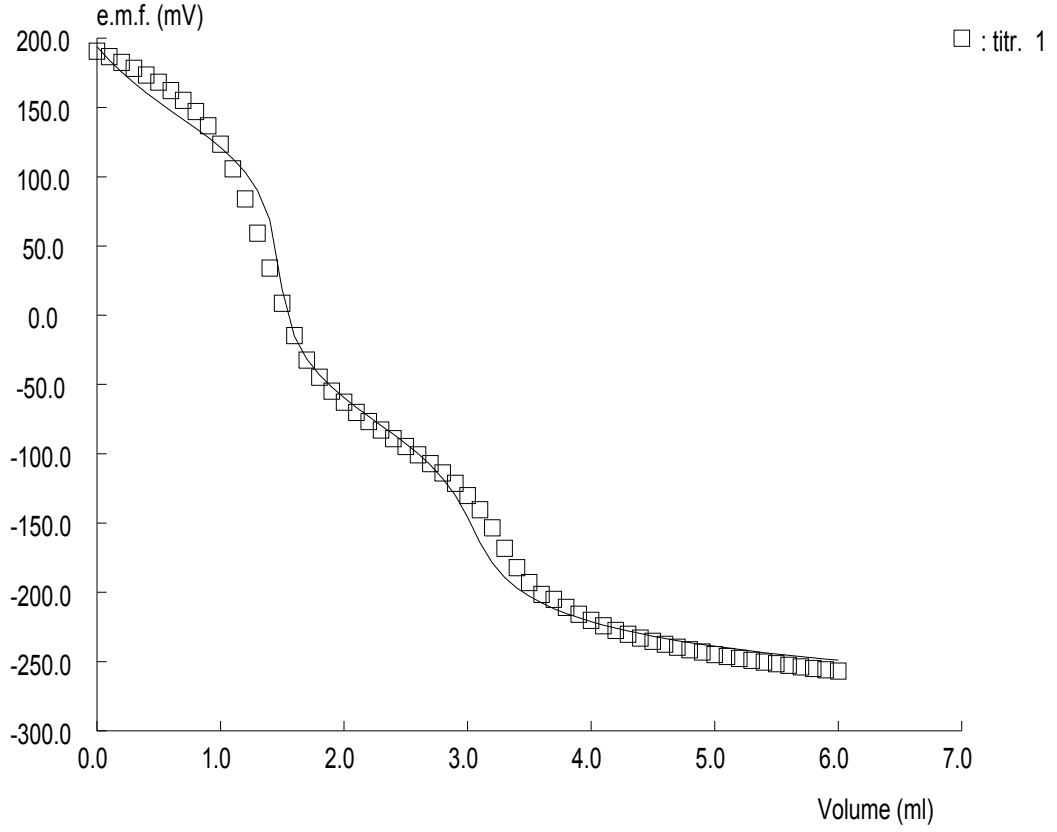
Çizelge 4.13. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,40	173,5	4,1118	3,50	-193,0	10,3149
0,50	168,2	4,2015	3,60	-201,6	10,4604
0,60	162,3	4,3014	3,70	-205,1	10,5196
0,70	155,3	4,4199	3,80	-211,0	10,6195
0,80	147,1	4,5586	3,90	-215,9	10,7024
0,90	136,8	4,7330	4,00	-220,3	10,7769
1,00	123,4	4,9598	4,10	-224,1	10,8412
1,10	105,7	5,2593	4,20	-227,4	10,8971
1,20	84,0	5,6266	4,30	-230,3	10,9462
1,30	59,4	6,0430	4,40	-233,0	10,9919
1,40	34,0	6,4729	4,50	-235,4	11,0325
1,50	8,6	6,9028	4,60	-237,6	11,0697
1,60	-14,6	7,2954	4,70	-239,6	11,1036
1,70	-32,4	7,5967	4,80	-241,5	11,1357
1,80	-44,7	7,8049	4,90	-243,2	11,1645
1,90	-54,7	7,9741	5,00	-244,9	11,1933
2,00	-62,8	8,1112	5,10	-246,4	11,2187
2,10	-70,1	8,2348	5,20	-247,8	11,2423
2,20	-76,7	8,3465	5,30	-249,1	11,2644
2,30	-82,9	8,4514	5,40	-250,3	11,2847
2,40	-89,0	8,5547	5,50	-251,6	11,3067
2,50	-94,8	8,6528	5,60	-252,7	11,3253
2,60	-100,8	8,7544	5,70	-253,9	11,3456
2,70	-107,1	8,8610	5,80	-254,9	11,3625
2,80	-113,9	8,9761	5,90	-255,9	11,3794
2,90	-121,4	9,1030	6,00	-256,8	11,3947
3,00	-130,1	9,2503			

Pantoprazol'ün %35 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.23'te verilmiştir.

4.4.12. Pantoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Pantoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.14'te gösterilmiştir.



Şekil 4.23. Pantoprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

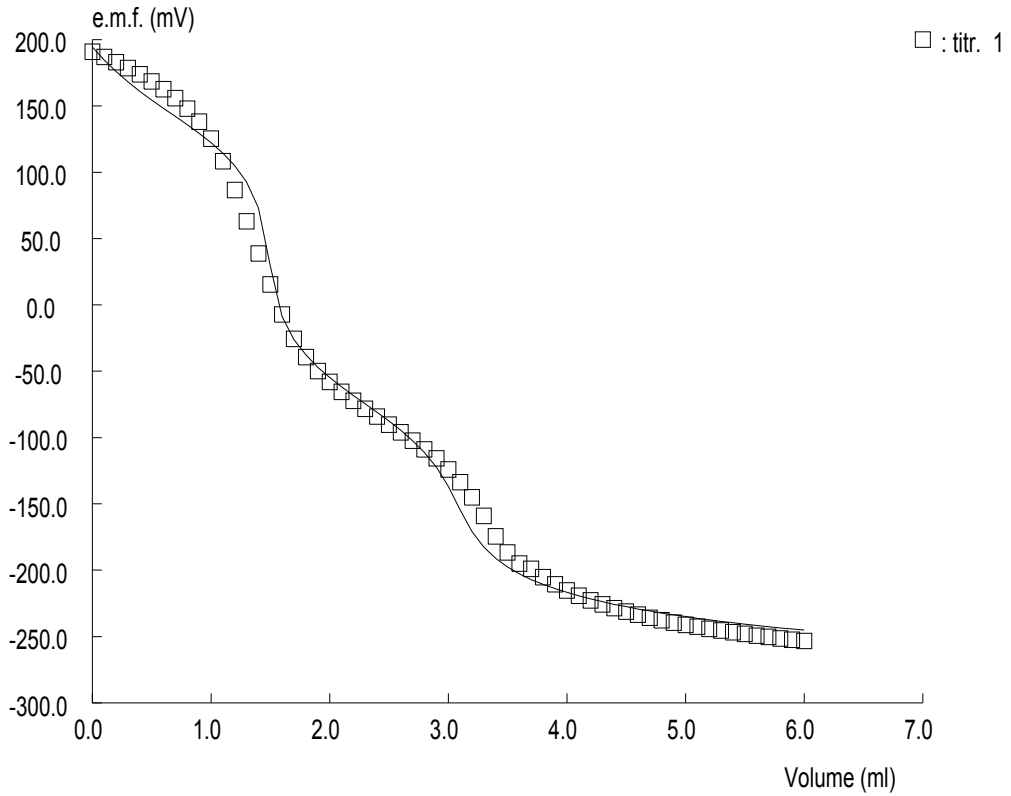
Çizelge 4.14. Pantoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	190,9	3,8288	3,10	-133,7	9,3378
0,10	187,0	3,8950	3,20	-145,1	9,5312
0,20	182,9	3,9646	3,30	-159,1	9,7689
0,30	178,5	4,0392	3,40	-174,4	10,0285
0,40	173,8	4,1190	3,50	-186,6	10,2356
0,50	168,6	4,2073	3,60	-195,0	10,3781
0,60	162,7	4,3074	3,70	-199,1	10,4477
0,70	155,9	4,4228	3,80	-205,2	10,5512
0,80	148,0	4,5569	3,90	-210,6	10,6429
0,90	138,2	4,7232	4,00	-215,4	10,7244
1,00	125,4	4,9404	4,10	-219,3	10,7905
1,10	108,3	5,2306	4,20	-222,7	10,8482
1,20	86,6	5,5989	4,30	-225,8	10,9009
1,30	63,0	5,9995	4,40	-228,6	10,9484
1,40	38,8	6,4102	4,50	-231,2	10,9925
1,50	15,5	6,8056	4,60	-233,6	11,0332
1,60	-7,1	7,1892	4,70	-235,8	11,0706

Çizelge 4.14. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,70	-25,7	7,5048	4,80	-237,7	11,1028
1,80	-39,3	7,7357	4,90	-239,6	11,1351
1,90	-49,8	7,9139	5,00	-241,2	11,1622
2,00	-58,0	8,0530	5,10	-242,7	11,1877
2,10	-65,5	8,1803	5,20	-244,3	11,2148
2,20	-72,2	8,2940	5,30	-245,5	11,2352
2,30	-78,3	8,3975	5,40	-246,8	11,2573
2,40	-84,3	8,4994	5,50	-248,0	11,2776
2,50	-90,2	8,5995	5,60	-249,3	11,2997
2,60	-96,1	8,6996	5,70	-250,3	11,3167
2,70	-102,3	8,8049	5,80	-251,5	11,3370
2,80	-108,9	8,9169	5,90	-252,5	11,3540
2,90	-115,8	9,0340	6,00	-253,4	11,3693
3,00	-124,2	9,1765			

Pantoprazol'ün %30 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.24'te verilmiştir.



Şekil 4.24. Pantoprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

Çizelge 4.15. Pantoprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pKa değerleri

pKa	DeneySEL Verilerle (PKPOT) Hesaplanan Sonuçlar*				Bilgisayar Programları ile Hesaplanan Sonuçlar		
	% 30	% 35	% 40	% 45	SPARC	Marvin	ACD/Labs
pKa₁ (benz. N3)	–	–	–	–	–	1,31	1,46
pKa₂ (piridin)	4,851 (0,071)	4,825 (0,071)	4,127 (0,032)	4,742 (0,099)	3,71	3,55	3,57
pKa₃ (benz. N1)	8,569 (0,050)	8,580 (0,049)	8,589 (0,021)	8,857 (0,070)	10,24	9,15	7,78

*Parantez içindeki değerler standart sapmayı ifade eder.

4.4.13. Rabeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Rabeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.16'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. Rabeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	235,8	2,9877	3,80	-0,9	6,9875
0,10	234,6	3,0079	3,90	-5,8	7,0703
0,20	233,3	3,0299	4,00	-10,8	7,1548
0,30	231,8	3,0553	4,10	-16,1	7,2443
0,40	230,4	3,0789	4,20	-21,1	7,3288
0,50	228,7	3,1076	4,30	-26,5	7,4201
0,60	227,0	3,1364	4,40	-32,1	7,5147
0,70	225,2	3,1668	4,50	-37,8	7,6110
0,80	223,3	3,1989	4,60	-44,2	7,7192
0,90	221,3	3,2327	4,70	-50,9	7,8324
1,00	219,0	3,2716	4,80	-58,7	7,9642

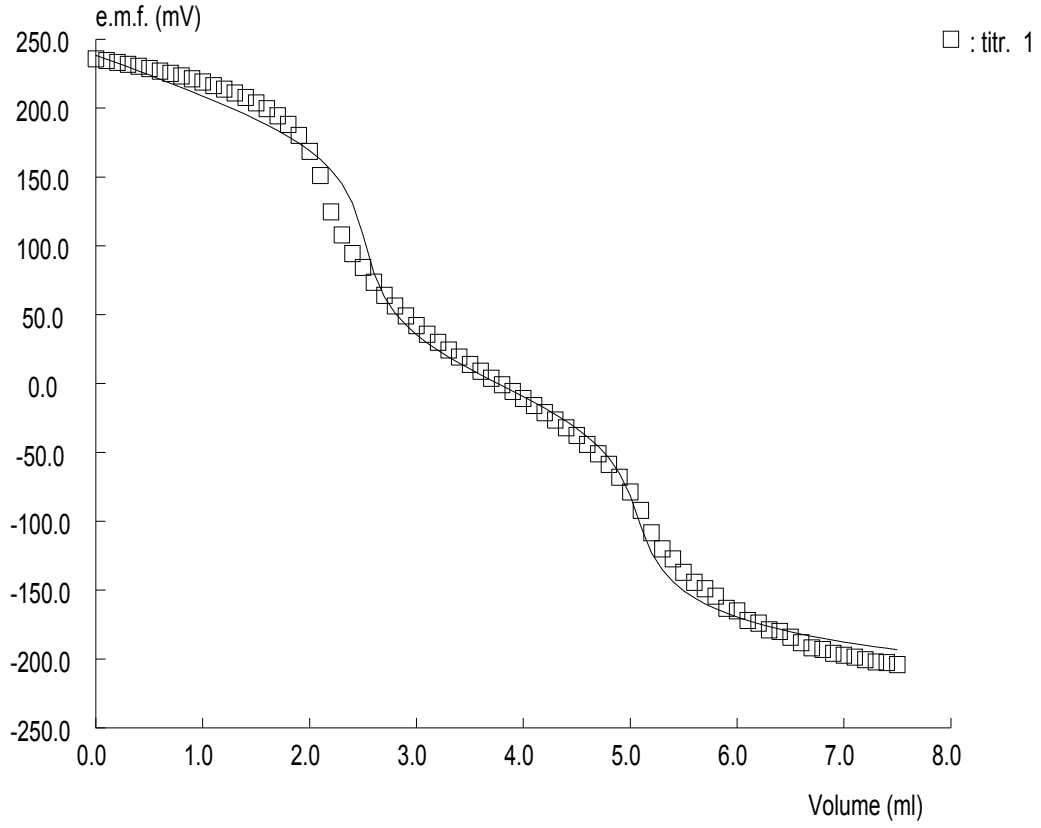
Çizelge 4.16. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,10	216,5	3,3138	4,90	-68,0	8,1213
1,20	213,9	3,3577	5,00	-78,7	8,3021
1,30	211,0	3,4067	5,10	-92,0	8,5269
1,40	207,7	3,4625	5,20	-108,3	8,8023
1,50	203,9	3,5267	5,30	-120,0	9,0000
1,60	199,6	3,5994	5,40	-127,3	9,1234
1,70	194,5	3,6856	5,50	-137,0	9,2873
1,80	188,2	3,7920	5,60	-144,4	9,4123
1,90	180,3	3,9255	5,70	-149,0	9,4901
2,00	168,5	4,1249	5,80	-154,3	9,5796
2,10	151,0	4,4206	5,90	-163,3	9,7317
2,20	124,6	4,8667	6,00	-165,0	9,7605
2,30	108,0	5,1473	6,10	-172,0	9,8787
2,40	94,3	5,3788	6,20	-174,0	9,9125
2,50	84,4	5,5460	6,30	-178,9	9,9953
2,60	73,5	5,7302	6,40	-180,0	10,0139
2,70	64,1	5,8891	6,50	-184,3	10,0866
2,80	56,3	6,0209	6,60	-188,2	10,1525
2,90	49,0	6,1442	6,70	-192,0	10,2167
3,00	42,1	6,2608	6,80	-193,0	10,2336
3,10	35,9	6,3656	6,90	-196,0	10,2843
3,20	30,0	6,4653	7,00	-197,2	10,3046
3,30	24,4	6,5599	7,10	-198,8	10,3316
3,40	19,2	6,6478	7,20	-200,6	10,3620
3,50	13,8	6,7391	7,30	-202,1	10,3874
3,60	8,9	6,8219	7,40	-202,6	10,3958
3,70	3,9	6,9064	7,50	-204,1	10,4212

Rabeprazol'ün %45 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.25'te verilmiştir.

4.4.14. Rabeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Rabeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri Çizelge 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4.25. Rabeprazol'ün %45 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

Çizelge 4.17. Rabeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	235,8	3,0621	3,60	-17,1	7,3352
0,10	234,4	3,0857	3,70	-27,1	7,5042
0,20	233,0	3,1094	3,80	-39,3	7,7103
0,30	231,4	3,1364	3,90	-54,4	7,9654
0,40	229,8	3,1635	4,00	-75,1	8,3152
0,50	228,0	3,1939	4,10	-98,7	8,7139
0,60	226,2	3,2243	4,20	-120,7	9,0857
0,70	224,2	3,2581	4,30	-140,3	9,4168
0,80	222,0	3,2952	4,40	-157,7	9,7108
0,90	219,8	3,3324	4,50	-175,0	10,0031
1,00	217,3	3,3747	4,60	-189,1	10,2414
1,10	214,6	3,4203	4,70	-196,0	10,3580
1,20	211,5	3,4727	4,80	-202,9	10,4746
1,30	207,9	3,5335	4,90	-206,6	10,5371
1,40	203,9	3,6011	5,00	-210,4	10,6013
1,50	199,3	3,6788	5,10	-213,9	10,6604
1,60	193,7	3,7734	5,20	-216,7	10,7077

Çizelge 4.17. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
1,70	186,9	3,8883	5,30	-219,5	10,7550
1,80	178,2	4,0353	5,40	-222,1	10,7990
1,90	166,1	4,2398	5,50	-224,2	10,8344
2,00	148,7	4,5338	5,60	-227,7	10,8936
2,10	125,8	4,9207	5,70	-230,7	10,9443
2,20	104,0	5,2890	5,80	-233,5	10,9916
2,30	89,6	5,5323	5,90	-235,9	11,0321
2,40	78,7	5,7165	6,00	-238,2	11,0710
2,50	69,2	5,8770	6,10	-239,9	11,0997
2,60	60,4	6,0257	6,20	-241,8	11,1318
2,70	52,3	6,1626	6,30	-243,5	11,1606
2,80	44,2	6,2994	6,40	-245,1	11,1876
2,90	36,8	6,4245	6,50	-246,5	11,2112
3,00	29,6	6,5461	6,60	-247,9	11,2349
3,10	22,4	6,6678	6,70	-249,3	11,2585
3,20	15,2	6,7894	6,80	-250,5	11,2788
3,30	7,8	6,9145	6,90	-251,8	11,3008
3,40	0,2	7,0429	7,00	-252,7	11,3160
3,50	-8,1	7,1831			

Rabepazol'ün %40 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.26'da verilmiştir.

4.4.15. Rabepazol'ün %35 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Rabepazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan $2 \cdot 10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen herbir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.18'de gösterilmiştir.

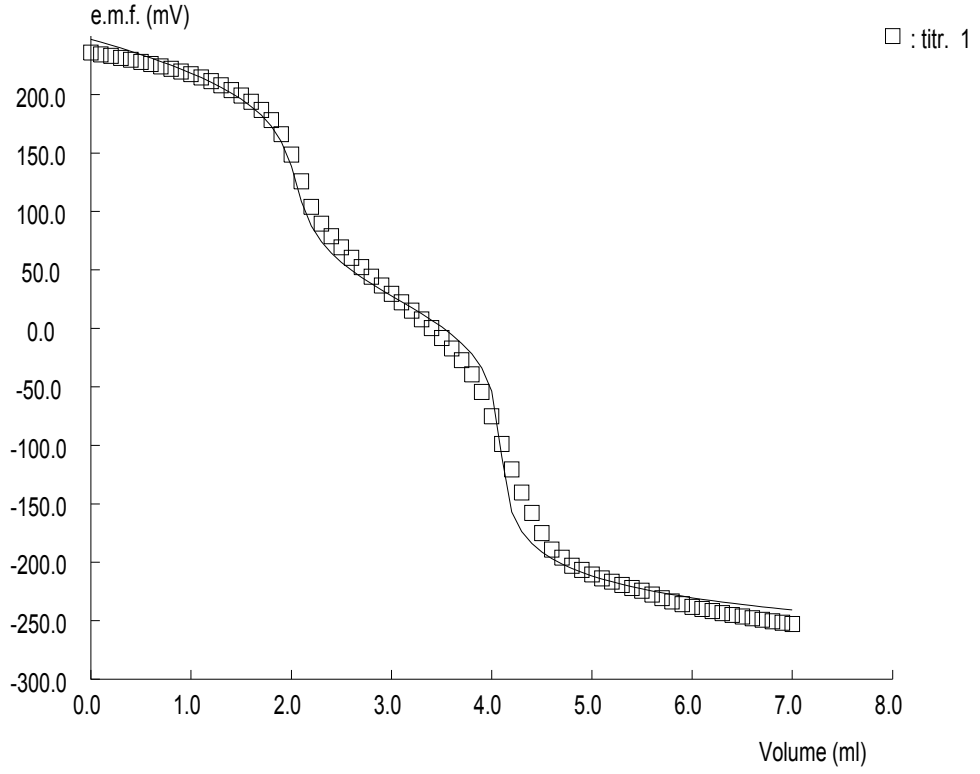
Çizelge 4.18. Rabepazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	239,0	3,0032	3,60	15,5	6,7860
0,10	238,2	3,0168	3,70	8,6	6,9028

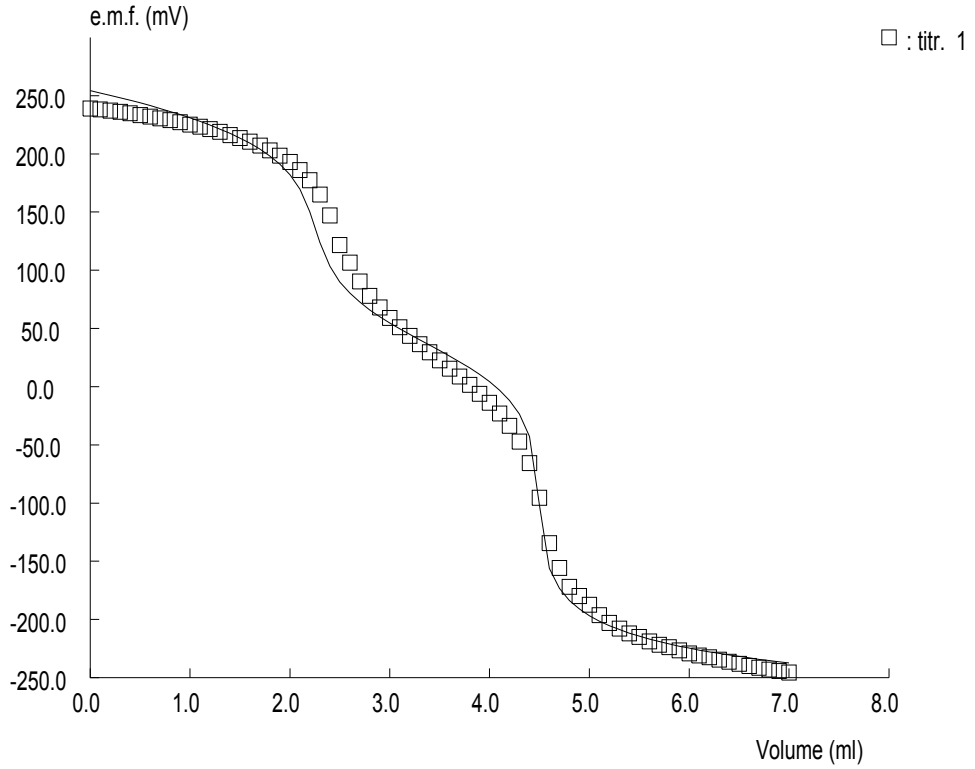
Çizelge 4.18. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,20	237,1	3,0354	3,80	1,5	7,0229
0,30	236,0	3,0540	3,90	-6,2	7,1533
0,40	234,7	3,0760	4,00	-13,9	7,2836
0,50	233,4	3,0980	4,10	-23,0	7,4376
0,60	232,1	3,1200	4,20	-33,7	7,6187
0,70	230,5	3,1471	4,30	-47,2	7,8472
0,80	228,9	3,1742	4,40	-65,8	8,1620
0,90	227,1	3,2046	4,50	-95,5	8,6647
1,00	225,2	3,2368	4,60	-134,6	9,3264
1,10	223,3	3,2690	4,70	-155,8	9,6852
1,20	221,1	3,3062	4,80	-172,0	9,9594
1,30	218,8	3,3451	4,90	-180,0	10,0948
1,40	216,2	3,3891	5,00	-187,4	10,2201
1,50	213,4	3,4365	5,10	-196,5	10,3741
1,60	210,4	3,4873	5,20	-203,0	10,4841
1,70	207,0	3,5448	5,30	-207,9	10,5670
1,80	202,9	3,6142	5,40	-212,1	10,6381
1,90	198,4	3,6904	5,50	-215,0	10,6872
2,00	192,9	3,7835	5,60	-218,9	10,7532
2,10	186,0	3,9003	5,70	-221,9	10,8040
2,20	177,3	4,0475	5,80	-223,9	10,8378
2,30	165,1	4,2540	5,90	-226,6	10,8835
2,40	147,1	4,5586	6,00	-229,1	10,9259
2,50	121,6	4,9902	6,10	-231,1	10,9597
2,60	106,5	5,2458	6,20	-232,5	10,9834
2,70	90,4	5,5183	6,30	-234,5	11,0172
2,80	77,9	5,7299	6,40	-236,4	11,0494
2,90	68,0	5,8974	6,50	-238,3	11,0816
3,00	59,0	6,0497	6,60	-239,9	11,1086
3,10	51,0	6,1851	6,70	-241,6	11,1374
3,20	43,7	6,3087	6,80	-243,0	11,1611
3,30	36,5	6,4306	6,90	-244,3	11,1831
3,40	29,5	6,5490	7,00	-245,7	11,2068
3,50	22,5	6,6675			

Rabeprazol'ün %35 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.27'de verilmiştir.



Şekil 4.26. Rabeprazol'ün %40 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği



Şekil 4.27. Rabeprazol'ün %35 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

4.4.16. Rabeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ikili karışımındaki potansiyometrik titrasyon grafiği

Rabeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında hazırlanan 2.10^{-3} M'lık çözeltisinin 50 mL'si, çift cidarlı hücrede, 0,1 M KCl içeren ortamda, ayarlı KOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Hücrenin E^0 değerleri kullanılarak, titrasyon sonucu elde edilen her bir mV değerine karşılık gelen pH değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.19'da gösterilmiştir.

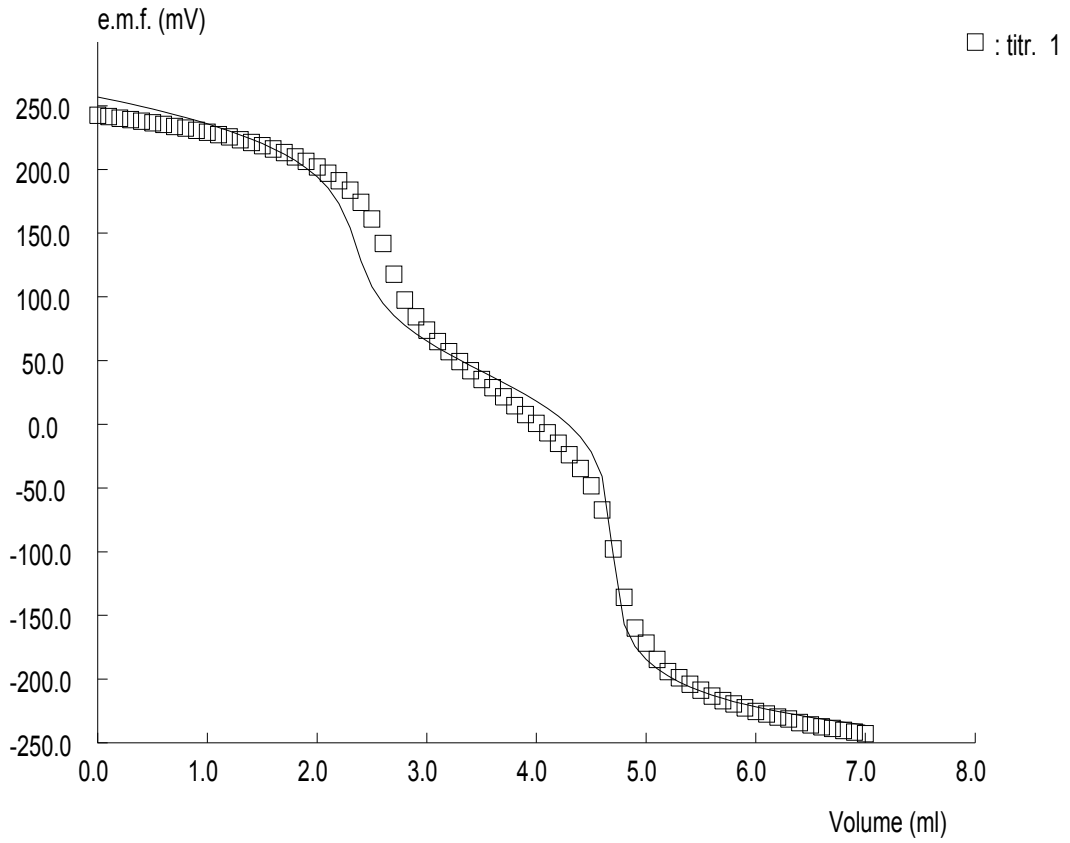
Çizelge 4.19. Rabeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamındaki titrasyon verileri

mL	mV	pH	mL	mV	pH
0,00	242,4	2,9548	3,60	28,6	6,5833
0,10	241,5	2,9700	3,70	21,5	6,7038
0,20	240,3	2,9904	3,80	14,7	6,8192
0,30	239,2	3,0091	3,90	7,8	6,9363
0,40	238,0	3,0294	4,00	0,8	7,0551
0,50	236,7	3,0515	4,10	-6,8	7,1841
0,60	235,3	3,0753	4,20	-15,0	7,3232
0,70	233,9	3,0990	4,30	-24,0	7,4760
0,80	232,4	3,1245	4,40	-34,8	7,6593
0,90	230,8	3,1516	4,50	-48,2	7,8867
1,00	229,2	3,1788	4,60	-67,3	8,2109
1,10	227,4	3,2093	4,70	-97,7	8,7268
1,20	225,5	3,2416	4,80	-135,7	9,3717
1,30	223,3	3,2789	4,90	-160,0	9,7841
1,40	221,1	3,3163	5,00	-171,8	9,9844
1,50	218,7	3,3570	5,10	-184,6	10,2016
1,60	216,1	3,4011	5,20	-194,1	10,3629
1,70	213,2	3,4503	5,30	-199,0	10,4460
1,80	210,0	3,5046	5,40	-204,0	10,5309
1,90	206,3	3,5674	5,50	-208,6	10,6089
2,00	201,9	3,6421	5,60	-213,3	10,6887
2,10	197,0	3,7253	5,70	-217,0	10,7515
2,20	191,1	3,8254	5,80	-219,5	10,7939
2,30	183,8	3,9493	5,90	-222,6	10,8465
2,40	174,3	4,1105	6,00	-225,4	10,8941
2,50	161,1	4,3345	6,10	-227,5	10,9297
2,60	141,8	4,6621	6,20	-229,8	10,9687
2,70	117,7	5,0711	6,30	-231,3	10,9942
2,80	97,4	5,4156	6,40	-234,0	11,0400
2,90	84,3	5,6380	6,50	-236,0	11,0740

Çizelge 4.19. (devam)

mL	mV	pH	mL	mV	pH
3,00	74,0	5,8128	6,60	-237,5	11,0994
3,10	65,0	5,9655	6,70	-238,6	11,1181
3,20	56,9	6,1030	6,80	-240,2	11,1452
3,30	49,3	6,2320	6,90	-241,5	11,1673
3,40	42,1	6,3542	7,00	-242,9	11,1911
3,50	35,2	6,4713			

Rabeprazol'ün %30 metanol-su ortamındaki titrasyonuna ait PKPOT grafiği Şekil 4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.28. Rabeprazol'ün %30 (v/v) metanol-su ortamında PKPOT programı ile elde edilen titrasyon grafiği

Çizelge 4.20. Rabeprazol'ün potansiyometrik yöntemle belirlenen pK_a değerleri

pK_a	Deneysel Verilerle (PKPOT) Hesaplanan Sonuçlar*				Bilgisayar Programları ile Hesaplanan Sonuçlar		
	% 30	% 35	% 40	% 45	SPARC	Marvin	ACD/Labs
pK_{a1} (benz. N3)	–	–	–	–	–	1,13	2,51
pK_{a2} (piridin)	3,253 (0,107)	3,335 (0,093)	3,511 (0,043)	3,960 (0,059)	4,80	4,24	4,54
pK_{a3} (benz. N1)	6,722 (0,056)	6,770 (0,051)	6,949 (0,075)	7,514 (0,038)	10,23	9,35	8,91

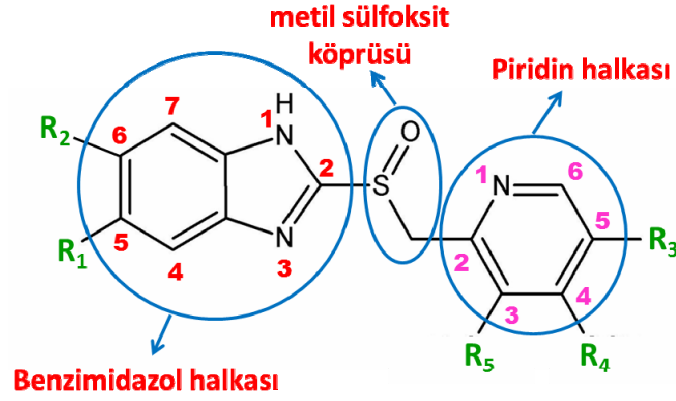
*Parantez içindeki değerler standart sapmayı ifade eder.

4.5. Proton Pompası İnhibitörlerinin Asitlik Sabitlerine Sübstitüent Etkisinin İncelenmesi

Proton pompası inhibitörlerinden Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'ün %30, %35, %40 ve %45 su-metanol çözücü karışımlarında potansiyometrik metotla tayin edilen pK_a değerleri Tablo 5.1 'de verilmiştir. Tabloda verilen sabitler incelendiğinde, deneysel olarak bulunan ilk pK_a değerinin (pK_{a2}) piridin halkasındaki azot atomunun protonlanmasına, ikinci pK_a değerinin (pK_{a2}) ise benzimidazol halkasındaki 1 numaralı azot atomu üzerindeki hidrojenin iyonlaşmasına ait olduğu görülmektedir (Jerez vd., 2009; Roche vd., 2006; Shin vd., 2004, SPARC, 2011; MarvinSketch, 1998).

Maddelerin asidik ve/veya bazik karakterine etki eden faktörlerden bir tanesi, belki de en önemlisi yapı etkisidir. Özellikle piridin ve benzimidazol gibi önemli fonksiyonel gruplara çeşitli pozisyonlarda sübstitüye olmuş grupların, bu maddelerin asitliğini ya da bazikliğini nasıl değiştirdiğinin anlaşılması önemlidir. Bu nedenle, çalışmamızda tayin edilmiş olan asitlik sabitlerinden yararlanarak söz konusu fonksiyonel gruplara göre değişik pozisyonlardaki çeşitli sübstitüentlerin Omeprazol,

Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'un bazikliğini nasıl etkilediği incelenmiş ve aşağıdaki gibi yorumlanmıştır:



Şekil 4.29. Proton pompası inhibitörlerinin genel molekül yapısı

Çizelge 4.21. Proton pompası inhibitörlerinde ana moleküle bağlı süstitüentler

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Omeprazol	-OCH ₃	H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃
Lansoprazol	H	H	H	-OCH ₂ -CF ₃	-CH ₃
Pantoprazol	H	-OCF ₂ H	H	-OCH ₃	-OCH ₃
Rabeprazol	H	H	H	-O(CH ₂) ₃ -OCH ₃	-CH ₃

Üzerinde çalışılan Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'un herbir metanol-su ortamı için piridin azotuna ait protonasyonuna ait denge sabitlerinin değişimi aşağıda verilmiştir.

$$pK_{a1}(\text{Rabeprazol}) < pK_{a1}(\text{Lansoprazol}) < pK_{a1}(\text{Omeprazol}) < pK_{a1}(\text{Pantoprazol})$$

Yukarıdaki sıra incelendiğinde, piridin halkasına 2- ve 3- pozisyonunda süstitüye olmuş iki metoksi grubunun yer aldığı Pantoprazolün daha bazik olduğu görülmektedir. Metoksi grubunun indüktif etki ile bileşiğin bazlığını azaltırken rezonans etkisi ile artırması beklenir. Metil grubunun ise hiperkonjugasyon olarak bilinen etki ile rezonans mekanizması üzerinden halkaya elektron sunarak bazlığı

artırması beklenir. Ayrıca, ikinci fonksiyonel grup olan benzimidazol üzerindeki süstitüye olmuş grupların pK_a 'ya etkisi incelenmiştir. Protonlanmış benzimidazol halkasına metoksi (-OCH₃) grubu gibi elektron-verici bir grup bağlandığı Omeprazol bileşik daha az asidik hale gelir ve bu durum pK_a değerinin yükselmesine sebep olur.

$$pK_{a2}(\text{Lansoprazol}) < pK_{a2}(\text{Rabeprazol}) < pK_{a2}(\text{Omeprazol}) < pK_{a2}(\text{Pantoprazol})$$

4.6. Proton Pompası İnhibitörlerinin pK_a Sabitlerinin Çözücü Bileşimiyle Değişiminin İncelenmesi

Proton pompası inhibitörlerinin pK_{a1} ve pK_{a2} sabitlerine metanol yüzdesinin etkisi araştırılmıştır. Çizelge 4.20'de görüleceği gibi, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol için, piridin azotunun protonasyonuna ait pK_{a1} sabitleri ortamdaki metanol yüzdesi ile lineer olarak artmaktadır. Bu durumun, çözücüdeki metanol yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabitinin değişmesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Suyun 25 °C'deki dielektrik sabiti 80,4 ; metanolünki ise 33'dür. Dolayısıyla ortamın metanol yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabiti düşmektedir. Moleküler türlerin düşük dielektrik sabitli çözücü ortamlarında iyonik türlerin ise yüksek dielektrik sabitli çözücü ortamlarında kararlı olmasını bekleriz. Çalışmamızda PPI'leri için bulunan pK_{a1} değerleri,



denmesine aittir. Buna göre metanol yüzdesinin artması ile dielektrik sabiti düşeceğinden metanol yüzdesi fazla olan çözücülerde nötral BH türü, katyonik tür olan BH_2^+ iyonundan daha fazla solvatize olacaktır. Su oranının daha fazla olduğu ortamlarda ise bunun tersi söz konusudur. Bu sebeplerden dolayı metanol yüzdesiyle pK_{a1} değerlerinin azalması beklenirken artmıştır. Bu durum PPI'lerin protonasyon dengelerinde makroskopik çözücü özelliklerinden ziyade mikroskopik çözücü özelliklerinin ve molekül içi etkileşimlerin etkili olması ile açıklanabilir.

Benzimidazol azotunun iyonlaşmasına ait iyonlaşma dengesi ile ilgili protonasyon dengesi ise ($BH = B^- + H^+$) *Born* modelinde ifade edilen $z=0$ (z : BH asidinin yükü) değerine sahiptir. Bu nedenle, sudan daha küçük dielektrik sabitine sahip metanol gibi bir çözücünün eklenmesi ile ortamın dielektrik sabiti düştüğünden, elektrostatik terim pK_{a2} değerinin büyümesine neden olur. Bu sonuçlar, PPI türevlerinin pK_{a2} değerleri üzerine metanol-su karışımlarının bileşiminin etkisinin elektrostatik teoriyi esas alan *Born Teorisi*'ne bağlı olduğunu ifade etmektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada, su-organik çözücü ikili karışımlarında yaygın kullanılan potansiyometrik yöntemden yararlanılmıştır. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'ün protonasyon sabitleri ile benzimidazol halkasında yer alan azota bağlı hidrojenin iyonlaşma sabitlerinin tayini üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada, su-metanol ikili karışımları tercih edilmiştir.

Çok asidik çözeltilerin iyonlaşma sabitlerini kombine cam elektrodun kullanıldığı potansiyometrik yöntemle tayin etmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, benzimidazol halkasındaki 3 numaralı azotun protonlanmasına ait pK_a değeri (pK_{a1}) belirlenememiş, her bileşiğe ait iki pK_a değeri (pK_{a2} ve pK_{a3}) tayin edilebilmiştir. Çalışmada tayin edilen pK_a değerleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.

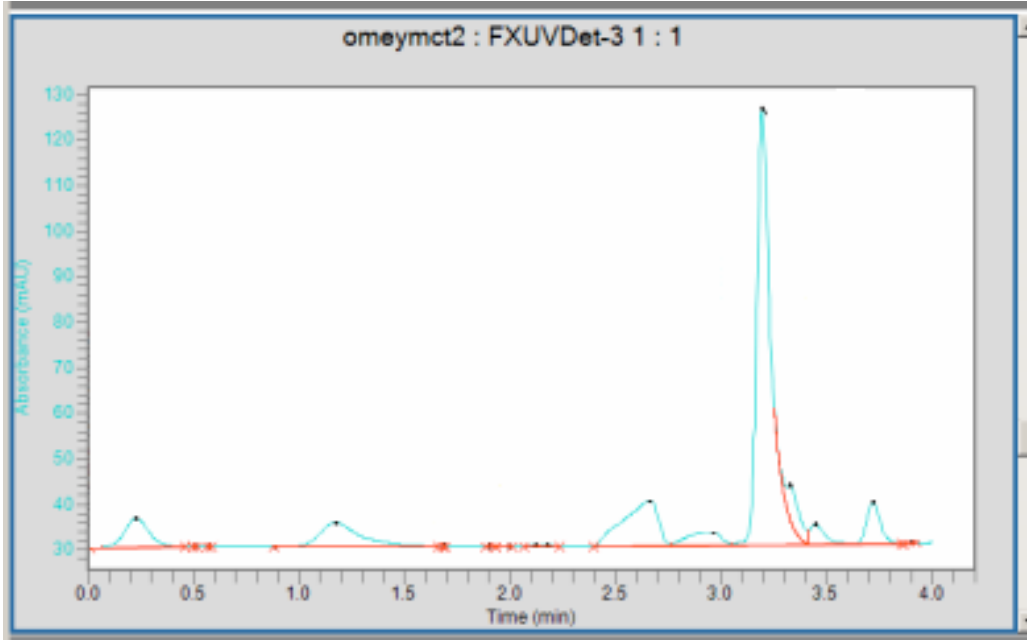
Piridin halkasının 3 ve 4 nolu pozisyonlarında metil grupları ve 4 nolu pozisyonda metoksi grubu bulunduğu, bunların pK_a değerlerinin yaklaşık 7 civarında olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada bu değerler 8 civarında bulunmuştur. Benzimidazol halkasındaki elektron verici metoksi grubunun etkisi azotun protonasyon sabitini yükseltmede etkili değildir. Protonlanmış benzimidazol halkasının pK_a değerini düşürme etkisi 1 dereceye kadar azota orto pozisyonundaki sülfoksit grubunun elektron çekici özelliğindedir. Bunun sonucu olarak Lansaprazol ve Rabeprazol'de pK_{a1} , pK_{a2} ve pK_{a3} değerlerinin birbirine oldukça benzer olması beklenir. Omeprazol ve Pantoprazol'de ise, benzimidazol halkasındaki metoksi grubunun etkisiyle pK_{a1} değeri 1 birim büyümüştür.

Bu bileşikler oldukça yeni bir grup olduğu için sadece sentez ürünleri elde edilebilmektedir. Bu nedenle bazı safsızlıklar içermektedir. Bu safsızlıklarla ilgili bilgiler bazı kaynaklarda da yer almaktadır. Bu amaçla X Terra C18 (15 cmx4,6 mm ID) kolonu kullanılarak, % 40 ACN-su ortamında pH=3,5' de bu bileşiklerin analizi yapılmış ve bileşiklere ait safsızlıkların olduğu görülmüştür (Şekil 5.1-5.4)

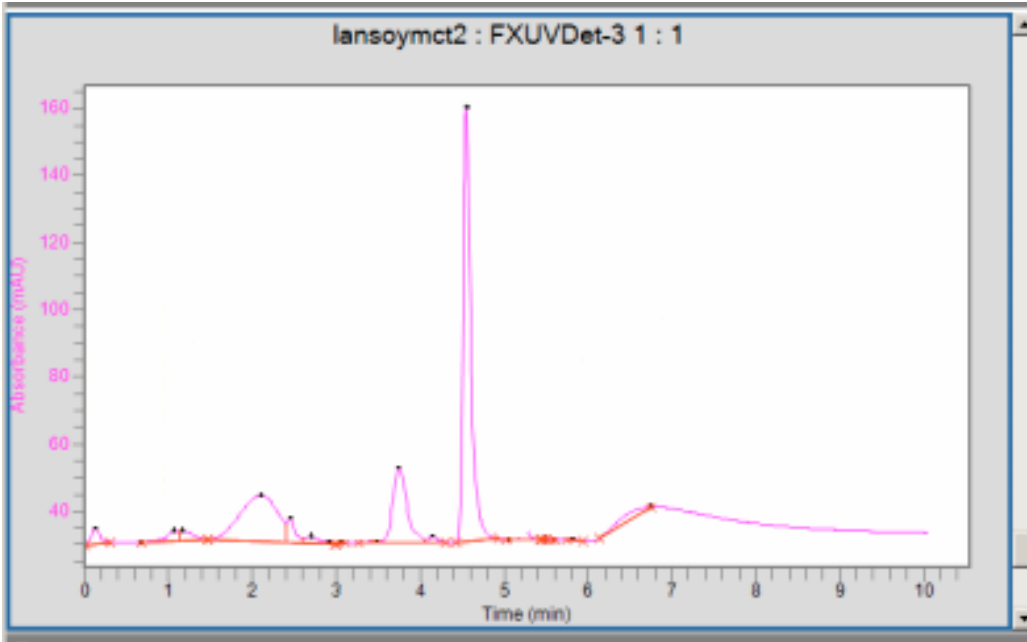
Çizelge 5.1.1. Bileşiklerin farklı metanol-su ikili karışımlarına ait protonasyon ve iyonlaşma sabitleri

Çalışılan Bileşikler	pK_a	Deneysel Verilerle (PKPOT) Hesaplanan pK_a Değerleri*				Bilgisayar Programları ile Hesaplanan pK_a Değerleri		
		% 30	% 35	% 40	% 45	SPARC	Marvin	ACD/Labs
Omeprazol	pK_{a1} (benz. N3)	-	-	-	-	-	1,42	2,39
	pK_{a2} (piridin)	3,925 (0,122)	3,950 (0,128)	3,970 (0,100)	5,158 (0,111)	4,93	4,77	4,72
	pK_{a3} (benz. N1)	7,192 (0,078)	6,989 (0,083)	7,170 (0,065)	8,182 (0,087)	10,71	9,29	8,53
Lansoprazol	pK_{a1} (benz. N3)	-	-	-	-	-	1,13	2,50
	pK_{a2} (piridin)	3,456 (0,197)	3,829 (0,114)	3,444 (0,204)	3,310 (0,151)	4,70	4,16	3,64
	pK_{a3} (benz. N1)	6,074 (0,115)	6,930 (0,072)	6,108 (0,118)	7,278 (0,082)	10,23	9,35	8,91
Pantoprazol	pK_{a1} (benz. N3)	-	-	-	-	-	1,31	1,46
	pK_{a2} (piridin)	4,851 (0,071)	4,825 (0,071)	4,127 (0,032)	4,742 (0,099)	3,71	3,55	3,57
	pK_{a3} (benz. N1)	8,569 (0,050)	8,580 (0,049)	8,589 (0,021)	8,857 (0,070)	10,24	9,15	7,78
Rabeprazol	pK_{a1} (benz. N3)	-	-	-	-	-	1,13	2,51
	pK_{a2} (piridin)	3,253 (0,107)	3,335 (0,093)	3,511 (0,043)	3,960 (0,059)	4,80	4,24	4,54
	pK_{a3} (benz. N1)	6,722 (0,056)	6,770 (0,051)	6,949 (0,075)	7,514 (0,038)	10,23	9,35	8,91

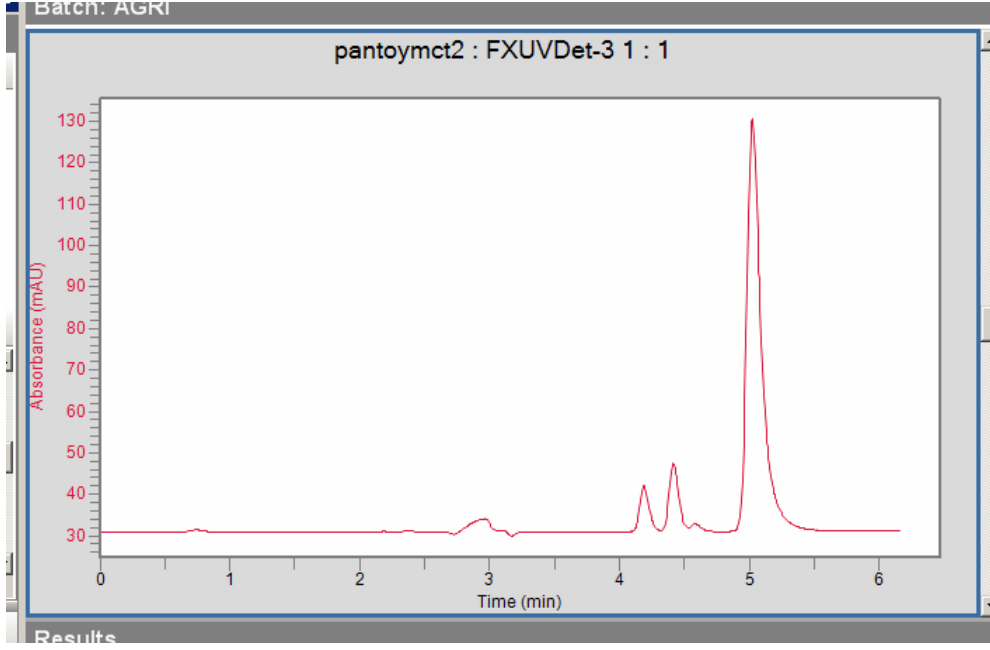
* Parantez içindeki değerler standart sapmayı ifade eder.



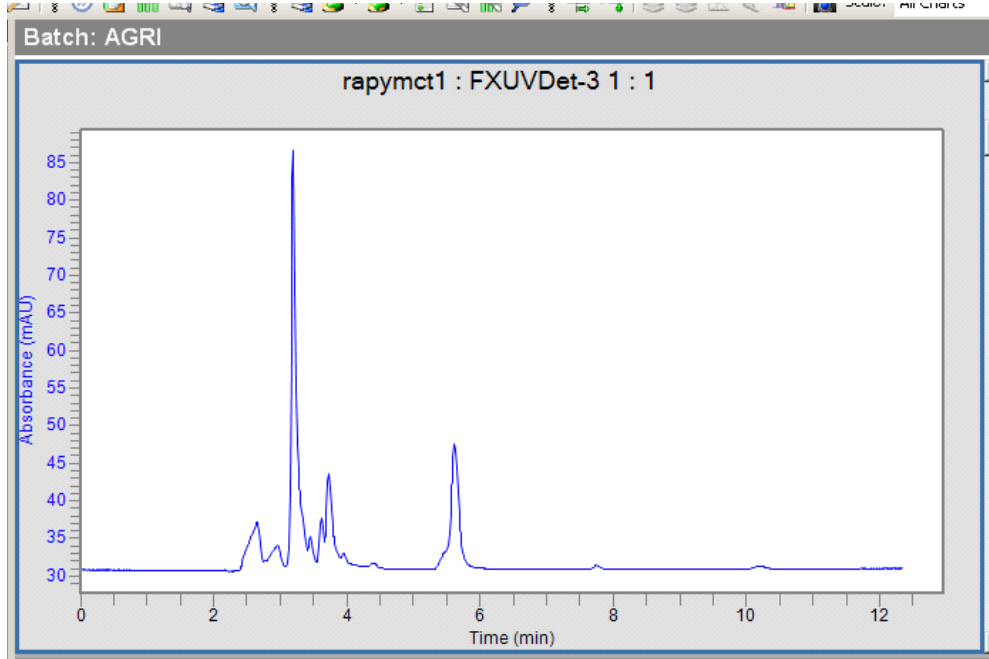
Şekil 5.1. Omeprazol'ün kromatogramı



Şekil 5.2. Lansoprazol'ün kromatogramı



Şekil 5.3. Pantoprazol'ün kromatogramı



Şekil 5.4. Rabeprazol'ün kromatogramı

6. KAYNAKLAR

- ACD/Labs, Advanced Chemistry Development Inc., 90 Adelaide Street, West Toronto, Ontario, M5C1T4, Canada. <http://www.acdlabs.com/ilab/>.
- Akay, M., A., Canel, E., Kılıç, E., Köseoğlu, F., 2002. Determination of The Protonation Constants of Some Substituted Salicylideneanilines By The Spectrophotometric Method in Ethanol-Water Mixtures. *Turkish Journal of Chemistry*, 26, 37–44.
- Akyol, H., 2005. Omeprazol, Lansoprazol ve Pantoprazolun Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması (Deneysel Çalışma). Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, 48s, İstanbul.
- Allen, R.I., Box, K., J., Comer, J., E., A., Peake, C., Tam, K., Y., 1998. Multiwavelength Spectrophotometric Determination of Acid Dissociation Constants of Ionizable Drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17, 699–712.
- Ando, H., Y., Heimbach, T., 1997. pK_a Determination by Using a HPLC Equipped With DAD as a Flow Injection Apparatus. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 16, 31–37.
- Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., Patterson, W., Tam, K.Y., 1999. pH-metric log P 11. pK_a Determination of Water Soluble Drugs in Organic Solvent-Water Mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20, 631–641.
- Avdeef, A., Berger, C. M., Brownell, C., 2000. pH-Metric Solubility 2: Correlation Between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-Flask Solubility-pH Methods. *Pharmaceutical Research*, 17, No. 1, 85–89.
- Azab, H. A., Ahmed, I. T., Mahmoud, M. R., 1997. Potentiometric Determination of the Apparent Dissociation Constants of Some Dicarboxylic Acids in Various Hydroorganic Media. *Journal of Chemical Engineering Data*, 42, 593-596.
- AZP, AstraZeneca Pharmaceuticals, 2011. Prilosec Prescribing Information <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Prilosec.pdf>, Wilmington.
- Babič, S., Horvat, A. J., Pavlovič, D. M., Kaštelan-Macan, M., 2007. Determination of pK_a values of active pharmaceutical ingredients. *Trends in Analytical Chemistry*, 26, No. 11, 1043–1061.
- Barbosa J., Sanz-Nebot V., 1995a. Assignment of Reference pH-Values to Primary Standard Buffer Solutions for Standardization of Potentiometric Sensors in Acetonitrile-Water Mixtures. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 353, 148–155.

- Barbosa, J., Barron, D., Beltran, J., Sanz-Nebot, V., 1995b. PKPOT, A Program for Potentiometric Study of Ionic Equilibria in Aqueous and Non-Aqueous Media. *Analytica Chimica Acta*, 317, 75–81.
- Barzanti, C., Evans, R., Fouquet, J., Gouzin, L., Howarth, N. M., Kean, G., Levet, E., Wang, D., Wayemberg, E., Yeboah, A., Kraft, A., 2007. Potentiometric determination of octanol–water and liposome–water partition coefficients (logP) of ionizable organic compounds. *Tetrahedron Letters*, 48, 3337–3341.
- Borner, K., Borner, E., Lode, H., 1997. Quantitative Determination of Lansoprazole in Human Serum by HPLC. *Chromatographia*, 45, 450–452.
- Bosch, E., Bou, P., Allemann, H., Rosés, M., 1996. Retention of Ionizable Compounds on HPLC. pH Scale in Methanol-Water and the pK and pH Values of Buffers. *Analytical Chemistry*, 68, 3651–3657.
- Box, K., Bevan, C., Comer, J., Hill, A., Allen, R., Reynolds, D., 2003. High-throughput measurement of pKa values in a mixed-buffer linear pH gradient system. *Analytical Chemistry*, 75, 883–892.
- Brändström, A., Bergman, N., Grundevik, I., 1989. Chemical reactions of Omeprazole and Omeprazole analogues. III. Protolytic behaviour of compounds in the Omeprazole system. *Acta Chemica Scand.*, 43, 569–576.
- Buchireddy, R., Mukkanti, K., Srinivasulu, P., Srinivas, K. S. V., 2008. A Validated, Stability-Indicating, LC Method for Rabeprazole Sodium. *Chromatographia*, 68, 275–280.
- Canals, I., Portal, J. A., Bosch, E., Rosés, M., 2000. Retention of Ionizable Compounds on HPLC. 4. Mobile-Phase pH Measurement in Methanol/Water
- Canals, I., Oumada, F. Z., Rosés, M., Bosch, E., 2001. Retention of ionizable compounds on HPLC. 6. pH measurements with the glass electrode in methanol–water mixtures. *Journal of Chromatography A*, 911, 191–202.
- Chung, E. W., Ho, E. N. M., Leung, D. K. K., Tang, F. P. W., Yiu, K. C. H., Wan, T. S. M., 2004. Detection of Anti-Ulcer Drugs and Their Metabolites in Horse Urine by Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Chromatographia*, 59, S29–S38.
- Demir, A., Aydın, A., 1998. Peptik Ülser Tedavisinde Yeni Bir İlaç: Lansoprazol. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*, 9, 1–6.
- Donkor, K. K. ve Kratochvil, B., 1993. Determination of Thermodynamic Aqueous Acid-Base Stability Constants for Several Benzimidazole Derivatives. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 38, 569–570.

- Doğrukol-Ak, D., Tuncel, M., Aboul-Enein, H. Y., 2001. The Determination of Lansoprazole in Pharmaceutical Preparation by Capillary Electrophoresis. *Chromatographia*, 54, 527–530.
- Elfau, M.T.S., Sotillos, M.G., Clavería, L.F., Arazuri, N.S., Ballarín, S.M., Sanz, C.C., 2010. Study of Cross-Reactivity Between Proton Pump Inhibitors. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 20, 157-161.
- El-Sherif, Z. A., Mohamed, A. O., El-Bardicy, M.G., El-Tarras, M. F., 2006. Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of Lansoprazole, Omeprazole and Pantoprazole Sodium Sesquihydrate in Presence of Their Acid-Induced Degradation Products. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 54, 814–818.
- Garrido, G., Ràfols, C., Bosch, E., 2006. Acidity constants in methanol/water mixtures of polycarboxylic acids used in drug salt preparations. Potentiometric determination of aqueous pK_a values of quetiapine formulated as hemifumarate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 118-127.
- Geiser, L., Henchoz, Y., Galland, A., Corrupt, P., A., Veutley, J., L., 2005. Determination of pK_a Values By Capillary Zone Electrophoresis With a Dynamic Coating Procedure. *Journal of Separation Science*, 28, 2374–2380.
- Gran G., 1952. Determination of the Equivalence Points in Potentiometric Titrations. Part II, *Analyst*, 77, 661–671.
- Gran G., 1988. Equivalence Volumes in Potentiometric Titrations. *Analytica Chimica Acta*, 206, 111–123.
- Gündüz, T., 2002. *İnstrümental Analiz*, 913s, Ankara.
- Hoyumpa, A. M., Trevino-Alanis, H., Grimes, I., Humpries, T. J., 1999. Rabeprazole: Pharmacokinetics in Patients with Stable, Compensated Cirrhosis. *Clinical Therapeutics*, 21, No:4, 691-701.
- Janos P., 2004. Determination of Equilibrium Constants From Chromatographic and Electrophoretic Measurements. *Journal of Chromatography A*, 1073, 15–28.
- Jerez, G., Kaufman, G., Prystai, M., Schenkeveld, S., Donkor, K. K., 2009. Determination of thermodynamic pK_a values of benzimidazole and benzimidazole derivatives by capillary electrophoresis. *Journal of Separation Sciences*, 32, 1087–1095.
- Jungnickel, P. W., 2000. Pantoprazole: A New Proton Pump Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 22, No:11, 1268-1293.
- Kalafat, H., 11-12 Ocak 2001. Peptik Ülserin Cerrahi Tedavisi. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul*, 119–131.

- Kanazawa H. , Okada, A., Matsushima Y., Yokota, H., Okubo, S., Mashige, F., Nakahara, K., 2002. Determination of Omeprazole and its metabolites in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 949, 1–9.
- Kapinos, L. E., Song, B., Sigel, H., 1999. Acid-Base and Metal-Ion Coordinating Properties of Benzimidazole and Derivatives (=1,3-Dideazapurines) in Aqueous Solution: Interrelation Between Copmlex Stability and Ligand Basicity. *Chemistry-A European Journal*, 5, No.6, 1794–1802.
- Kayaalp, S. O., 2009. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- Kelen, M., Şanlı, N., 2009. Determination of pKa Values of Some Auxins in Methanol-Water Mixtures by Reversed Phase Liquid Chromatography and Potentiometric Methods. *Journal of Brazilian Chemical Society*, 20, No: 1, 133-140.
- Kondratenko, S. N., Starodubtsev, A. K., Belyakova, G. A., Serebrova, S. Y. Pichugin, A. V., 2002. HPLC Determination, Pharmacokinetics and Relative oaccessibility of Omeprazole-Akri. *Pharm. Chem. J.*, 36, No. 10, 565–566.
- Korkut, E., Ali Özden, A., 2010. Proton Pompa İnhibitörleri ve Güvenirlikleri. *Güncel Gastroenteroloji*, 14/1, 24–27.
- Kristl, A., Vrec̆er, F., 2000. Preformulation Investigation of the Novel Proton Pump Inhibitor Lansoprazole. *Drug Development and Ind. Pharmacy*, 26, 781–783.
- Kristl A., 2009. Acido-Basic Properties of Proton Pump Inhibitors in Aqueous Solutions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35, 114–117.
- Levie, R., 1997. Principles of Quantitative Chemical Analysis, 737s. Singapore.
- Lipka, E., Folly-Klan, M., Charton, J., Vaccher, M. P., Bonte, J. P., Vaccher, C., 2010. Determination of pKa values of benzimidazole derivatives from mobility obtained by capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53, 1267–1271.
- Lou, H., Yuan, H., Ruan, Z., Xu, D., Zhou, Q., 2008. LC Determination and Bioequivalence Study of Pantoprazole in Human Plasma. *Chromatographia*, 67, 795–799.
- Mansour, A. M., Sorour, O. M., 2001. High Performance Liquid Chromatographic Determination of Pantoprazole in Tablet Dosage Form. *Chromatographia*, 53, S478–S479.
- MarvinSketch®, 1998, Version 5.5, ChemAxon Kft. Máramaros köz 3, 1037 Budapest, Hungary. <http://www.chemaxon.com/demosite/marvin/index.html>.

- Maton, P. N., 1991. Omeprazole. *The New England Journal of Medicine*, 324 (14), 965-975.
- Miroshnichenko I. I., ve Yurchenko, N. I., 2002. HPLC Analysis for Omeprazole and Lansoprazole in Blood Plasma. *Pharm. Chemistry Journal*, 36, No. 7, 389–391.
- Mitchell, R. C., Salter, C. J., Tam, K.Y., 1999. Multiwavelength Spectrophotometric Determination of Acid Dissociation Constants. Part III, Resolution of Multi-Protic Ionization Systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20, 289–295.
- Miura, M., Tada H., Suzuki, T., 2004. Simultaneous determination of Lansoprazole enantiomers and their metabolites in plasma by liquid chromatography with solid-phase extraction. *Journal of Chromatography B*, 804, 389–395.
- Musoğlu, A., 2008. Peptik Ülser Hastalığı. In: İç Hastalıkları (Erol, Ç. -genel ed., Aktaş, F., Onat, H., vd.), MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.
- Oliveira, C. H., Barrientos-Astigarraga, R. E., Abib, E., Mendes, G. D., da Silva, D. R., de Nucci, G., 2003. Lansoprazole quantification in human plasma by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 783, 453–459.
- Örnskov, E., Linusson, A., Folestad, S., 2003. Determination of Dissociation Constants of Labile Drug Compounds by Capillary Electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33, 379-391.
- Özdemir O., Topal G., Kayaalp, S. O., 2009. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (Kayaalp, S.O., -ed.), Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- Patel, B. H., Suhagia, B. N., Patel, M. M., Patel, J. R., 2007. Determination of Pantoprazole, Rabeprazole, EsOmeprazole, Domperidone and Itopride in Pharmaceutical Products by Reversed Phase Liquid Chromatography Using Single Mobile Phase. *Chromatographia*, 65, 743–748.
- Petkovska, R., Cornett, C., Dimitrovska A., 2008. Chemometrical Approach in Lansoprazole and Its Related Compounds Analysis by Rapid Resolution RP-HPLC Method. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 31, 2159–2173.
- Polster J and Lachmann H., 1989. *Spectrometric Titrations: Analysis of Chemical Equilibria*. VCH, Weinheim, pp 433, Germany.
- Poole, S. K., Patel, S., Dehring, K., Workman, H., Poole, C., F., 2004. Determination of Acid Dissociation Constants By Capillary Electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1037, 445–454.

- PWP, Pfizer-Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2011. Protonix (Pantoprazol Sodium) Prescribing Information, <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=135>
- Ramakrishna, N.V.S., Vishwottam, K.N., Wishu, S., Koteshwara M., 2005a. High-performance liquid chromatography method for the quantification of Pantoprazole in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 822, 326–329.
- Ramakrishna, N.V.S., Vishwottam, K.N., Wishu, S., Koteshwara, M., Kumar, S., 2005b. High-performance liquid chromatography method for the quantification of Rabeprazole in human plasma using solid-phase extraction. *Journal of Chromatography B*, 816, 209–214.
- Raman, N. V. V. S. S., Reddy, K. R., Prasad, A. V. S. S., Ramakrishna, K., 2008a. Development and Validation of a GC–MS Method for the Determination of Methyl and Ethyl Camphorsulfonates in EsOmeprazole Magnesium. *Chromatographia*, 68, 675–678.
- Raman, N. V. V. S. S., Reddy, K. R., Prasad, A. V. S. S., Ramakrishna, K., 2008b. Validated Chromatographic Methods for the Determination of Process Related Toxic Impurities in Pantoprazole Sodium. *Chromatographia*, 68, 481–484.
- Roche, V. F., 2006. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70, Article 101, 1–11.
- Rondinini S., Mussini P. R., Mussini T., 1987. Reference Value Standard and Primary Standard for pH Measurements in Organic Solvents and Water-Organic Solvent Mixtures of Moderate to High Permittivities. *Pure & Applied Chemistry*, 59, No.11, pp. 1549–1560.
- Ruiz, R., Rosés, M., Ràfols, C., Bosch, E., 2005. Critical validation of a new simpler approach to estimate aqueous pK_a of drugs sparingly soluble in water. *Analytica Chimica Acta*, 550, 210–221.
- RxList, 2011. The Internet Drug Index. <http://www.rxlist.com/aciphex-drug.htm>.
- Sachs, G., Shin, J. M., Howden, C.W., 2006. Review article: The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23, 2–8.
- Shalaeva M., Kenseth J., Lombardo F., Bastin A., 2008. Measurement of Dissociation Constants (pK_a Values) of Organic Compounds by Multiplexed Capillary Electrophoresis Using Aqueous and Cosolvent Buffers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, No.7, 2581–2606.
- Shin, J. M., Cho, Y. M., Sachs, G., 2004. Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H^+ , K^+)–ATPase by Proton Pump Inhibitors. *Journal of American Chemical Society*, 126, 7800–7811.

- Skoog, D., A., Holler, F., J., West, D., M., Crouch, S., R., 2004. Fundamentals of Analytical Chemistry. Eighth Edition, Brooks/Cole Thomson Learning, p. 597–603, USA.
- Skoog, D., Holler, F., J., Nieman, T.O A., 1998. Principles of Instrumental Analysis, Fifth Edition, Brooks/Cole Thomson Learning, p. 673–766, USA.
- SPARC, On-line Calculator for Chemistry, University of Georgia, Athens, Greece. <http://www.archemcalc.com/SPARC/>.
- Stedman, C. A. M., Barclay, M. L., 2000. Review article: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14, 963–978.
- Şadan, G., 1992. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. In: Farmakoloji (Dökmeci, İ. -ed.), Akçasu A., Kadaifçi, R., vd., Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.
- Takács-Novák, K., Box, K.S., Avdeef, A., 1997. Potentiometric *pK_a* determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol/water mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 151, 235–248.
- Tarn, K.Y., Takács-Novák K., 1999. Multiwavelength Spectrophotometric Determination of Acid Dissociation Constants: Part II. First Derivative vs. Target Factor Analysis. *Pharmaceutical Research*, 16(3), 374–381.
- Thanikachalam, S., Rajappan, M., Kannappan, V., 2008. Stability-Indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Pantoprazole and Domperidone from Their Combination Drug Product. *Chromatographia*, 67, No. 1/2, 41–47.
- The U.S. NLM, National Library of Medicine, 2011. National Institutes of Health. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/medlineplus.html>.
- Tivesten, A., Folestad, S., Schönbacher V., Svensson, K., 1999. Nonaqueous Capillary Electrophoresis for the Analysis of Labile Pharmaceutical Compounds. *Chromatographia Supplement I*, 49, S7–11.
- Toribio, L., del Nozal, M. J., Bernal, J. L., Alonso, C., Jiménez, J. J., 2005. Comparative study of the enantioselective separation of several antiulcer drugs by high-performance liquid chromatography and supercritical fluid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1091, 118–123.
- Tuncer M., 11-12 Ocak 2001. Peptik Ülserin Tıbbi Tedavisi. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul, 113–117.
- Uno, T., Yasui-Furukori, N., Shimizu, M., Sugawara, K., Tateishi, T., 2005a. Determination of Rabeprazole and its active metabolite, Rabeprazole thioether in human plasma by column-switching high-performance liquid

- chromatography and its application to pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 824, 238–243.
- Uno, T., Yasui-Furukori, N., Takahata, T., Sugawara, K., Tateishi, T., 2005b. Determination of Lansoprazole and two of its metabolites by liquid–liquid extraction and automated column-switching high-performance liquid chromatography: application to measuring CYP2C19 activity. *Journal of Chromatography B*, 816, 309–314.
- Uzunismail H., 11-12 Ocak 2001. Peptik Ülser Hastalığı: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul*, 105–112.
- Volgyi, G., Ruiz, R., Box, K., Comer, J., Bosch, E., Takacs-Novak, K., 2007. Potentiometric and spectrophotometric *pKa* determination of water-insoluble compounds: Validation study in a new cosolvent system. *Analytica Chimica Acta*, 583, 418–428.
- Wan, H., Holmén, A. G., Wang, Y., Lindberg, W., Englund, M., Någård, M. B., 2003. Thompson, R. A., *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 17, 2639-2648.
- Wishart, D. S., Knox, C., Guo, A. C., Cheng, D., Shrivastava, S., Tzur, D., Gautam, B., Hassanali, M., 2008. DrugBank: A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Research*, 36 (database issue), D901-6. <http://www.drugbank.ca/drugs/>.
- Yang, R., Schulman, S. G., Zavala, P. J., 2003. Acid-base chemistry of Omeprazole in aqueous solutions. *Analytica Chimica Acta*, 481, 155–164.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İsmail ÇELİK
Doğum Yeri ve Yılı : Bulanık / 1975
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

İlkokul : Menemen Cumhuriyet İlkokulu, 1980 – 1985
Ortaokul : Menemen Lisesi Ortaokulu, 1985 – 1988
Lise : İstanbul Atatürk Fen Lisesi, 1988 – 1991
Lisans : Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi
Kimya Öğretmenliği (İngilizce), 1991 – 1996
Yüksek Lisans : Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı, Eylül 2008–2011

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl:

Özel Toros Yağmur Lisesi, 2005 – 2009
Özel Servergazi Fen Lisesi, 2009 – 2011