

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ YAPIMINDA KULLANILAN BAZI AROMATİK
BİLEŞİKLERİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE
ASİTLİK SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**Tezi Hazırlayan
Salih SARIOĞLAN**

**Tezi Yöneten
Doç.Dr.İbrahim NARİN
Doç.Dr.Hayati SARI**

**Analitik Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2008
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ YAPIMINDA KULLANILAN BAZI AROMATİK
BİLEŞİKLERİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE
ASİTLİK SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**Tezi Hazırlayan
Salih SARIOĞLAN**

**Tezi Yöneten
Doç.Dr.İbrahim NARİN
Doç.Dr.Hayati SARI**

**Analitik Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY 07-138 no'lu
proje ile desteklenmiştir**

**Eylül 2008
KAYSERİ**

Doç. Dr. İbrahim NARİN danışmanlığında **Salih SARIOĞLAN** tarafından hazırlanan: **“İlaç Yapımında Kullanılan Bazı Aromatik Bileşiklerin Potansiyometrik Yöntemle Asitlik Sabitlerinin Tayini”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Analitik Kimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

12/09/2008

JÜRİ :

İmza

Başkan : Doç.Dr.İbrahim NARİN (Danışman)

Üye : Yrd.Doç.Dr.Beril ANILANMERT

Üye : Yrd.Doç.Dr.Uğur ŞAHİN

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam süresince bilgisini ve emeğini esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. İbrahim Narin ve gecesini gündüzüne katarak ölçümlerimin yorumlanmasında yardımcı olan ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Beril Anılanmert'e ve çalışmalarım esnasında teorik ve deneysel bilgi ve birikimini esirgemeyen ikinci danışman hocam Doç. Dr. Hayati Sarı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca ilaç hammaddesi teminatında gerekli hassasiyet, gösteren Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye çok teşekkür ediyorum.

2-Amino-3-{{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit maddesinin sentezinden dolayı Prof. Dr. Erdoğan Berçin ve Farmostik Kimya A.B.D. yüksek lisans öğrencisi Çağdaş Gülmez'e teşekkür ediyorum.

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine desteklerinden dolayı (Proje no: TSY 07-138) çok teşekkür ediyorum.

Hayatı boyunca maddi manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak beni bugünlere getiren babam Abidin Sarıoğlu ve annem Hatice Sarıoğlu'na teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmamı 13.07.2008 tarihinde henüz hayatının baharında kaybettiğim kıymetli ağabeyim Adem Sarıoğlu'na ithaf ediyorum...

**İLAÇ YAPIMINDA KULLANILAN BAZI AROMATİK
BİLEŞİKLERİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK
SABİTLERİNİN TAYİNİ**

ÖZET

Çalışmada, literatürde asitlik sabitlerinin belirlenmesiyle ilgili hiçbir potansiyometrik çalışmaya rastlanmamış olan aromatik halkalı ilaç aktif maddelerinden montelukast sodyum ve levodropropizine ile yeni sentezlenen 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in asitlik sabitleri tayin edilmiştir.

Asitlik sabitlerinin potansiyometrik yöntemle belirlenmesi için 0.11 M (NaClO₄) iyonik kuvvette, 25±1⁰C'de ve çözeltiden azot geçirilerek gerçekleştirilmiş olan deneysel çalışmalarda titrant olarak 0,1000 M Titrisol® NaOH kullanılmıştır. Hesaplamalarda IRVING ve ROSSOTTI yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmalarda her bir bileşiğin asitlik sabitlerinin bulunabilmesi için gerekli çözücü ortamı ve konsantrasyonların belirlenmesi amacıyla çözücü sistemi ve madde konsantrasyonlarına ilişkin taramalar gerçekleştirilmiştir. Montelukast sodyumun asitlik sabiti $pK_{a1} = 3,23 \pm 0,13$ ve $pK_{a2} = 6,17 \pm 0,28$ olarak bulunmuştur. Levodropropizine'nin asitlik sabitleri $pK_{a1} = 7,12 \pm 0,50$ ve $pK_{a2} = 10,58 \pm 0,25$ olarak belirlenmiştir. 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit için ise $pK_{a1} = 2,47 \pm 0,26$, $pK_{a2} = 7,48 \pm 0,09$ ve $pK_{a3} = 8,86 \pm 0,36$ olmak üzere üç asitlik sabiti belirlenmiştir. Her bir bileşik için pH'a bağlı tür dağılımları hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçları, sözkonusu etken maddelerin vücuda verildiğinde farmakokinetik davranışlarının tahmin edilmesi, ayrıca miktar tayinleri yapılırken çeşitli pH'larda ortaya çıkan türler hakkındaki bilginin kullanılması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Potansiyometrik titrasyon, montelukast sodyum, Levodropropizine, 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit

**DETERMINATION OF PROTONATION CONSTANTS OF SOME CYCLICAL
AROMATIC COMPOUNDS WHICH USE DRUG USAGE BY
POTENTIOMETRY**

ABSTRACT

In this study, the acidity constants of the drug active materials with aromatic rings, montelukast sodium and levodropropizine, and newly synthesized drug candidate 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrophenyl)propyl]sulfanyl}propionic acid, on which no potentiometric study exists in literature, were determined.

To determine the acidity constants using potentiometric method; 0.1000 M Titrisol® NaOH was used in the experimental studies which were performed at 0.11 M (NaClO₄) ionic force and 25±1°C temperature, under nitrogen. IRVING and ROSSOTTI method was used during calculations.

In order to optimize the solvent system and the concentrations of the compounds to determine the acidity constants, the solvent systems and the concentrations of the compounds were scanned.

The acidity constants were determined as; $pK_{a1} = 3.23 \pm 0.13$ and $pK_{a2} = 6.17 \pm 0.28$ for montelukast sodium, $pK_{a1} = 7.12 \pm 0.50$ and $pK_{a2} = 10.58 \pm 0.25$ for levodropropizine. Three constants were determined for 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrophenyl)propyl]sulfanyl} propionic acid, which were $pK_{a1} = 2.47 \pm 0.26$, $pK_{a2} = 7.48 \pm 0.09$ and $pK_{a3} = 8.86 \pm 0.36$, in order. The distribution of the species at various pH values were determined for each compound.

The results of the study carry importance from the point of the estimation of their pharmacokinetic behaviour and performing quantification studies using the information about the species that appear in various pH values

Key words: Potentiometric titration, montelukast sodium, levodropropizine, 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrophenyl)propyl]sulfanyl} propionic acid

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IX
 1. GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GİRİŞ.....	3
2.1.1. [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-kloro-2-kinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-1metiletil)fenil] propil] tiyo]metil] siklopropanasetik asit, monosodyum tuzu'nun (Montelukast Sodyum) Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri	3
2.1.2. S(-)-3-(4-fenil-1-piperazinil)-1,2-propandiol'ün (Levodropropizine) Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri	5
2.1.3. 2-Amino-3-{ [2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil } propionik asit ve Özellikleri	6
2.2. TİTRİMETRİK YÖNTEMLER	6
2.3. HENDERSON-HASSELBALCH DENKLEMİ	6
2.4. SUSUZ ORTAM ASİT-BAZ TİTRASYONLARI.....	7
2.4.1. Çözücüler.....	7
2.4.2. Amfiprotik Çözücüler	8
2.4.3. Aprotik Çözücüler.....	8
2.4.4. Asit ve Bazlık Üzerine Dielektrik Sabitinin Etkisi	8
2.4.5. Nötralizasyon İçin Uygun Çözücü Seçimi	9
2.4.6. Aprotik ve Karışık Aprotik Çözücülerde Nötralizasyon	10
2.4.7. Susuz Ortamda Dönüm Noktası Tayini.....	10

	<u>Sayfa no</u>
2.4.8. Buzlu Asetik Asitte Titrasyon.....	11
2.4.9. Asetik Asit İçinde Dönüm Noktası Tayini.....	11
2.4.10. Perklorik Asit Ayarlanması.....	11
2.4.11. Perklorik Asitle Yapılan Titrasyonlar.....	12
2.4.12. Bazik Çözücülerde Titrasyonlar	12
2.4.13. Nötral Çözücülerde Titrasyonlar.....	12
2.5. IRVING VE ROSSOTTI YÖNTEMİ.....	15
2.6. VERİLEN BİR pH'DA ORTAMDAKİ TÜRLERİN KONSANTRASYONLARININ HESAPLANMASI	16
2.7. POTANSİYOMETRİK TİTRASYON VE SPEKTROFOTOMETRİ YÖNTEMİ.....	19
2.7.1. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi.....	19
2.7.2. Referans Elektrotlar	19
2.7.3. İndikatör Elektrotlar	20
2.7.4. Potansiyometride Kullanılan Ölçme Metotları	21
2.7.5.. Spektrofotometrik Sistem.....	23
2.8. DAHA ÖNCE YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. GEREÇ.....	28
3.1.1. Kullanılan Cihazlar.....	28
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
3.2. YÖNTEM.....	30
3.2.1. Cam ve Plastik Malzemelerin Temizlenmesi	30
3.2.2. Kullanılan Reaktif ve Çözeltilerin Hazırlanması	30
3.3. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ.....	31
3.3.1. Deney Prosedürü.....	31
3.3.2. Montelukast Sodyumun Potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Çözücü Ortamının ve Derişiminin Belirlenmesi	32

	<u>Sayfa no</u>
3.4. LEVODROPROPİZİNE’NİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ.....	33
3.4.1. Deney Prosedürü.....	33
3.4.2. Levodropropizine’nin Potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Derişimin Belirlenmesi	33
3.5. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT’İN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ.....	33
3.5.1. Deney Prosedürü.....	34
3.5.2. 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit’in potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Çözücü Ortamının ve Derişiminin Belirlenmesi	34
3.6. SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK TAYİNİ.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİ AMACIYLA UYGUN ÇÖZÜCÜ SİSTEMİNİN ARAŞTIRILMASI.....	36
4.2. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK METOTLA ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZELTİ KONSANTRASYONUNUN ETKİSİ.....	37
4.3. LEVODROPROPİZİNE POTANSİYOMETRİK METOTLA ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZÜCÜNÜN ETKİSİ.....	43
4.4. LEVODROPROPİZİNE POTANSİYOMETRİK METOTLA ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZELTİ KONSANTRASYONUNUN ETKİSİ	44
4.5. LEVODROPROPİZİNE’İN SPEKTROFOTOMETRİK METOTLA ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ.....	48
4.6. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3 NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT’İN ASİTLİK SABİTİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİNE ÇÖZÜCÜNÜN ETKİSİ	49
4.7. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT’İN ASİTLİK SABİTİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİNE DERİŞİMİN ETKİSİ	50
4.8. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT’İN ASİTLİK SABİTİNİN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİ	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
6. KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2. 1. Bazı Çözücülerin dielektrik sabileri	39
Tablo 4. 1. HClO ₄ ve montelukast sodyum'un potansiyometrik titrasyon değerleri.....	38
Tablo 4.2. Montelukast sodyum'un pH, $\bar{n}_A$ değerleri	41
Tablo 4.3. HClO ₄ ve levodropropizine'in potansiyometrik titrasyon değerleri.....	44
Tablo 4.4. Levodropropizine'in pH, $\bar{n}_A$ değerleri.....	47
Tablo 4.5. HClO ₄ ve 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in potansiyometrik titrasyon değerleri	51
Tablo 4.6. 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil} propionik asit'in pH, $\bar{n}_A$ değerleri	54
Tablo 5.1. Çalışılan ilaç maddelerine ilişkin deneysel olarak bulunan protonlanma ve pKa sabitleri	63
Şekil 2.1. Montelukast Sodyumun molekül yapısı	3
Şekil 2.2. Levodropropizinenin açık molekül yapısı.....	5
Şekil 2.3. 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asitin molekül yapısı.....	6
Şekil 2.4. Tek başına mineral asit.....	4
Şekil 2.5. pH ölçümlerinde kullanılan cam membran elektrot	21
Şekil 4. 1. HClO ₄ ve montelukast sodyum'un potansiyometrik titrasyon eğrileri	40
Şekil 4.2. Montelukast Sodyum'un $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi.....	41
Şekil 4.3. Montelukast sodyumun Bağlı Bolluk Grafiği.....	42
Şekil 4.4. HClO ₄ ve levodropropizine'in potansiyometrik titrasyon eğrileri	45
Şekil 4.5. Levodropropizine'in $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi.....	47
Şekil 4.6. Levodropropizine'in Bağlı Bolluk Grafiği.....	48
Şekil 4.7. Levodropropizine'in pH- absorbans grafiği	49
Şekil 4.8. HClO ₄ ve 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in potansiyometrik titrasyon eğrileri.....	53
Şekil 4.9. 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi	55

Şekil 4.10.	2-Amino-3-{ [2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil }propionik asit'in bağıl bolluk grafiği	56
Şekil 4.11.	22-Amino-3-{ [2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil }propionik asit'in pH absorbans grafiği	57
Şekil 5.1.	Montelukast sodyumun moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar	59
Şekil 5.2.	Levodropropizine'in moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar	61
Şekil 5.3.	2-Amino-3-{ [2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil }propionik asit'in moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Montelukast sodyum, son yıllarda geliştirilmiş, astımın profilaksisinde ve semptomların hafifletilmesinde kullanılan kompetitif ve spesifik lökotrien reseptör antagonisti bir ilaçtır. Levodropropizine ise günümüzde öksürük tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ayrıca sinir sistemleri tedavisinde de kullanılmaktadır. 2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil]propionik asitin ise antimikrobiyal etkisi olduğu iddia edilen ancak henüz ilaç yapımında kullanılmayan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Erdoğan Berçin ve ekibi tarafından sentezlenen bir maddedir. Bu maddeler aromatik grup içeren maddelerdir. Yapılan literatür çalışmalarında; montelukast sodyum'un asitlik sabitinin belirlenmesi ile ilgili olarak sadece bir çalışmaya rastlanırken diğer iki maddenin asitlik sabitinin belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

Asitlik sabitlerinin belirlenmesinde spektrofotometrik yöntem, potansiyometrik yöntem ve kapiller zone elektroforez gibi yöntemler sıkça kullanılmaktadır. Potansiyometrik yöntem, UV-görünür bölge spektrometrisi'ne göre daha kısa zamanda sonuç vermektedir. Ayrıca, potansiyometrik yöntem günümüzde asitlik sabitlerinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan ve en iyi sonuç veren yöntemdir. Bununla birlikte ligandın suda çözünmemesi halinde protonlanma sabitleri potansiyometrik titrasyon

yöntemi ile iyi ölçülemeyebilir. Ayrıca potansiyometrik titrasyon sisteminde pH 2-11 aralığının dışında kararsız olması nedeniyle UV-Görünür Bölge Spektrometrisi'nde daha iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Yapılan çalışmada, kimyasal adı [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-kloro-2-kinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-1 metiletil)fenil] propil]tiyo]metil]siklopropanasetik asit monosodyum tuzu olan montelukast sodyum'un, yine kimyasal adı S(-)-3-(4-fenil-1-piperazinil)-1,2-propandiol olan Levodropropizine'in ve yeni sentezlenen 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil} propionik asitin asitlik sabitlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla üç bileşiğin potansiyometrik metotla asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Ayrıca Levodropropizine'nin ve yeni sentezlenen 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil} propionik asitin literatürde asitlik sabitinin belirlenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmaması nedeni ile potansiyometrik yöntemin yanında teyit amaçlı olarak, UV-görünür bölge spektrometresi ile de asitlik sabitlerinin belirlenmesine çalışılmıştır. Ancak için Levodropropizine'nin spektrofotometrik metotla asitlik sabitini tayini için analitik dalga boyu belirlenemediğinden spektrofotometrik metotla tayin yapılamamıştır. 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil} propionik asitin spektrumu alındığında ise sadece bir asitlik sabitinin tayin edilebileceği bir analitik dalga boyu belirlenebilmiştir. Bu yüzden 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil} propionik asitin asitlik sabitlerinin belirlenebilmesi için spektrometrik yöntemin kullanılmasına gerek duyulmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

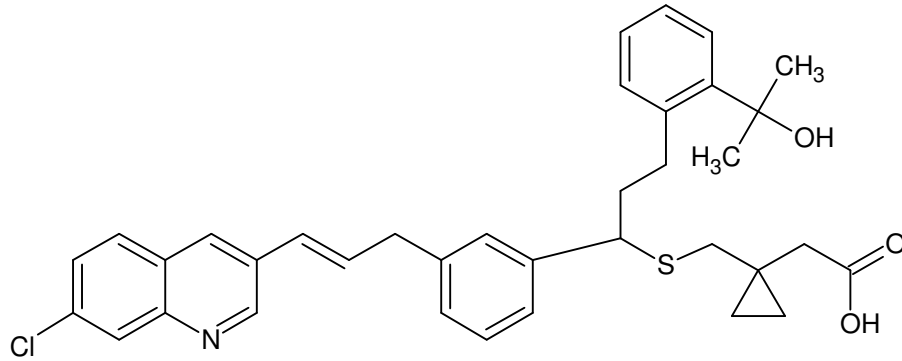
İlaçların özellikle asit-baz formları ve konsantrasyonları eczacılık ve klinik açıdan önem arz etmektedir. Asitlik sabitlerinin belirlenmesinde spektrofotometrik metot (1), potansiyometrik metot (2,3) ve kapiller zone elektroforez metodu (3,4) sıkça kullanılmaktadır. Bu metotların en güvenilir ve yaygın olarak kullanılanı potansiyometrik metottur.

2.1.1. [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-kloro-2-kinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-1metiletil)fenil]propil]tiyo]metil] siklopropanasetik asit, monosodyum tuzu'nun (Montelukast Sodyum) Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

Montelukast sodyum, son yıllarda geliştirilmiş, astımın profilaksisinde ve semptomların hafifletilmesinde kullanılan kompetitif ve spesifik lökotrien reseptör antagonisti bir ilaçtır (5). Zafirlukastın ardından tedaviye giren ikinci lökotrien reseptör antagonistidir. Zafirlukast günde iki doz alınırken, montelukast günde tek doz alınır. Montelukast, zafirlukast'tan farklı olarak, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe etmez; bu nedenle, montelukast, bu enzimlerle metabolize edilen ilaçların hepatik klirensini değiştirmez. Montelukast'ın 6 yaşına kadar küçük çocuklarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Lökotrien antagonistleri hafif ısrarlı astmanın uzun süreli kontrolünde antienflamatuvar ilaçlara (inhalasyonla kullanılan kortikosteroidler, kromolin gibi)

alternatif olarak düşünülmektedirler. Egzersizle gelen bronkospazmın önlenmesinde başarılı bulunmasına rağmen, bu bozukluk türünde tek ilaç olarak kullanılması önerilmemektedir. Dünyadaki muhtazarları Kipres, Lukasm, Montair plus, Montelast, Lukair, Montair, Montegen ve Singulair'dir. Ülkemizde, Deva Sanovel, Abdi İbrahim, Bilim, Merck Sharp & Dohme gibi birçok firma tarafından üretilen bir çok ilaçta etken madde olarak kullanılmaktadır (6).

Şekil 1.1.'de açık yapısı görülen ve ilaç maddesi olan Montelukast Sodyum -20 °C' de 2 yıl boyunca sabit durumda kalabilmektedir (7). 15-30 °C aralığında hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır. $C_{35}H_{35}ClNO_3S.Na$ molekül formülüne sahiptir. Molekül ağırlığı 608,17 g/mol'dür (6).



Şekil 2.1. Montelukast Sodyumun molekül yapısı

Montelukast sodyum nem çekici özelliğe sahip olup, optikçe aktiftir. Etanol, metanol ve su içerisinde pratikçe çözünür ancak aseton içerisinde çözünmez (8).

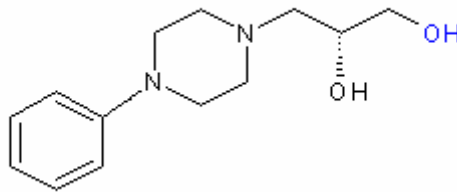
Piyasada 10 mg film tablet (erişkin), 5 mg çiğneme tableti (çocuk) formülasyonları bulunmaktadır. Aç karnına alındığında 3 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır, biyoyararlanım film tablet için %66, çiğneme tableti için %73'tür. %99'u plazma proteinlerine bağlanır. Oral emilimi gıdalardan çok fazla etkilenmez. İlaç ve metabolitlerinin tamamı safra yoluyla atılır. Teofilin, kortikosteroid, oral kontraseptif, oral antikoagülanlarla birlikte kullanımında önemli farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Hepatik mikrozomal enzim indükleyicileriyle birlikte kullanıldığında; cinsiyete ve yaşa göre; hafif ve orta derecede karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir (9). Montelukast sodyum'un asitlik sabitinin tayini için spektrofotometrik ve florometrik olarak gerçekleştirilmiş olan tek çalışmaya rastlanmıştır (10).

2.1.2. S(-)-3-(4-fenil-1-piperazinil)-1,2-propandiol'ün (Levodropropizine) Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

Levodropropizine periferik etkili antitussif etkili bir ilaçtır. Öksürük semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır (11). Ayrıca sinir sistemleri tedavisinde de kullanılmaktadır (12).

Şekil 2.2'de açık yapısı görülen Levodropropizine molekül formülü $C_{13}H_{20}N_2O_2$ olup, Molekül ağırlığı 236,31 g/mol'dür (13). Oral alımdan sonra biyoyararlanım % 75'ten yüksek olarak bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. (% 11 – 14)

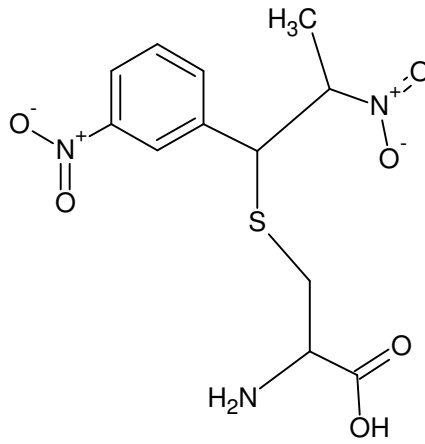
Levodropropizine oral yoldan verilir. İnsanlarda oral alımdan sonra hızla emilmekte ve vücutta hızla dağılmaktadır. Yarılanma ömrü 1-2 saat civarındadır. Atılım, temel olarak idrar yoluyla olmaktadır. Etken madde vücuttan hem değişmemiş hem de konjuge veya serbest Levodropropizine ve konjuge p-hidroksilevodropropizine metabolitleri şeklinde atılmaktadır. 48 saat içinde bu madde ve metabolitlerinin üriner atılımı verilen dozun yaklaşık % 35' i kadardır. Tekrarlayan doz çalışmalarının sonuçları ise 8 günlük bir tedavinin (günde üç doz) ilacın emilim ve atılma özelliklerini değiştirmediğini ve buna bağlı olarak vücutta birikme veya metabolik otoindüksiyondan söz edilemeyeceğini göstermiştir. Çocuklarda, yaşlılarda ve orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan vakalarda da farmakokinetik profilde anlamlı bir farklılık söz konusu değildir (14). Dünyada 19 muhtazarı bulunmaktadır. Ülkemizde Abdi İbrahim firması tarafından üretilen Levopront şurupta (30 mg/5 mL, 150 mL) etken madde olarak kullanılmaktadır. Literatür çalışmalarında levodropropizine'in asitlik sabitinin belirlenmesine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır.



Şekil 2.2. Levodropropizinenin açık molekül yapısı

2.1.3. 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit ve Özellikleri

2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farnasötik Kimya ABD öğretim üyelerinden Prof. Dr. Erdoğan Berçin'in çalışma grubunda Eczacı Çağdaş Gülmez tarafından sentezlenen anti mikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinen bir maddedir. Günümüzde ilaç yapımında kullanılmamaktadır. Grubun maddenin çeşitli türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmaları devam etmektedir. Sentezlenen maddenin şekli Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3. 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asitin molekül yapısı

2.2. TİTRİMETRİK YÖNTEMLER

Titrimetrik yöntemler, derişimi bilinen bir çözeltinin analit ile reaksiyona giren miktarının ölçümüne dayanan, uygulama alanı çok geniş, etkili nicel analiz yöntemleridir.

2.3. HENDERSON-HASSELBALCH DENKLEMİ

HA herhangi bir zayıf asit olsun,



Hidronyum iyonu yerine H^+ kullanılabilir. Bu durumda 2.3.1 denklemini aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2.3.2)$$

Yukarıdaki 2.3.2 denkleminin her iki tarafının negatif logaritması alındığında ve $(-\log_{10})$ için standart kısaltma kullanıldığında:

$$-\log(K_a) = -\log\left(\frac{[H^+][A^-]}{[HA]}\right) \quad (2.3.3)$$

$$-\log(K_a) = -\log[H^+] - \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) \quad (2.3.4)$$

$$pK_a = pH - \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) \quad (2.3.5)$$

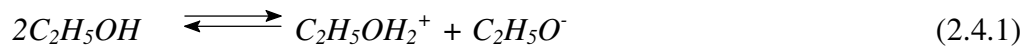
şeklinde denklem yazılabilir. Bu denklem HA ve A⁻ miktarlarının sitokiyometrik olarak eşit olduğu durumlarda, pH=pKa dır (15).

2.4. SUSUZ ORTAM ASİT-BAZ TİTRASYONLARI

Titrimetrik reaksiyonların en başta gelen özelliklerinden birisi, reaksiyonun tam olmasıdır. Asitlik ve bazlık sabitleri 10^{-8} ve daha küçük olan asit ve bazların titrasyonları bu şartı gerçekleştiremediklerinden, bunlar sulu ortamda direkt olarak titre edilemezler. Bunun için böyle asitlerin titrasyonları başka bir ortamda yapılır. Ne var ki susuz ortamda yapılan bu tip titrasyonlar, sulu ortamda olduğu gibi temel prensiplere ve kantitatif ölçülere dayanmazlar. Yalnız asit ve baz reaksiyonlarının kalitatif yönlerinin daha iyi aydınlanmasına yardım eder (16).

2.4.1. Çözücüler

Su hem asit hem de baz özelliği (iki özellik) gösteren bir çözücüdür. Suya benzeyen çözücülere amfiprotik çözücüler denir. Bunların kendiliklerinden iyonlara ayrılmalarına otoprotoliz, meydana getirdikleri dengelere de otoprotoliz dengeleri denir. Otoprotoliz dengelerine örnek olarak;



verilebilir. Fakat her çözücü böyle bir denge meydana getirmez. Buna göre çözücüler iki gruba ayrılırlar:

- a) Amfiprotik çözücüler
- b) Aprotik çözücüler

2.4.2. Amfiprotik Çözücüler

Bunlar genellikle üç kısma ayrılırlar :

1. Alkoller gibi nötral olan çözücüler.
2. Susuz asetik asit, formik asit, sülfürik asit gibi daha çok asidik özellik gösteren çözücüler.
3. Amonyak, aminler gibi daha çok bazik özellik gösteren çözücüler.

2.4.3. Aprotik Çözücüler

Aprotik çözücüler, amfiprotik çözücüler gibi ortamda anyon ve katyon meydana getirmezler. Bunlar da iki gruba ayrılırlar:

1. Bazen, karbonditetraklorür, hegzan, petrol eteri gibi nötral özellik gösterenler.
2. Piridin, esterler, eterler gibi bazik özellik gösterenler.

2.4.4. Asit ve Bazlık Üzerine Dielektrik Sabitinin Etkisi

Çözücünün dielektrik sabitinin büyümesi hem asitlik, hem de bazlık özelliğini artırır. Suyun dielektrik sabiti 79, metanolünki 33'tür. Bu, suyu H^+ ve OH^- şeklinde iyonlarına ayırmak için gerekli enerjinin, alkolü H^+ ve $C_2H_5O^-$ şeklinde iyonlarına ayırmak için gerekli enerjiden daha az olduğu anlamına gelir. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri aşağıda verilmiştir (16).

Bir çözücünün dielektrik sabiti ne kadar büyükse, içinde çözülen yüksüz bir asit veya bazın sabiti (K_a , K_b) o kadar büyük olur. Örneğin, asetik asidin su içindeki sabiti ($D=79$), alkoldekinden ($D=24$) yaklaşık yüz bin defa daha büyüktür.

Söz konusu asit veya baz iyonikse, (BH^+ , A^- gibi) dielektrik sabitinin asitlik veya bazlık sabiti üzerine herhangi bir etkisi olmaz. Su içinde tamamen iyonlarına ayrılan bir madde, dielektrik sabiti küçük olan başka bir çözücüde tamamen ayrılmaz (16).

Tablo 2.1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri

Çözücü	Dielektrik Sabiti
Hava	1
Su	79
Metanol	33
Etanol	24
Sıvı amonyak	16
Benzen	2
Asetik asit	6
Formik asit	60
Dioksan	2,2

2.4.5. Nötralizasyon İçin Uygun Çözücü Seçimi

Nötralizasyon reaksiyonunun istenen yöne kayması, titre edilecek maddenin (asit veya baz) o çözücüdeki sabitinin büyüklüğüyle doğru, otoprotoliz sabitinin büyüklüğüyle ters orantılıdır. O halde iyi bir titrasyon için K_a/K_o (asitlerde) nın büyük olması gerekir. Bazlar için de aynı şeyler söylenir.

Bir nötralizasyon reaksiyonunda uygun bir çözücü seçiminde şu noktaların göz önünde bulundurulması gerekir:

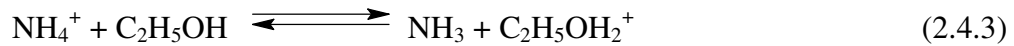
- Titrasyonu yapılacak maddenin söz konusu çözücüde çözünmesi,
- Bazlar için asidik, asitler için ise bazik özellik gösteren bir çözücü olması,
- Çözücünün otoprotoliz sabitinin küçük olması,
- Çözücünün dielektrik sabitinin büyük olması,

Zayıf bazlar, genellikle asetik asit, formik asitlerin çözücü olduğu ortamda ayarlı perklorik asit çözeltisiyle titre edilirler. Çözücü olarak daha kuvvetli asitler pek kullanılmaz. Çünkü, bu defa iki kuvvetli asitte, nötralizasyonda rol oynarlar. Asetik asidin K_o 'su küçük olduğundan ($K_o=3,50.10^{-15}$) bazların iyonlarına ayrılma derecelerini (bazlık özelliklerini) artırır. Buna karşılık dielektrik sabiti küçük ($D=6$) olduğundan azaltır. Buna rağmen asetik asit, zayıf bazlar için sudan daha iyi bir çözücüdür. Gerek

titre edilen ve gerekse titrasyonda meydana gelen ürünün çözünürlüğünü artırmak için ortama bir miktar aprotik bir çözücü (benzen gibi) katılabilir.

Formik asit, asetik asit gibi iyi bir proton vericidir (amini kuvvetlendirici, K_b yi büyütücü). Buna ilave olarak dielektrik sabiti de büyüktür ($D=60$). Ama otoprotoliz sabiti çok büyüktür ($K_o=8,0 \cdot 10^{-7}$). Formik asidin iki üstün özelliğine karşılık, böyle bir dezavantajı vardır. Bununla beraber formik asit, zayıf aminler için sudan daha iyi bir nötralizasyon ortamıdır.

Metanol, etanol gibi alkoller hem asit, hem de baz titrasyonları için kullanılır. Her ikisinin de proton bağlama ve verme özellikleri su gibi birbirine eşittir. Buna karşılık otoprotoliz sabitleri suyunkinden çok küçüktür (metanol için $2 \cdot 10^{-17}$, etanol için $3 \cdot 10^{-20}$). Her iki çözücünün de dielektrik sabitleri küçük olduğundan, çözücülük özelliklerini biraz kaybederler. Bundan dolayı, benzoik asidin etanol ve sudaki titrasyonu pek farklı değildir. Buna karşılık NH_4^+ gibi yüklü asitlerin titrasyonunda farklılık ortaya çıkmaktadır.



Çok zayıf asitler için en çok kullanılan amfiprotik çözücü etilendiamindir. Kuvvetli proton yakalama özelliği, düşük dielektrik sabiti tarafından ($D=13$) kısmen bertaraf edilir. Dimetilformamidin dielektrik sabiti oldukça büyüktür ($D=27$). Yalnız her ikisinin de otoprotoliz sabitleri bilinmemektedir.

2.4.6. Aprotik ve Karışık Aprotik Çözücülerde Nötralizasyon

Bazı çözücüler ne proton alırlar, ne de verirler. Bunlara aprotik çözücüler denir. Bunların otoprotoliz sabitleri çok küçük (sıfıra yakın) olduğundan nötralizasyon reaksiyonu, bunlar içinde nerdeyse tamdır. Yalnız söz konusu asit, baz ve ortamda meydana gelen maddelerin böyle çözücüler içindeki çözünürlükleri azdır. Bundan dolayı aprotik çözücüler (polar olmayan) daha polar çözücüler veya amfiprotik çözücülerle karıştırılıp kullanılır, benzen-metanol, hekzan-etilenglikol karışımları gibi.

2.4.7. Susuz Ortamda Dönüm Noktası Tayini

Susuz ortamda en çok kullanılan dönüm noktası tayin yöntemi potansiyometridir. Bu amaçla solvatize olmuş protona hassas bir elektrot kullanılır. Birçok asit-baz indikatörü de kullanılabilir, ancak deneyerek uygun indikatörü seçmek gereklidir. Diğer bir deyimle indikatörler sulu ortamdaki özelliklerini aynen susuz ortamda da göstermezler.

2.4.8. Buzlu Asetik Asitte Titrasyon

Çok zayıf bazlar buzlu asetik asit içinde perklorik asitle titre edilebilir. Perklorik asit buzlu asetik asitte tamamen iyonlarına ayrılan birkaç asitten birisidir. Sodyum asetat asetik asitte çok çözünür ve su içindeki sodyum hidroksit gibi davranır (kuvvetli baz). Bundan dolayı perklorik asit ayarlamasında geri titrasyon için standart sodyum asetat çözeltisi kullanılır.

Asetik asit sıcaklıkla çok genleşen bir maddedir (organik çözücülerin hepsinden büyük). Genleşme katsayısı %0,11 dir. Suyunki %0,025 dir. Bundan dolayı ayarlama ve titrasyon aynı sıcaklıkta yapılır. Bu mümkün olmazsa perklorik asidin ayarlanması sırasındaki, sıcaklık bir tarafa not edilir ve daha sonra yapılan titrasyonlarda

$$V_s = V(1 + 0,0011 (t_s - t)) \quad (2.4.5)$$

Formülüyle hacim düzeltmeleri yapılır.

t_s perklorik asidin ayarlandığı sıcaklık

t , deneyin yapıldığı sıcaklık

V , t sıcaklığında ölçülen hacim

V_s gerçek hacim

Ortamda bir miktar su bulunması kuvvetlice baz titrasyonlarında bir değişiklik yapmasa da zayıf bazlarda yapar. Ortamın susuz tutulması, ortama asetik asit anhidridi koymak suretiyle gerçekleştirilebilir. Yalnız fazlasının zararlı olduğunu unutmamak gerekir.

2.4.9. Asetik Asit İçinde Dönüm Noktası Tayini

Asetik asit içindeki titrasyonlarda metil viyole veya kristal viyole kullanılır. Her iki indikatörün dönüm noktasının gözlenmesi oldukça güçtür. Örneğin, metil viyole, viyole renkten ara renk olan yeşile, daha sonra sarıya döner. Yeşil rengin kaybolması dönüm noktası olarak alınır. Ama buna rağmen çok zayıf bazların titrasyonunda gözle yapılan tayin iyi sonuç vermez. En iyisi bir potansiyometre kullanmaktır.

2.4.10. Perklorik Asit Ayarlanması

Asetik asit içindeki perklorik asit ayarlanmasında genellikle potasyum asit ftalat kullanılır. Bu madde primer standart olarak bulunur ve higroskopik değildir. Böyle bir ortamda potasyum asit ftalat kuvvetli bir baz gibi davranır ve titrasyon sonunda serbest ftalik asit verir (molekül halinde ortamda kalır).

Perklorik asit ayarlanmasında primer standart sodyum karbonat da kullanılabilir.

2.4.11. Perklorik Asitle Yapılan Titrasyonlar

Asetik asitteki ayarlı perklorik asit çözeltisi birçok tuzların, aminlerin, amidlerin ve amino asitlerin tayinlerinde kullanılır. Tuzlar arasında, alkali metallerinin ve amonyumun karboksilli asit tuzları ve asetik asitte çözünen sodyumun, klorürü, bromürü, tiyosiyanatı, nitrati, tiyosülfatı sayılabilir.

Susuz ortamda dönüm noktası tayini, daha önce de söylendiği gibi oldukça güç olduğundan, böyle tayinlerde geri titrasyon için sodyum asetatın asetik asitteki çözeltisi hazır bulundurulur. Bu çözeltinin 1,0 mL'sinin kaç mL ayarlı perklorik aside eşdeğer olduğu daha önceden bulunur.

2.4.12. Bazik Çözücülerde Titrasyonlar

Bazik susuz ortam olarak genellikle piridin, etilendiamin, butilamin, dimetilformamid gibi çözücüler kullanılır. Sulu ortamda titre edilmeyen zayıf asitler bu çözücülerde titre edilebilirler. Bunlardan birinde çözülmüş olan zayıf asitler, metanol-benzen karışımında ayarlı sodyum metoksit bazıyla titre edilirler.

Ayarlı kuvvetli baz olarak, sodyum etoksitin etilendiamindeki çözeltisi de kullanılabilir. Bu çözeltiyle birçok fenoller ve zayıf karboksilli asitler tayin edilebilirler.

Tetrabutilamonyum hidroksidin metanol-benzen karışımındaki ayarlı çözeltisi de zayıf bazları titre etmek için kullanılabilir.

Etilendiamin veya formamid ortamında birçok zayıf bazların tuzları, aromatik aminler, iminler ve enoller titre edilebilirler.

2.4.13. Nötral Çözücülerde Titrasyonlar

Susuz nötral ortam olarak kullanılan başlıca çözücüler şunlardır:

- Aprotik olanlar; benzen, karbontetraklorür, hekzan ve kloroformdur.
- Amfiprotik olanlar; etanol ve metanoldür.
- Çok zayıf bazik olanlar; aseton, esterler, eterler ve dioksandır.

Aprotik çözücüler tek başlarına çok az kullanılırlar. Genellikle diğer nötral amfiprotik çözücülerle karıştırılarak iyi birer çözücü haline getirilirler. Örneğin, hidrokarbon ve halojenli hidrokarbonlar eşit oranda etilen veya propilen glikolle karıştırılır. Böyle ortamlarda organik asitlerin alkali tuzları bol miktarda çözünür. Bunlar aynı çözücü tipinde çözülmüş ayarlı perklorik asitle titre edilirler (16).

2.5. IRVING VE ROSSOTTI YÖNTEMİ

IRVING ve ROSSOTTI, CALVIN ve BJERRUM'un metal komplekslerinin stabilite tayini yöntemini geliştirmiş ve protonlanma sabitlerinin tayinine uyarlamışlardır. Metal-ligand komplekslerinin kararlılıklarının tayininde $\bar{n}$ değeri, metal-ligand kompleksi için oluşum derecesi yani toplam metal başına bağlı ligand konsantrasyonu iken, Irving-Rossotti yönteminde ise, proton ligand kompleksi için oluşum derecesi,

$$\bar{n}_A = \frac{\text{Liganda bağlı toplam proton konsantrasyonu}}{\text{Serbest ligand konsantrasyonu}} \quad (2.5.1)$$

$$\bar{n}_A = \frac{T_H - [H]}{T_L - \bar{n} \cdot T_M} \quad (2.5.2)$$

olarak yazılmaktadır. Burada T_H = dissosiyeye olabilen toplam hidrojen (proton) konsantrasyonu ve $[H]$ =Serbest proton konsantrasyonudur.

Bu bağıntıdan,

$$\text{Serbest ligand konsantrasyonu} = T_L - \bar{n} \cdot T_M = \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A} \quad (2.5.3)$$

olarak bulunur. Metal-ligand kompleksinin oluşum derecesi için,

$$\bar{n} = \frac{T_L - \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A}}{T_M} \quad (2.5.4)$$

bağıntısı elde edilir. Proton-ligand kompleksinin oluşum derecesi için metal-ligand kompleksininkine benzer biçimde,

$$\bar{n}_A = \frac{\sum_{j=1}^{j=J} j[LH_j]}{\sum_{j=0}^{j=J} [LH_j]} = \frac{\sum_{j=0}^{j=J} j^c \beta_j^H [H]^j}{\sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j} \quad (2.5.5)$$

yazılabilir.

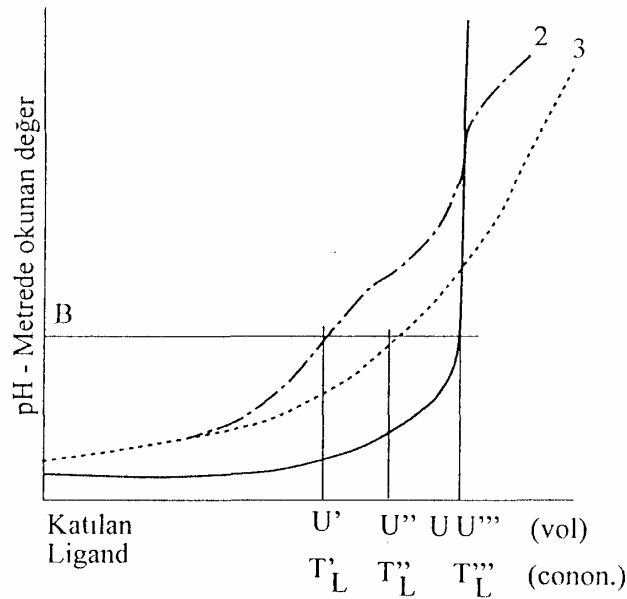
T_H değerini genel olarak ele alalım. Toplam konsantrasyonu T_L olan ve HyL biçiminde dissosiyeye olabilir hidrojen taşıyan yeterli miktarda liganda, E konsantrasyonunda

mineral asit katılırsa dissosiyeye olabilen proton konsantrasyonu $E + yT_L$ olur*. Ortama Na^+ sodyum iyonu konsantrasyonu verecek kadar alkali olarak NaOH katıldığında toplam asitlik,

$$T_H = E + yT_L - Na + [OH] \quad (2.5.6)$$

Olur. Hidrolizden kaynaklanan son terim genellikle ötekilerin yanında ihmal edilebilir. $\bar{n}_A$ değerinin hesaplanması için $[H]$ değerinin duyarlı olarak bilinmesi gereklidir. Burada iki güçlük ortaya çıkar:

1) Değerler, metal varken veya yokken mineral asit ve ligand için tek bir pH titrasyon eğrisinden alındığında, asidin çok olması durumunda Na ve [OH] ihmal edilebilir ve burada $E \gg T_L$ olduğundan $[H] \approx E$ elde edilir. Hesaplanan $T_H - [H]$ değeri [H] daki küçük hatalara büyük oranda bağımlıdır. Aşağıdaki yöntem bu güçlüğü büyük oranda üstesinden gelir.



Şekil 2.3. Tek başına mineral asit; Eğri-2: Mineral asit ve ligand; Eğri-3: Mineral asit, ligand ve metal; Eğri-2 ve 3 oksin gibi ligandlar için tipiktir. Üç eğrinin birbirine göre bağlı konumları ligandın doğasına bağlıdır.

Mineral asidin tek başına titrasyonuna ilişkin Eğri-1 üzerindeki noktalar,

*Amonyak veya etilendiamin gibi ligandlar için $y=0$; glisin, oksin, asetilaseton veya salisilaldehid gibi ligandlar için $y = 1$; oksalik asit veya EDTA disodyum tuzu gibi ligandlar için de $y = 2$ ' dir.

$$[H]' = E' + [OH]' + Na' \quad (2.5.7)$$

bağıntısıyla verilir. Mineral asit ve ligand karışımının titrasyonuna ilişkin Eğri-2 üzerindeki noktalar (2.5.2) denkleminde bulunan,

$$[H]'' = E'' + [OH]'' - Na'' + yT_L'' - \bar{n}_A T_L'' \quad (2.5.8)$$

bağıntısı ile belirlidir. Her iki çözelti için pH-metrede okunan değer (B ordinatı) aynı olduğundan $\{H\}' = \{H\}''$ ve $\{OH\}' = \{OH\}''$ dir ve aynı iyonik kuvvetteki çözeltiler için $\{H\}' = \{H\}''$ ve $\{OH\}' = \{OH\}''$ alınabilir. Bu durumda,

$$n_A'' = \frac{(E'' - E') - (Na'' - Na') + yT_L''}{T_L''} \quad (2.5.9)$$

olur. Her iki titrasyon için başlangıç hacmi V^0 , mineral asit konsantrasyonu E_0 ve toplam ligand konsantrasyonu T_L^0 aynıysa ve Na' ile Na'' noktalarına ulaşmak için N konsantrasyonunda v' ve v'' hacimlerinde alkali katılmışsa; $E' = V^0 E^0 / (V^0 + v')$; $E'' = V^0 E^0 / (V^0 + v'')$; $Na' = v' N / (V^0 + v')$; $Na'' = v'' N / (V^0 + v'')$; $T_L' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v')$ ve $T_L'' = V^0 T_L^0 / (V^0 + v'')$ olacağından (2.6.3.11) bağıntısından,

$$\bar{n}_A = \left\{ yT_L^0 + \frac{(v' - v'')(N + E^0)}{(V^0 + v')} \right\} / T_L^0 \quad (2.5.10)$$

ve $N \gg E^0$ ve $V^0 \gg v'$ olması durumunda da,

$$\bar{n}_A = \left\{ yT_L^0 + \frac{(v' - v'')N}{V^0} \right\} / T_L^0 \quad (2.5.11)$$

bağıntısı elde edilir. $\bar{n}_A$ değerleri (2.5.10) veya (2.5.11) bağıntılarından kolaylıkla hesaplanır.

2) Diğer bir güçlük (2.5.5) denkleminde ligand-proton kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında ortaya çıkar. Bu sabitlerden j değerini elde edebilmek için en az j tane birbirinden farklı $\bar{n}_A$ değeri bilinmelidir. Bunların bilinmesi her durumda karşılık olan $[H]$ değerlerinin bilinmesini gerektirir. Sulu çözeltilerde, pH-metre $p\{H\}$ değeri bilinen tampon çözeltiler kullanılarak ayarlandığından,

$$-\text{Log } \{H\} = p\{H\} = B \quad (2.5.12)$$

dir. Burada B = pH-metrede okunan değerdir. VAN UITERT ve HAAS daha genel bir bağıntı vermişlerdir [105].

$$-\text{Log } (H) = B + \log (f) + \log U_H^0 \quad (2.5.13)$$

Burada f= hidrojen iyonunun aynı sıcaklık ve iyonik kuvvetteki çözücü karışımındaki aktiflik katsayısı ve U_H^0 = sıfır iyonik kuvvet için düzeltmedir. Bu bağıntı su ve su-dioksan karışımları için eşit oranda geçerlidir; saf etanol için de kullanılabilir [104]. Su için $U_H^0 = 1$ ve birim aktiflik katsayısında $(H)=1/\text{antilog } B$ dir. Genel durumda $1/\text{antilog } B = [H]f U_H^0$ değerleri (2.5.5) daki daha güç belirlenebilen $[H]$ değerleri yerine konulursa proton ligand kararlılık sabitlerinin değeri pK_j^H ile gösterilen pratik sabitler'e dönüşür. Pratik sabitler stokiyometrik sabitlerle,

$$C_{K_j^H} = fU_H^0 pK_j^H \quad (2.5.14)$$

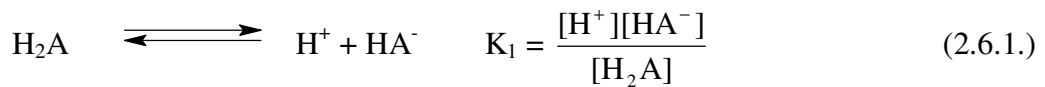
$$C_{K_j^H} = (fU_H^0)^j pK_j^H \quad (2.5.15)$$

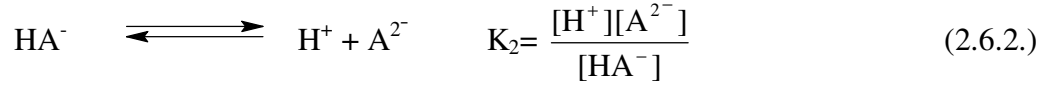
bağıntılarıyla ilişkilidir. $\text{Log } f U_H^0$ değeri bilinen hidrojen iyonu konsantrasyonlarındaki çözeltiler kullanılarak $p[H]$ nın B'ye karşı değişim doğrusundan grafiksel olarak bulunur ve pratik sabitlerinin stokiyometrik sabitlere dönüştürülmesinde kullanılır.

2.6. VERİLEN BİR pH'DA ORTAMDAKİ TÜRLERİN KONSANTRASYONLARININ HESAPLANMASI

Pek çok durumda, $[H^+]$ veya ana türün konsantrasyonunun hesaplanması tam gerçeği yansıtmayabilir. Bir asit-baz indikatörünün iki biçiminin bağıl konsantrasyonlarının bulunması, bir tamponunun iyonik kuvvetinin değişimi veya kompleks oluşturan bir reaktifin çözeltideki çeşitli türlerinin bulunması gibi durumlarda, ortamdaki diğer türlerin bağıl konsantrasyonlarının hesaplanmaları gerekebilir.

Bir diprotik asit durumunda çözeltideki dengeler;





dir. Ortamda bulunan türler H_2A , HA^- , A^{2-} ve bunların mol fraksiyonları α_0 , α_1 , α_2 olsun. Asidin toplam konsantrasyonu,

$$C_T = [\text{H}_2\text{A}] + [\text{HA}^-] + [\text{A}^{2-}] \quad (2.6.3.)$$

dur. $[\text{HA}^-]$ ve $[\text{A}^{2-}]$ (2.6.1) ve (2.6.2) den hesaplanarak (2.6.3) de yerine konursa,

$$C_T = [\text{H}_2\text{A}] + \frac{K_1[\text{H}_2\text{A}]}{[\text{H}^+]} + \frac{K_1K_2[\text{H}_2\text{A}]}{[\text{H}^+]^2} \quad (2.6.4.)$$

olur. Bu durumda $[\text{H}_2\text{A}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_0 = \frac{[\text{H}_2\text{A}]}{C_T} = \frac{[\text{H}^+]^2}{[\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1K_2} \quad (2.6.5.)$$

$[\text{HA}^-]$ nın mol fraksiyonu,

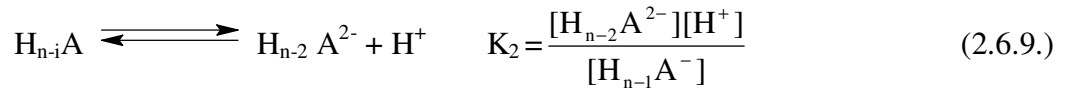
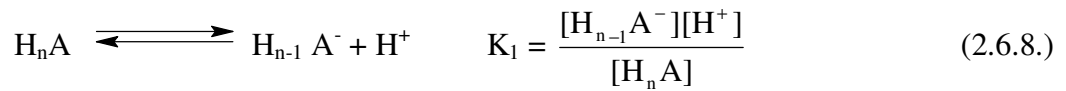
$$\alpha_1 = \frac{[\text{HA}^-]}{C_T} = \frac{K_1[\text{H}^+]}{[\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1K_2} \quad (2.6.6.)$$

$[\text{A}^{2-}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[\text{A}^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1K_2}{[\text{H}^+]^2 + K_1[\text{H}^+] + K_1K_2} \quad (2.6.7.)$$

olur.

Bir poliprotik asit durumunda ise,



• • • •
• • • •
• • • •

$$H_{n-(n-1)} A^{-(n-1)} \rightleftharpoons A^{-n} + H^+ \quad K_n = \frac{[A^{-n}][H^+]}{[H_{n-(n-1)} A^{-(n-1)}]} \quad (2.6.10.)$$

dir. H_nA asidinin toplam konsantrasyonu ortamdaki türlerin konsantrasyonları toplamıdır :

$$C_T = [H_nA] + [H_{n-1} A^-] + \dots + [HA^{-n+1}] + [A^{-n}] \quad (2.6.11.)$$

Her bir türü $K_1, K_2, \dots, K_n$ (2.6.8; 2.6.9; 2.6.10) cinsinden yazarsak (2.6.5) formülündeki payda,

$$[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n \quad (2.6.12.)$$

biçimi alır.

O halde, $[H_nA]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_0 = \frac{[H_n A]}{C_T} = \frac{[H^+]^n}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (2.6.13.)$$

$[H_{n-1} A^-]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_1 = \frac{[H_{n-1} A^-]}{C_T} = \frac{K_1 [H^+]^{n-1}}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (2.6.14.)$$

$[H_{n-2} A^{2-}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[H_{n-2} A^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1 K_2 [H^+]^{n-2}}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (2.6.15.)$$

ve $[A^{-n}]$ nın mol fraksiyonu,

$$\alpha_n = \frac{[A^{-n}]}{C_T} = \frac{K_1 K_2 \dots K_n}{[H^+]^n + K_1 [H^+]^{n-1} + K_1 K_2 [H^+]^{n-2} + \dots + K_1 K_2 \dots K_n} \quad (2.6.16.)$$

olarak bulunur.

Her bir tür için $\alpha = f(\text{pH})$ grafiği çizilerek, belirli bir pH değerinde türlerin bağlı bolluklarını izlemek mümkün olur (17).

2.7. POTANSİYOMETRİK TİTRASYON VE SPEKTROFOTOMETRİ YÖNTEMİ

2.7.1. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi

Bu yöntemle, titrasyon reaksiyonunun gerçekleştiği çözelti karışımına daldırılan bir elektrodun, potansiyeli izlenerek ekivalant noktası saptanır. Potansiyometri yardımı ile örneğin hidrojen elektrodunun çözeltiye karşı potansiyelini ölçerek çözeltinin titrasyon sırasındaki pH değişmesi izlenebilir. Bu elektrometrik metot indikatörlerin yerini alır. Bu nitelik özellikle renkli ve bulanık çözeltilerin titrasyonunda çok önemli ve yararlıdır. Potansiyometri yöntemi ile aynı zamanda platin elektrodunun çözeltiye karşı potansiyelini ölçerek, tayin edilecek indirgen ve yükseltgen maddenin titrasyon reaksiyonu sırasında gitgide azalan konsantrasyonunun ve bunun ekivalens noktasındaki tamamen kayboluşunu izleyerek tespit etmek olanağı mevcuttur (18). Bu çalışmada cam elektrot kullanılmıştır.

Potansiyometride kullanılan cihazlara, potansiyometreler denir. Potansiyometreler genelde basit ve ucuz cihazlardır. Bunlar başlıca 3 kısımdan oluşur.

- 1) Referans elektrot
- 2) İndikatör elektrot
- 3) Potansiyel ölçme cihazı.

2.7.2. Referans Elektrotlar

Titranttan etkilenmeyen elektrota referans elektrot denir. Referans elektrotla kullanılan ikinci elektrota da indikatör elektrot adını alır. İndikatör elektrot, tayini yapılacak maddenin konsantrasyonuyla doğru orantılı bir potansiyel gösterir.

İyi bir referans elektrot, şu şartları yerine getirmelidir:

- 1) Tersinir olmalı ve Nernst denklemine uymalıdır,
- 2) Zamanla bağımlı olmayan sabit bir potansiyel vermelidir,
- 3) Az miktarda akım alındıktan sonra eski haline kısa zamanda dönmelidir,
- 4) Sıcaklık değişmelerinden çok az etkilenmelidir.

Ancak, hiçbir referans elektrot yukarıda verilen şartların hepsini yerine getiremez. Her elektrotun kendine has bazı kusurları vardır.

Referans elektrotları 4'e ayrılırlar. Bunlar;

- 1) Referans Hidrojen Elektrot
- 2) Kalomel Referans Elektrot
- 3) Gümüş/Gümüş Klorür (Ag / AgCl) Referans Elektrot
- 4) Standart Weston Pili (Hücresi)'dir.

2.7.3. İndikatör Elektrotlar

İndikatör elektrotlar, tayini yapılacak iyonun aktivite değişimine çok kısa zamanda cevap veren ve özelliklerini hiçbir zaman kaybetmeyen elektrotlardır. Ancak, hiçbir elektrot, cevabında bir iyon için kesin olarak spesifik değildir. Bununla beraber, son zamanlarda bazı iyonlara oldukça seçici olan elektrotlar imal edilebilmiştir. İndikatör elektrotlar 2'ye ayrılır. Bunlar:

1) Metalik olanlar;

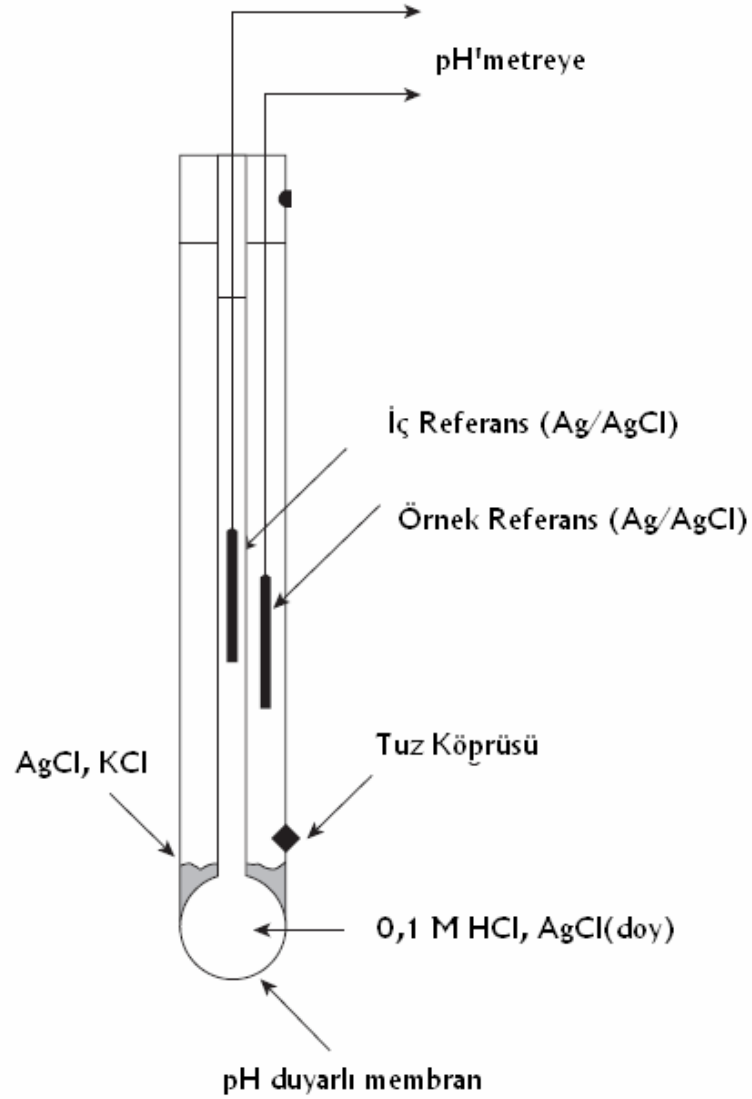
- Birinci sınıf
- İkinci sınıf
- Üçüncü sınıf
- Redoks elektrotlardır.

2) Membran olanlar;

- a) Kristalin olanlar:
 - Tek kristalli olanlar
 - Polikristalin veya karışık kristalli olanlar
- b) Kristalin olmayanlar;
 - Cam olanlar
 - Sıvı olanlar.

Cam Membran Elektrotlar : Cam membran elektrotlar, pH ölçümlerinde kullanılır. Böyle elektrotlarda, çok ince cidarlı cam ampul içine, konsantrasyonu kesinlikle bilinen ve AgCl bakımından doymuş bir HCl çözeltisi bulunur. Ampul asit konsantrasyonu tayin edilmek istenilen çözeltiye daldırılır. Şekil 2.5.'de pH ölçülmesinde kullanılan bir kombine cam membran elektrot verilmiştir (19). Hücredeki ikinci elektrot Ag/AgCl klorür veya kalomel referans elektrottur (Şekilde verilen Ag/AgCl). İki elektrot da pH'ı veya pİyon değeri ölçülmek istenen çözeltiye daldırılmıştır. Böylelikle cam membran

elektrot da bir Ag/AgCl indikatör elektrotu haline gelir. Bu elektrotun öteki ucu, pH ölçen cihaza bağlanır (20).



Şekil 2.5. pH ölçümlerinde kullanılan cam membran elektrot

2.7.4. Potansiyometride Kullanılan Ölçme Yöntemleri

Potansiyometride iki ölçme metodu kullanılır. Bunlar:

- Direkt potansiyometri yöntemi
- Potansiyometrik ölçme yöntemidir.

a) Direkt Potansiyometri Yöntemi

Bu metotlarla iyonların tayininde direkt potansiyel ölçme yöntemleri kullanılır. İndikatör elektrot daima katot, referans elektrot de anottur. Buna göre bir elektrot hücrenin potansiyeli (E).

$E = E_{ind} - E_{ref} + E_j$ şeklinde verilir. Burada E_j temas yüzeyi potansiyelidir. Bir katyonu için 25 °C'deki Nernst elektrot potansiyeli,

$$E_{ind} = K' - \frac{0,0592}{n} \log \frac{1}{a_x} \quad \text{elde edilir.} \quad (2.7.1.)$$

$$E_{ind} = K' - \frac{0,0592}{n} pX \quad \text{olur.} \quad (2.7.2.)$$

Burada K' bir sabit, a_x de numunedeki katyonun aktivitesidir. Metalik indikatör elektrotlarda K' değeri, standart elektrot potansiyelinin (E^0), membran elektrotlarsa, bir sabitin toplamıdır. Bunlar içinde zamana bağlı asimetri potansiyeli de vardır. Asimetrik potansiyelinin büyüklüğü belli değildir.

İlgili eşitliklerden faydalanarak:

$$pX = -\log_{ax} = -\frac{E.K}{0,0592/n} \quad \text{elde edilir.} \quad (2.7.3.)$$

Anyonlar için de benzer şekilde $pX = -\log_{ax} = -\frac{E.K}{0,0592/n}$ eşitliği yazılabilir.

Bunlar E'ye göre yeniden düzenlendiğinde katyonlar için:

$$E = K - \frac{0,0592}{n} pX \quad (2.7.4.)$$

$$\text{Anyonlar için, } E = K - \frac{0,0592}{n} pA \quad (2.7.5.)$$

Cam Elektrotla Potansiyometrik pH Ölçmeleri: Cam elektrot hidrojen iyonu tayininde bilinen en iyi indikatör elektrottur. Genellikle Ag/AgCl referans elektrotuyla kullanılır ve ortamda bulunan yükseltgen, indirgen ve gazlardan etkilenmez. Cam elektrotlarla, viskoz ve hatta yarı akıcı numunelerin bir damladan daha az çözeltiilerde bile pH'la tayini yapılabilir.

b) Potansiyometrik Ölçme Metodu

Potansiyometrik ölçme metodu potansiyometrinin iki ana dalından birisidir. Birincisinde bilinmeyen aktifliği ikincisinde doğrudan konsantrasyonu ölçülür. Seyreltik çözeltiilerde ikisi arasında bir fark yoktur. Yani,

$$a = \gamma c \quad (2.7.6.)$$

bağıntısından aktiflik katsayısı γ bire çok yaklaşır. Ancak derişik çözeltiilerde aktiflikten konsantrasyona geçilmelidir. Bunun için de aktiflik katsayısı γ 'nin bilinmesi gerekir bu da çözeltinin iyon şiddetinin bilinmesine bağlıdır. İyon şiddetinden faydalanarak Debye-Hückel bağıntısıyla iyonun aktiflik katsayısı ve buradan da konsantrasyonu bulunur.

$$\ln \gamma \pm -(A I Z_+ Z_- I^{1/2}) / (1 + B I^{1/2}) \quad (2.7.7.)$$

Potansiyometrik titrasyonda titrantın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülür. Manyetik bir karıştırıcı ile iyice karıştırılan çözeltiye titrant başlangıçta kısa aralıklarla ilave edilir ve ilave dönüm noktasına doğru daha da azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değışme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını tam olarak tespit edebilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de bir süre daha devam edilir. Çöktürme reaksiyonlarında denge yavaş kurulduğundan, çökelek iyice karıştırılır ve bir süre beklendikten sonra ölçüm yapılır. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, titrant özellikle dönüm noktası yakınında azar, azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrarlanır. Ayıracın sarf edilen mL sayısına karşı, okunan potansiyel farkları ya da pH değeri milimetrik bir kağıda çizildiğinde S eğrisi (sigmoit) elde edilir (20).

2.7.5. Spektrofotometrik Sistem

Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi kantitatif analizde en çok kullanılan tekniklerden biridir. Birçok inorganik, organik ve biyokimyasal madde UV-görünür bölge ışınlarını absorpladığından yaygın ve kolay uygulanabilirliğe sahiptir. Tayin sınırı

10^{-4} - 10^{-5} M arasındadır ancak işlemlerin iyileştirilmesiyle 10^{-7} M'da dahi ölçümler hızlı olarak %1-%5 bağıl hata ile alınabilmektedir.

Spektrofotometreler tek-ışınlı, çift-ışınlı ve çok kanallı olarak tasarlanmışlardır. Bunlar:

a) Tek-Işınlı Cihazlar : Dalga boyu alt sınırı 190-210 nm, üst sınırı 800-1000 nm arasındadır. Bütün cihazlarda tungsten, döteryum veya hidrojen lambalar bulunur. Dedektör olarak fotoçoğaltıcı tüpler, monokromatör olarak da gratingler kullanılır. Bazı cihazlarda dijital göstergeler kullanılırken bazılarında büyük boyutlu skalaları olan göstergeler kullanılmaktadır.

b) Çift-Işınlı Cihazlar : Dalga boyu sınırı 190-750 nm arasındadır. Cihazda tungsten ve döteryum lambaları kullanılmaktadır. Ayrıca cihazda bir yansıtıcı monokromatör ve bir fotoçoğaltıcı dedektör bulunur. Işın bölücü motorla dönen üç bölmeli disk (chopper). bir bölmesi saydam ikincisi yansıtıcı, üçüncüsü ise opak. Diskin her dönmesiyle dedektör üç farklı sinyal alır ve elektronik olarak işlenip numunenin geçirgenliği veya absorbansı gösterge vasıtası ile okunur.

c) Çok kanallı Cihazlar : Bir döteryum lambası, yansıtıcı grating ve dedektör olarak da 316 öğeden oluşmuş bir diyet serisi kullanılır (Her bir diyetin genişliği 0.015-0.050 mm'dir). Numune kaynağı monokromatör arasındadır ancak ışına maruz kalma süresi çok kısadır. Bu nedenle ışınla bozunması en az olur. Ayrıca kaynak ve elektronik sistemin kararlı olmasından dolayı da %100 geçirgenlik ayarını her 5-10 dakikada bir yaparak hafızaya almak yeterlidir (21).

2.8. DAHA ÖNCE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Yapılan literatür taramasında montelukast sodyum'un asitlik sabitinin belirlenmesi ile ilgili olarak spektrofotometrik ve florimetrik tek bir çalışmaya rastlanırken levodropropizine ve 2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil]propionik asitin asitlik sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bölümde, montelukast sodyum'un asitlik sabitinin belirlenmesi ile ilgili olarak yapılan çalışma ve çeşitli maddelerin asitlik sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan kısaca bahsedilecektir.

Meras ve arkadaşları 2007 yılında "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" adlı dergide yayınladıkları "Complexation of cinalukast and montelukast with cyclodextrine" başlıklı makalede cinalukast ve montelukast ile spektrofotometrik ve

florimetrik olarak çalışarak spektral karakteristiklerini belirlemişlerdir. Ayrıca her iki etken maddenin iyonizasyon sabiti spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada montelukast'ın spektral karakteristiklerin çözücünden oldukça fazla etkilendiği belirtilmektedir. Montelukast'ın asitlik sabiti, % 70:30 etanol:su karışımında pK_{a1} değeri $2,9 \pm 0,1$ olarak bulunmuş, pK_{a2} değeri ise belirlenememiştir. % 10:90 etanol:su karışımında pK_{a1} değeri $2,0 \pm 0,1$, pK_{a2} değeri ise olarak $6,5 \pm 0,1$ olarak bulunmuştur. Floresans ölçümleri ile yapılan çalışmada ise % 70:30 etanol:su karışımında pK_{a1} değeri $3,1 \pm 0,1$ olarak bulunmuş, pK_{a2} değeri $6,4 \pm 0,1$ olarak belirlenmiştir. % 10:90 etanol:su karışımında pK_{a1} değeri $2,7 \pm 0,3$, K_{a2} değeri ise olarak $7,0 \pm 0,3$ olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmada siklodekstrinle cinalukast ve montelukast'ın oluşturduğu kompleksin asitlik sabiti belirlenmiştir (10).

Mikrobiyolojik olarak aktivitesi olan sefatametin iyonizasyon sabiti Kosanic ve arkadaşları tarafından belirlenerek, 1997 yılında Monatshefte für Chemie Chemical Monthly'de yayınlanmıştır. Çalışmada sefatametin'in iyonizasyon sabiti potansiyometrik ve spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Çalışmada sefatametin'in pK_a değerleri belirlendikten sonra türlerin bağıl bollukları hesaplanmıştır. Ayrıca sefatametin'in molar entalpisi, Gibbs serbest enerjisi ve entropisi gibi termodinamik özellikleri belirlenmiştir (22).

Rafols ve arkadaşları bazı nonsteroid antiinflamatuvarlar etkili ilaçların izopropil alkol/su karışımlarındaki iyonizasyon sabitlerini belirlemişlerdir. 1997 yılında Analytica Chimica Acta'da yayınlanan makalede diclofenac, ketoprofen, flurpirofen, naproksen, ibuprofen, carprofen, butibufen ve fenbufen'in iyonizasyon sabitleri farklı oranlardaki izopropil alkol-su karışımında potansiyometrik olarak belirlenmiştir (23).

Blanco, Almandoz ve Ferretti rezorsinol'ün pK_a değerini UV-görünür bölge spektroskopisi ve DFT (yoğunluk fonksiyoneli) yöntemini kullanarak belirlemiştir (24).

Herrador ve Gonzalez, ketoprofen'in iyonizasyon sabitini potansiyometrik olarak tayin etmiştir. Çalışmada ketoprofen'in dipolar bir çözücü olan asetronitril içeren çözeltilerdeki iyonizasyon sabiti belirlenmiştir. Bu amaçla ketoprofen'in çeşitli oranlardaki su-asetonitril karışımlarında çözeltileri hazırlanarak potansiyometrik yöntemle iyonizasyon sabitleri belirlenmiştir (25).

Ecem Altınok Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D'nda Doç. Dr. Hayati Sarı ve Doç. Dr. İbrahim Narin danışmanlığında 2006 yılında tamamladığı yüksek lisans tezinde 2,2'-Bi(3-hidroksi-1,4-naftakinon) (BHN), 5,6,7-trihidroksiflavon (Baicalein), 1,2,4,5-benzenetetrakarboksilikdianhidrit (PMDA) ligandlarının asitlik sabitlerini UV-görünür bölge spektrofotometrisi ve potansiyometrik titrasyon (SUPERQUAD) yöntemleriyle çalışmıştır. Yapmış olduğu çalışmalar neticesinde potansiyometrik titrasyonun daha kısa sürede sonuç verdiğini, ancak yüksek pH değerlerinde UV-görünür bölge spektrofotometrisinin verdiği sonuçların daha güvenilir olduğunu saptamıştır (20).

Beril Anılanmert, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya ABD'nda Prof. Dr. Murşit Pekin danışmanlığında 2006 yılında tamamladığı doktora tezinde Aspirinin L-Lösin ve L-Triptofan ligandları ve Cu(II), Zn(II) metalleri ile üçlü komplekslerin oluşumu, oluşum oranları ve kararlılık sabitlerini 0,11 iyonik kuvvette ve 25 °C'de potansiyometrik yöntemle tayin etmiştir. Yöntemde ligandların asitlik sabitleri literatürle karşılaştırmalı olarak tekrar incelenmiştir (17).

2005 yılında Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yapılan bir yüksek lisans tezinde, bazı imidazol türevlerinin termodinamik özellikleri PM3, AM1, MNDO ve MINDO/3 semiampirik yöntemler ile teorik olarak hesaplanmıştır. Teorik olarak hesaplanan veriler ile deneysel veriler arasındaki uyum değerlendirilmiştir. Sıvı fazda oluşum ısı (KHf), entalpi değişimleri (KH) ve entropi değişim değerleri (KS) kullanılarak, Gibbs serbest enerji değişim değerleri (KGf ve KG) hesaplanmıştır. Bu değerler kullanılarak kinetik asitlik sabiti (pKa), termodinamik asitlik sabiti (pKa) değerleri teorik olarak hesaplanmıştır. Teorik olarak bulunan kinetik asitlik sabiti, (pKa), termodinamik asitlik sabiti (pKa) ile deneysel değerler karşılaştırılmış ve imidazol türevlerine süstitüent etkileri incelenmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucu, termodinamik asitlik sabiti (pKa) değerleri ile deneysel değerler arasındaki uyumun kinetik asitlik sabiti (pKa) ile deneysel değerler arasındaki uyumdan daha iyi olduğu görülmüştür (26).

Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında 1996 yılında tamamlanan yüksek lisans tezinde bazı süstitüe vic-dioksimlerin potansiyometrik titrasyon yöntemiyle pKa sabitleri tayin edilmiştir. Titrasyonda pKa değeri yarı eşdeğerlik noktasında pH'nın pKa'ya eşit olması prensibinden faydalanılmıştır.

Titrasyon susuz ortamda yapılmış titrant olarak tetrabutylamoniyumhidroksitin 2-propanoldaki çözeltisi kullanılmıştır (27).

1998 yılında tamamlanan bir yüksek lisans tezinde değişik sübstitüe amin grupları bulunduran farklı 2-Naftaglioksimlerin potansiyometrik titrasyon pKa sabitleri tayin edilmiştir. Titrasyonda yarı eşdeğerlik noktasında pH'nın pKa'ya eşit olması prensibinden faydalanılmıştır. Asitlik sabiti belirlenmek istenilen maddelerin asitliği sulu ortamda belirlenemeyecek kadar düşük olduğundan titrasyon susuz ortamda yapılmıştır (28).

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yapılan bir yüksek lisans tezinde bazı kumarin türevlerinin asitlik sabitleri potansiyometrik titrasyon ve spektrofotometrik metotlar kullanılarak tayin edilmiştir (29).

Amino grubu içeren bazı primidin bileşiklerinin asitlik sabitleri potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Yapılan çalışmada primidin türevlerinin asitlik sabitlerine çözücülerin etkileri araştırılmıştır. Çözücü ortamı olarak metanol/su karışımı kullanılmıştır. Metanol/su karışımının değişik oranlarında çözeltiler hazırlanarak asitlik sabitleri belirlenmiştir. Çözücü oranının deneysel olarak belirlenen pKa'ya karşı çizilen grafikleri ekstrapole edilerek sulu ortamdaki pKa değerleri hesaplanmıştır (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Tez çalışması süresince kullanılan cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

Kombine Cam Elektrotlu pHmetre: Potansiyometrik yöntemle asitlik sabitlerinin belirlenmesinde kombine cam elektrotlu WTW 340I model sıcaklık kontrollü pH metre ve WTW 720 model sıcaklık kontrollü pH metre kullanılmıştır. Elektrot olarak WTW SenTix 41 pH elektrodu kullanılmıştır. pH metrelerin kalibrasyonu cihazların üretici firması tarafından verilen sertifikalı pH 4,01 (Model: STP4, Order No: 108705), 7,00 (Model: STP8, Order No: 108706) ve 10,01 (Model: STP10, Order No: 108722) teknik tamponları kullanılarak yapılmıştır.

UV-Görünür Bölge Spektrofotometre : Spektrofotometrik çalışmalarda Shimadzu Marka 1800UV model çift ışın yollu UV-görünür bölge spektrofotometre kullanılmıştır. Spektrumlar 1 cm ışın yoluna sahip kuvars hücreler kullanılarak alınmıştır.

Dijital Büret: Titrimetik analizde Isolab marka Digitrat model 50,00 mL kapasiteli 0,01 mL duyarlıklılı çözelti ile temas eden kısmı teflondan yapılmış dijital büret kullanılmıştır.

Deiyonize Su Cihazı: Deneylerde kullanılan deiyonize su Millipore marka Elix5® model saf su cihazından temin edilmiştir. Cihazdan elde edilen saf su $14 \text{ M}\Omega\text{cm}^{-1}$ direncindedir. Elde edilen su CO_2 adsorplanmasını engellemek için ağzı kapalı kaplarda muhafaza edilmiştir.

Analitik Terazı: Tartımlar 0,0001g duyarlıktaki Ohaus marka EP214C model analitik terazi ile gerçekleştirilmiştir.

Mikropipet: Çözelti hazırlama ve aktarım işlemlerinde Brand marka 10-100 μL , 100-1000 μL arasında ayarlanabilen mikropipetler kullanılmıştır.

Isıtıcı Magnetik Karıştırıcı: Potansiyometrik titrasyonda karıştırma işlemleri Heidolph marka 3001 K model ısıtıcı magnetik karıştırıcı kullanılarak yapılmıştır.

Vorteks: Vorteksleme işlemlerinde Labart marka Mult-Mixer MVS-1 model vorteks cihazı kullanılmıştır.

Etüv: Cam ve plastik malzemelerin kurutulması için 200°C sıcaklığa kadar ısıtılabilen Nüve marka FN 120 model etüv kullanılmıştır.

Buzdolabı: Deneylerde kullanılan çözeltilerin saklanması Profilo marka BD4602 model buzdolabı kullanılmıştır.

Azot Gazı: Potansiyometrik titrasyonda titrasyon süresince çözeltinin içerisinde geçirilen azot gazı BOS firmasından temin edilmiş ve % 99,9 saflıktadır.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmalarda kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Kullanılan bazı kimyasallar ve özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Sodyum Perklorat (NaClO_4) Monohidrat: İyonik şiddeti ayarlamak için kullanılan %100 saflıktaki sodyum perklorat Merck firması tarafından üretilmiştir.

Perklorik Asit (HClO_4): Potansiyometrik titrasyonda protonlamayı sağlamak ve spektrofotometrik çalışmalarda asidik bölge pH'sını ayarlamak için kullanılan perklorik asit (% 60, $d=1,53 \text{ g mL}^{-1}$) Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilmiştir.

Sodyum Hidroksit: Spektrofotometrik çalışmalarda bazik bölge pH'sını ayarlamak için kullanılan sodyum hidroksit çözeltileri Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilen pellet sodyum hidroksit kullanılarak hazırlanmıştır.

Titrisol® Sodyum Hidroksit (NaOH, 0,1000 M): Potansiyometrik titrasyonda kullanılan Titrisol® sodyum hidroksit Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilmiştir ve derişimi 0,1000 M'dır.

Dioksan (C₄H₈O₂): 1, 4-dioksan (% 99, d=1,032 g mL⁻¹) Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilmiştir.

Diğer Organik Çözücüler: Metanol (% 99,8, d: 0,792 g mL⁻¹) ve etanol (% 96, 0,805-0,812 g mL⁻¹) Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilmiştir.

Montelukast sodyum: Montelukast sodyum referans standardı Türkiye üreticisi olan Abdi İbrahim firmasından temin edilmiştir.

Levodropropizine: Levodropropizine referans standardı, Türkiye üreticisi olan Abdi İbrahim firmasından temin edilmiştir.

2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit: Antimikrobiyal etkisi olduğu bilinen ancak henüz ilaç yapımında kullanılmayan Gazi Üniversitesi Eczacılık fakültesi Farmaşötik Kimya A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Erdoğan Berçin ve ekibi tarafından sentezlenen bir maddedir. Sentez maddesi yüksek lisans öğrencisi Çağdaş Gülmez tarafından sentezlenmiştir.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Cam ve Plastik Malzemelerin Temizlenmesi

Deneyde kullanılan cam ve plastik malzemeler, temizlenmesi için önce su ve deterjan ile yıkandı. Ardından deiyonize sudan geçirilerek cam malzemeler 90°C'de, plastik malzemeler ise 40°C'de kurutulmuştur. Temizlenen malzemeler kapalı kutularda saklanmıştır.

3.2.2. Kullanılan Reaktif ve Çözeltilerin Hazırlanması

0,1 M Perklorik Asit (HClO₄) çözeltisinin hazırlanması: 100,0 mL balon jöje içine konulmuş 10-20 mL deiyonize su üzerine 1,100 mL perklorik asit (% 60, d=1,53 g mL⁻¹, Merck) ilave edildikten sonra hacim çizgisine kadar deiyonize su ile tamamlanarak hazırlandı.

1 M Sodyum Perklorat (NaClO₄) çözeltisinin hazırlanması: Sodyum perklorat (NaClO₄) monohidrat katısından 7,0230 g alındı ve 50,0 mL'lik balon jöjeye konularak deiyonize su ile çözölüp hacim çizgisine tamamlandı.

Titrisol® Sodyum Hidroksit (NaOH, 0,1000 M) çözeltisinin hazırlanışı: Merck (Darmstadt, Germany) firması tarafından üretilen Titrisol® sodyum hidroksit çözeltisi hazır paketler halinde satılmaktadır. Paket içindeki çözelti paketin üzerinde tarif edilen şekilde açılıp 1000,0 mL'lik balon jofeye içerisinde aktararak deiyonize su ile hacim çizgisine kadar tamamlanır.

Montelukast sodyum çözeltisinin hazırlanışı ($4,00 \times 10^{-3}$ M):

0,0609 g montelukast sodyum standardı alınarak ve 25,0 mL balon jofede deiyonize su ile çözülerek hacim çizgisine tamamlanır. Madde 1 saat içinde bozunduğundan, 1 saat içinde titrasyonu bitmeyen örnekler yeniden hazırlanmıştır.

Levodropizine çözeltisinin hazırlanışı ($4,00 \times 10^{-3}$ M): 0,0940 g Levodropizine alındı ve 1000,0 mL balon jofede deionize su ile çözülerek hacim çizgisine tamamlandı. Çözelti kullanılmadığı zaman buzdolabında saklandı.

2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit çözeltisinin hazırlanışı (0,002 M): 0,0623 g 2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit maddesi alındı. Madde, içinde magnetik balık bulunan 100,0 mL'lik bir behere aktarıldı. Daha sonra 30-40 mL metanol eklenerek ağzı saat camı ile kapatıldı. Magnetik bir karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak çözüldü. Çözünen madde 100,0 mL'lik bir balona aktarıldı. Beher birkaç kez 5-10 mL'lik metanol yardımıyla yıkanarak yıkama çözeltisi balona aktarıldı. Son hacim metanol ile 100,0 mL'ye tamamlandı. Çözelti 1 saat içinde kullanılmadıysa atıldı.

3.3. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ

3.3.1. Deney Prosedürü

Montelukast sodyumun asitlik sabitini belirlemek için potansiyometrik titrasyon metodu kullanılmıştır. Bu amaçla 100 mL'lik bir behere kullanımdan hemen önce hazırlanmış 5,0 mL, $4,00 \times 10^{-3}$ M montelukast sodyum çözeltisi, Montelukast sodyumda protonlanabilecek tüm grupları protonlamak için 5,0 mL $1,00 \cdot 10^{-1}$ M HClO_4 ve iyonik şiddeti ayarlamak için 5,0 mL 1,00 M NaClO_4 konulmuştur. Montelukast sodyum'un protonlanmış formu suda çözünmediği için ortama 20,0 mL 1,4-dioksan ilave edilerek çözünürlük sağlanmıştır. Çözeltinin son hacmi, deiyonize su ile 50,0 mL'ye tamamlanmıştır. Bu şekilde hazırlanmış çözelti, içerisinde azot gazı geçirilerek 25 ± 1

$^{\circ}\text{C}$ 'de 0,1000 M NaOH (titrisol) ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Aynı işlem, aynı şekilde hazırlanmış ancak montelukast sodyum içermeyen çözelti ile tekrarlanmıştır.

3.3.2. Montelukast Sodyumun Potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Çözücü Ortamının ve Derişiminin Belirlenmesi

Potansiyometrik titrasyonda yapılan tüm hesaplamalar Irving-Rossotti yöntemine göre Excel'de oluşturulmuş olan protonlama sabitleri hesaplama programında gerçekleştirilmiştir. Öncelikle montelukast sodyum'un noniyonik formunun suda çözünmemesi nedeniyle uygun çözücü tarama çalışmalarına başlanmıştır. Bu amaçla metanol ve 1, 4-dioksan'ın çeşitli oranları ile ön denemeler yapılmıştır. %10-%60 arasındaki metanol/su oranlarında deneme titrasyonları gerçekleştirilerek maddenin çözünürlüğü incelendi. Maddenin titrasyon boyunca çökmemesi için optimum değer olan % 60 metanol/su oranında çalışıldığında, 2. sabite ilişkin tekrarlanabilirlik düşük çıktığından, bu kez aynı titrasyonlar %10-%60 arasındaki oranlarda dioksan/su karışımlarında denendi. Protonlanmış molekülün çözündüğü minimum çözücü oranı olan %40 dioksan/su karışımında tekrarlanabilir sonuçlar elde edildi.

Yöntemdeki en önemli parametrelerden birisi de, potansiyometrik titrasyonda kullanılan montelukast sodyum'un konsantrasyonudur. Montelukast sodyum'un konsantrasyonu belirlemek amacıyla $2,50 \times 10^{-4}$ M, $3,50 \times 10^{-4}$ M, $4,00 \times 10^{-4}$ M, $5,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonlardaki montelukast sodyum ile titrasyonlar yapılmıştır.

3.4. LEVODROPROPİZİNE'NİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ

3.4.1. Deney Prosedürü

Levodropropizine'nin asitlik sabitini belirlemek için potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla 100 mL'lik bir behere kullanımdan hemen önce hazırlanmış 5,0 mL, $4,00 \times 10^{-3}$ M Levodropropizine'nin çözeltisine 5,0 mL $1,00 \cdot 10^{-1}$ M HClO_4 ve iyonik şiddeti ayarlamak için 5,0 mL 1,00 M NaClO_4 konulmuştur. Çözeltinin son hacmi, deiyonize su ile 50,0 mL'ye tamamlanmıştır. Bu şekilde hazırlanmış çözelti, içerisinden azot gazı geçirilerek 25 ± 1 $^{\circ}\text{C}$ 'de 0,1000 M NaOH (titrisol) ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Aynı işlem, aynı şekilde hazırlanmış ancak Levodropropizine'nin içermeyen çözelti ile tekrarlanmıştır.

3.4.2. Levodropropizine'nin Potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Derişimin Belirlenmesi

Potansiyometrik titrasyonda yapılan tüm hesaplamalar Irving-Rossotti yöntemine göre Excel'de oluşturulmuş olan protonlama sabitleri hesaplama programında gerçekleştirilmiştir. Levodropropizine suda çözündüğü ve protonlanmış türü de suda çözündüğü için başka çözücü denenmemiştir.

Irving-Rossotti yöntemindeki en önemli parametrelerden birisi de, potansiyometrik titrasyonda kullanılan Levodropropizine konsantrasyonudur. Levodropropizine'nin konsantrasyonu belirlemek amacıyla son çözeltide Levodropropizin derişimi $3,00 \times 10^{-4}$ M, $4,00 \times 10^{-4}$ M, ve $8,00 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde bölüm 3.4.1'de anlatılan şekilde potansiyometrik titrasyonlar yapılmıştır.

3.5. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT'İN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ

3.5.1. Deney Prosedürü

2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in asitlik sabitini belirlemek için potansiyometrik titrasyon metodu kullanılmıştır. Bu amaçla 100 mL'lik bir behere 25,0 mL, $2,00 \times 10^{-3}$ M 2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit çözeltisi, üzerine 5,0 mL $1,00 \cdot 10^{-1}$ M HClO_4 ve iyonik şiddeti ayarlamak için 5,0 mL 1,00 M NaClO_4 konulmuştur. Çözeltinin son hacmi, deiyonize su ile 50,0 mL'ye tamamlanmıştır. Bu şekilde hazırlanmış çözelti, içerisinde azot gazı geçirilerek 25 ± 1 °C'de 0,1000 M NaOH (titrisol) ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Aynı işlem bu kez asit olarak sadece HClO_4 içeren kör çözeltiyle tekrarlanmıştır. Bu amaçla 100,0 mL'lik bir behere 25,0 mL metanol üzerine üzerine 5,0 mL $1,00 \cdot 10^{-1}$ M HClO_4 ve iyonik şiddeti ayarlamak için 5,0 mL 1,00 M NaClO_4 konulmuştur. Çözeltinin son hacmi, deiyonize su ile 50,0 mL'ye tamamlanmıştır. Bu şekilde hazırlanmış çözelti, içerisinde azot gazı geçirilerek 25 ± 1 °C'de 0,1000 M NaOH (titrisol) ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir.

3.5.2. 2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in potansiyometrik Titrasyonu İçin Uygun Çözücü Ortamının ve Derişiminin Belirlenmesi

2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit suda çözünmediği için uygun çözücü tarama çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla deiyonize su, etanol, dioksan, metanol çeşitli oranları ile ön denemeler yapılmıştır. Burada en uygun çözücünün metanol olduğu belirlenmiştir. Metanolün %40-%60 arasında değişen metanol/su oranlarında çözeltiler hazırlanarak titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. En uygun çözücü ortamı olarak % 50 metanol/su karışımı bulunmuştur.

Yöntemdeki en önemli parametrelerden birisi de, potansiyometrik titrasyonda kullanılan 2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in konsantrasyonudur.

2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in konsantrasyonunu belirlemek amacıyla son çözeltideki konsantrasyonu $1,25 \times 10^{-4}$ M, $2,50 \times 10^{-4}$ M, $3,00 \times 10^{-4}$ M, $8,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-3}$ M ve $5,00 \times 10^{-3}$ M olacak şekilde çözeltilerle bölüm 3.5.1'de verilen deney prosedürüne göre potansiyometrik titrasyonlar yapılmıştır. En tekrarlanabilir deneysel sonuçlar $1,00 \times 10^{-3}$ M konsantrasyondaki çalışmalarda elde edilmiştir.

3.6. SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK TAYİNİ

Spektrofotometrik yöntemle iyonizasyon sabitlerinin tayini, potansiyometrik yöntemle göre daha zor ve zaman alıcıdır. Ancak maddenin çözünürlüğü potansiyometrik metotla tayin edilemeyecek kadar az ise ya da maddenin pKa değerleri 1,5'dan küçük 11,0'den büyük ise bu durumda spektrofotometrik yöntem en iyi yoldur. İyonizasyon sabitlerinin tayini dengede bulunan türlerin oldukça farklı dalga boyunda absorpsiyon yapmaları prensibine dayanır (30). Levodropropizine ve 2-amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in spektrofotometrik yöntemle asitlik sabitlerinin belirlenmesine çalışılmıştır.

Bu amaçla Levodropropizine'nin $4,00 \times 10^{-3}$ M, $6,00 \times 10^{-3}$ M, $2,40 \times 10^{-5}$ M, $4,00 \times 10^{-5}$ M, $6,00 \times 10^{-5}$ M, konsantrasyonlarında kör çözeltilere karşı spektrumlar alınarak Levodropropizine derişimi belirlenmiştir. Son çözeltideki Levodropropizine, konsantrasyonu $2,40 \times 10^{-5}$ M'lık olacak şekilde bir behere ilave edildi. Üzerine iyonik şiddeti ayarlamak için 2,50 mL 1,0 M NaClO₄ ilave edildi. Levodropropizine'in pH

değerleri 0,1 M HClO₄ yada 0,1 M NaOH kullanılarak 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 ve 10,0'a ayarlandı. Çözelti 25,0 mL'lik bir balon jojeye aktararak beher 2-3 kez deiyonize su ile yıkandı. Yıkama çözeltileri balon jojeye ilave edildi. Balon jojenin hacim çizgisine kadar deiyonize su eklendi. Aynı şekilde Levodropropizine içermeyen kör çözeltiler hazırlanarak pH'ları ayarlandı. Her bir pH'daki Levodropropizine çözeltisinin 200,0 - 400,0 nm'deki UV spektrumları aynı pH'daki köre karşı çizildi.

Prof. Dr. Erdoğan Berçin ve ekibi tarafından sentezlenen 2-amino-3-{{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in 1,00x10⁻³M konsantrasyondaki numuneden 1,00 mL alınarak 25,0 mL'lik behere konuldu. Üzerine 2,5 mL 1,0 M NaClO₄ ve 10,0 ml metanol ilave edildikten sonra çözeltinin pH'ları 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 ve 10,0'a 0,1 M HClO₄ yada 0,1 M NaOH kullanılarak ayarlandı. Çözelti 25,0 mL'lik balon jojeye aktarıldı. Beher 2-3 kez deiyonize su ile yıkanarak, yıkama suları balon jojeye eklendi. Çözeltinin son hacmi 25,0 mL'ye saf su ile tamamlandı. 2-amino-3-{{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit içermeyen kör çözeltilerin hazırlanması için 25,0 mL balon jojeye 2,5 mL 1,0 M NaClO₄ ve 12,5 mL metanol ilave edildi. Çözelti pH'sı, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 ve 10,0 değerlerine ayarlandı. Beherdeki çözelti 25,0 mL bir balon jojeye aktarıldı. Beher 2-3 kez az miktarda deiyonize su ile yıkanarak balona aktarıldı. Balon jojenin hacim çizgisine kadar deiyonize su ilave edildi. Her bir örneğin UV spektrumu, örnekle aynı pH'ya sahip olan köre karşı 200,0-400,0 nm arasında alınmıştır.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada öncelikle incelenen maddelerin asitlik sabitinin belirlenmesi için gerekli olan en uygun ortamın ve derişimin belirlenmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.1. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİ AMACIYLA UYGUN ÇÖZÜCÜ SİSTEMİNİN ARAŞTIRILMASI

Montelukast sodyumun asitlik sabitinin potansiyometrik metotla tayini için en uygun çözücü ortamının ve konsantrasyonunun belirlenmesine çalışılmıştır. Montelukast sodyum suda çözünebildiğinden, maddenin stok çözeltisi suda hazırlanmıştır. Asitlik sabitinin belirlenebilmesi için yapılan deneylerde öncelikle çözücü ortamı olarak sulu ortamın kullanılması düşünülmüştür. Ancak montelukastın protonlanması sonucu oluşan non-iyonik formu suda çözünmemiştir. Bu yüzden çözücü ortamı olarak su-metanol ortamı denenmiştir. Bu amaçla, metanol oranı %10 - %60 (v/v) arasında değişen ortamlarda 0,1000 N NaOH ile titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. Titrasyon öncesi ve titrasyon boyunca bulanma gözlenmeyen %60 metanol/su (v/v) ortamında çalışılmış, ancak tekrarlanabilir pKa değerleri bulunamamıştır. Bu yüzden titrasyon ortamı olarak çeşitli oranlardaki 1,4-dioksan/su ortamının kullanılabilirliği incelenmiştir. 1,4-dioksan oranı %10 - %60 (v/v) arasında değişen ortamlarda titrasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Titrasyon öncesi ve titrasyon boyunca bulanma gözlenmeyen minimum çözücü oranı olarak %40 dioksan içeren ortam seçilmiş ve bu ortamda çalışmalar tekrarlanmıştır.

4.2. MONTELUKAST SODYUMUN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZELTİ KONSANTRASYONUNUN ETKİSİ

Montelukast sodyumun, her biri 0,01 M HClO₄ içeren 2,50x10⁻⁴ M, 3,50x10⁻⁴ M, 4,00x10⁻⁴ M, 5,00x10⁻⁴ M, 1,00x10⁻³ M konsantrasyonlardaki çözeltileri ile, potansiyometrik yöntem kullanılarak, ilacın 0,11 M iyonik kuvvette ve 25±1 °C sıcaklıkta asitlik sabitleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak tekrarlanabilirliğin en yüksek olduğu deneysel sonuçlar, 4,00x10⁻⁴M montelukast konsantrasyonunda elde edilmiştir.

En uygun çözücü ortamı ve konsantrasyon belirlendikten sonra asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Deneysel çalışma 4,00x10⁻⁴M montelukast sodyum konsantrasyonunda ve %40 dioksan/su (v/v) karışımında yapılmıştır. Aynı çözücü ortamında, aynı iyonik kuvvet ve sıcaklıkta, bu kez sadece 0,01 M HClO₄ içeren çözeltinin titrasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin örnek olmak üzere HClO₄ ve ligand+HClO₄ içeren çözeltinin 0,1000 M NaOH ile azotlu ortamda potansiyometrik yöntemle elde edilen titrasyon verileri (titrant hacmi (mL)-pH) Tablo 4.1’de verilmiştir. Bu verilerden titrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.1).

Montelukast’ın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem uyarınca HClO₄, Montelukast + HClO₄ içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı (Tablo 4.2). Hesaplama için,

$$\bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^o)}{(V^o + V_1)T^o_L}$$

formülü kullanıldı. Burada;

V^o = Başlangıç hacmi = 50,0 mL

V_1 = Her bir pH’ta HClO₄ için harcanan NaOH hacmi

V_2 = Her bir pH’ta HClO₄ +ligand için harcanan NaOH hacmi

N = Bazın normalitesi = 0,1000 M

T^o_L = Ligandın konsantrasyonu = 4,00x10⁻⁴ M

E_o = HClO₄ konsantrasyonu = 0,0102 M

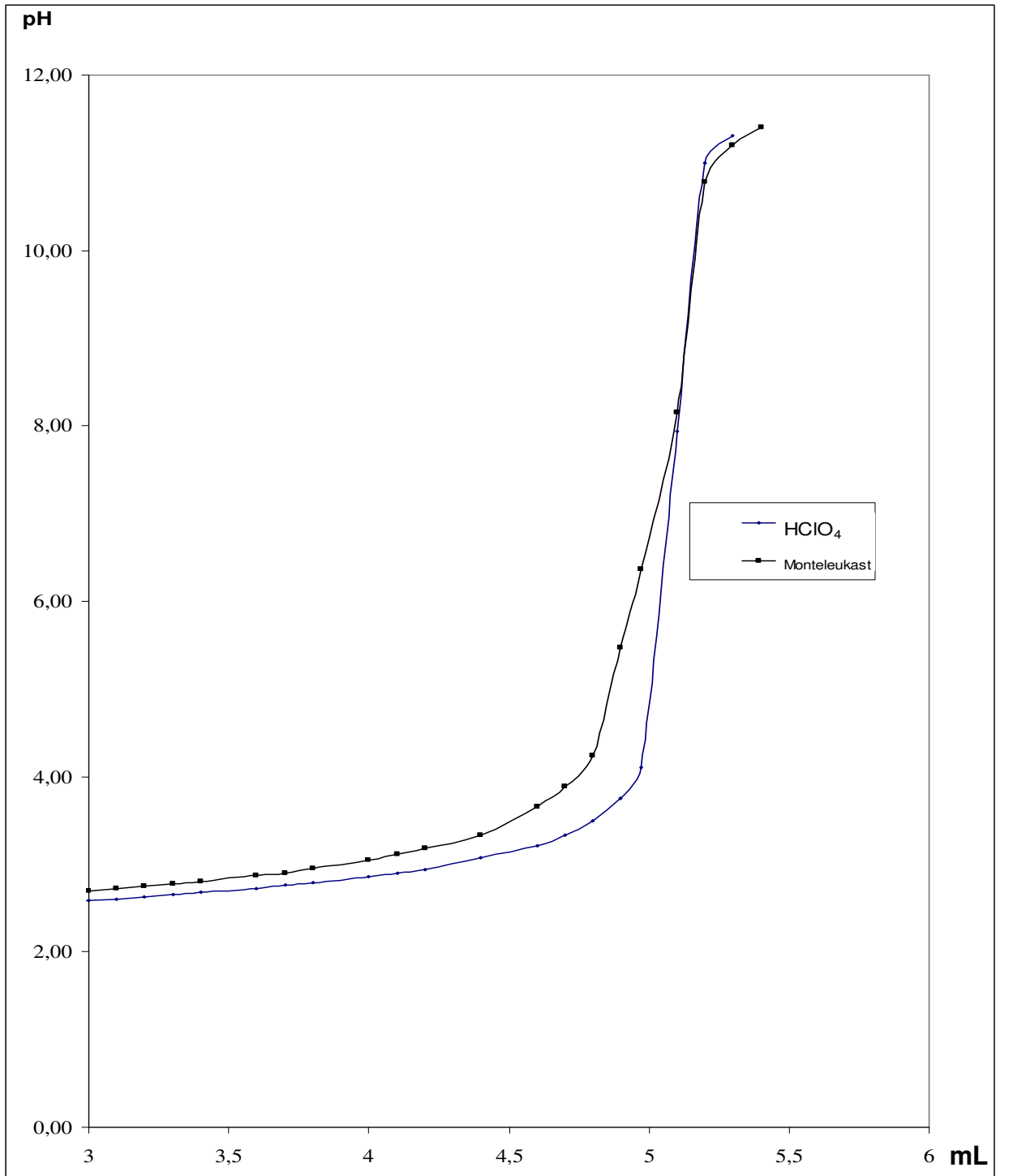
y^* = Verilen proton sayısı = 0 (Maddenin sodyum tuzu kullanıldığından, karboksilatın doğal olarak verebileceği protonu bulunmamaktadır.)

Tablo 4. 1. HClO₄ ve montelukast sodyum'un potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11; t=25±1°C)

mL 0,1000 NaOH	pH HClO ₄	pH montelukast sodyum
0,00	2,22	2,30
0,40	2,25	2,34
0,60	2,27	2,35
0,80	2,28	2,37
1,00	2,30	2,39
1,20	2,32	2,41
1,22	2,32	2,41
1,40	2,34	2,43
1,60	2,36	2,46
2,00	2,42	2,51
2,40	2,48	2,58
2,60	2,51	2,61
2,80	2,55	2,66
2,90	2,57	2,68
3,00	2,59	2,70
3,10	2,60	2,72
3,20	2,63	2,74
3,30	2,65	2,77
3,40	2,68	2,80
3,60	2,73	2,87
3,70	2,76	2,90
3,80	2,78	2,95
4,00	2,86	3,05
4,10	2,90	3,11
4,20	2,94	3,19

Tablo 4. 1. HClO₄ ve montelukast sodyum'un potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11; t=25±1°C) (**Devamı**)

mL 0,1000 NaOH	pH HClO ₄	pH montelukast sodyum
4,40	3,07	3,33
4,60	3,21	3,66
4,70	3,33	3,89
4,80	3,49	4,24
4,90	3,76	5,48
4,97	4,10	6,37
5,10	7,93	8,16
5,20	11,00	10,78
5,30	11,31	11,20
5,40		11,41

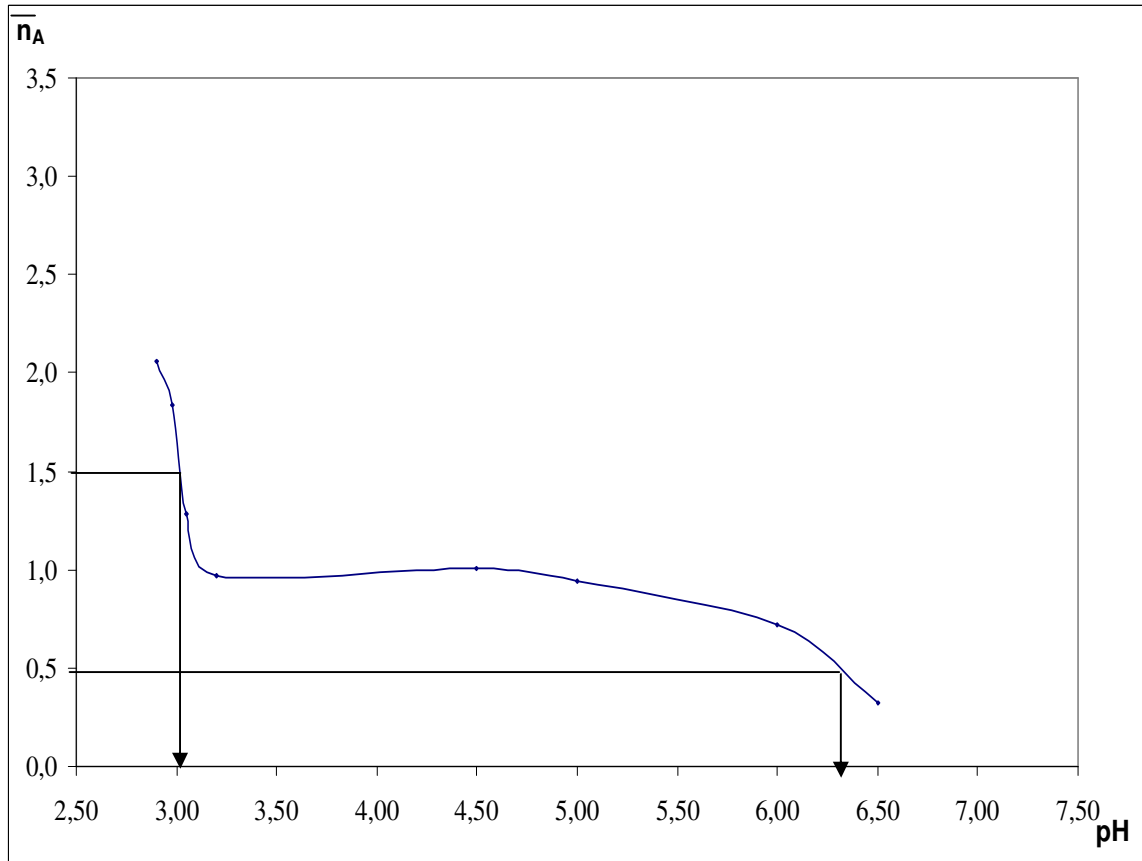


Şekil 4. 1. HClO₄ ve montelukast sodyum'un potansiyometrik titrasyon eğrileri (I=0,11; t=25±1°C)

Tablo 4. 1. den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar Tablo 4.2'de verilmiştir. Şekil 4.2' de ise $\bar{n}_A$ ya karşılık pH grafiği verilmiştir.

Tablo 4.2. Montelukast sodyum'un pH, $\bar{n}_A$ değerleri(I=0,11; t=25±1oC)

pH HClO ₄	V ₁	V ₂	n _A
2,90	4,10	3,69	2,06
3,00	4,26	3,90	1,84
3,10	4,33	4,08	1,28
3,20	4,41	4,22	0,97
4,50	5,03	4,83	1,01
5,00	5,06	4,87	0,94
6,00	5,08	4,94	0,72
6,50	5,09	5,02	0,33

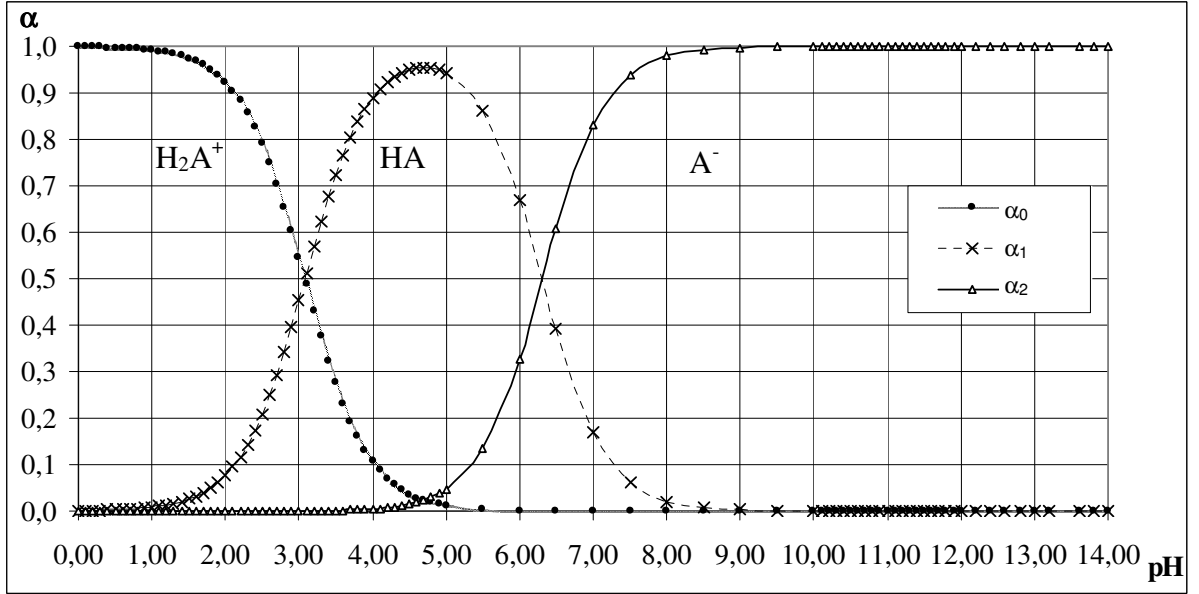
**Şekil 4.2.** Montelukast Sodyum'un $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi (I=0,11; t=25±1°C)

Şekil 4.2'den hesaplanan pK değerleri ise aşağıda verildiği gibi bulunmuştur.

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{1(\text{protonlanma})} = 6,31$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{2(\text{protonlanma})} = 3,08$$

Montelukast sodyumun pH'ya bağlı olarak türlerinin bağıl bollukları Excell'de hazırlanan bir program yardımıyla hesaplanarak Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Montelukast sodyumun Bağıl Bolluk Grafiği

4.3. LEVODROPROPIZINE POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZÜCÜNÜN ETKİSİ.

Levodropropizine için yapılan deneylerde çözücü ortamı olarak deiyonize su kullanılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda, çözünürlük ve tekrarlanabilirlik konusunda sorun oluşmamıştır. Asitlik sabitlerinin belirlenmesinde, en uygun ortam su olduğundan (ilaçlar vücutta sulu ortamda emilmekte, dağılmakta ve atılmaktadır), farklı çözücülerini denemeye gerek duyulmamıştır.

4.4. LEVODROPROPIZINE POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN BELİRLENMESİNE ÇÖZELTİ KONSANTRASYONUNUN ETKİSİ

Levodropropizine'in potansiyometrik metotla belirlenebilmesi için yapılan deneysel çalışmalarda öncelikle konsantrasyon taramaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için $4,00 \times 10^{-4}$ M, $3,00 \times 10^{-4}$ M ve $8,00 \times 10^{-4}$ M konsantrasyonlarda asitlik sabitleri belirlenmeye çalışılmıştır. Tekrarlanabilirliği en yüksek olan deneysel sonuçlar $4,00 \times 10^{-4}$ M konsantrasyonda elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin örnek olmak üzere HClO_4 ve levodropropizine+ HClO_4 içeren çözeltinin 0,1000 M NaOH ile azotlu ortamda potansiyometrik yöntemle elde edilen titrasyon verileri (titrant hacmi (mL) - pH) Tablo 4.3'de verilmiştir. Bu verilerden elde edilen titrasyon grafiği Şekil 4.4'de verilmiştir.

İlacın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem uyarınca HClO_4 ve Levodropropizine + HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı (Tablo 4.4). Hesaplama için,

$$\bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^o)}{(V^o + V_1)T^o_L}$$

formülü kullanıldı. Burada;

V^o = Başlangıç hacmi = 50,0 mL

V_1 = Her bir pH'ta HClO_4 için harcanan NaOH hacmi

V_2 = Her bir pH'ta HClO_4 + ligand için harcanan NaOH hacmi

N = Bazın normalitesi = 0,1000 M

T^o_L = Ligandın konsantrasyonu = $4,00 \times 10^{-4}$ M

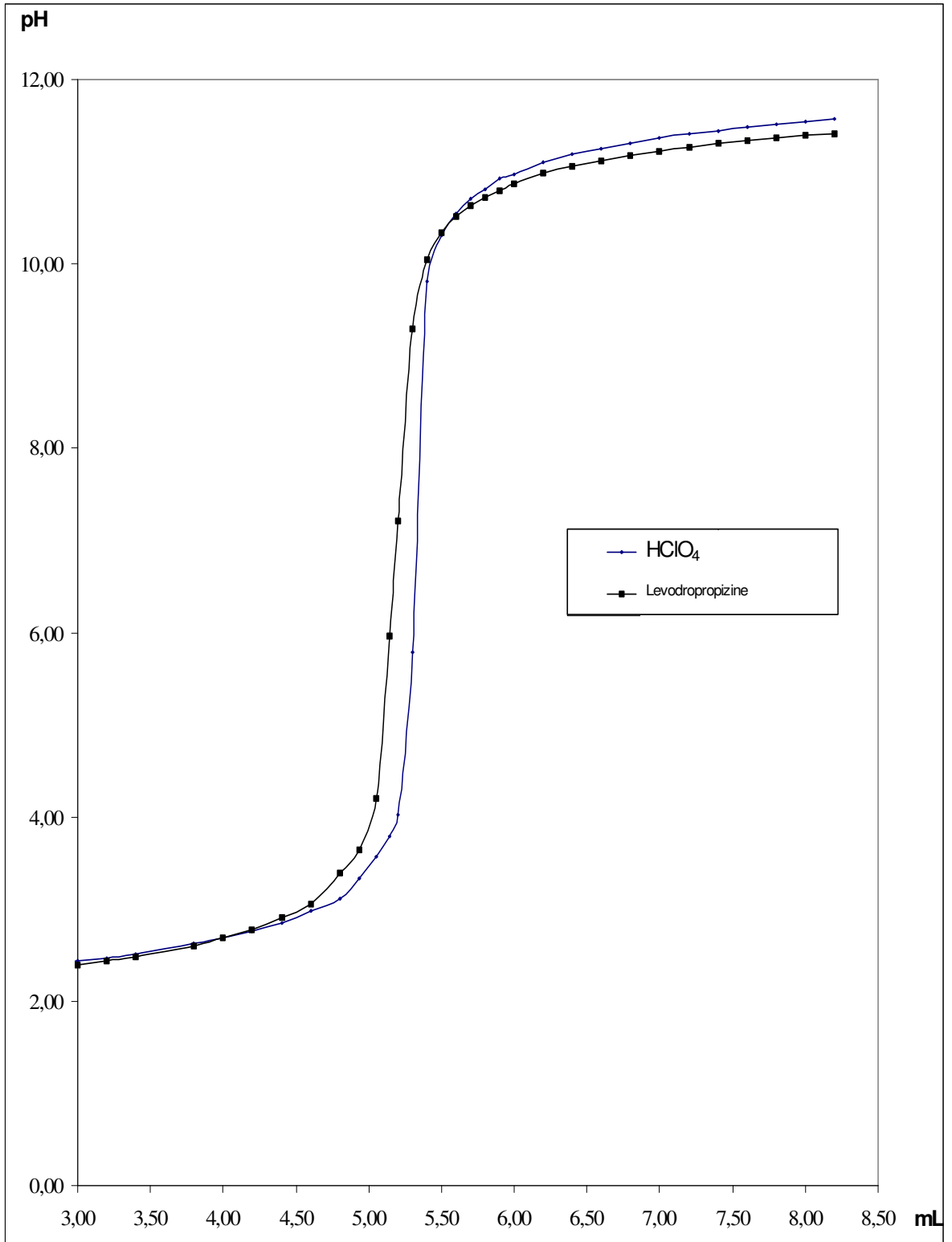
E_o = HClO_4 konsantrasyonu = 0,0106 M

y^* = Verilen proton sayısı = 1

Tablo 4.3'den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar Tablo 4.4 ve Şekil 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.3. HClO₄ ve levodropropizine'in potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11;t=25±1°C)

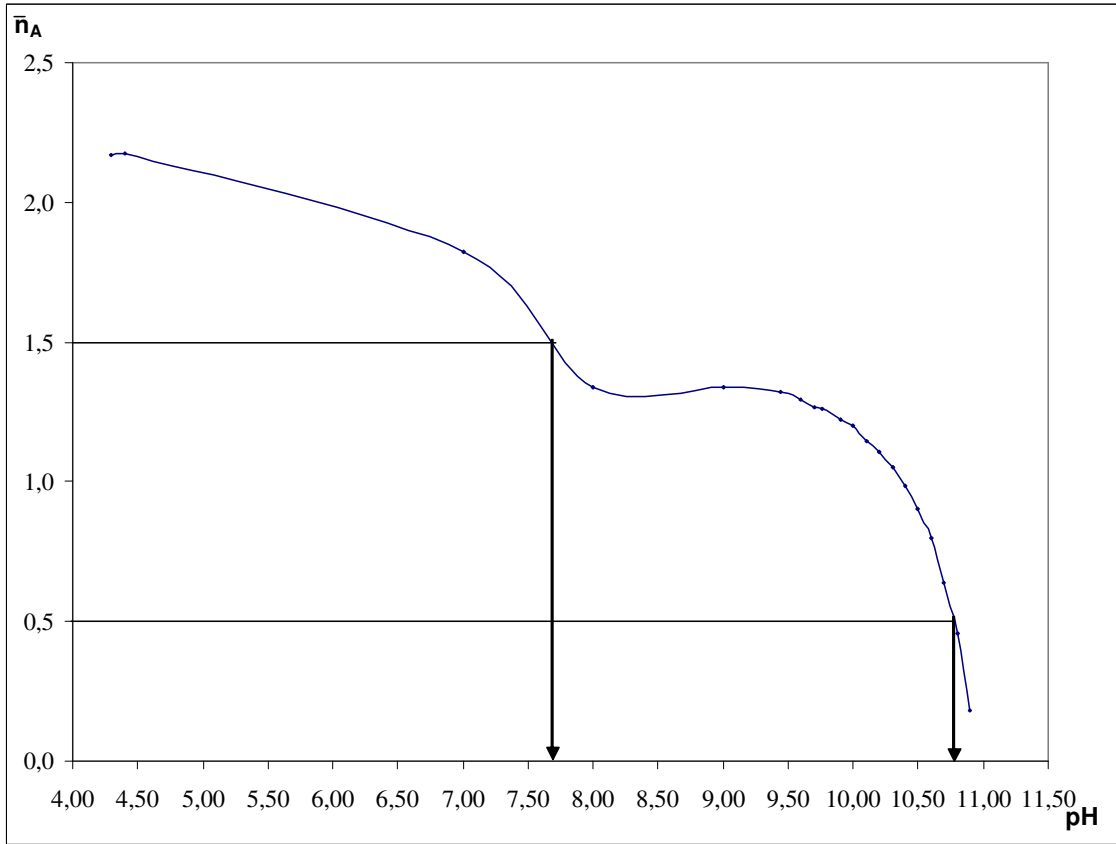
mL NaOH	pH HClO ₄	pH Levodropropizine	mL NaOH	pH HClO ₄	pH Levodropropizine
0,00	2,09	2,00	5,60	10,55	10,51
0,40	2,12	2,03	5,70	10,71	10,64
0,41	2,12	2,05	5,80	10,81	10,73
0,80	2,15	2,07	5,90	10,93	10,80
1,00	2,17	2,09	6,00	10,97	10,87
1,20	2,19	2,12	6,20	11,10	10,98
1,40	2,21	2,14	6,40	11,19	11,06
1,60	2,23	2,16	6,60	11,26	11,12
1,80	2,26	2,19	6,80	11,31	11,18
2,00	2,28	2,22	7,00	11,36	11,23
2,20	2,30	2,25	7,20	11,41	11,27
2,40	2,33	2,28	7,40	11,45	11,31
2,60	2,37	2,31	7,60	11,49	11,34
2,80	2,40	2,35	7,80	11,52	11,37
3,00	2,43	2,39	8,00	11,54	11,40
3,20	2,47	2,44	8,20	11,57	11,42
3,40	2,52	2,49			
3,80	2,63	2,60			
4,00	2,68	2,69			
4,20	2,76	2,77			
4,40	2,85	2,91			
4,60	2,97	3,05			
4,80	3,11	3,39			
4,93	3,34	3,64			
5,05	3,56	4,20			
5,14	3,79	5,96			
5,20	4,02	7,22			
5,30	5,79	9,30			
5,40	9,81	10,04			
5,50	10,32	10,34			



Şekil 4.4. HClO_4 ve levodropropizine'in potansiyometrik titrasyon eğrileri ($I=0,11$; $t=25\pm 1^\circ\text{C}$)

Tablo 4.4. Levodropropizine'in pH, $\bar{n}_A$ değerleri(I=0,11; t=25±1°C)

pH HClO ₄	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$
4,30	5,24	5,01	2,17
4,40	5,25	5,02	2,18
7,00	5,32	5,15	1,82
8,00	5,34	5,27	1,34
9,00	5,35	5,28	1,34
9,50	5,36	5,31	1,27
9,60	5,38	5,32	1,27
9,70	5,39	5,33	1,27
9,80	5,40	5,35	1,26
9,90	5,41	5,37	1,22
10,00	5,43	5,39	1,20
10,10	5,45	5,42	1,14
10,20	5,47	5,45	1,11
10,30	5,49	5,48	1,05
10,40	5,53	5,53	0,98
10,50	5,57	5,59	0,90
10,60	5,63	5,67	0,80
10,70	5,70	5,77	0,64
10,80	5,79	5,90	0,45
10,90	5,89	6,05	0,18



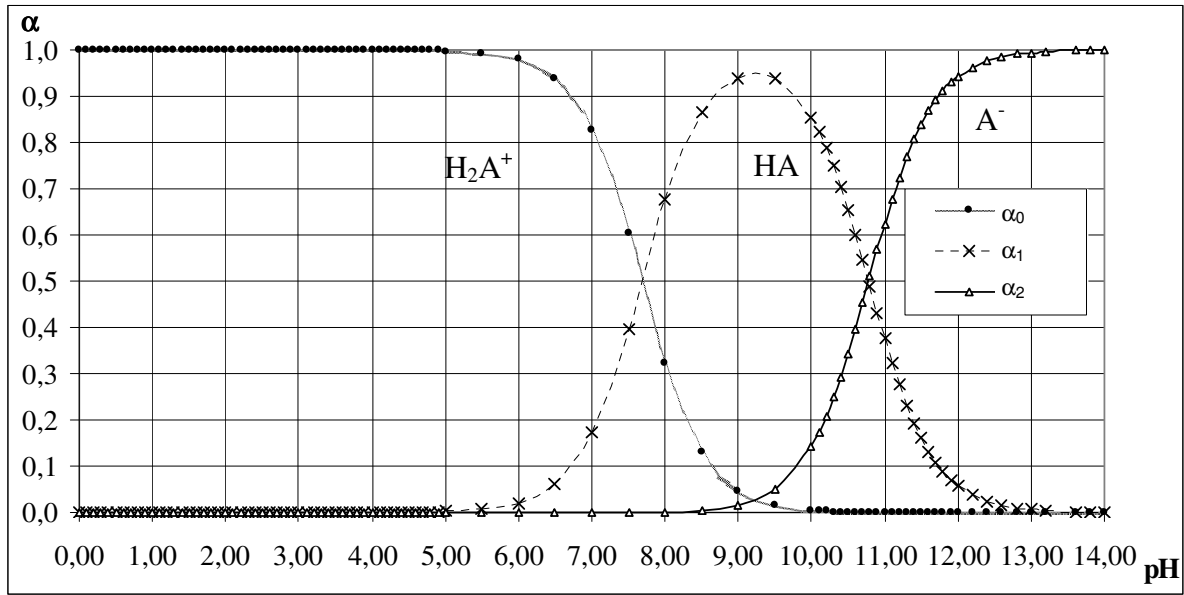
Şekil 4.5. Levodropropizine'in $\bar{n}_A=f(\text{pH})$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25\pm1^\circ\text{C}$)

Şekilden belirlenen pK değerleri aşağıda verilmiştir:

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{1(\text{protonlanma})} = 7,68$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{2(\text{protonlanma})} = 10,78$$

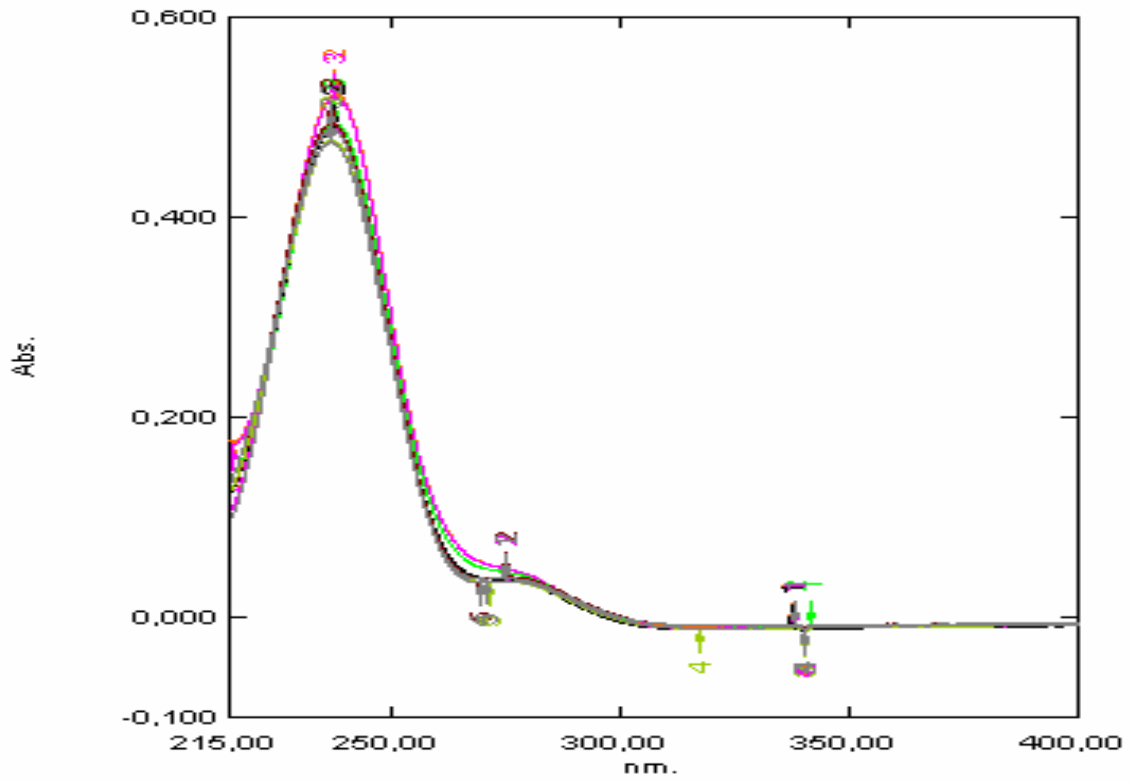
Levodropropizine'in pH'ya bağlı olarak türlerinin bağlı bollukları Excell'de hazırlanan bir program yardımıyla hesaplanarak Şekil 4.6'de verilmiştir.



Şekil 4.6. Levodropropizine'in Bağlı Bolluk Grafiği

4.5. LEVODROPROPIZINE'İN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE ASİTLİK SABİTİNİN TAYİNİ

Levodropropizine'in asitlik sabitini spektrofotometrik metotla tayin etmek amacıyla pH-absorbans grafiği çizilmiştir. pH 2,0 – 10,0 aralığında 2 birim farklarla tarama yapılmıştır. Elde edilen pH-absorbans grafiği Şekil 4.7'de verilmiştir. Levodropropizine'in spektrofotometrik metotla asitlik sabitinin belirlenebilmesi için gerekli olan yeterli absorbans ya da dalga boyu değişikliği elde edilememiştir.



Şekil 4.7. Levodropropizine'in pH- absorbans grafiği

4.6. 2-AMİNO-3-{{2-NİTRO-1-(3 NİTROFENİL)PROPİL}SULFANİL}PROPİONİK ASİT'İN ASİTLİK SABİTİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİNE ÇÖZÜCÜNÜN ETKİSİ

2-amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil}propionik asit'in asitlik sabitinin potansiyometrik yöntemle tayini için yapılan deneylerde çözücü ortamı olarak deiyonize su, etanol, dioksan, metanol gibi çözücüler denenmiştir. Ancak numune madde metanol dışında hiçbir çözücüde çözünmemiştir. Metanollü ortamda yapılan deneylerde tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca titrasyon %50 metanol/su (v/v) ortamında gerçekleştirilmiştir.

4.7. 2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL}PROPİONİK ASİT'İN ASİTLİK SABİTİNİN POTANSİYOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİNE DERİŞİMİNİN ETKİSİ

2-amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in asitlik sabitini tayin etmek için yapılan deneysel çalışmalarda konsantrasyon taramaları yapılmıştır. $1,25 \times 10^{-4}$ M, $2,50 \times 10^{-4}$ M, $3,00 \times 10^{-4}$ M, $8,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-3}$ M ve $5,00 \times 10^{-3}$ M madde konsantrasyonlarında titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. Ancak tekrarlanabilirliği en yüksek olan deneysel sonuçlar $1,00 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonda elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin örnek olmak üzere HClO_4 ve madde+ HClO_4 içeren çözeltinin 0,1000 M NaOH ile azotlu ortamda potansiyometrik yöntemle elde edilen titrasyon verileri (titrant hacmi (mL) - pH) Tablo 4.5'te verilmiştir. Bu verilerden elde edilen titrasyon grafiği Şekil 4.8'de verilmiştir.

İlacın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem uyarınca HClO_4 ve 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil} propionik asit+ HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden ortalama $\bar{n}_A$ değerleri

$$\bar{n}_A = y + \frac{(V_1 - V_2)(N + E^o)}{(V^o + V_1)T^o_L}$$

hesaplandı (Tablo 4.6) . Hesaplama için,

formülü kullanıldı. Burada;

V^o = Başlangıç hacmi = 50,0 mL

V_1 = Her bir pH'ta HClO_4 için harcanan NaOH hacmi

V_2 = Her bir pH'ta HClO_4 +ligand için harcanan NaOH hacmi

N = Bazın normalitesi = 0,1000 M

T^o_L = Ligandın konsantrasyonu = $1,00 \times 10^{-3}$ M

E_o = HClO_4 konsantrasyonu = 0,0110 M

y^* = Verilen proton sayısı = 2

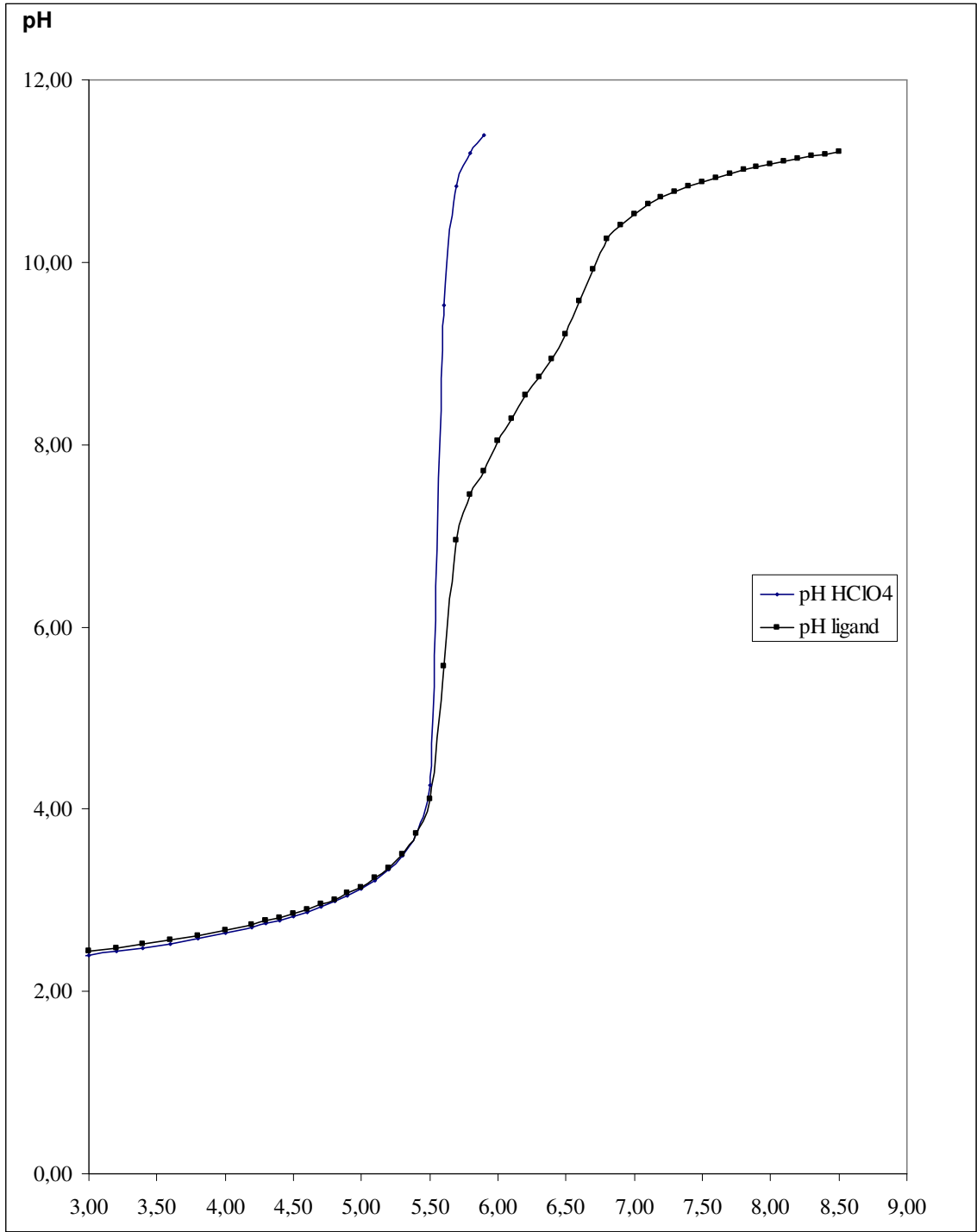
Tablo 4.5'ten okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ şekli çizildi. Sonuçlar Tablo 4.6 ve Şekil 4.9'da verilmiştir. Ayrıca 2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil]propionik asit'in pH ya bağlı olarak türlerinin bağlı bollukları Şekil 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.5. HClO₄ ve 2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11; t=25±1°C)

mL NaOH	pH HClO ₄	pH Ligand	mL NaOH	pH HClO ₄	pH Ligand
0,00	2,04	2,10	4,30	2,74	2,77
0,20	2,06	2,11	4,40	2,78	2,81
0,40	2,07	2,12	4,50	2,82	2,86
0,60	2,09	2,14	4,60	2,87	2,90
0,80	2,11	2,15	4,70	2,92	2,95
1,00	2,13	2,17	4,80	2,98	3,01
1,20	2,15	2,19	4,90	3,05	3,07
1,40	2,17	2,21	5,00	3,13	3,15
1,60	2,19	2,23	5,10	3,22	3,25
1,80	2,22	2,26	5,20	3,34	3,36
2,00	2,24	2,28	5,30	3,49	3,51
2,20	2,27	2,31	5,40	3,75	3,73
2,40	2,30	2,34	5,50	4,26	4,11
2,60	2,33	2,37	5,60	9,53	5,56
2,80	2,36	2,40	5,70	10,84	6,95
3,00	2,40	2,44	5,80	11,20	7,44
3,20	2,44	2,48	5,90	11,40	7,71
3,40	2,48	2,52	6,00		8,04
3,60	2,53	2,57	6,10		8,28
3,80	2,58	2,62	6,20		8,54
4,00	2,64	2,67	6,30		8,74
4,20	2,71	2,74	6,40		8,93

Tablo 4.5. HClO₄ ve 2-Amino-3- {[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil}propionik asit'in potansiyometrik titrasyon değerleri (I=0,11; t=25±1°C) devamı.

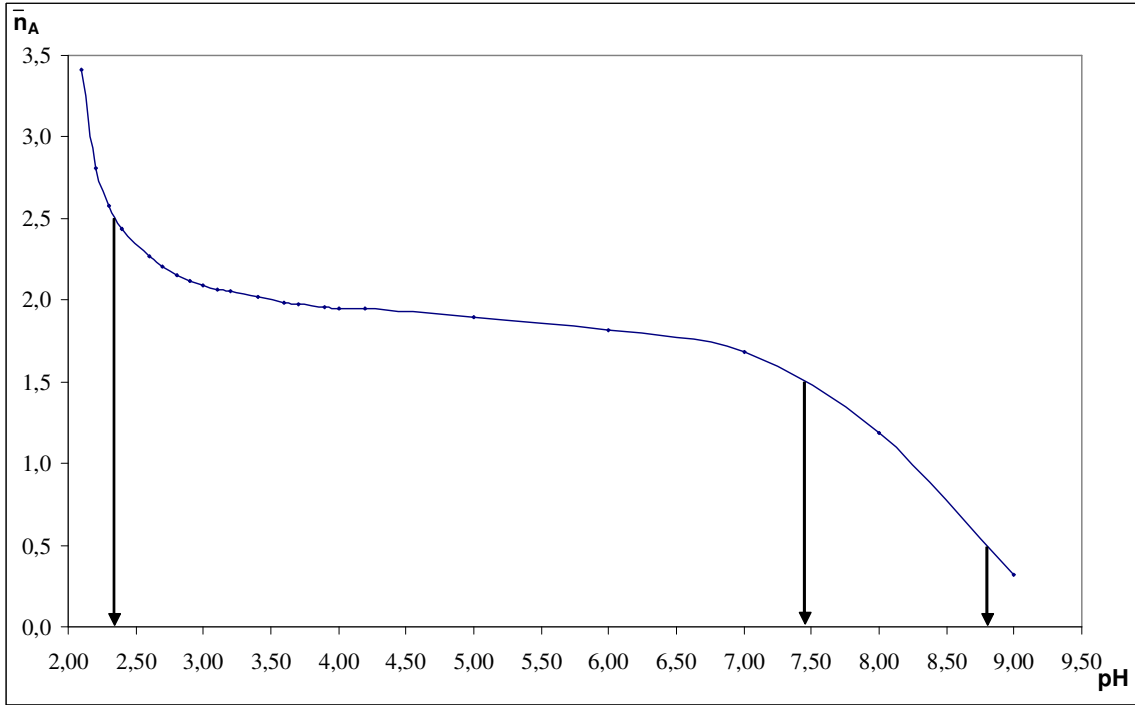
mL NaOH	pH HClO ₄	pH Ligand
6,50		9,21
6,60		9,57
6,70		9,92
6,80		10,25
6,90		10,40
7,00		10,53
7,10		10,63
7,20		10,71
7,30		10,77
7,40		10,83
7,50		10,88
7,60		10,92
7,70		10,97
7,80		11,01
7,90		11,04
8,00		11,08
8,10		11,10
8,20		11,13
8,30		11,16
8,40		11,19
8,50		11,22
8,50		11,22



Şekil 4.8. HClO_4 ve 2-Amino-3- $\{[2\text{-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}]sulfanil\}$ propionik asit'in potansiyometrik titrasyon eğrileri ($I=0,11$; $t=25\pm 1^\circ\text{C}$)

Tablo 4.6. 2-Amino-3- {[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil} propionik asit'in pH, n_A değerleri (I=0,11; t=25±1°C)

pH	V ₁	V ₂	$\bar{n}_A$
2,10	0,71	0,07	3,41
2,20	1,66	1,28	2,81
2,30	2,40	2,13	2,58
2,40	3,00	2,79	2,44
2,60	3,87	3,74	2,27
2,70	4,18	4,08	2,21
2,80	4,45	4,37	2,15
2,90	4,66	4,60	2,12
3,00	4,83	4,78	2,09
3,10	4,97	4,94	2,07
3,20	5,08	5,05	2,05
3,40	5,25	5,24	2,02
3,60	5,34	5,35	1,99
3,70	5,38	5,39	1,98
3,90	5,44	5,46	1,96
4,00	5,45	5,48	1,95
4,20	5,49	5,51	1,97
5,00	5,51	5,57	1,90
6,00	5,53	5,62	1,82
7,00	5,55	5,71	1,69
8,00	5,57	5,98	1,18
9,00	5,59	6,43	0,32



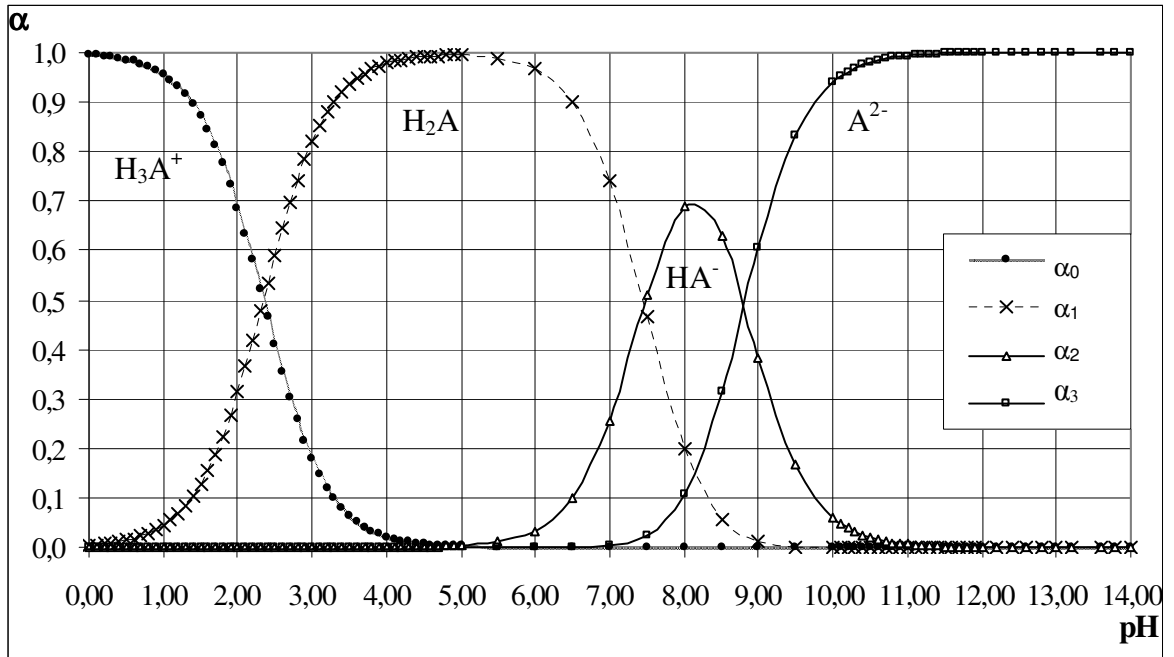
Şekil 4.9. 2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil]propionik asit'in $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi ($I=0,11$; $t=25\pm 1^\circ\text{C}$)

Şekilden hesaplanan değerler aşağıda verilmiştir.

$$\bar{n}_A = 0,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{1(\text{protonlanma})} = 8,80$$

$$\bar{n}_A = 1,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{2(\text{protonlanma})} = 7,46$$

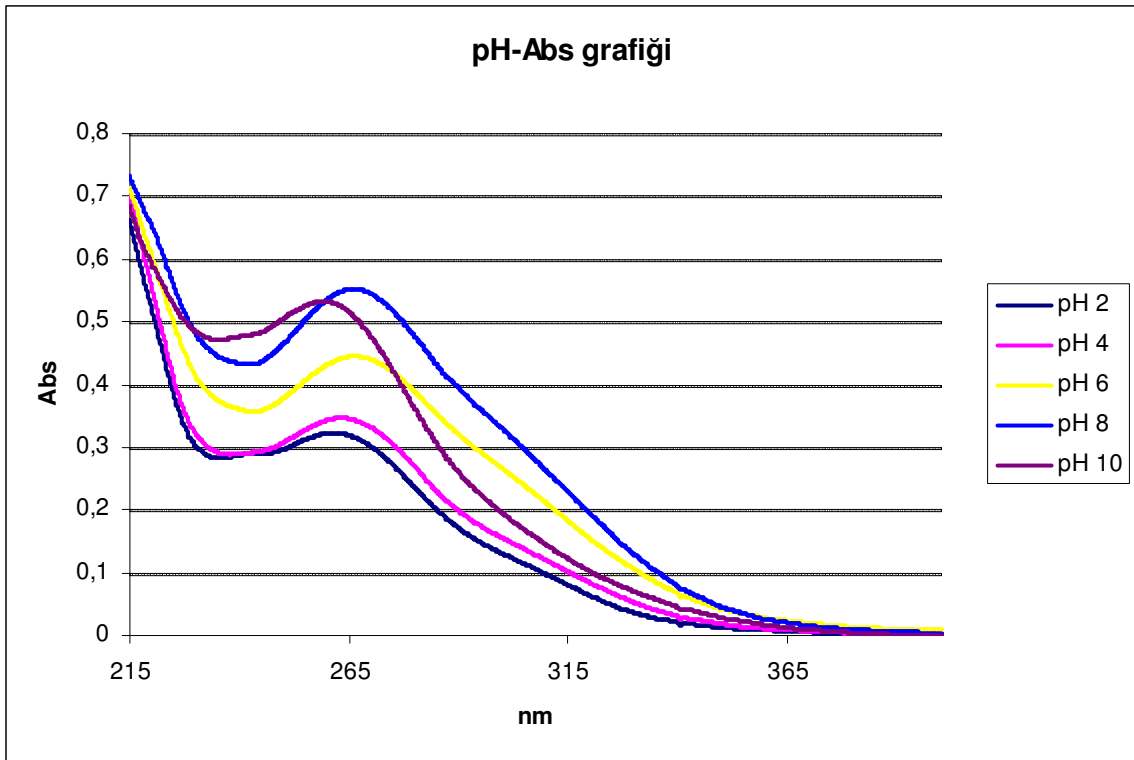
$$\bar{n}_A = 2,5 \quad \text{için} \quad \text{Log}K_{3(\text{protonlanma})} = 2,34$$



Şekil 4.10. 2-Amino-3-([2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil)propionik asit'in bağıl bolluk grafiği

4.8.2-AMİNO-3-{[2-NİTRO-1-(3-NİTROFENİL)PROPİL]SULFANİL} PROPİONİK ASİT'İN ASİTLİK SABİTİNİN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE BELİRLENMESİ

2-Amino-3-([2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil)propionik asit'in spektrofotometrik yöntemle asitlik sabitinin belirlenmesi için farklı pH'lara karşılık absorbans grafiği çizilmiştir. Elde edilen grafik Şekil 4.11'de verilmiştir. Potansiyometrik yöntemle 2-amino-3-([2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil)propionik asite ilişkin 3 tane asitlik sabiti elde edilmiştir. Şekilde görüldüğü spektrofotometrik olarak sadece bir analitik dalga boyu olduğu için tek asitlik sabiti belirlenecektir. Spektrofotometrik çalışmalar çok yorucu olduğundan ve asitlik sabitlerinden sadece biri belirlenebileceğinden, 2-Amino-3-([2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil)propionik asit'in asitlik sabitlerini belirlemek için spektrofotometri yöntemi ile çalışma yapılmamıştır.



Şekil 4.11. 2-Amino-3-{[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in pH absorbans grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmalarda her bir bileşiğin asitlik sabitlerinin bulunabilmesi için gerekli çözücü ortamı ve konsantrasyonların belirlenmesi amacıyla çözücü sistemi ve madde konsantrasyonlarına ilişkin taramalar gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgularla ilgili tartışmalar bu bölümde verilmiştir.

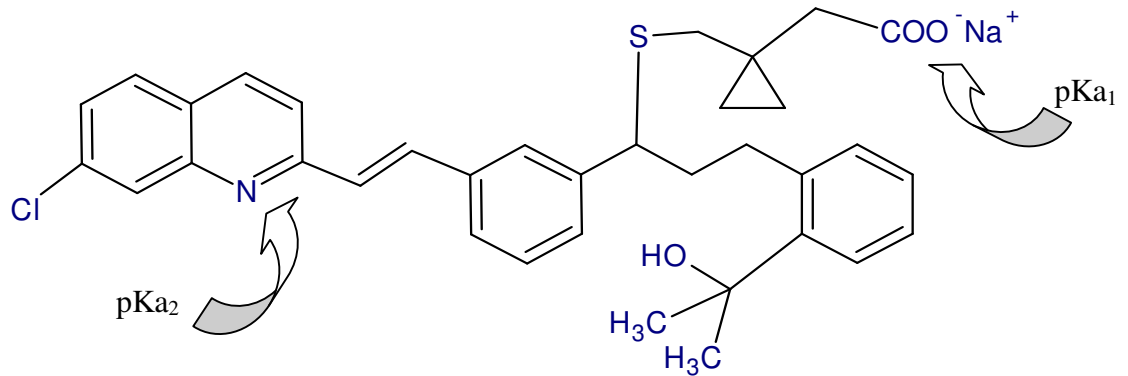
IRVING ve ROSSOTTI tarafından önerilen asitlik sabitinin potansiyometrik yöntemle belirlenmesi için hesaplamada kullanılan $\bar{n}_A$ değerlerinin belirlenmesindeki en önemli parametreler titrasyonun gerçekleştirildiği çözücü ortamı ve ligand konsantrasyonudur.

Montelukast sodyum suda çözünemediğinden maddenin stok çözeltisi suda hazırlanmıştır. Asitlik sabitinin belirlenebilmesi için yapılan deneylerde öncelikle çözücü ortamı olarak sulu ortamın kullanılması düşünülmüştür. Ancak monteleukast, yöntem gereğince protonlandığı zaman non-iyonik form suda çözünmemiştir. Bu yüzden çözücü ortamı olarak metanol/su karışımı denemiştir. Bu amaçla metanol oranı %10 - %60 arasında değişen ortamlarla asitlik sabiti tayin edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu oranlardaki su-metanol ortamında tekrarlanabilir pKa değerleri bulunamamıştır. Bu yüzden titrasyon ortamı olarak çeşitli oranlardaki 1,4-dioksan/su karışımının titrasyon ortamı olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. 1,4-dioksan/su oranı %10 - %60 (v/v) arasında değişen ortamlarda çalışmalar yapılmıştır. En yüksek tekrarlanabilirliğin

görüldüğü sonuçlar %60 su-%40 dioksan (v/v) içeren ortamda elde edilmiştir. Potansiyometrik yöntem kullanılarak montelukast sodyumun değişik konsantrasyonlarındaki çözeltileri ile asitlik sabitleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla montelukast konsantrasyonu $2,50 \times 10^{-4}$ M, $3,50 \times 10^{-4}$ M, $4,00 \times 10^{-4}$ M, $5,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-3}$ M olduğu %60 su-%40 dioksan (v/v) karışımlarında potansiyometrik titrasyon yapılmıştır. Montelukast sodyum konsantrasyonunun $4,00 \times 10^{-4}$ M olduğu titrasyonlar için tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Aynı ortamda bu kez sadece HClO_4 içeren çözelti titre edilmiştir. HClO_4 ve HClO_4^+ montelukast sodyumun titrasyon verilerine örnek olması amacıyla deneylerden birinde elde edilen veriler Tablo 4.1’de, bu verilerden çizilen titrasyon eğrisi Şekil 4.1’de verilmiştir. Montelukast’ın protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından önerilen yöntem uyarınca HClO_4 , HClO_4^+ montelukast içeren çözeltilerin Tablo 4.1’de verilen titrasyon verilerinden $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler Tablo 4.2’de verilmiştir. pH- $\bar{n}_A$ grafiği ise Şekil 4.2’de verilmiştir. Potansiyometrik yöntemle elde edilen montelukast sodyumun asitlik sabitleri Tablo 5.1’de verilmiştir. Montelukast sodyum’un pK_{a1} değeri ($\text{LogK}_{2(\text{protonlanma})}$) $3,23 \pm 0,13$, pK_{a2} değeri ise ($\text{LogK}_{1(\text{protonlanma})}$) değeri $6,17 \pm 0,28$ olarak hesaplanmıştır.

Montelukast sodyum’un pH’ya bağlı olarak türlerinin bağlı bollukları Excel’de hazırlanan bir program yardımıyla hesaplanarak Şekil 4.3’te verilmiştir.

Montelukast sodyumun protonlanmış türünden iyonlaşan protonlarının molekülün hangi bölgelerinde iyonlaştığı Şekil 5.1’de verilmiştir.



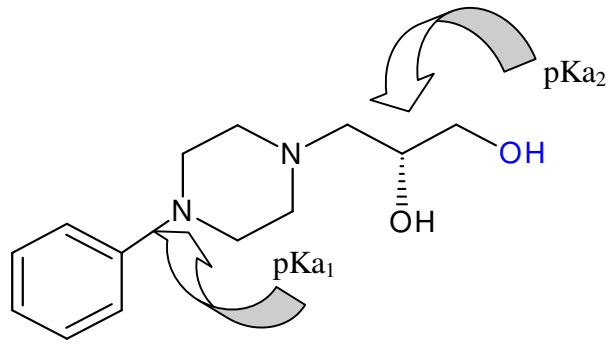
Şekil 5.1. Montelukast sodyumun moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar

Levodropropizine için yapılan deneylerde çözücü ortamı olarak deiyonize su kullanılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda, çözünürlük ve tekrarlanabilirlik konusunda sorun oluşmamıştır. İlaç maddelerinin asitlik sabitlerinin belirlenmesinde, en uygun ortam su olduğundan (ilaçlar vücutta sulu ortamda emilmekte, dağılmakta ve atılmaktadır) farklı çözücülerin denenmesine gerek duyulmamıştır.

Levodropropizine'in potansiyometrik yöntemle belirlenebilmesi için yapılan deneysel çalışmalarda öncelikle konsantrasyon taramaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için $4,00 \times 10^{-4}$ M, $3,00 \times 10^{-4}$ M ve $8,00 \times 10^{-4}$ M konsantrasyonlarda asitlik sabitleri belirlenmeye çalışılmıştır. Tekrarlanabilirliği en yüksek olan deneysel sonuçlar $4,00 \times 10^{-4}$ M konsantrasyonda elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin örnek olmak üzere HClO_4 ve levodropropizine+ HClO_4 içeren çözeltinin 0,1000 M NaOH ile azotlu ortamda potansiyometrik yöntemle elde edilen titrasyon verileri (titrant hacmi (mL) - pH) Tablo 4.3'de verilmiştir. Bu verilerden elde edilen titrasyon grafiği Şekil 4.4'te verilmiştir. Ligandların protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem uyarınca Tablo 4.3'den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar Tablo 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir.

Levodropropizine'in pH'ya bağlı olarak türlerinin bağıl bollukları Excel'de hazırlanan bir program yardımıyla hesaplanarak Şekil 4.6'da verilmiştir. Levodropropizine'in pK_{a1} değeri ($\text{LogK}_{2(\text{protonlanma})} = 7,12 \pm 0,50$, pK_{a2} değeri ise ($\text{LogK}_{1(\text{protonlanma})} = 10,58 \pm 0,25$ olarak hesaplanmıştır.

Levodropropizine'in asitlik sabitini spektrofotometrik yöntemle tayin etmek amacıyla pH-absorbans grafiği çizilmiştir. pH 2,0 - 10,0 aralığında 2 birim farklarla tarama yapılmıştır. Elde edilen pH-absorbans grafiği Şekil 4.7'de verilmiştir. Levodropropizine'nin spektrofotometrik metotla asitlik sabitinin belirlenebilmesi için gerekli olan absorbans yada dalga boyu değişikliği elde edilememiştir. Bu yüzden spektrofotometrik yöntemle asitlik sabiti belirlenememiştir. Potansiyometrik metotla elde edilen asitlik sabitlerinin değerleri Tablo 5.1'de verilmiştir. Ayrıca levodropropizine'in moleküler yapısı ve iyonlaşan gruplar Şekil 5.2'te verilmiştir.



Şekil 5.2. Levodropropazine'in moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar

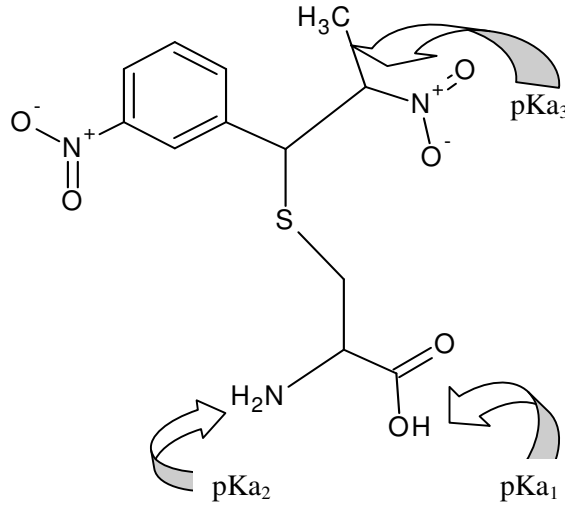
2-Amino-3- {[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in asitlik sabitinin ise potansiyometrik yöntemle tayini için yapılan deneylerde çözücü ortamı olarak deiyonize su, etanol, dioksan, metanol gibi çözücüler denenmiştir. Ancak, metanol dışında yukarıda adı geçen hiçbir çözücünde gerekli konsantrasyonu elde edecek kadar madde çözünmemiştir. Titrasyon %50 metanol/su (v/v) ortamında gerçekleştirildiğinde en uygun sonuçlar elde edilmiştir.

2-Amino-3- {[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil}propionik asit'in için yapılan deneysel çalışmalarda madde için konsantrasyon taramaları yapılmıştır. $1,25 \times 10^{-4}$ M, $2,50 \times 10^{-4}$ M, $3,00 \times 10^{-4}$ M, $8,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-3}$ M ve $5,00 \times 10^{-3}$ M madde konsantrasyonlarında titrasyonlar gerçekleştirilmiştir. Ancak tekrarlanabilirliği en yüksek olan deneysel sonuçlar $1,00 \times 10^{-3}$ M konsantrasyonda elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin örnek olmak üzere HClO_4 ve madde+ HClO_4 içeren çözeltinin 0,1000 M NaOH ile azotlu ortamda potansiyometrik yöntemle elde edilen titrasyon verileri (titrant hacmi (mL) - pH) Tablo 4.5'te verilmiştir. Bu verilerden elde edilen titrasyon grafiği Şekil 4.8'de verilmiştir.

Ligandların protonlanma sabitlerinin bulunması için IRVING ve ROSSOTTI tarafından verilen yöntem uyarınca HClO_4 ve 2-amino-3- {[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil]sulfanil} propionik asit+ HClO_4 içeren çözeltilerin titrasyon verileri olan Tablo 4.5'teki okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık olan $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Elde edilen $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla $\bar{n}_{A=}$ f (pH) şekli çizildi. Sonuçlar Tablo 4.6 ve

Şekil 4.9’da verilmiştir. Ayrıca 2-amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in pH ya bağlı olarak türlerinin bağlı bollukları Şekil 4.10’da verilmiştir.

2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in spektrofotometrik yöntemle asitlik sabitinin belirlenmesi için farklı pH’lara karşılık absorbans grafiği çizilmiştir. Elde edilen grafik Şekil 4.8’de verilmiştir. Potansiyometrik yöntemle, 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil) propil}sulfanil} propionik asit’in 3 asitlik sabiti olduğu bulunmuştur. Şekilde görüldüğü spektrofotometrik olarak sadece bir analitik dalga boyu olduğu için tek asitlik sabiti belirlenebilecektir. Spektrofotometrik çalışmalar çok yorucu olduğundan ve tek asitlik sabiti belirlenebileceğinden 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in asitlik sabitlerini belirlemek için spektrofotometri yöntemi ile çalışma yapılmamıştır. 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in potansiyometrik metotla hesaplanan asitlik sabitleri Tablo 5.1’de verilmiştir. 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in moleküler yapısı ve iyonlaşan gruplar Şekil 5.3’te verilmiştir.



Şekil 5.3. 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil} propionik asit’in moleküler yapısı ve molekülün protonlanmış türünden iyonlaşan gruplar

Tablo 5.1. Çalışılan ilaç maddelerine ilişkin deneysel olarak bulunan protonlanma ve pKa sabitleri

Çalışılan madde, tekrar sayısı (n)	Deney sonucu (ortalama) $\pm$ standart sapma
Montelukast sodyum (n=11)	$\text{LogK}_{1(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_2 = 6,17 \pm 0,28$ $\text{LogK}_{2(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_1 = 3,23 \pm 0,13$
Levodropropizine (n=5)	$\text{LogK}_{1(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_2 = 10,58 \pm 0,25$ $\text{LogK}_{2(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_1 = 7,12 \pm 0,50$
2-Amino-3-[[2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil] sulfanil]propionik asit'in (n=5)	$\text{LogK}_{1(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_3 = 8,86 \pm 0,36$ $\text{LogK}_{2(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_2 = 7,48 \pm 0,09$ $\text{LogK}_{3(\text{protonlanma})} = \text{pKa}_1 = 2,47 \pm 0,26$

Çalışmanın sonuçları, sözkonusu etken maddelerin vücuda verildiğinde farmakokinetik davranışlarının tahmin edilmesi, ayrıca miktar tayinleri yapılırken çeşitli pH'larda ortaya çıkan türler hakkındaki bilginin kullanılması açısından önem taşımaktadır. İlaç maddelerinin farmakokinetikleri hakkında pH'a göre yorum yapılması gerektiğinde, ilacın membranlardan geçen formu olan noniyonize türünün oranı göz önünde bulundurulur. İyonize türlerin ise membranlardan geçişi zordur.

Montelukast sodyum film kaplı tablet ya da çiğneme tableti olarak kullanılmaktadır. Açlığa veya tokluğa ve alınan besinlere göre mide pH'sı =1-3 arası olup (30), tükrük pH'sı ise 6,5-7,5 arasında değişmektedir (31). Montelukast sodyum'un bağıl bolluk grafiklerinden de görüldüğü gibi, mide pH'sı olan 1,0-3,0 değerlerinde %0-45 arasında non-iyonize formda bulunurken, barsak pH'ları düşünüldüğünde ise (duodenum pH'sı 6,0, jejunum – ileum pH'sı 6,5-7,5, kolon pH'sı 7,0 (32) duodenumda %67, jejunum-ileum bölgesinde %5-%40 kolonda ise %18 oranlarında noniyonize formda bulunması beklenecektir. Çiğneme tabletini düşündüğümüzde ise, tükrük pH'sı olan pH=6,5-7,5 değerlerinde, noniyonize form %5'ten %40'a kadar değişen oranlarda bulunmaktadır. Teorik olarak bu değerlerden yola çıkıldığında, çiğneme tabletlerinin ve film tabletlerin biyoyararlanımlarının birbirine yakın olacağı söylenebilir. Nitekim, çiğneme tabletinden ilacın biyoyararlanımı %73 iken, film kaplı tableten biyoyararlanım %66 civarındadır (23). Klinik biyoyararlanım verilerinin yüksek olması, tükrük, mide ve barsak sıvılarında ilacın noniyonize formu emildikçe, dengenin noniyonize form tarafına kayarak emilimin bu şekilde devam ettiğini düşündürmektedir.

Kanda ilacın %99'u plazma proteinlerine bağlandığından, kan pH'sında iyonize formda bulunmasının farmakokinetiğine, mide tükürük ve barsak pH'larında olduğu kadar önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

Levodropropizine de oral yolla verilen bir ilaçtır. Bağlı bolluk grafiğinden de görüldüğü üzere, midede %100 oranında iyonize formda bulunmaktadır. Bu bilgi, farmakopede (33) verilen sudaki çözeltisinin pH'sının 9,2-10,2 olduğu bilgisiyle de desteklenmektedir. Bununla birlikte, nasıl bir absorpsiyon mekanizması olduğu literatürlerde belirtilmemektedir.

2-amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil}propionik asit, henüz klinik çalışmaları başlamamış bir ilaç adayı olduğundan önerilen bir uygulama şekli bulunmamaktadır. Vücuda böyle bir molekülün oral yoldan verilmesi durumunda, noniyonize formunun oranının, mide pH'sı 1,0'den 3,0'e çıktıkça %5 ten %84'e kadar artması, barsak düşünüldüğünde ise (duodenum pH'sı 6.0, jejunum – ileum pH'sı 6.5-7.5, kolon pH'sı 7.00 (32) duodenumda %97, jejunum-ileum bölgesinde %90-%50, kolonda ise %75 oranlarında noniyonize formda bulunması beklenebilir. Dolayısıyla oral verildiğinde biyoyararlanımın yüksek olması muhtemeldir.

Bağlı bolluk grafiğinden yola çıkılarak, 2-Amino-3-{{2-nitro-1-(3-nitrofenil)propil}sulfanil}propionik asitin kan pH'sında %55 oranında noniyonize formda bulunacağı söylenebilir ki bu formun dağılımda membranlardan geçebildiği göz önüne alındığında önemli bir orandır. Ancak bu bilgi yetersiz olup, kan proteinlerine bağlanma oranına ilişkin veriler de dağılıma ilişkin yorumun yapılmasında gereklidir.

Asitlik sabitlerinden yola çıkılarak oluşturulmuş pH tür dağılımları, bu maddeler için özellikle kromatografik ve spektroskopik miktar tayin yöntemi ve ayırma yöntemleri geliştirilirken de önemli olmaktadır. Hangi pH'da, maddenin ne kadarının hangi formda bulunduğunun bilinmesi, miktar tayini yapılırken ya da analitik ayırma işlemleri gerçekleştirilirken doğru pH'nın, doğru ayırma tekniğinin ve duran fazın seçilmesinde kuşkusuz faydalı olmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Niazi A, Zolgharnein J, Davoodabadi MR. Spectrophotometric determination of acidity constant of some indicators in various micellar media solutions by rank annihilation factor analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2008; 70, 2 : 343-349
2. Garrido G, Ràfols C, Bosch E. 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*, 2006: 28, 1-2, 118-127
3. Andrasi M, Buglyo P, Zekany L, Gaspar A, A comparative study of capillary zone electrophoresis and pH-potentiometry for determination of dissociation constants, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2007; 44, 5, 1040-1047
4. Foulon C, Duhal N., Lacroix-Callens B, Vaccher C, Bonte JP, Goossens JF. Determination of pK_a values of benzoxa-, benzothia- and benzoselena-zolinone derivatives by capillary electrophoresis: Comparison with potentiometric titration and spectrometric data, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007: 31, 3-4, 165-171
5. Akçiğer Arşivi Astım tedavisinde İnhaler Steroide eklenen Montelukastın etkisi. Eser Gürdal Yüksel, Ahmet Ertürk, Dane Ediger, Esra Kunt Uzaslan, Nihat Özyardımcı, R. Oktay Gözü, Ercüment Ege, Mehmet Karadağ.
6. RxMediaPharma®2008, Interaktif ilaç kaynağı

7. Cayman Chemical Montelukast (sodium salt) Katalog no:10008318 Product Information
8. Ochiai H, Uchiyama N, Takano T, Hara K, Kamei T. Determination of montelukast sodium in human plasma by olumnsitching high-performance liquid chromatography withfluorescence detection, Journal of Chromatography B 1998 713, 409–414
9. Arzu Yorgancıoğlu, Astım Tedavisinde Yenilikler ve Lökotrien Antagonistleri, Celal Bayar Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa 2000
10. Mer'as I. Dur'an, A. Espinosa-Mansilla, Airado Rodríguez D. Complexation study of cinalukast and montelukast with cyclodextrines, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007, 43, 1025–1032
11. Caselli E, Tosi G, Forni A, Bucciarelli M, Prati F. Chemo-enzymatic synthesis of levodropropizine Dipartimento di Chimica, Universita` di Modena e Reggio Emilia, Via Campi 2003, 183
12. Tang Y, Zhaob L, Wang Y, Fawcett JP, Gua J. Rapid and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of levodropropizine in human plasma a Research Center for Drug Metabolism, Journal of Chromatography B. 2005, 819, 185–189
13. Online Database of Chemicals from Around the World.
14. Dompe International S.A.-İsviçre lisansı ile Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Zincirlikuyu / İstanbul
15. Birol Er, Amino grubu içeren bazı primidin bileşiklerinin asit dissosiasyon sabitleri (pKa)nın potansiyometrik titrasyon yöntemi ile tayini, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ortaöğretim fen ve Matematik Alanları Eğitimi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2000
16. Turgut Gündüz Kantitatif Analiz Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Analitik Kimya Kürsüsü. Gazi Kitabevi Tic Ld. Şti. 6. Baskı 1999
17. Beril Anılanmert, Triptofan-Aspirin, Lösin-Aspirin Ligandları ile Cu (II) ve Zn (II) Metallerinin Olusturduğu Üçlü Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Yöntemle Tayini, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya ABD, 2006
18. B.Erdem, F.Baykurt, Analitik Kimya, İstanbul Üniversitesi yayınlarından 6. Baskı, 1983
19. David Harvey, Modern Analytical Chemistry, Vol 1, Mc Graw Hill, NewYork, 2000

20. Ecem Altınok 2,2'-Bi(3-hidroksi-1,4-naftakinon) (BHN), 5,6,7-trihidroksiflavon (Baicalein), 1,2,4,5-benzenetetrakarboksilikdianhidrit (PMDA) ligandlarının asitlik sabitleri Yüksek lisans tezi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D, 2006
21. Esmâ Kılıç, Fitnat Köseoğlu, Hamza Yılmaz, Enstrümental Analiz İlkeleri, Bilim Yayıncılık, Ankara, 1998
22. Kosanic M, KApetanovic V, Milovanovic L, Buric N, Veselinovic D. Potentiometric and Spectrophotometric Determination of the Dissociation Constants of Cefetamet, Monatshefte für Chemie 1997; 128, 137-146
23. C. Rafols, M. Roses, E. Bosch, Dissociation Constant of Several Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in Isopropyl Alcohol/Water Mixtures, Analytica Chimica Acta, 350, 249-255 (1997)
24. S.E. Blanco, M.C. Almondoz, F. H. Ferretti, Determination of the Overlapping pKa Values of Resorcinol Using UV-Visible Spectroscopy and DFT Methods, Spectrochimica Acta Part A, 61, 93-102 (2005)
25. Herrador MA, Gonzalez A. G. Potentiometric Titrations in Acetonitrile-Water Mixtures: Evaluation of Aqueous Ionisation Constant of Ketoprofen, Talanta 2002; 56, 769-775
26. Arzu Durak, Bazı İmidazol Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Teorik Olarak İncelenmesi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2005
27. Mustafa Uçan, Bazı Sübstitüe vic-Dioksimlerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemiyle pKa Sabitlerinin Tayini, Niğde Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 1996
28. Mustafa Akkaya, Değişik Sübstitüe Amin Grupları Bulunduran Farklı 2-Naftaglioksimlerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemiyle pKa Sabitlerinin Tayini, Niğde Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 1998
29. Selçuk Altun, Bazı Kumarin Türevlerinin İyonizasyon Sabitlerinin (pKa) Tayini, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2000
30. Prof.Dr. Aycıl Kayalı, Prof.Dr. Işık Tuğlular, Biyofarmasi ve Farmakokinetik, Paris 1990
31. Şeyda Hergüner, Siso Feridun Hürmüzlü, Çürük Aktivite testleri, Caries activity tests, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt:8 Sayı:2 2005

32. Sofia Berggren, Drug Transport and Metabolism in Rat and Human Intestine Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 41 , Uppsala Universitesi Uppsala,2006
33. British Pharmacopeia, Electronic Version, 2004
34. <http://en.wikipedia.org/wiki/Levodropropizine>

ÖZGEÇMİŞ

06.11.1978 tarihinde Adana iline bağlı Fekede ilçesinde doğdu. İlk ve ortaöğrenimini Fekede tamamladı. 2001 yılında başladığı Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2005 yılında mezun oldu. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Analitik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitime başladı. Halen Kayseri Vakıflar Bölge Müdürlüğünde harita teknikeri olarak görev yapmaktadır.