



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**ANTİPSİKOTİK İLAÇ KETİAPİN
FUMARATIN KARBON NANOTÜP
MODİFİYELİ CAMSI KARBON ELEKTROT
İLE ELEKTROKİMYASAL ANALİZİ**

Büşra KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Dilek KUL

Trabzon - 2014

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç.Dr. Ahmet YAŞAR

Analitik Kimya Anabilim Dalı Başkanı



Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Büşra KAYA'nın hazırladığı "Antipsikotik İlaç Ketiapin Fumaratın Karbon Nanotüp Modifiyeli Camı Karbon Elektrot ile Elektrokimyasal Analizi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Yrd.Doç.Dr. Dilek KUL



Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

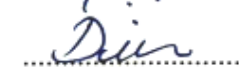
Yrd.Doç.Dr. Dilek KUL



Doç.Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU



Yrd.Doç.Dr. Fatma AĞIN



Tarih: 02/06/2014

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun /.... /..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12/05/2014

Büşra KAYA

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, K.T.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı Analitik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince gerek akademik gerekse sosyal yaşantımda her açıdan desteğini esirgemeyen ve çalışmalarımda yön gösterici olan danışmanım ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilek KUL'a; çalışmalarım süresince bilgi, deneyim ve imkanlarını benimle paylaşarak desteğini esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma AĞIN'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ve sonsuz destekleri için Sena ATAL ve Nevin ULAŞ'a; laboratuvar imkanlarından dolayı K.T.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tüm hayatım boyunca inanç ve sabırla bana olan desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Büşra KAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç Kapak Sayfası	
ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR , SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xiii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Elektrokimya	5
4.2. Elektrokimyasal Sistemler	6
4.3. Elektrokimyasal Hücre Sistemleri	6
4.3.1. Galvanik (Voltaik) Hücreler	6
4.3.2. Elektrolitik Hücreler	7
4.4. Kütle Aktarımı	8
4.5. Elektrokimyasal Yöntemler	9
4.5.1. Potansiyometri	9
4.5.2. Potansiyometrik Titrasyon	10
4.5.3. Voltametri	10
4.5.4. Kulometri	18
4.5.5. İletkenlik Ölçümü	18
4.6. Voltametrik Hücreler	18
4.6.1. Çalışma Elektrodu (İndikatör Elektrot)	19
4.6.2. Referans Elektrot	21
4.6.3. Yardımcı Elektrot	22
4.7. Karbon Nanotüpler	22

4.8. Ketiapin Fumarat	24
5. GEREÇ ve YÖNTEM	27
5.1. Kullanılan Maddeler	27
5.1.1. Ketiapin Fumarat Stok Çözeltisi	27
5.1.2. Sodyum Hidroksit Çözeltisi	27
5.1.3. Britton-Robinson Tampon Çözeltisi (BRT)	27
5.1.4. Fosfat Tampon Çözeltisi (FT)	27
5.1.5. Asetat Tampon Çözeltisi (AT)	28
5.1.6. Dimetil Formamid	28
5.1.7. Alüminyum Hidroksit	28
5.1.8. Mekanizma Model Maddeleri	28
5.2. Kullanılan Cihazlar	29
5.2.1. Potansiyostat	29
5.2.2. Elektrot Sistemi	29
5.2.3. pH Metre	30
5.2.4. Saf Su/Ultra Saf Su Cihazı	31
5.2.5. Ultrasonik Banyo	31
5.2.6. Analitik Terazî	32
5.2.7. Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı	32
5.2.8. Mikropipet	33
5.3. Modifiye Elektrodun Hazırlanması	33
5.4. Voltametrik Çalışmalar	34
5.4.1. pH Taraması	34
5.4.2. Yöntem Parametrelerinin Belirlenmesi	34
5.4.3. Hız Taraması	35
5.4.4. Sıyırma Voltametrîsi Optimizasyonu	35
5.4.5. Kalibrasyon Çalışması	36
5.4.6. Tekrar Edilebilirlik Çalışması	37
5.4.7. Ketiapin Fumaratın Farmasötiklerden Tayini	38
5.4.8. Geri Kazanım Çalışması	39
5.4.9. Ketiapin Fumaratın Stabilite Çalışması	39
5.4.10. Mekanizma Çalışması	40

6. BULGULAR	42
6.1. Elektrot Modifikasyonunun Belirlenmesi	42
6.2. pH Etkisi	43
6.3. Hız Taraması	49
6.4. Sıyırma Optimizasyonu	51
6.5. Kalibrasyon Çalışması	53
6.6. Tablet ve Geri Kazanım Çalışması	56
6.7. Mekanizma Çalışması	58
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	59
7.1. Elektrot Modifikasyonunun Belirlenmesi	59
7.2. pH Etkisi	60
7.3. Hız Taraması	61
7.4. Sıyırma Optimizasyonu	62
7.5. Kalibrasyon Çalışması	62
7.6. Tablet ve Geri Kazanım Çalışması	65
7.7. Mekanizma Çalışması	65
8. SONUÇLAR	67
9. KAYNAKLAR	68
10. ÖZGEÇMİŞ	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa
Şekil 1. Galvanik bir hücrenin şematik gösterimi	7
Şekil 2. Elektrolitik bir hücrenin şematik gösterimi	8
Şekil 3. Doğrusal voltametriye uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği	11
Şekil 4. Dönüşümlü voltametriye uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği	12
Şekil 5. Dönüşümlü voltametri ile elde edilmiş (A) tersinir ve (B) tersinmez voltamogramlar	13
Şekil 6. Diferansiyel puls voltametriye uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği	15
Şekil 7. Kare dalga voltametriye uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği	16
Şekil 8. (A) Tek duvarlı ve (B) çok duvarlı karbon nanotüpler	23
Şekil 9. Ketipin fumaratın yapısı	25
Şekil 10. (A) Setirizin, (B) 1-formil piperazin ve (C) diltiazemin kimyasal yapıları	40
Şekil 11. pH 5.0 FT içerisindeki (A) 1×10^{-5} ve (B) 4×10^{-5} M KF için (a) 2.5 μ L ve (b) 5 μ L %0.2'lik ÇDKNT/DMF enjeksiyonuyla hazırlanan modifiye elektrotlardan elde edilen DV voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s ⁻¹	43
Şekil 12. (a) pH 2.0 FT, (b) pH 3.0 FT, (c) pH 4.5 AT, (d) pH 6.0 FT ve (e) pH 8.0 FT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin DV voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s ⁻¹	44
Şekil 13. (A) pH 3.0 FT ve (B) pH 5.5 AT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin üç döngülü voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s ⁻¹ (Döngü sırası 1,2,3 ile gösterildi)	45
Şekil 14. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 1 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik potansiyel grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT	46
Şekil 15. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 2 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik potansiyel grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT	47

Şekil 16.	(A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 1 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik akım grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT	48
Şekil 17.	(A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 2 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik akım grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT	49
Şekil 18.	Tek döngülü DV yöntemi ile yapılan pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-4} M KF'nin hız taraması voltamogramları	50
Şekil 19.	pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-4} M KF için DV ile elde edilen (A) tarama hızına ve (B) tarama hızının kareköküne karşı pik akımı ve (C) $\log$ /(tarama hızı)'na karşı $\log$ /(pik akımı) grafikleri	51
Şekil 20.	pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-6} M KF için (A ve B) biriktirme potansiyeline ve (C ve D) biriktirme süresine karşı pik akımı grafikleri. (A ve C) grafikleri DPSV, (B ve D) grafikleri KDSV yöntemi için	52
Şekil 21.	(A) DPSV ve (B) KDSV yöntemleri ile temel çizgi düzeltmesi yapılarak elde edilen pH 3.0 FT içerisindeki (a) 2×10^{-8} , (b) 1×10^{-7} , (c) 2×10^{-7} , (d) 6×10^{-7} , (e) 1×10^{-6} ve (f) 2×10^{-6} M KF'nin voltamogramları	53
Şekil 22.	(A) DPSV ve (B) KDSV yöntemleri kullanılarak pH 3.0 FT içerisindeki KF konsantrasyonuna karşı pik akımı grafikleri	54
Şekil 23.	(A) Setirizin ve (B) 1-formil piperazinin pH 3.0 FT ve (C) diltiazemin pH 7.0 BRT içindeki DV voltamogramları. (a) 4×10^{-5} M model madde, (b) 4×10^{-5} M KF ve (c) 4×10^{-5} M model madde ve 4×10^{-5} M KF karışımı	58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa
Tablo 1. Modifiye elektrot kullanılarak KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen kalibrasyon verileri	54
Tablo 2. Modifiye elektrot kullanılarak 4×10^{-7} M KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tekrar edilebilirlik verileri	55
Tablo 3. Modifiye elektrot kullanılarak 8×10^{-7} M KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tekrar edilebilirlik verileri	56
Tablo 4. Modifiye elektrot kullanılarak KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tablet ve geri kazanım verileri	57
Tablo 5. Modifiye elektrot ile elde edilmiş kalibrasyon verilerinin literatürdeki verilerle karşılaştırılması	64

RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa
Resim 1. Potansiyostat cihazı	29
Resim 2. (A) Camsı karbon elektrot, (B) Ag/AgCl referans elektrot, (C) platin tel karşıt elektrot ve (D) üçlü elektrot sistemi	30
Resim 3. Masaüstü pH metre	30
Resim 4. Saf su ve ultra saf su sistemi	31
Resim 5. Ultrasonik banyo	31
Resim 6. Analitik terazi	32
Resim 7. Isıtcılı manyetik karıştırıcı	32
Resim 8. Mikropipetler	33

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AT	Asetat tamponu
BRT	Britton–Robinson tamponu
%BSS	Yüzde bağıl standart sapma
CK	Camsı karbon
DV	Döngüsel voltametri
DPSV	Diferansiyel puls sıyırma voltametrisi
DPV	Diferansiyel puls voltametri
FT	Fosfat tamponu
KDSV	Kare dalga sıyırma voltametrisi
KDV	Kare dalga voltametri
KF	Ketiapin fumarat
pH	Hidrojen konsantrasyonunun kologaritması
S	Standart sapma
TAS	Tayin alt sınırı
TS	Teşhis sınırı

Simgeler

A	Amper
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
μ	Mikro
Ω	Ohm
$\bar{X}$	Ortalama değer
E_p	Pik potansiyeli
I_p	Pik akımı
s	Saniye
V	Volt

Formüller

Ag/AgCl	Gümüş/Gümüş Klorür
Al(OH)₃	Alüminyum Hidroksit
CH₃COOH	Asetik Asit (Glasial)
DMF	N,N-Dimetil Formamid
H₃BO₃	Borik Asit
H₃PO₄	Fosforik Asit
Na₂HPO₄	Disodyum Hidrojen Fosfat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NaH₂PO₄·2H₂O	Sodyum Dihidrojen Fosfat Dihidrat

ÖZET

Antipsikotik İlaç Ketiapin Fumaratın Karbon Nanotüp Modifiyeli Camsı Karbon Elektrot ile Elektrokimyasal Analizi

Çok duvarlı karbon nanotüp ile modifiye edilen camsı karbon elektrot ile dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametri ve kare dalga voltametri yöntemleri kullanılarak antipsikotik ilaç etken maddesi ketiapin fumaratın elektrokimyasal özellikleri oksidasyon yönünde incelendi. Farklı konsantrasyonlardaki çok duvarlı karbon nanotüpler ile en uygun elektrot modifikasyonu belirlendi. Döngülü voltametri kullanılarak, farklı tampon çözeltileri ile yapılan analizlerde ketiapin fumaratın redoks reaksiyonunun tersinmez olduğu görüldü. Dönüşümlü voltametri ile yapılan hız taraması çalışması, ketiapin fumaratın redoks reaksiyonunun adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösterdi. Bu nedenle, ketiapin fumaratın kantitatif analizi için diferansiyel puls sıyırma voltametrisi ve kare dalga sıyırma voltametrisi yöntemleri kullanıldı. Elde edilen kalibrasyon grafiklerinin doğrusallık aralıkları diferansiyel puls sıyırma voltametrisi için $4 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M (korelasyon katsayısı 0.999) ve kare dalga sıyırma voltametrisi için $2 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M (korelasyon katsayısı 0.996) olarak, sırasıyla 5.39×10^{-11} ve 3.11×10^{-10} M teşhis sınırları ile belirlendi. Kalibrasyon grafiklerinin sonuçları literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldı. Seçilen model maddeler ile yapılan çalışmalar sonucunda, ketiapin fumaratın yükseltgenme reaksiyonundan sorumlu elektroaktif gruplar hakkında bilgi edinildi. Son olarak, ketiapin fumaratın farmasötik dozaj formlarından analizi herhangi bir ayırma ve süzme işlemi yapılmadan gerçekleştirildi ve yardımcı maddelerin analiz sonucunu etkilemediği görüldü. Sonuç olarak, ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için duyarlılığı ve seçiciliği yüksek, etkin ve ekonomik modifiye elektrot elde edildi.

Anahtar Sözcükler: Atipik ilaç, Çok duvarlı karbon nanotüp, Diferansiyel puls sıyırma voltametrisi, Dönüşümlü voltametri, Kare dalga sıyırma voltametrisi, Modifiye elektrot, Validasyon

SUMMARY

Electrochemical Analysis of Antipsychotic Drug Quetiapine Fumarate at Carbon Nanotubes Modified Glassy Carbon Electrode

Electrochemical properties of quetiapine fumarate which is an antipsychotic drug were examined on the anodic direction with glassy carbon electrode modified with multiwalled carbon nanotube using cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry and square wave voltammetry. The most appropriate electrode modification was determined with multiwalled carbon nanotubes with various concentrations. Using cyclic voltammetry, redox reaction of quetiapine fumarate was seen as irreversible carried out in various buffer solutions. Scan rate study carried out with cyclic voltammetry was showed that redox reaction of quetiapine fumarate was adsorption controlled. Therefore, differential pulse stripping voltammetry and square wave stripping voltammetry methods were used for the quantitative analysis of quetiapine fumarate. The resulting linearity ranges of the calibration graphs were determined as $4 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M (correlation coefficient 0.999) for differential pulse stripping voltammetry and $2 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M (correlation coefficient 0.996) for square wave stripping voltammetry with detection limits of 5.39×10^{-11} and 3.11×10^{-10} M respectively. The results of calibration graphs were compared with the results in the literature. As a result of the studies achieved with the selected model substances, information about the electroactive groups responsible for the oxidation reaction of quetiapine fumarate was obtained. Finally, analysis of quetiapine fumarate from its pharmaceutical dosage forms was performed without any separation and filtration and it was seen that the excipients did not affect the analysis results. Consequently, effective and economical modified electrode with high sensitivity and selectivity was obtained for the electrochemical analysis of quetiapine fumarate.

Keywords: Atypical drug, Multiwalled carbon nanotubes, Differential pulse stripping voltammetry, Cyclic voltammetry, Square wave stripping voltammetry, Modified electrode, Validation

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kimyanın bir dalı olan elektrokimya, meydana gelen kimyasal tepkimeleri elektrik enerjisi ve değişkenleri aracılığıyla inceler. Akım, potansiyel, iletkenlik gibi kavramlardan yararlanarak, hem madde karakterizasyonunu hem de gerçekleşen kimyasal tepkimenin karakterizasyonunu yapar. Günümüzde elektrokimyadan pek çok alanda faydalanılmaktadır ve elektrokimya kapsamında geliştirilmiş yöntemlere olan ilgi gün geçtikte artmaktadır.

Voltametrik yöntemler, elektrokimyasal yöntemlerin başında gelmektedir ve çalışma alanı oldukça geniştir. Özellikle yüksek hassasiyetle çalışılması gereken kimyasal madde ve ilaç analizlerinde tercih edilmekte, hızlı ve kesin sonuçlar vermektedir. Bunun için gereken en temel unsur, analiz edilmek istenen maddenin elektroaktif olmasıdır.

Elektroaktif ilaç etken maddelerinin voltametrik yöntemlerle incelenmesi sonucunda reaksiyon mekanizmasının belirlenmesi ve hem ilaç dozaj formlarından hem de biyolojik numulardan miktar tayininin yapılması günümüzde çok önemli bir yer tutmaktadır.

Bu tez kapsamında öncelikle, camı karbon elektrot yüzeyine çok duvarlı karbon nanotüpün kaplanmasıyla duyarlılığı yüksek, ekonomik ve etkin modifiye elektrot elde edilmesi planlanmıştır. Daha sonra, modifiye edilmiş camı karbon elektrot ile antipsikotik ilaç etken maddesi olan elektroaktif ketiapin fumaratın elektrokimyasal özelliklerinin yükseltgenme yönünde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, kullanılacak tampon çözelti bileşimi, pH, potansiyel tarama hızı, konsantrasyon ve diğer parametreler araştırılarak ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en uygun parametreler seçilmiştir. Kullanılacak yöntemlerin optimize edilmesinden sonra dönüşümlü voltametri yöntemi ile ketiapin fumaratın elektrokimyasal özellikleri belirlenmiştir. Daha sonra, duyarlı, hassas, düşük tayin etme sınırına sahip, tamamen valide edilen diferansiyel puls voltametrisi ve kare dalga voltametrisi yöntemleri kullanılarak ketiapin fumaratın kantitatif analizinin yapılması planlanmıştır.

Ketiapin fumaratın kantitatif analizlerinin yüksek hassasiyetle gerçekleştirilmesinin ardından, valide edilmiş yöntemler kullanılarak ketiapin fumaratın farmasötik dozaj formlarından uygulamalarına da çalışılmıştır. Son olarak, ketiapin

fumaratın reaksiyon mekanizmasını açıklamak amacıyla, ketiapin fumarat ile ortak gruplar içeren maddelerle çalışılarak, ketiapin fumaratın yükseltgenme/indirgenme reaksiyon mekanizmasının açıklanması planlanmıştır.

Bu tez çalışması ile, hazırlanan modifiye elektrot kullanılarak ketiapin fumaratın literatürdekinden daha düşük tayin sınırlarına sahip çok daha hassas analizi yapılmıştır ve böylece literatüre önemli bir katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Elektrokimya

Elektrokimya, kimya ve elektrik arasındaki ilişkiyi inceleyen, elektriksel değişkenlerin ölçümünü ve bu ölçümleri kimyasal parametrelerle ilişkilendirebilen bir kimya dalıdır (1,2). Günümüzde elektrokimyasal yöntemler, piller, redoks titrasyonları, kimyasal reaksiyonların hız ve denge sabitlerinin hesaplanması, eser miktar madde analizleri ve iletken polimerlerin sentezi gibi pek çok alanda sıklıkla kullanılmaktadır ve bu yöntemlere olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

Elektrokimyasal yöntemlerde reaksiyon elektrot ve çözelti ara yüzeyinde gerçekleşir. Elektrik sinyali değiştikçe yöntem de değişir, bu da farklı elektrokimyasal yöntemlerin oluşmasına imkan sağlar. Elektrokimyasal yöntemlerde elde edilen bu sinyaller önemli derecede anlam içerir ve yapılan analizin pek çok açıdan değerlendirilebilmesine olanak sağlar.

Elektrokimyasal yöntemlerin analitik amaçlı uygulama alanları oldukça fazladır. Bunun temel nedeni bu yöntemlerin analitik ölçümlerde istenildiği gibi son derece hassas ölçüm yapabilmesidir. Bununla beraber, bu elektroanalitik yöntemler çok daha kısa sürede ve az maliyetle analiz yapılabilmesine imkan tanımaktadır (1).

Elektroanalitik yöntemlerde iki farklı metot vardır; bunlardan biri potansiyometrik, diğeri ise potansiyostatik metotlardır:

Potansiyometri, akımın sıfır olduğu durumda potansiyelin belirlendiği bir yöntemdir. Bu yöntemde akım geçişi olmaz, potansiyel ölçüme dayanılarak çözeltide gerçekleşen elektrokimyasal değişim açıklanır.

Potansiyostatik yöntemler ise potansiyel kontrollüdür. Elektrot ve çözelti arasındaki yük transferi incelenir, akım ölçülür ve ölçülen akım da reaksiyonu açıklar. Ayrıca, bu yöntemde ölçülen akım analitin derişimi hakkında bilgi vermektedir.

4.2. Elektrokimyasal Sistemler

Elektrokimyasal sistemler, elektrokimya kullanılarak yapılacak olan analizler için uygun şartların sağlandığı sistemlerdir. Burada, bir elektrokimyasal hücre bulunur. Hücre içerisinde ise bir elektrolit çözeltisi bulunur. Bu elektrolit çözeltisinde daldırılmış bulunan üçlü veya ikili elektrot sistemi vardır. Üçlü elektrot sistemi bir çalışma

elektrodu, bir referans elektrot ve bir yardımcı elektrottan oluşur. İkili elektrot sisteminde ise yardımcı elektrot bulunmaz, sadece çalışma elektrodu ve referans elektrot bulunur. Çalışma elektrotları, yüzeyinde indirgenme/yükseltgenme reaksiyonlarının gerçekleştiği elektrotlardır (1). Elektrot sistemlerinin voltametrideki çeşitliliği ve açıklamaları tezin içeriğinde mevcuttur. (Bölüm 4.6)

4.3. Elektrokimyasal Hücre Sistemleri

Bu kimya dalı özellikle yükseltgenme/indirgenme (redoks) reaksiyonlarını incelemektedir. Redoks reaksiyonları, elektron aktarımında yükseltgenin ve indirgenin fiziksel olarak birbirinden ayrı olduğu bir elektrokimyasal hücrede gerçekleşir.

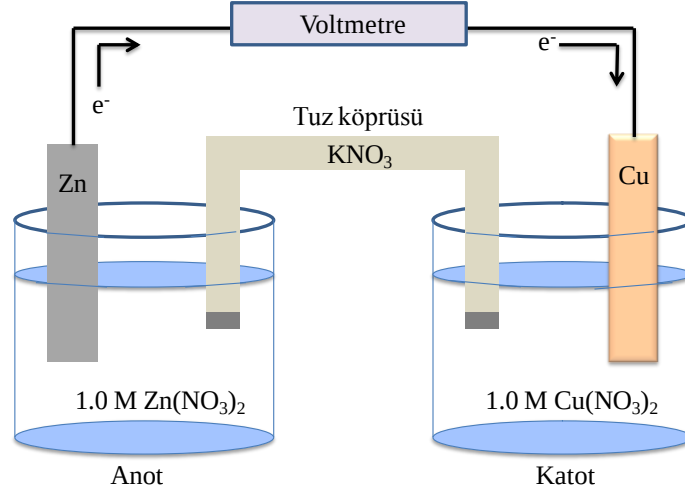
Elektrokimyasal hücreler anot ve katot olmak üzere iki bölümden oluşur. Anot yükseltgenmenin olduğu, katot ise indirgenmenin olduğu taraftır. İki tarafın arasında ise hem çözeltileri birbirinden ayıran hem de yükseltgenme/indirgenme reaksiyonlarının gerçekleşmesi için gerekli olan elektron transferini sağlayan bir tuz köprüsü bulunmaktadır.

Elektrokimyasal hücrelerde farklı elektrolit çözeltilerine daldırılmış bir elektrot sistemi bulunur. Elektrokimyasal hücreler, galvanik (voltaik) ve elektrolitik hücreler olmak üzere iki çeşittir (1):

4.3.1. Galvanik (Voltaik) Hücreler

Elektrik enerjisini depolayan, dışarıdan enerji alımına ihtiyacı olmayan hücrelerdir. Burada reaksiyonlar kendiliğinden oluşma eğilimindedir, yani istemli çalışır.

Galvanik hücrelerde elektron akışı anottan katoda doğru ve doğru akım şeklindedir. Bu elektron geçişi anot ve katot arasında konumlandırılmış tuz köprüsü sayesinde gerçekleşir. Bu tuz köprüsü aynı zamanda elektrolit çözeltilerinin birbirine karışmasını da engeller. Elektronların geçişinde anotta ve katotta bulunan bütün iyonlar etkilidir. Gerçekleşen elektron akışı sonunda yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri meydana gelir. Gerçekleştirilen bu akım sayesinde devre tamamlanır. Şekil 1’de galvanik bir hücrenin şematik görünümü bulunmaktadır.

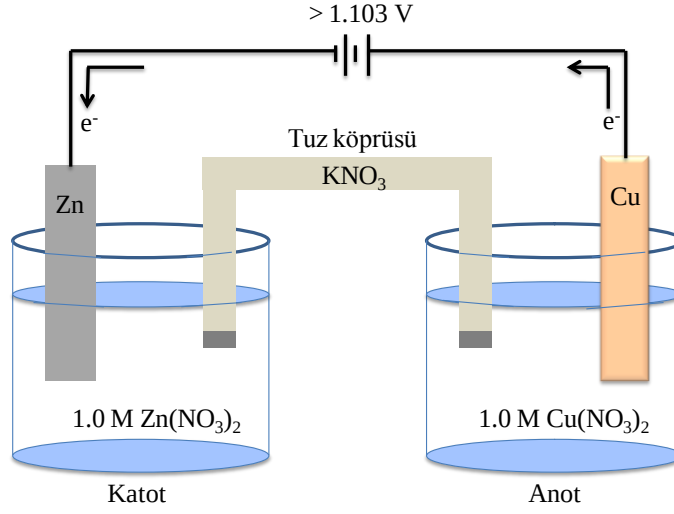


Şekil 1. Galvanik bir hücrenin şematik gösterimi

4.3.2. Elektrolitik Hücreler

Elektrolitik bir hücrenin çalışması için dışarıdan elektrik enerjisi alması gereklidir. Burada reaksiyonlar kendiliğinden oluşmaz, yani istemli değildir.

Elektrolitik hücrelerde sistem galvanik hücrelerin tam tersidir. Katot çözeltisi anot, anot çözeltisi katot olmuştur. Yapısal olarak galvanik hücrelere çok benzerler. Aynı şekilde anot ve katot arasındaki elektron geçişini sağlamak için tuz köprüsü konumlandırılmıştır. Buradaki fark, dışarıdan belli bir miktarda potansiyel uygulanması ve hücredeki devrenin bu sayede tamamlanmasıdır (1). Şekil 2’de elektrolitik bir hücre şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Elektrolitik bir hücrenin şematik gösterimi

4.4. Kütle Aktarımı

Elektrokimyasal tepkimelerin elektrot yüzeyinde gerçekleşmesi için elektroaktif maddenin elektrot yüzeyine bazı yollarla taşınması gerekir. Bu taşınma işlemi kütle aktarımı ve bazı elektron aktarımı sağlayan süreçlerle gerçekleşmektedir. Deneyin seyrini etkileyen bu yollardan hangisinin gerçekleşeceği deneyde kullanılan elektroaktif maddenin türüne, deneyin yapıldığı ortama ve bunların dışında pek çok değişkene bağlıdır.

Kütle taşınması difüzyon, konveksiyon ve elektriksel göç (migrasyon) olmak üzere üç farklı yolla gerçekleşir:

- Difüzyon, kendiliğinden gerçekleşen bir kütle taşınmasıdır. Bu yolda yüksek konsantrasyonda madde içeren bölgeden düşük konsantrasyondaki bölgeye kendiliğinden madde geçişi olur. Bu da çözeltilerden elektroda doğru kütle aktarımı ile gerçekleşir. Difüzyon, konsantrasyon farkına ve yükseltgenen/indirgenen maddenin ve çözücünün türüne bağlıdır. Difüzyon hızı (D) Cottrel eşitliği ile verilir (1):

$$i = nFAC \sqrt{D} / \sqrt{\pi t} \quad (1)$$

Burada i difüzyon akımı (μA), n elektron sayısı, F faraday sabiti (96 500 C), A elektrot alanı (cm^2), C çözelti derişimi ($mol L^{-1}$), D difüzyon sabiti ($cm^2 s^{-1}$) ve t zaman (s)'dir.

- Konveksiyon, kütle aktarımında kütlenin taşınmasının kendiliğinden olmadığı, belli bir karıştırma ya da titreşim sağlanarak elektrot yüzeyine madde taşınmasının sağlandığı bir yoldur.

- Elektriksel göç (migrasyon), anot ile katot arasındaki gerilim farkından dolayı oluşan elektriksel alanda iyonların zıt yüklü elektrotlara doğru göç etmesidir. Burada iyonun yükü ve büyüklüğü önemlidir.

4.5. Elektrokimyasal Yöntemler

Elektrokimyasal yöntemler, elektrik akımı ve potansiyelinden yararlanılarak farklı yapıdaki bir çok maddenin kalitatif ve kantitatif ölçümüne imkan sunan oldukça kullanışlı yöntemlerdir. Elektrokimyasal yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen analizlerin çok kısa sürede sonuç vermesi, yüksek hassasiyet ve duyarlılıkla gerçekleştirilebilmesi de bu yöntemlerin farklı alanlarda kullanılmasını sağlamaktadır.

Elektrokimyasal yöntemler başlıca potansiyometri, potansiyometrik titrasyon, voltametri, kulometri ve iletkenlik ölçümü olarak sınıflandırılabilir.

4.5.1. Potansiyometri

Potansiyometri, elektrokimyasal bir hücreden akım geçmediği durumdaki potansiyel ölçümüne dayanan elektrokimyasal bir yöntemdir. Potansiyel ölçümü karşılaştırma elektrodu kullanılarak yapılır ve elektrokimyasal hücredeki akım sıfırdır.

Potansiyometrik yöntemlerin en önemli özelliği potansiyel ölçümü sayesinde analiz edilen maddenin kalitatif ve kantitatif analizine imkan sağlamasıdır. Yapılan analiz oldukça hassas ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilebildiğinden, bu durum geçmiş yıllardan günümüze potansiyometrik yöntemlerin ilaç analizlerinde tercih edilmesine sebep olmuştur (3,4).

Potansiyometri sayesinde sadece potansiyel değişimi incelenerek, çözeltide gerçekleşen elektrokimyasal reaksiyonlar ve değişimler açıklanabilmektedir.

4.5.2. Potansiyometrik Titrasyon

Potansiyometrik titrasyon, titrant ilavesi yapılarak çözeltilerin potansiyelinin ölçümüne dayalı bir potansiyometri yöntemidir. Belli miktarlarda titrant eklenerek çözeltinin gerilim değeri ölçülür ve eklenen titrant hacmine karşı gerilim değeri grafiğe geçirilir. Bu grafikten yola çıkılarak, diğer titrasyon yöntemlerinde olduğu gibi dönüm noktası tayini yapılır.

Dönüm noktası tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için eşdeğerlik noktasının yakınlarında titrant ilavesi çok hassas bir şekilde yapılmalıdır. Dönüm noktası tayini hassas olarak yapılabildiğinden bu yöntem kullanılarak elde edilen sonuçların doğruluk ve kesinlik değerleri oldukça yüksektir ve bu nedenle potansiyometrik titrasyon yöntemi ilaç analizlerinde kullanılmaktadır (5).

4.5.3. Voltametri

Voltametri, akım, gerilim ve derişim ilişkilerinin çalışma elektrodu denilen polarize bir elektrot kullanılarak incelenmesine dayanan bir elektroanalitik yöntemdir. Burada kullanılan çalışma elektrodunun yüzeyi genellikle birkaç milimetre kareden daha küçüktür (6).

Voltametri, elektroaktif maddelerin uygun koşullarda ve ölçülmek istenen amaç doğrultusunda akım-potansiyel eğrilerini inceler. Bu teknikte ikili ya da üçlü elektrot sistemi bulunur. İkili elektrot sistemlerinde elektrokimyasal hücrede bir çalışma elektrodu bir de buna referans olarak kullanılacak bir referans elektrot bulunur. Bu şekilde yapılan ölçüme doğrudan ölçüm denir.

Üçlü elektrot sistemlerinde ise bir çalışma elektrodu, bir referans elektrot, bir de önceki sisteme ek olarak yardımcı elektrot bulunur. Günümüzde yapılan analizlerde genellikle üçlü elektrot sistemi kullanılır. Yapılan analiz ile akım ölçülür. Ölçülen akımın potansiyele karşı grafiği çizilir. Bu yöntemle oluşturulan eğrilere voltamogram denir.

Voltametrik teknikler pek çok çeşit analizde tercih edilmektedir. Bu tekniklerin en önemli özelliği çok düşük konsantrasyondaki maddelerin (10^{-10} - 10^{-12} M) tayinine olanak tanınmasıdır. Özellikle çok düşük konsantrasyonlara inilebilmesi, duyarlı, hassas ve hızlı bir şekilde analizin gerçekleştirilmesi ve sonuçların güvenilirliği ilaç analizleri

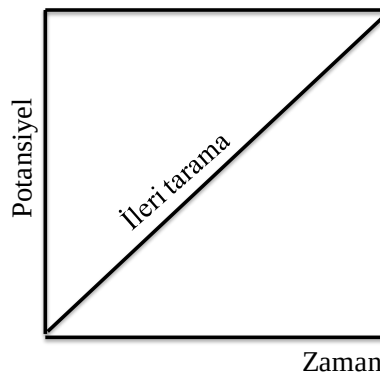
gibi doğrudan insan sağlığıyla ilgili analizler için çok önemlidir. Tüm bu avantajlar doğrultusunda son yıllarda ilaçlardaki etkin maddeler üzerindeki çalışmalarda voltametrik teknikler önemli bir yer tutmaktadır (7-10).

Voltametrik tekniklere olan ilgi artışının temel nedenleri analizlerin oldukça kısa sürede, az numune kullanılarak, düşük maliyetle ve yüksek duyarlılıkla gerçekleştirilebilmesidir. Ayrıca, bu analizler yapılırken numuneleri ön işleme tabi tutmak gerekmemekte, karışımların analizi ise hiçbir ayırma işlemi gerekmesizin yapılabilmektedir. Genel olarak bakıldığında bu tekniklerin hem zaman açısından hem de uygulanmasının kolay olması sebebiyle son yıllarda yüksek oranda tercih edilmesine şaşırlmamalıdır.

4.5.3.1. Doğrusal Voltametri

Doğrusal voltametri, elektrokimyasal hücreye belli bir süre uygulanan potansiyelin doğrusal bir şekilde arttırıldığı voltametrik yöntemleri içerir. Doğrusal voltametri ilk bulunan ve uygulanan voltametri çeşididir. Uygulama kolaylığı ve çalışma mekanizması bakımından diğer voltametrik yöntemlere göre çok daha basittir. Doğrusal olarak arttırılan potansiyelin sonucu olarak elde edilen akım değerleri, zamana karşı kaydedilir. Böylece zamana karşı potansiyel grafikleri (Şekil 3), yani voltamogramlar elde edilir (1,11).

Önceki dönemlerde sıklıkla tercih edilen doğrusal voltametri, zamanla geliştirilmiş alternatif kullanışlı yöntemler nedeniyle eskisi kadar kullanılmamaktadır.



Şekil 3. Doğrusal voltametride uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği

4.5.3.2. Polarografi

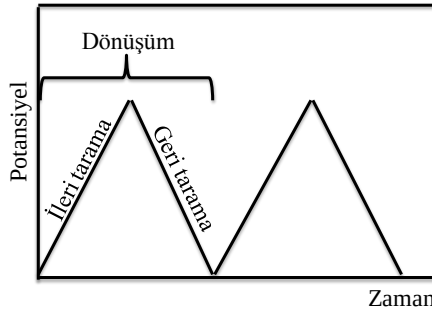
Polarografi, voltametrde çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlarda kullanılan voltametrimin en önemli alt dallarından biridir. Polarografik yöntemlerde polarize olan çalışma elektrodu kullanılarak uygulanan potansiyele karşı akım grafikleri elde edilir ve bu grafiklere polarogram denir. Polarogramlar incelenip yorumlanarak kısa sürede hassas ve doğru sonuçlar elde edilir.

Polarografik yöntemlerde en çok kullanılan elektrot damlayan civa elektrotudur. Belli aralıklarla, belli bir hızda damlatılan civa elektrot kullanılarak ölçülen akım, kalitatif ve kantitatif analizlerin gerçekleştirilmesini sağlar. Civa elektrodun çok yüksek potansiyellere çıkabilmesi sebebiyle polarografik yöntemler oldukça kullanışlıdır. Ancak, civanın toksik etkilerinden dolayı son yıllarda bu elektrodun kullanımı sınırlanmıştır (12-15).

4.5.3.3. Dönüşümlü Voltametri

Dönüşümlü voltametri, elektroanalitik yöntemlerde sıklıkla kullanılan önemli bir tekniktir. Bu voltametri tekniği potansiyel değiştirilerek akımın ölçülmesi esasına dayanır.

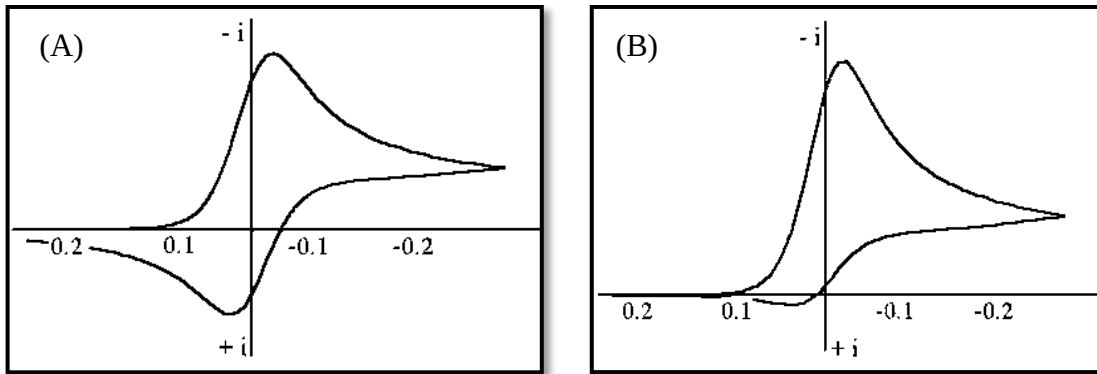
Dönüşümlü voltametri yöntemiyle potansiyel belli bir değere çıkarılır ve ardından ya ilk değere ya da başka bir değere döndürülür. Burada, uygulanan potansiyele karşı akım ölçülür. Böylece potansiyel-akım grafiği elde edilir. Şekil 4’de bu voltametrik teknik ile uygulanan potansiyelin zamanın fonksiyonu olarak değişimi gösterilmiştir (1,16).



Şekil 4. Dönüşümlü voltametrde uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği

Bu teknik kullanılarak elektron transferlerinin kinetiği gösterilebilmektedir. Bununla beraber bu teknik, adsorpsiyon süreçleri hakkında da bilgi verir. Reaksiyonun ilerleme yönünü, maddeye ait olduğu düşünülen pikin düzgün ve ölçülebilir olup olmadığını gösterir.

Dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak, çalışılan madde pikinin anodik mi yoksa katodik mi olduğu kolayca anlaşılır. Ayrıca, elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonun tersinir ya da tersinmez olduğu da belirlenir. Pozitif alanda çıkan pik daima anodik, negatif alanda çıkan pik ise daima katodiktir. Eğer sadece anodik ya da sadece katodik yönde pik varsa, bu tür bir reaksiyon tersinmez, yani geri dönüşümsüzdür. Hem anodik hem de katodik yönde pik varsa, reaksiyon tersinir, yani geri dönüşümlüdür. Böylece elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonun mekanizması çözümlenebilir. Şekil 5’de dönüşümlü voltametri kullanılarak elde edilmiş örnek voltamogramlar gösterilmiştir.



Şekil 5. Dönüşümlü voltametri ile elde edilmiş (A) tersinir ve (B) tersinmez voltamogramlar (17)

Şekil 5A’da verilen voltamogram hem anodik hem de katodik yönde pik vermiştir. Bu durum, elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonun tersinir olduğunu gösterir, yani reaksiyon çift yönlüdür. Ancak ikinci voltamogramda (Şekil 5B) sadece anodik yönde pik bulunmaktadır. Bu durum ise reaksiyonun tersinmez, yani tek yönlü olduğunu gösterir.

Dönüştürümlü voltametri temelde kullanılan bir tekniktir ve analizini yapmak istediğimiz maddenin elektroaktif grup içerip içermediğini belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Sonucun oldukça hızlı bir şekilde elde edilmesi, bu yöntemin tercih edilmesinin en önemli nedenidir. Bu yöntem, puls yöntemlerine göre daha düşük hassasiyette olması nedeniyle genellikle maddelerin kalitatif analizlerinde kullanılır. Bu nedenle, bir maddenin hem kalitatif hem de kantitatif analizi için yeterli değildir. Gerçekleşen elektrokimyasal reaksiyonun niteliği hakkında bilgi vermesi, reaksiyon mekanizmasını açıklayabilmesi sebebi ile ön denemeler dahil tüm analiz süresince kullanılır ve pek çok açıdan yapılan deneyler süresince analize yol gösterir.

4.5.3.4. Puls Yöntemleri

Doğrusal taramalı voltametri metodunun yavaş ve düşük hassasiyette olması sebebiyle, bu metodun yerine kullanılması için geliştirilmiş yöntemlerdir. Bu teknikler ilk olarak damlayan civa elektrot için geliştirilmiş, ardından diğer elektrotların kullanıldığı sistemlerde de uygulanmıştır.

Bu tekniklerde önemli olan, akımın uygulanan pulstan sonra ölçülmesidir. Başka bir deyişle, puls teknikleriyle artık akım giderilebilmektedir. Bu durum, yapılan analizin duyarlılığını artırmaktadır. Puls voltametri teknikleri temel olarak normal puls voltametri, diferansiyel puls voltametri ve kare dalga voltametri olmak üzere üçe ayrılır (1).

4.5.3.4.1. Normal Puls Voltametri

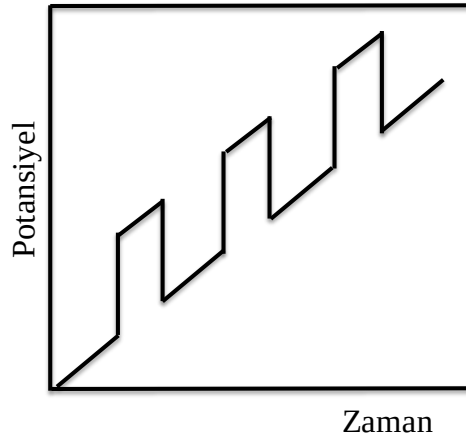
Normal puls voltametri yönteminde bir başlangıç potansiyeli seçilir. Bu değerden itibaren belli aralıklarla basamak basamak pulsler uygulanır. Basamaklar arasındaki fark ise daima eşittir. Uygulanan pulslara karşı akım değerleri okunur. Uygulanan pulsler neticesinde elde edilen ardışık dalgalar bir süre sonra sabitlenir, yani akım değeri artmaz. Normal puls voltametride voltamogram dalga şeklinde ya da pik şeklinde alınabilir.

Bu voltametrik yöntem özellikle analiz edilmek istenen elektroaktif maddenin veya reaksiyon sonucu oluşan ürünün adsorpsiyon özelliği hakkında bilgi verir. Genel olarak bu metod, üzerinde çalışılan maddenin kullanılan çalışma elektrodunun yüzeyinde ne derece adsorbe olduğunun kesin olarak ve kolay bir şekilde belirlenmesine olanak sağlar. Bu yöntemin tek olumsuz tarafı ölçüm esnasında kapasitif akımın önemli

ölçüde giderilip sıfıra yaklaşıması, ama buna rağmen tamamen giderilememesidir. Bu da yöntemin duyarlılığını az miktarda etkilemektedir.

4.5.3.4.2. Diferansiyel Puls Voltametri

Normal puls voltametrde tam olarak giderilememiş kapasitif akımın giderilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemde de tüm puls tekniklerinde olduğu gibi belli bir aralıkla puls uygulanmaktadır. Burada puls uygulanırken başında ve sonunda akım değerleri ölçülüp farkı alınmakta ve bu da duyarlılığı yüksek oranda arttırmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. Diferansiyel puls voltametrde uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği

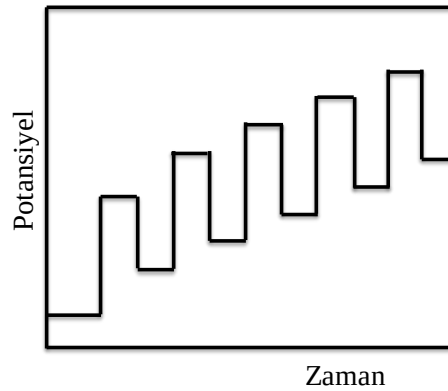
Diferansiyel puls voltametri kullanılarak uygulanan potansiyele karşı akım grafikleri çizilir. Elde edilen voltamogramın içerdiği pikler, piklerin çıktığı potansiyeller, piklerin şekli ve akım yükseklikleri gibi pek çok parametre incelenerek analiz edilen maddenin elektrokimyasal analizi rahatlıkla yapılabilir.

Diferansiyel puls voltametri yöntemi hem kalitatif hem de kantitatif ölçümlerde kullanılmaktadır ve günümüzde yapılan elektrokimyasal analizlerde yüksek oranda tercih edilmektedir. Bunun en önemli nedeni bu yöntemin duyarlılığının yüksek ve hassas olmasıdır. Özellikle ilaç analizleri gibi düşük madde konsantrasyonlarının önemli olduğu analizlerde sıklıkla kullanılmaktadır.

Diferansiyel puls voltametrinde elde edilen piklerin oldukça belirgin, simetrik ve düzgün olması gerekir. Bunun nedeni, kantitatif analiz yapılırken doğrudan pik yüksekliğinin ölçülmesidir. Bu teknikle, çözeltilerde oldukça düşük konsantrasyonda bulunan elektroaktif maddelerin miktarı yüksek duyarlılıkla pratik bir şekilde tayin edilebilmektedir.

4.5.3.4.3. Kare Dalga Voltametri

Kare dalga voltametri pek çok yönden diferansiyel puls yöntemine benzer. Bu yöntemde de pulstan önce ve sonra akım değerleri ölçülerek farkı alınır. Böylece kapasitif akım giderilmiş, duyarlılık artırılmış olur (Şekil 7). En önemli farkı ise diferansiyel puls voltametriye göre çok daha kısa sürede sonuç vermesidir. Çok düşük konsantrasyonlarda bile hassas ve doğru analize olanak sağladığı için pek çok analizde tercih edilmektedir.



Şekil 7. Kare dalga voltametrinde uygulanan potansiyelin zamanın bir fonksiyonu olarak değişim grafiği

4.5.3.5. Sıyırma Yöntemleri

Sıyırma voltametrisi temel olarak elektroaktif bir maddenin elektrodun yüzeyinde biriktirilerek tayin edilmesi işlemini kapsamaktadır. Burada önemli olan, madde biriktirilirken uygulanacak potansiyelin hangi yönde taranması gerektiğidir. Sıyırma işlemi anotta olacaksa potansiyel anodik, katotta olacaksa katodik yönde taranır.

4.5.3.5.1. Anodik Sıyırma Voltametrisi

Bu yöntem genellikle metal tayinleri için oldukça kullanışlıdır. Bunun nedeni eser miktar ölçümlerine, yani oldukça düşük konsantrasyonlarda tayin yapılabilmesine olanak tanınmasıdır (18).

Anodik sıyırma voltametrisinde negatif yönde potansiyel uygulanır ve tayin edilmek istenen analitin çalışma elektrodu üzerinde birikmesi sağlanır. Ardından da pozitif yönde potansiyel uygulanarak birikmiş ve toplanmış analitin elektrot yüzeyinden ayrılması gerçekleştirilir.

Bu işlemler yapıldıktan sonra voltamogramda çözelti içerisindeki analit konsantrasyonunun ölçülmesini sağlayacak olan pikler elde edilir. Elde edilen piklerin yüksekliği ölçülerek çözelti içerisinde bulunan elektroaktif maddenin kantitatif analizi oldukça hassas bir şekilde yapılır.

4.5.3.5.2. Katodik Sıyırma Voltametrisi

Bu yöntemde anodik sıyırma voltametrisinde yapılan işlemin tersi yapılır. İlk önce pozitif yönde potansiyel uygulanır. Ölçülmek istenen analitin çalışma elektrodu yüzeyinde tuz oluşturması sağlanır. Ardından, oluşan tuzun yüzeyden indirgenerek ayrılması için negatif yönde potansiyel uygulanır. Böylece sıyırma işlemi gerçekleştirilmiş olur (19,20).

4.5.3.5.3. Adsorptif Sıyırma Voltametrisi

Bu yöntem son yıllarda oldukça değer kazanmıştır. Nedeni ise çok düşük madde miktarlarının doğru ve güvenilir bir şekilde ölçümüne imkan sağlamasıdır.

Adsorptif sıyırma voltametrisinde genelde modifiye elektrotlar kullanılır. Burada ölçülmek istenen maddenin elektrot yüzeyinde adsorplanmasının sağlanması çok önemlidir. Analit önce elektrot yüzeyinde adsorplanır, ardından da sıyırma işlemi gerçekleşir. Adsorptif sıyırma voltametrisi analizlerin modifiye elektrotlar yardımıyla çok daha yüksek hassasiyetle gerçekleştirilmesine imkan sağladığından, ilaç analizlerinde kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (21,22).

4.5.4. Kulometri

Analitin nicel olarak farklı bir yükseltgenme basamağına dönüştürülmesi için gereken elektrik yükü miktarının ölçümüne kulometri, bu yolla yapılan analiz yöntemlerine ise kulometrik yöntemler denir (1). Kulometrik yöntemlerde analiz yapılırken, analit kütlesi ile ölçülen büyüklük arasındaki orantı katsayısı fiziksel sabitlerden türetildiğinden bu yöntemlerde kalibrasyon standartlarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Ayrıca kulometrik yöntemlerin en önemli avantajı oldukça hızlı ve doğru analize imkan tanımasıdır.

Kulometrik yöntemler, voltametrik yöntemler kadar hassas analiz yapılmasına olanak vermeleri sebebiyle, yüksek duyarlık gerektiren ilaç analizlerinde de kullanılmaktadır (23). Bunun yanı sıra, pek çok kimyasal madde ve metallerin miktar analizleri için de kulometri yöntemleri tercih edilmektedir (24-26).

4.5.5. İletkenlik Ölçümü

Bir maddenin akım taşıma kapasitesine iletkenlik denir. İletkenlik, elektriğin madde üzerinde taşınabilmesi, iletilmesi anlamına gelir. Elektrokimya doğrudan elektrik enerjisi ile ilişkili olduğundan elektrokimyasal yöntemler için iletkenlik çok önemlidir. Çözeltilerin iletkenliği genel olarak, çözelti içindeki maddelerin yoğunluğuna ve pozitif ve negatif iyonların çözelti içindeki konsantrasyonlarına bağlıdır. Bunların dışında çözeltideki maddelerin çözünme durumları ve sıcaklık gibi diğer faktörler de iletkenlik üzerinde etkilidir.

İletkenlik ölçümleri çözeltilerin analizi ve içerdikleri toplam tuz miktarı tayinleri için yapılmaktadır. Ayrıca elektrokimya kapsamındaki ilaç analizlerinde ilaçların kalitatif ve kantitatif tayinleri yapılırken HPLC ve elektroforez gibi yöntemlerde de iletkenlik ölçümlerinden yararlanılmaktadır (27,28).

4.6. Voltametrik Hücreler

Voltametrik hücreler, voltametrik kap ve elektrot sistemini içinde barındıran sistemlerdir. Voltametrik analizlerin gerçekleştirilmesi, yani ölçüm yapılabilmesi için elektrolit çözeltisine daldırılmış ikili veya üçlü elektrot sistemine ve bunların hepsini içine alan bir voltametrik kaba ihtiyaç vardır.

Voltametrik kap, adsorpsiyon özelliği oldukça düşük ve tayin edilmek istenen maddenin analizini bozmayacak yapıda olmalıdır. Bunun için analitle asla reaksiyona girmeyecek, deneyde tayin edilecek maddeye ve kullanılan yöntemlere göre seçim yapabilme olanağını tanıyacak cam, kuvarz ve polietilen gibi çeşitli maddelerden yapılmış olması gerekir.

Elektrotların çeşitliliği gün geçtikçe artmakta ve mevcut elektrotlar ise geliştirilmeye çalışılmaktadır. Böylece yapılan analizlerin çok daha kısa sürede ve doğru sonuçlarla sonlandırılmaları sağlanmaktadır. Voltametrik analizlerde kullanılan hücrelerde genellikle çalışma elektrodu, referans elektrot ve yardımcı elektrottan oluşan üçlü elektrot sistemi kullanılmaktadır.

4.6.1. Çalışma Elektrodu (İndikatör Elektrot)

Çalışma elektrodu, yüzeyinde deney süresinde yükseltgenme/indirgenme reaksiyonlarının gerçekleştiği elektrottur. Voltametri de kullanılan elektrotlar için elektrot yüzeyinin aktif olması çok önemlidir. Elektrot yüzeyi ne kadar aktifse o kadar duyarlı ve doğru ölçüm yapılabilir.

Çalışma elektrotlarının çeşitliliği gün geçtikçe artmaktadır ve mevcut üretilmiş elektrotlar geliştirilmektedir. Bunun nedeni, çok daha düşük konsantrasyonlarda doğru ölçümlerin yapılabilmesinin ve elde edilen voltamogramlardaki pik şekillerinin hep daha belirgin ve düzgün çıkmasının istenmesidir.

Çalışma elektrotlarının çok çeşitli olması ve modifikasyon işlemlerine tabi tutulabilmeleri, aynı zamanda çalışılacak maddeler açısından da çok geniş bir kullanım alanı yaratmaktadır. Yapılacak analizin türüne ve şartlarına göre seçilecek çalışma elektrodu analizin çok daha başarılı sonuç vermesini sağlayacaktır.

Çalışma elektrotları genel olarak civa kökenli elektrotlar, katı elektrotlar ve modifiye elektrotlar olmak üzere üçe ayrılır:

4.6.1.1. Civa Kökenli Elektrotlar

Civa kökenli elektrotlar voltametri de oldukça sık kullanılan elektrotlardır. Bunun en önemli nedeni, bu elektrotların çok yüksek potansiyellere çıkabilmesi ve yapılan analiz için çok geniş katodik çalışma aralığı sunabilmesidir (29-31).

Civa elektrotların damlayan, asılı ve civa film elektrot gibi farklı özelliklere sahip çeşitleri vardır. Bunların arasında yapılacak seçim, deneyde kullanılan madde ve tekniklerle, deney şartlarına göre değişir.

Voltametrizde kullanılan elektrotlar içinde geniş aralık sağlaması ve metallerle amalgam oluşturabilmesi açısından önemli bir yere sahip olan civa elektrotların bazı dezavantajları da vardır. Bunlardan en önemlisi civanın genel olarak toksik olması sebebiyle çevre kirliliğine sebep olup insan sağlığını tehdit etmesidir. Bunun dışında, özellikle damlayan civa elektrotta her seferinde damla miktarının tamamıyla aynı olmaması durumunda deneysel çalışmalarda elde edilen verilerin güvenilirliğinde sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

4.6.1.2. Katı Elektrotlar

Katı elektrotlar, platin, altın, dönen disk ve karbon kökenli elektrotlar olarak sınıflandırılabilir.

Metal elektrotlar yüksek iletkenliklerinden dolayı oldukça etkin olmalarına karşın, bu elektrotların maliyetinin diğer katı elektrotlara göre yüksek olmasından dolayı kullanımları sınırlıdır.

Platin elektrotların kullanımı iletkenliklerinden dolayı voltametrik analizlerde oldukça yaygındır. Platin elektrotların oksitlenebilir olması, deneylerde uzun süre kullanılamamasına neden olabileceğinden dezavantaj olarak gösterilebilir. Altın, iletkenliği oldukça yüksek bir maddedir ve platin elektrotta söz konusu olan oksitlenme sorunu altın elektrotlarda çok daha az miktarda olmaktadır. Tekrar edilebilirliği oldukça iyi olan altın elektrotlar yüksek iletkenliklerinden dolayı voltametrik analizlerde sıklıkla tercih edilmektedir (32).

Döner disk elektrotlar belli maddelerle yapılan kaplama işlemleriyle oluşturulurlar. Bunun için civa, platin, altın gibi maddeler kullanılabilir. Ayrıca bu elektrotların en önemli özelliği akım yoğunluğunu artırmaları ve böylece daha duyarlı analizlere olanak sağlamalarıdır (33,34).

Karbon kökenli elektrotlar voltametrizde çeşitli avantajlarından dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu avantajlardan en önemlileri maliyetlerinin düşük olması, kullanımlarının kolay olması ve modifikasyon işlemlerine elverişli olmalarıdır. Karbon

kökenli elektrotlardan en çok kullanılanlardan biri camsı karbon elektrotudur. Bu elektrot, yüzeyinde modifikasyon işlemi yapılmamış olması durumunda analiz sonrasında kolaylıkla temizlenebilmektedir ve bu nedenle tekrar edilebilirlik özelliği iyidir (35,36).

4.6.1.3. Modifiye Elektrotlar

Gün geçtikçe analiz çeşitleri, yöntemleri ve uygulamaları değişmektedir. Elde bulunan elektrotların bazı açılardan dezavantajlı olması, bu elektrotların özelliklerinin iyileştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Böylece elektrotların modifikasyon işlemleri önem kazanmaya başlamıştır. Modifiye işlemleri her geçen gün değişmekte, analiz sonuçlarının hep daha duyarlı ve hassas bir şekilde alınabilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (37-39).

Modifiye elektrotlar kompozit ya da kimyasal modifikasyon ile elde edilebilirler. Kompozit elektrotlarda modifiye edilecek madde elektroda katılarak karıştırılır ve elektrot öyle hazırlanır. Bu durumda modifiye işlemi elektrodun içinde yapılmıştır (40).

Kimyasal modifikasyonda ise mevcut elektrot yüzeyine modifikasyon işlemi uygulanır. Bunun için karbon nanotüp gibi yüzeye tutunması sağlanabilecek bir madde seçilir. Elektrodun yüzeyine adsorpsiyon ya da kimyasal bağlarla tutturulan madde sayesinde elektrodun yüzey alanı genişler ve daha düşük konsantrasyonlarda çalışma imkanı sağlanarak daha duyarlı sonuçlar elde edilir (37,41,42).

4.6.2. Referans Elektrot

Referans elektrodun görevi sabit bir gerilim oluşturmaktır. Polarize olmayan bu elektrodun potansiyeli değişmez. Çalışma elektrodu polarizedir ve potansiyeli referans elektroda karşı değişir. Referans elektrot her voltametrik hücrede bulunur. Günümüzde referans elektrot olarak en çok gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) ve doymuş kalomel elektrot kullanılmaktadır.

Gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) elektrot, ucu AgCl ile kaplanmış bir gümüş telin potasyum klorür ile doyurulmuş 1 M AgCl çözeltisi içine daldırılmasıyla elde edilir. Bu elektrodun tercih edilmesinin en önemli nedeni, çalışılabildiği sıcaklık aralığının geniş olması ve hiçbir şekilde toksik olmamasıdır. Doymuş kalomel elektrot ise, kalomel (Hg_2Cl_2) ve civadan (Hg) oluşan bir karışımın, metalik civa ve potasyum

klorür çözeltisine daldırılması ile oluşur. Bu elektrodun potansiyeli sıcaklık ile değişmesine rağmen, akım değişimlerine karşı oldukça dayanıklıdır (1).

4.6.3. Yardımcı Elektrot

Yardımcı elektrot, üçlü elektrot sistemlerinde üçüncü bileşen olarak bulunur. Yardımcı elektrodun kullanılmadığı durumlarda, yüksek akım geçirilmesi durumunda çalışma elektrodu polarlanır ve bu potansiyel de deneyi etkiler. Bu elektrodun bulunduğu elektrot sistemlerinde ise, akım yardımcı elektrot üzerinden geçirildiğinden polarlanma durumu önlenmiş olur. Yardımcı elektrotlar çoğunlukla platin ve tungsten gibi soy metallerden yapılır. En çok kullanılan yardımcı elektrot platinden yapılmış tel ya da levha elektrottur (1).

4.7. Karbon Nanotüpler

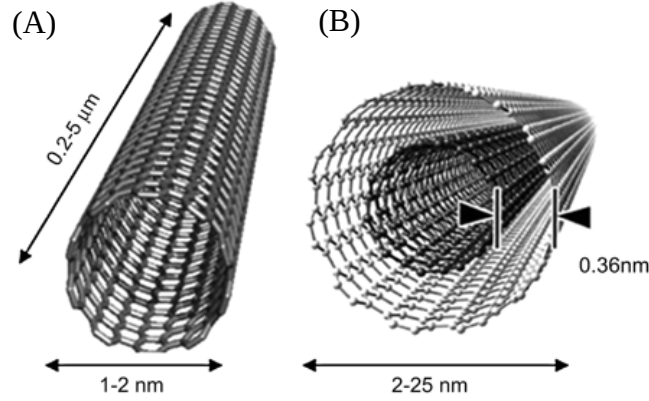
Nanoteknolojiye olan ilginin günden güne artmasıyla nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen analiz yöntemleri ve üretilen farklı yapıdaki nanopartiküller de gün geçtikçe değer kazanmaktadır. Özellikle yüksek kararlılıkları, elastik, oldukça dayanıklı ve hafif olmaları gibi pek çok avantaja sahip olmaları sebebiyle karbon nanotüplerin kimyasal analizlerdeki önemi büyüktür. Çapları nanoboyutta olan bu nanopartiküller asidik ve bazik ortamlara karşı oldukça dayanıklı olmaları nedeniyle geniş bir pH aralığında çalışılabilmeye olanak sağlamaktadır.

Nanopartiküller çeşitli özelliklerine göre karbon bazlı, metal bazlı ve yarı iletken bazlı olmak üzere üç gruba ayrılır. Günümüzde en çok kullanılan nanopartiküller karbon bazlı nanopartiküllerdir.

Nanotüplerin bulunması fulleren adı verilen futbol topu şeklindeki karbon yapısının elde edilmesine dayanmaktadır. Fulleren yapının elde edilmesi 1985 yılında gerçekleştirilmiş, sonra yapılan çeşitli çalışmalarla karbon nanotüpler meydana getirilmiştir. Karbon nanotüpler ilk olarak 1991 yılında ortaya çıkmış ve grafen düzlemi denilen yapıdan oluşturulmuştur (43). Bu grafen denen örgülü yapı silindir şeklinde sarılarak uçları kapatılmış böylece karbon nanotüpler oluşturulmuştur (44).

Karbon nanotüpler üzerindeki çalışmalar günümüzde hala devam etmekte ve üretimlerinde farklılıklar ve yenilikler meydana gelmektedir. Ancak, genel olarak

karbon nanotüpler tek duvarlı (TDKNT) ve çok duvarlı (ÇDKNT) olarak iki türdür ve yapıları Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. (A) Tek duvarlı ve (B) çok duvarlı karbon nanotüpler (45)

Şekilde görülen iki çeşit karbon nanotüpten ilk olarak çok duvarlı karbon nanotüp üretilmiştir. Daha sonra, çok duvarlı karbon nanotüpten iyonlaştırma gibi çeşitli yöntemler kullanılarak tek duvarlı karbon nanotüp elde edilmiştir. Çok duvarlı karbon nanotüp tek duvarlı karbon nanotüpe göre çok daha kolay üretilbildiği için maliyet açısından çok daha uygundur.

Karbon nanotüplerin kullanımı çalışılmak istenen madde ile doğrudan ilişkilidir. Karbon nanotüplerin nasıl kullanılacağı veya hangi türünün seçileceği tamamen seçilen madde ve deneyin diğer şartlarıyla ilgilidir, yani öznelidir. Çok duvarlı karbon nanotüp daha çok bağ yapabilme kapasitesine sahip olduğu için, adsorptivite özelliği yüksek olan maddeler açısından çok uygun olmayabilir. Bu durumda tek duvarlı karbon nanotüpün kullanılması daha uygundur (46).

Karbon nanotüplerin elektrokimya alanında sıklıkla kullanılmalarının temel nedeni modifikasyon işlemlerine uygun olmaları, duyarlı ve hassas sonuçlar verebilmeleri ve kararlı olmalarıdır. Elektrokimyasal çalışmalar için analizi yapılacak maddenin elektroaktif olması, analizi yapılacak madde dışındaki bileşenlerin elektroaktivite göstermemeleri ve deneyde hataya sebebiyet vermemeleri gerekir. Karbon nanotüpler hemen hemen hiçbir çözücüde çözünmezler ve tamamen karbon

yapılı olduklarından elektroaktivite göstermezler. Ayrıca oldukça hafif olmaları ve kuvvetli bağ yapabilmeleri sebebiyle elektrokimyada modifikasyon işlemlerinde sıklıkla kullanılırlar (47-49).

Karbon nanotüplerin modifikasyon işlemleri yapılırken maddeye, deneye ve ortam şartlarına uygun elektrotlar seçilir. Karbon nanotüpler kullanılarak yapılan modifikasyon sonucu elektrodun yüzey alanı önemli derecede artar. Böylece, voltametrik teknikler sonucu elde edilen veriler incelendiğinde ve gözlemlenen piklerin modifikasyondan önceki ve sonraki halleri karşılaştırıldığında fark açıkça gözlemlenebilir.

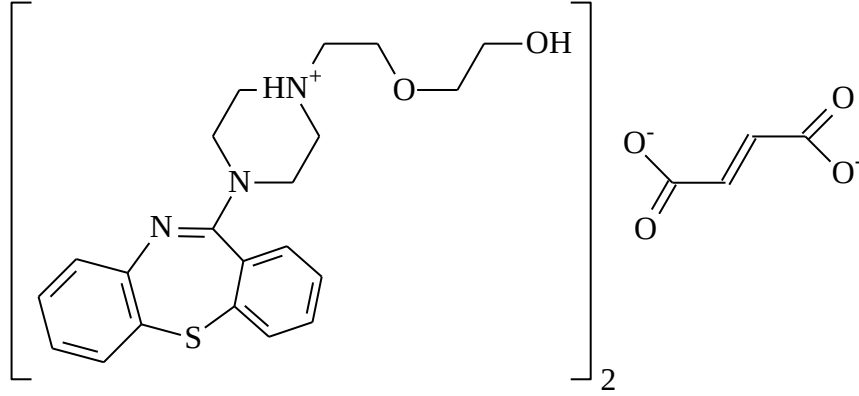
Karbon nanotüpler sayesinde çok daha düşük konsantrasyonlarda doğru ölçüm yapılabilen, analitin tayin alt limiti önemli derecede düşmektedir. Özellikle ilaç analizleri için konsantrasyonların doğru tayin edilmesi çok önemli olduğundan karbon nanotüplerin bu çalışmalarda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (50-54). Bütün bunların yanı sıra, karbon nanotüpler oldukça hafif olduklarından gözle görülemeyecek tanecikler halinde havada asılı kalabilirler. Bu durum, insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceğinden nanotüplerle çalışılırken gerekli önlemlerin alınması gerekir.

4.8. Ketiapin Fumarat

Ketiapin fumarat bazı ciddi ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan yeni nesil atipik (antipsikotik) bir ilaçtır. Bu rahatsızlıklar; dış dünya ile ilişkinin kesilmesi, halüsinasyon görme, zihinsel yeteneklerin kaybı gibi durumların görüldüğü şizofreni ve aşırı heyecanlı ve gergin olma, depresyon dönemleri yaşama, iştah kaybı ve uyku bozukluğu gibi durumların görüldüğü bipolar (manik depresif) bozukluklardır (55,56).

Ketiapin; 2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiyazepin-11-yl-1-piperazinil)etoksi)etanol (Şekil 9), bir dopamin, serotonin ve adrenerjik antagonist ve klinik olarak ihmal edilebilir antikolinergik özellikleri olan ve suda çözünebilir güçlü bir antihistamindir (57,58,59). Ketiapin serotonin reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır, böylece 5-HT_{1A} reseptörlerinde kısmi agonist gibi davranır (60). Yapılan çalışmalar ketiapinin D2 reseptörlerinden çok hızlı bir şekilde ayrıldığını göstermiştir (61). Teorikte bu durum, nigrostriyal ve tuberoinfundibuler yollar gibi alanlardaki normal etkilerini ortaya çıkartmak için dopaminin normal fizyolojik dalgalanmalarına olanak sağlar, böylece

örneğin psödo-parkinsonizm ve prolaktin yükselmesi gibi yan etki riskini minimuma indirir (62).



Şekil 9. Ketiapin fumaratın yapısı

Ketiapin fumaratın tayini için bugüne kadar HPLC, LC-MS ve MS-MS gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (63-66).

Ketiapin fumarat, yapısındaki elektroaktif gruplar sayesinde elektroaktif bir maddedir ve elektrokimyasal analizi yapılabilmektedir. Ketiapin fumaratın karbon kökenli bazı elektrotlar kullanılarak elektrokimyasal analizinin gerçekleştirildiği az sayıda çalışma literatürde bulunmaktadır (67-69). Ancak, bu tez kapsamında hazırlanan nanotüp modifiyeli elektrot kullanılarak geliştirilen elektrokimyasal yöntemler ile ketiapin fumaratın elektrokimyasal analiz çalışması literatürde mevcut değildir.

Elektrot modifikasyonunda kullanılacak olan çok duvarlı karbon nanotüpün (ÇDKNT) üstün özellikleri sayesinde geliştirilen yöntem, literatürdeki yöntemlerden çok daha duyarlı bir yöntemdir. Çok duvarlı karbon nanotüp sayesinde hazırlanmış olan modifiye elektrot ile geniş bir potansiyel aralığında uzun süre çalışılabilmektedir. Ketiapin fumaratın modifiye elektrot ile elde edilen redoks piklerinin akım şiddetlerinin daha büyük ve potansiyellerinin daha düşük olması ile daha hassas ve hızlı sonuçlar alınması sağlanmıştır. Üstelik, saf olarak ketiapin fumarat ilaç etkin maddesi ile çalışılmasının yanı sıra, farmasötik dozaj formundaki ketiapin fumarat ile de çalışılarak geliştirilen modifiye elektrodun ve kullanılan yöntemin doğruluğu test edilmiştir.

Dozaj formunda gerçekleştirilen çalışma için tablet herhangi bir ön işleme tabi tutulmamış, doğrudan çalışılmıştır. Böylece, ketiapin fumaratın hem biyolojik sıvılardan hem de ilaç dozaj formlarından analizi için hızlı, ekonomik ve literatürdeki yöntemlere göre tercih edilebilecek daha hassas bir yöntem geliştirilerek literatüre katkıda bulunulmuştur.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Kullanılan Maddeler

5.1.1. Ketiapin Fumarat Stok Çözeltisi

Ketiapin fumarat (KF) saf ilaç etkin maddesi ($\geq 99.9\%$) ve KF'nin farmasötik dozaj formu olan KETYA (25 mg, 30 tablet) Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.'den tedarik edildi ve saflaştırılmadan aynen kullanıldı.

Saf ketiapin fumaratın 1×10^{-3} M'lık stok çözeltisi ultra saf su içerisinde çözülerek hazırlandı. Bunun için 22 mg KF tartılıp 25 mL'lik bir balon jöjeye alındı ve ultra saf su ile hacmi tamamlandı. Tamamen çözünmesi için 10 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Ketiapin fumarat çalışma çözeltileri, bu stoktan belirlenen hacimde alınıp uygun tampon çözelti ile istenen hacime tamamlanarak hazırlandı. Ketiapin fumarat çözeltileri günlük olarak taze hazırlandı.

5.1.2. Sodyum Hidroksit Çözeltisi

Hazırlanan tampon çözeltilerinin pH değerlerinin ayarlanması için kullanılan derecesi %98-100.5 olan Aldrich (Çek Cumhuriyeti) ürünü idi. Saflaştırılmadan aynen kullanıldı. Konsantrasyonu 5.0 M olan sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi hazırlamak için 20 g NaOH tartıldı ve balon jöje içerisinde ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı.

5.1.3. Britton-Robinson Tampon Çözeltisi (BRT)

Britton-Robinson tampon çözeltisi için 0.04 M fosforik asit (H_3PO_4 , %85, yoğunluğu 1.685 g mL^{-1} , Merck, Almanya), 0.04 M glasiyal asetik asit (CH_3COOH , %99.8, yoğunluğu 1.049 g mL^{-1} , Merck, Almanya) ve 0.04 M borik asit (H_3BO_3 , %99.5, Aldrich, U.S.A.) karışımı ultra saf su kullanılarak 1.0 L'ye tamamlandı. Stok olarak hazırlanmış bu çözelti 100'er mL'lik bölümlere ayrılarak, istenen pH'lara (3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 ve 9.0) 5.0 M NaOH çözeltisi ile ayarlandı. Tampon çözeltiler oda sıcaklığında hazırlandı ve buzdolabında bekletildi.

5.1.4. Fosfat Tampon Çözeltisi (FT)

Fosfat tampon çözeltisi H_3PO_4 (%85, yoğunluğu 1.685 g mL^{-1} , Merck, Almanya) ile hazırlandı. Bunun için, 13.7 mL H_3PO_4 ultra saf su ile 1.0 L'ye

tamamlanarak 0.2 M'lık stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 100'er mL'lik kısımlar alındı ve pH değerleri 5.0 M NaOH ile 2.0, 3.0 ve 4.0 olarak ayarlandı.

Daha yüksek pH değerlerine (5.0, 6.0, 7.0 ve 8.0) sahip 0.2 M fosfat tampon çözeltileri $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\geq 99\%$, Merck, Almanya) ve Na_2HPO_4 ($\geq 99\%$, Aldrich, Almanya) kullanılarak hazırlandı. İlk olarak, pH 5.0 için, 1.55 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 8.5 mg NaHPO_4 tartılarak balon jojeye alındı ve balon joje hacmi ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Ardından pH 6.0 için, 1.46 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 85 mg NaHPO_4 tartılarak tartılarak balon jojeye alındı ve balon joje hacmi ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Daha sonra pH 7.0 için, 0.95 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0.55 g NaHPO_4 tartılarak balon jojeye alındı ve balon joje hacmi ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Son olarak pH 8.0 için, 0.22 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 1.22 g NaHPO_4 tartılarak balon jojeye alındı ve balon joje hacmi ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin pH'ları 5.0 M NaOH çözeltisi kullanılarak ayarlandı. Tampon çözeltiler oda sıcaklığında hazırlandı ve buzdolabında bekletildi.

5.1.5. Asetat Tampon Çözeltisi (AT)

Asetat tampon çözeltisini 1.0 M konsantrasyonda hazırlamak için 57.4 mL CH_3COOH (99.8% , yoğunluğu 1.049 g mL^{-1} , Aldrich, Almanya) bir balon jojeye alındı ve hacmi ultra saf su ile 1.0 L'ye tamamlandı. Daha sonra, 5.0 M NaOH kullanılarak istenen pH'lara (3.5, 4.5 ve 5.5) ayarlandı. Tampon çözeltiler oda sıcaklığında hazırlandı ve buzdolabında bekletildi.

5.1.6. Dimetil Formamid

N,N-Dimetil formamid (DMF, 99% , Aldrich, Almanya) camsı karbon elektrot yüzeyine karbon nanotüplerin modifiye işlemi için süspansiyon hazırlamak amacıyla kullanıldı. Ön saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

5.1.7. Alüminyum Hidroksit

Camsı karbon elektrot yüzeyinin cilalanmasında kullanılan pudra formunda saf Merck ($\text{Al}(\text{OH})_3$, Almanya) ürünü idi. Saflaştırılmadan aynen kullanıldı.

5.1.8. Mekanizma Model Maddeleri

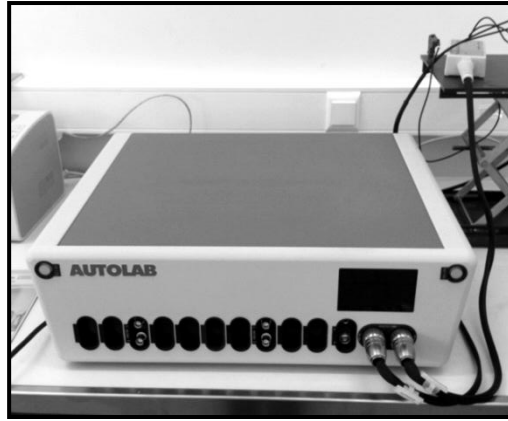
Mekanizma çalışmasında kullanılmak üzere, ketiapin fumarat ile aynı elektroaktif gruplara sahip olan setirizin etkin maddesi Santa Farma İlaç San. A.Ş.'den,

diltiazem etkin maddesi Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.'den temin edildi. Kullanılan 1-formil piperazin Aldrich (%85, U.S.A.) ürünü idi. Maddeler saflaştırılmadan aynen kullanıldı.

5.2. Kullanılan Cihazlar

5.2.1. Potansiyostat

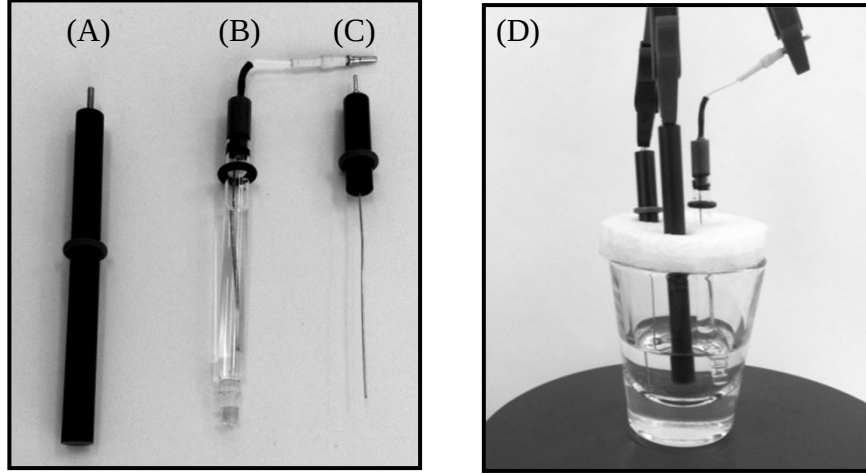
Yapılan bütün deneylerde Autolab marka ve PGSTAT128N model potansiyostat/galvanostat cihazı kullanıldı (Metrohm-Autolab, Hollanda). Cihaz Nova 1.9 programı ile kontrol edildi.



Resim 1. Potansiyostat cihazı

5.2.2. Elektrot Sistemi

Deneyler üç elektrotlu elektrokimyasal hücre ile gerçekleştirildi. Bu elektrotlardan biri camsı karbon (CK) çalışma elektrodu (yüzey çapı 3.0 mm, yüzey alanı 7.069 mm²) idi. Diğerleri platin tel karşıt elektrot ve Ag/AgCl referans elektrot idi. Tüm elektrotlar BASİ (U.S.A.) marka idi. CK elektrot yüzeyi, az miktarda Al(OH)₃ dökülmüş ve ıslatılmış BASİ cilalama pedi üzerinde 25 kez sekiz çizilerek parlatıldı.



Resim 2. (A) Camısı karbon elektrot, (B) Ag/AgCl referans elektrot, (C) platin tel karşıtlı elektrot ve (D) üçlü elektrot sistemi

5.2.3. pH Metre

Tampon çözeltilerinin pH'larının ayarlanmasında kullanılan Hanna HI2211 model (Romanya) masaüstü pH metre idi. Kullanılan pH metre her üç günde bir pH değerleri 4.0 ve 7.0 olan standart tampon çözeltileri (Merck, Almanya) ile kalibre edildi. Tüm ölçümler oda sıcaklığında yapıldı.



Resim 3. Masaüstü pH metre

5.2.4. Saf Su/Ultra Saf Su Cihazı

Sartorius marka Arium 61316 model saf su ve Arium proUV model ultra saf su cihazı (Almanya) idi. Çözeltilerin hazırlanmasında direnç değeri $\geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ olan ultra saf su, bütün yıkama ve temizlik işlerinde saf su kullanıldı.



Resim 4. Saf su ve ultra saf su sistemi

5.2.5. Ultrasonik Banyo

Sonica 3300MH model (İtalya) idi. Çözeltilerin karıştırılmasında ve cam malzemelerin temizliğinde kullanıldı.



Resim 5. Ultrasonik banyo

5.2.6. Analitik Terazî

Ohaus PA214C model (U.S.A.) idi. Çözeltilerin hazırlanması aşamasında katı maddelerin analitik hassasiyette tartılmasında kullanıldı.



Resim 6. Analitik terazi

5.2.7. Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı

Heidolph MR Hei Standart model (Almanya) idi. Çözeltilerin hazırlanması aşamasında homojen bir karışım elde etmek amacıyla kullanıldı.



Resim 7. Isıtıcılı manyetik karıştırıcı

5.2.8. Mikropipet

Socorex (İsviçre) ve Isolab (Almanya) marka idi. İstenilen konsantrasyondaki hassas çözeltilerin hazırlanması amacıyla 0.5-10, 10-100 ve 100-1000 μL hacim aralıklarına sahip mikropipetler kullanıldı.



Resim 8. Mikropipetler

5.3. Modifiye Elektrodun Hazırlanması

Modifikasyon işlemi çok duvarlı karbon nanotüp (ÇDKNT) kullanılarak cilalanmış camı karbon (CK) elektrot yüzeyine yapıldı. Bunun için, ÇDKNT'ün DMF içinde ağırlıkça %0.2 ve %0.5'lik süspansiyonları hazırlandı. Bunun için, 1.0 mg ÇDKNT tartılarak bir eppendorf tüpüne alındı ve üzerine 0.5 mL DMF ilave edilerek %0.2'lik süspansiyon hazırlandı. Bir başka eppendorf tüpüne 2.0 mg ÇDKNT tartıldı ve üzerine 0.4 mL DMF ilave edilerek %0.5'lik süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan ÇDKNT/DMF süspansiyonları dört saat boyunca ultrasonik banyoda karıştırıldı ve buzdolabında muhafaza edildi.

Hazırlanan %0.2 ve %0.5'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonlarından, cilalanmış CK elektrot yüzeyine ayrı ayrı 2.5 ve 5.0 μL hacimlerde enjekte edilip 24 saat oda sıcaklığında kurutularak modifiye elektrotlar elde edildi.

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en uygun elektrot modifikasyonunu belirlemek için pH değeri 5.0 olan 0.2 M FT içerisinde 1×10^{-5} ve

4×10^{-5} M KF çözeltileri hazırlandı ve döngülü voltametri, diferansiyel puls voltametri ve kare dalga voltametri yöntemleri ile voltamogramları alınarak karşılaştırıldı.

5.4. Voltametrik Çalışmalar

5.4.1. pH Taraması

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en uygun tampon ortamının belirlenebilmesi için pH taraması yapıldı. Bu amaçla, pH'ları 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 ve 8.0 olan 0.2 M FT çözeltileri, pH'ları 3.5, 4.5 ve 5.5 olan 1.0 M AT çözeltileri ve pH'ları 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 ve 9.0 olan 0.04 M BR tampon çözeltileri kullanıldı. Konsantrasyonu 8×10^{-5} M olan KF çalışma çözeltileri, 1×10^{-3} M KF stok çözeltisinden 0.8 mL alınıp hacmi tampon çözelti ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı ve bu çözeltiler pH taramasında kullanıldı.

Dönüşümlü voltametri (DV) yöntemi için potansiyel tarama aralığı -0.4 ve 1.3 V, diferansiyel puls voltametri (DPV) ve kare dalga voltametri (KDV) yöntemleri için 0.4 ve 1.3 V olarak belirlendi. Her ölçüm sonrasında, KF içermeyen tampon çözeltisi içerisinde DV yöntemi kullanılarak -0.4 ile 1.3 V arasında 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü tarama yapıldı ve böylece elektrot yüzeyi elektrokimyasal olarak temizlendi.

Sonuç olarak, pH taramasında elde edilen DV, DPV ve KDV voltamogramları incelendi. Ketiapin fumaratın en simetrik ve en yüksek pik akımına sahip olduğu tampon ortamı seçildi ve bundan sonraki çalışmalar bu tampon ortamında gerçekleştirildi.

5.4.2. Yöntem Parametrelerinin Belirlenmesi

Ketiapin fumaratın pH'ı 3.0 olan 0.2 M FT içerisinde 1×10^{-5} M'lık çözeltisi hazırlandı ve ÇDKNT modifiyeli CK elektrot ile elektrokimyasal analizde kullanılan DV, DPV ve KDV yöntemlerinin deneysel parametreleri optimize edildi. Böylece her bir yöntem için en yüksek pik akımına sahip KF piklerini veren, aynı zamanda da voltamogramlardaki arka plan gürültülerini minimuma indirecek parametreler saptandı. Buna göre belirlenen parametreler şöyledir: DV için potansiyel tarama aralığı -0.4 - 1.3 V, step potansiyel 5.0 mV ve tarama hızı 100 mV s^{-1} ; DPV için potansiyel tarama aralığı 0.4 - 1.3 V, modülasyon genliği 50 mV, bekleme potansiyeli 0 V, tarama

hızı 10 mV s^{-1} , modülasyon zamanı 0.05 s , zaman aralığı 0.5 s ve step potansiyel 5.0 mV ; KDV için potansiyel tarama aralığı $0.4 - 1.3 \text{ V}$, frekans 25 Hz , step potansiyel 2.5 mV , tarama hızı 62.5 mV s^{-1} ve genlik 50 mV .

5.4.3. Hız Taraması

Ketiapin fumaratın yükseltgenme/indirgenme reaksiyon karakterizasyonu yapılan hız taraması ile belirlendi. Elde edilen sonuçlar reaksiyonun difüzyon veya adsorpsiyon kontrollü olduğu hakkında bilgi verdi. Bunun için, pH 3.0 FT içindeki $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ KF çözeltisi DV yöntemi ile -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında sırasıyla $200, 150, 100, 75, 50, 25, 10$ ve 5 mV s^{-1} tarama hızlarında tek döngü ile tarandı. Her bir tarama hızına karşılık elde edilen KF oksidasyon piklerinin akım değerleri okunarak hem tarama hızına hem de tarama hızının kareköküne karşı grafiğe geçirildi.

5.4.4. Sıyırma Voltametrisi Optimizasyonu

Ketiapin fumaratın kantitatif analizi için sıyırma parametreleri belirlendi. Bunun için, diferansiyel puls sıyırma voltametrisi (DPSV) ve kare dalga sıyırma voltametrisi (KDSV) olarak iki farklı yöntem için pH 3.0 FT içerisinde çalışıldı. Bu yöntemler ile yapılan her bir ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi. Kullanılan DPSV ve KDSV yöntemleri için potansiyel tarama aralığı 0.4 ile 1.3 V arasında idi.

Kullanılan DPSV ve KDSV yöntemleri için önce biriktirme potansiyeli, ardından da biriktirme süresi optimize edildi. Bunun için, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ KF stok çözeltisinden pH 3.0 FT içerisinde $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ KF çözeltisi hazırlandı ve biriktirme süresi 60 s 'de sabit tutularak biriktirme potansiyeli sırasıyla $0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 0.9, 1.0$ ve 1.2 V olarak değiştirildi. Elde edilen voltamogramlarda her iki yöntem için pik akımının en yüksek olduğu, en simetrik ve belirgin KF pikinin gözlemlendiği biriktirme potansiyeli belirlendi.

Biriktirme süresinin tayininde, DPSV ve KDSV yöntemleri için önceki adımda belirlenmiş olan biriktirme potansiyelleri sabit tutuldu ve biriktirme süresi sırasıyla $15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 175, 200, 225, 250, 275$ ve 300 s olarak değiştirildi. Elde

edilen voltamogramlarda her iki yöntem için pik akımının en yüksek olduğu, en simetrik ve belirgin KF pikinin gözlemlendiği biriktirme süresi seçildi.

5.4.5. Kalibrasyon Çalışması

Ketiapin fumaratın kantitatif analizi DPSV ve KDSV yöntemleri kullanılarak yapıldı. Bunun için, 0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında elde edilen KF piklerinin akım değerleri okunarak kalibrasyon çalışması yapıldı.

Kalibrasyon çalışması için KF'nin pH 3.0 FT içerisinde 1×10^{-9} ile 8×10^{-5} M konsantrasyon aralığında 25 farklı çözeltisi hazırlandı. Hata payını en aza indirmek amacıyla 1×10^{-3} M KF ana stok çözelti ve KF konsantrasyonları 1×10^{-4} , 1×10^{-5} , 1×10^{-6} ve 1×10^{-7} M olan dört ara stok çözelti kullanıldı. Konsantrasyonu 1×10^{-4} M olan birinci ara stok, 1×10^{-3} M ana stoktan 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. Konsantrasyonu 1×10^{-5} M olan ikinci ara stok, 1×10^{-4} M birinci ara stoktan 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. Konsantrasyonu 1×10^{-6} M olan üçüncü ara stok, 1×10^{-5} M ikinci ara stoktan 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. Konsantrasyonu 1×10^{-7} M olan dördüncü ara stok, 1×10^{-6} M üçüncü ara stoktan 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.

Ketiapin fumarat çalışma çözeltileri ana ve ara stok çözeltileri kullanılarak pH 3.0 FT içerisinde hazırlandı. Bunun için, 1×10^{-5} , 2×10^{-5} , 4×10^{-5} , 6×10^{-5} ve 8×10^{-5} M KF çözeltileri konsantrasyonu 1×10^{-3} M olan KF ana stok çözeltiden; 1×10^{-6} , 2×10^{-6} , 4×10^{-6} , 6×10^{-6} ve 8×10^{-6} M KF çözeltileri konsantrasyonu 1×10^{-4} M olan birinci ara stoktan; 1×10^{-7} , 2×10^{-7} , 4×10^{-7} , 6×10^{-7} ve 8×10^{-7} M KF çözeltileri konsantrasyonu 1×10^{-5} M olan ikinci ara stoktan; 1×10^{-8} , 2×10^{-8} , 4×10^{-8} , 6×10^{-8} ve 8×10^{-8} M KF çözeltileri konsantrasyonu 1×10^{-6} M olan üçüncü ara stoktan; 1×10^{-9} , 2×10^{-9} , 4×10^{-9} , 6×10^{-9} ve 8×10^{-9} M KF çözeltileri konsantrasyonu 1×10^{-7} M olan dördüncü ara stoktan hazırlandı.

Kalibrasyon deneyi için, en düşük KF konsantrasyonuna sahip çalışma çözeltisinden (1×10^{-9} M) başlanarak sırasıyla en yüksek KF konsantrasyonuna sahip çalışma çözeltisine (8×10^{-5} M) doğru hem DPSV hem de KDSV yöntemleri kullanılarak voltamogramlar elde edildi. Elde edilen voltamogramlardaki KF pikinin pik akım değerleri hesaplandı ve KF konsantrasyonuna karşı her iki yöntem için ayrı ayrı grafiğe geçirildi.

Ketiapin fumaratın teşhis sınırı (TS) ve tayin alt sınırı (TAS) değerleri DPSV ve KDSV yöntemlerinin kalibrasyon eğrilerinden yararlanılarak her iki yöntem için Eşitlik (2 ve 3) kullanılarak hesaplandı.

$$TS = 3 \left(\frac{S}{m} \right) \quad (2)$$

$$TAS = 10 \left(\frac{S}{m} \right) \quad (3)$$

Eşitliklerde, S beş değer üzerinden elde edilen KF'nin yükseltgenme pik akım değerlerinin standart sapması ve m ilgili yöntemin kalibrasyon doğrusunun eğimidir (70).

5.4.6. Tekrar Edilebilirlik Çalışması

Ketiapin fumaratın analizi için geliştirilen bu metodun kesinliği için tekrar edilebilirlik çalışmaları DPSV ve KDSV yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Tekrar edilebilirlik çalışmaları KF'nin hem pik akım değerleri hem de pik potansiyelleri için gün içi ve günler arası olmak üzere iki boyutta incelendi. Her ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi.

Gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik çalışması için, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ KF ana stok çözeltisi kullanılarak pH 3.0 FT içerisinde, konsantrasyonları 4×10^{-7} ve $8 \times 10^{-7} \text{ M}$ olan KF çalışma çözeltileri hazırlandı. Gün içi tekrar edilebilirlik değerleri için hazırlanan KF çalışma çözeltilerinden aynı gün içerisinde elde edilen voltamogramlarından KF'nin pik akımı ve pik potansiyeli verileri kullanıldı. Günler arası tekrar edilebilirlik verileri için bir hafta içerisinde üç farklı günde hazırlanan 4×10^{-7} ve $8 \times 10^{-7} \text{ M}$ 'lık KF çalışma çözeltileri kullanıldı. Her iki konsantrasyon için KF'nin pik potansiyeli ve pik akım değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ve yüzde bağıl standart sapmaları (Eşitlik 4) beş değer üzerinden hesaplandı.

$$\%BSS = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 / n - 1}}{\bar{X}} \times 100 \quad (4)$$

Eşitlikte, %BSS yüzde bağıl standart sapma, S standart sapma, $\bar{X}$ verilerin aritmetik ortalaması, n veri sayısı ve X_i ölçülen değerdir (71).

5.4.7. Ketiapin Fumaratın Farmasötiklerden Tayini

Ketiapin fumaratın farmasötik formlarından analizi DPSV ve KDSV yöntemleri kullanıldı. Her ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s⁻¹ tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi.

Tablet deneyleri için, her bir tableti 25 mg KF içeren KETYA isimli ilaç kullanıldı. Tabletlerden 10 adet alınarak hassas bir şekilde tartıldı ve ağırlığı kaydedildi. Ardından bu 10 tablet cam havanda iyice ezilerek homojen olması için çok iyi bir şekilde karıştırıldı. Ketiapin fumaratın 1×10⁻³ M'lık ilaç stok çözeltisini hazırlamak için gerekli olan toz tablet miktarı hesaplandı ve 36.4 mg toz tablet tartılarak ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlandı. Etkin maddenin tamamen çözünmesi için hazırlanan çözelti ultrasonik banyoda 30 dakika karıştırıldı. Suda çözünmeyen yardımcı maddelerin dibe çökmesi için çözelti 20 dakika ışık almayan kapalı bir dolapta bekletildi.

Çalışma çözeltilerini hazırlarken hata payını en aza indirmek için konsantrasyonları 1×10⁻⁴ ve 1×10⁻⁵ M olan tablet ara stok çözeltileri hazırlandı. Konsantrasyonu 1×10⁻⁴ M olan birinci tablet ara stok çözeltisi, 1×10⁻³ M'lık ana stok çözeltiden 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. Konsantrasyonu 1×10⁻⁵ M olan ikinci tablet ara stok çözeltisi, 1×10⁻⁴ M'lık birinci tablet ara stok çözeltiden 1.0 mL alınıp ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.

Tablet çalışma çözeltisinin KF konsantrasyonu 8×10⁻⁷ M olarak seçildi ve bu konsantrasyonda üç adet çözelti hazırlandı. Çözeltiler, 1×10⁻⁵ M'lık ikinci tablet ara stoktan 0.8 mL alınıp pH 3.0 FT ile 10 mL'ye tamamlanarak hazırlandı. Bu çözelti için DPSV ve KDSV yöntemleri kullanılarak elde edilen voltamogramlardaki KF pikinin pik potansiyeli ve pik akımı değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ve yüzde bağıl standart sapmaları (Eşitlik 4) beş değer üzerinden hesaplandı.

Stok çözeltiler ve daha sonrasında hazırlanan çalışma çözeltileri için herhangi bir ayırma ve süzme işlemi uygulanmadı. Böylece, ilacın hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddelerin KF'nin elektrokimyasal analizini etkileyip etkilemeyeceği araştırıldı.

5.4.8. Geri Kazanım Çalışması

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için geliştirilen yöntemin doğruluğu için DPSV ve KDSV yöntemleri kullanılarak geri kazanım çalışması yapıldı. Bu amaçla, farmasötik formdaki KF tabletlerinden hazırlanan çözeltiliye saf KF çözeltisi enjekte edildi. Her ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi.

Geri kazanım çalışması için öncelikle Bölüm 5.4.7'de açıklandığı şekilde KF tabletin ana ve ara stok çözeltileri hazırlandı. Bu amaçla, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ 'lık ikinci tablet ara stoktan 0.8 mL alınıp bir balon jojeye konuldu. Daha sonra üzerine Bölüm 5.4.5'de açıklandığı şekilde saf KF etkin maddeden hazırlanmış $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ikinci ara stoktan 0.2 mL eklendi ve hacmi pH 3.0 FT ile 10 mL'ye tamamlandı. Böylece toplam KF konsantrasyonu $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ olan çözelti elde edildi. Bu çözeltilerden üç adet hazırlanarak DPSV ve KDSV yöntemleri ile voltamogramları elde edildi. Voltamogramlardaki KF pikinin pik akım değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ve yüzde bağıl standart sapmaları (Eşitlik 4) beş değer üzerinden hesaplandı. Geri kazanım değerleri yüzde geri kazanım cinsinden hesaplandı.

5.4.9. Ketipin Fumaratın Stabilité Çalışması

Ketiapin fumaratın stabilité çalışması DV, DPSV ve KDSV yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Buna göre, KF'nin elektrokimyasal davranışının zamanla değişip değişmediği kontrol edildi. Her ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi.

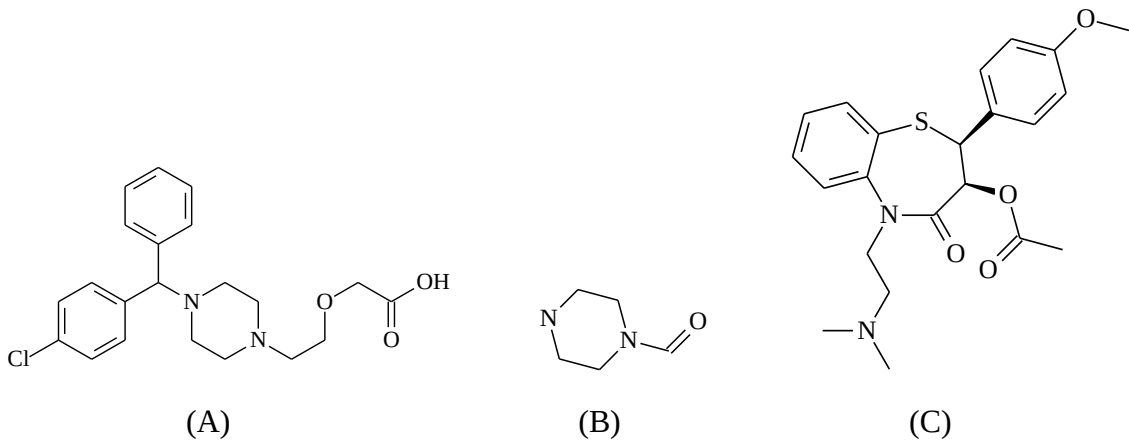
Stabilité çalışmaları için Bölüm 5.4.5'de açıklandığı şekilde saf KF etkin maddeden hazırlanmış $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ stok çözelti buzdolabında bekletildi. Bu çözeltilerden bir, iki ve dört hafta sonra 100 μL ve 10 μL alınıp pH 3.0 FT ile 10 mL'ye tamamlanarak sırasıyla 1×10^{-5} ve $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ KF çalışma çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çalışma

çözeltilerinin DV, DPSV ve KDSV voltamogramları elde edildi. Seçilen sürelerde elde edilen pik akımı ve pik potansiyeli verileri birbiriyle karşılaştırılarak önemli derecede bir fark olup olmadığı gözlemlendi.

5.4.10. Mekanizma Çalışması

Ketiapin fumaratın yükseltgenme/indirgenme reaksiyon mekanizmasının anlaşılabilmesi için mekanizma çalışması gerçekleştirildi. Bunun için, KF ile ortak elektroaktif gruplar içeren model maddeler seçilerek DV, DPSV ve KDSV yöntemleriyle farklı tamponlarda voltamogramları alındı. Her ölçümden sonra KF içermeyen tampon içinde -0.4 ile 1.3 V potansiyel tarama aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında üç döngülü DV alınarak elektrot temizlendi.

Ketiapin fumaratın mekanizma çalışması için setirizin, 1-formil piperazin ve diltiazem maddeleri model olarak seçildi (Şekil 10). Tampon çözeltisi olarak pH 3.0 FT, pH 4.0 ve 7.0 BRT ve pH 5.5 AT kullanıldı. Öncelikle, KF'nin $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ stok çözeltisi kullanılarak her bir tampon içinde $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ KF çözeltileri hazırlandı. Ardından, setirizin, 1-formil piperazin ve diltiazemin $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ stok çözeltileri ultra saf su içinde hazırlandı. Daha sonra, bu stok çözeltiler kullanılarak her bir tampon içinde $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ setirizin, $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ 1-formil piperazin ve $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ diltiazem çözeltileri ayrı ayrı hazırlandı.



Şekil 10. (A) Setirizin, (B) 1-formil piperazin ve (C) diltiazemin kimyasal yapıları

En son aşamada, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ KF stok çözeltiden 0.4 mL ve $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ setirizin stok çözeltiden 0.4 mL alınıp bir balon jöjeye konuldu ve tampon çözelti ile hacmi 10 mL'ye

tamamlandı. Bu çözelti pH 3.0 FT, pH 4.0 ve 7.0 BRT ve pH 5.5 AT tamponları içerisinde ayrı ayrı hazırlandı. Daha sonra, 1×10^{-3} M KF stok çözeltiden 0.4 mL ve 1×10^{-3} M 1-formil piperazin stok çözeltiden 0.4 mL alınıp bir balon jojeye konuldu ve tamponları içinde ile hacmi 10 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti pH 3.0 FT, pH 4.0 ve 7.0 BRT ve pH 5.5 AT çözeltileri için ayrı ayrı hazırlandı. Son olarak, 1×10^{-3} M KF stok çözeltiden 0.4 mL ve 1×10^{-3} M diltiazem stok çözeltiden 0.4 mL alınıp bir balon jojeye konuldu ve tampon çözelti ile hacmi 10 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti pH 3.0 FT, pH 4.0 ve 7.0 BRT ve pH 5.5 AT tamponları içinde ayrı ayrı hazırlandı. Böylece, hazırlanan bu çözeltiler hem 4×10^{-5} M KF hem de 4×10^{-5} M model madde içerdi.

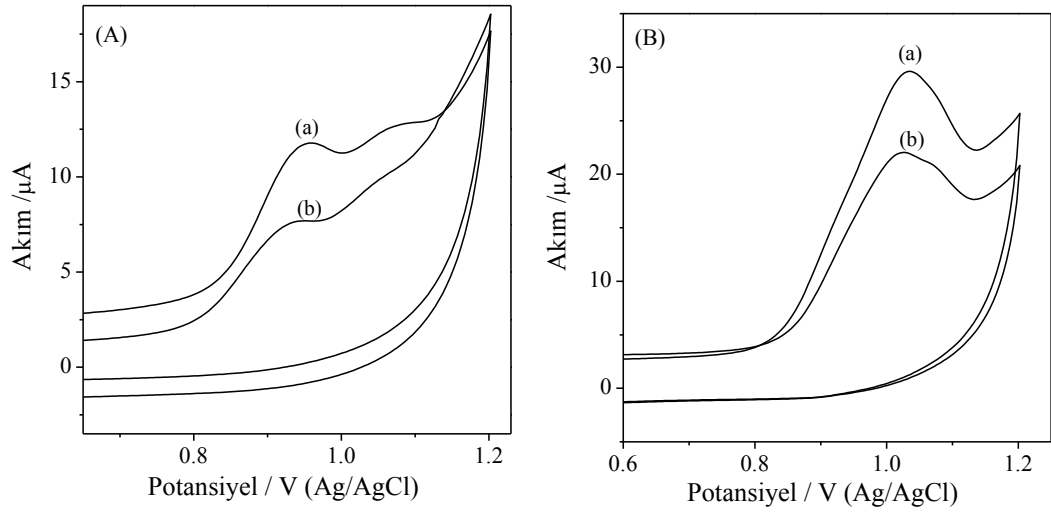
Seçilen her bir tampon için, önce 4×10^{-5} M KF içeren çözeltinin, sonra sadece 4×10^{-5} M model madde içeren çözeltinin, son olarak da hem 4×10^{-5} M KF hem de 4×10^{-5} M model madde içeren çözeltinin DV, DPSV ve KDSV yöntemleri ile voltamogramları alındı. Bu işlemler her tampon ortamı ve her model madde için tekrarlandı. Voltamogramlarda, mekanizma çalışması için seçilen model maddeler ile KF pikinin potansiyel ve pik akımı değerlerindeki olan değişimi gözlemlendi.

6. BULGULAR

6.1. Elektrot Modifikasyonunun Belirlenmesi

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizinde kullanılacak en uygun elektrot modifikasyonu belirlendi. Bunun için, ağırlıkça %0.2 ve %0.5'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonlarından hem 2.5 hem de 5.0 µL hacimlerde ayrı ayrı alınarak farklı zamanlarda cilalanmış CK elektrot yüzeyine mikropipet ile enjekte edildi ve 24 saat oda sıcaklığında kurutuldu. En uygun modifikasyonun belirlenebilmesi için pH 5.0 FT içerisinde 1×10^{-5} ve 4×10^{-5} M KF çözeltileri hazırlanarak DV, DPV ve KDV yöntemleri ile voltamogramları alındı. Konsantrasyonu %0.5 olan modifiye elektrotlar ile birkaç ölçüm alındıktan sonra yüzeydeki ÇDKNT modifikasyonu elektrot yüzeyinden döküldü. Bu sorun %0.2'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonu kullanılarak hazırlanan modifiye elektrotlarla yaşanmadığı için, sonraki çalışmalara %0.2'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonunun 2.5 ve 5.0 µL hacmindeki enjeksiyonu ile hazırlanan modifiye elektrotlarla devam edildi.

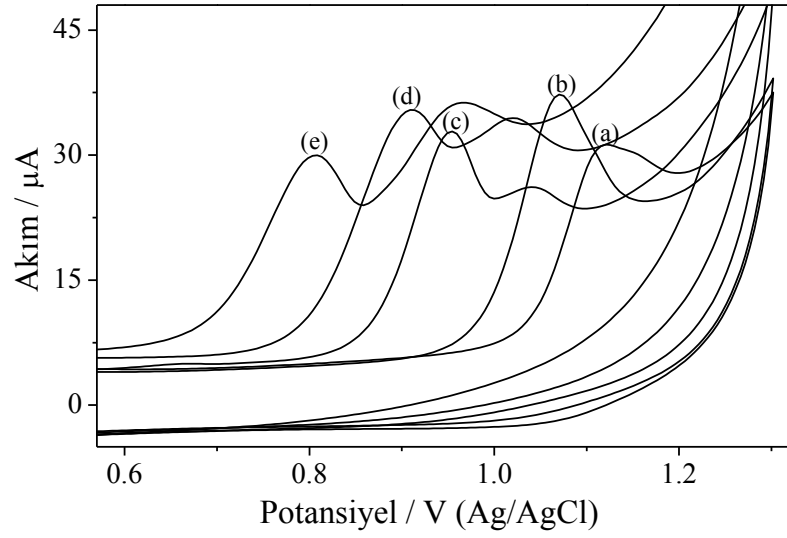
Ketiapin fumaratın pH 5.0 FT içerisinde hazırlanan 1×10^{-5} ve 4×10^{-5} M'lık çözeltilerinin DV, DPV ve KDV voltamogramları ile elde edilen verilerin birbiriyle uyumlu olduğu görüldü. Bu nedenle, Şekil 11'de %0.2'lik 2.5 ve 5.0 µL ÇDKNT/DMF modifiyeli elektrotlar ile 1×10^{-5} ve 4×10^{-5} M KF çözeltilerinin DV voltamogramları gösterilmiştir. Şekil 11'deki voltamogramlara göre, her iki konsantrasyon için en yüksek pik akımına sahip simetrik KF piki %0.2'lik 2.5 µL ÇDKNT/DMF süspansiyonu ile elde edildi.



Şekil 11. pH 5.0 FT içerisindeki (A) 1×10^{-5} ve (B) 4×10^{-5} M KF için (a) 2.5 μL ve (b) 5 μL %0.2'lik ÇDKNT/DMF enjeksiyonuyla hazırlanan modifiye elektrotlardan elde edilen DV voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s^{-1}

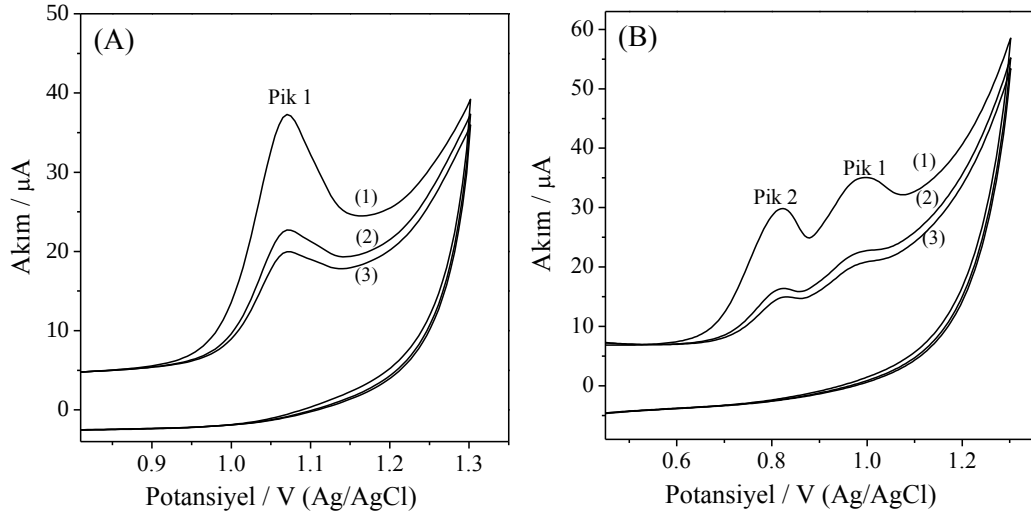
6.2. pH Etkisi

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en uygun tampon ortamının seçilebilmesi için pH taraması yapıldı. Bunun için, pH değerleri 2.0 ile 8.0 arasında değişen 0.2 M FT, 3.5 ile 5.5 arasında değişen 1.0 M AT ve 3.0 ile 9.0 arasında değişen 0.04 M BRT içerisinde 8×10^{-5} M KF içeren çözeltilerin DV, DPV ve KDV yöntemleri ile voltamogramları elde edildi. Kullanılan yöntemlerle elde edilen sonuçlar birbiriyle uyumlu olduğundan Şekil 12'de sadece bazı tamponlar içerisindeki DV voltamogramları gösterildi.



Şekil 12. (a) pH 2.0 FT, (b) pH 3.0 FT, (c) pH 4.5 AT, (d) pH 6.0 FT ve (e) pH 8.0 FT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin DV voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s^{-1}

Ketiapin fumarat, Şekil 12'de görüldüğü gibi çalışılan tamponların hepsinde yükseltgenme piki verirken, indirgenme yönünde herhangi bir pik vermedi. Elde edilen voltamogramlara göre pH 2.0 ile 4.5 arasında tek pik gözlenirken, pH 4.5 ile 9.0 arasında birinci pikin yanında ikinci bir pik oluşumu gözlemlendi (Şekil 12 ve Şekil 13). Ketiapin fumarat pikleri potansiyellerine göre pik 1 ve pik 2 olarak adlandırıldı. Şekil 13'deki DV voltamogramlarında görüldüğü gibi, döngü sayısı arttıkça KF piklerinin akımı da belirgin bir şekilde azaldı.



Şekil 13. (A) pH 3.0 FT ve (B) pH 5.5 AT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin üç döngülü DV voltamogramları. Tarama hızı 100 mV s^{-1} (Döngü sırası 1,2,3 ile gösterildi)

Konsantrasyonu 8×10^{-5} M olan KF çözeltileri için elde edilen yükseltgenme pik potansiyellerinin tampon pH'sına karşı değişimi pik 1 için Şekil 14'de, pik 2 için Şekil 15'de verildi. Buna göre, pik 1 için pik potansiyeli pH 2.0'dan 9.0'a DV yöntemi için 0.14 V, DPV yöntemi için 0.27 V ve KDV yöntemi için 0.21 V negatif yönde kayarken, pik 2 için pH 4.5'dan 9.0'a DV yöntemi için 0.20 V, DPV yöntemi için 0.18 V ve KDV yöntemi için 0.17 V negatif yönde kaydı (Şekil 14 ve 15). Şekil 14 ve Şekil 15 incelendiğinde, KF pik potansiyellerine karşı pH grafiklerinde doğrusal bir azalma gözlemlendi. Ancak, bu doğrusal azalma belli bir pH'da sona erdi ve doğru bir kırılma noktası verdi. Doğrusallığın kırılma noktası pik 1 için DV'de pH 6.9'da, DPV'de pH 7.2'de ve KDV'de pH 7.1'de gözlenirken, pik 2 için DV'de pH 8.1'de, DPV'de pH 7.8'de ve KDV'de pH 8.0'da gözlemlendi. Eşitlik 5-10'da, pik 1 için pH 2.0 ile 7.0 arasında ve pik 2 için pH 4.5 ile 8.0 arasında KF'nin pik potansiyeline (E_p) karşı pH grafiklerinin doğrusallık denklemleri görülmektedir.

DV yöntemi için;

$$E_p (\text{mV}) = 1211.9 - 34.7 \text{ pH} (R^2 = 0.992, \text{ pik 1}) \quad (5)$$

$$E_p (\text{mV}) = 1198.1 - 51.7 \text{ pH} (R^2 = 0.990, \text{ pik 2}) \quad (6)$$

DPV yöntemi için;

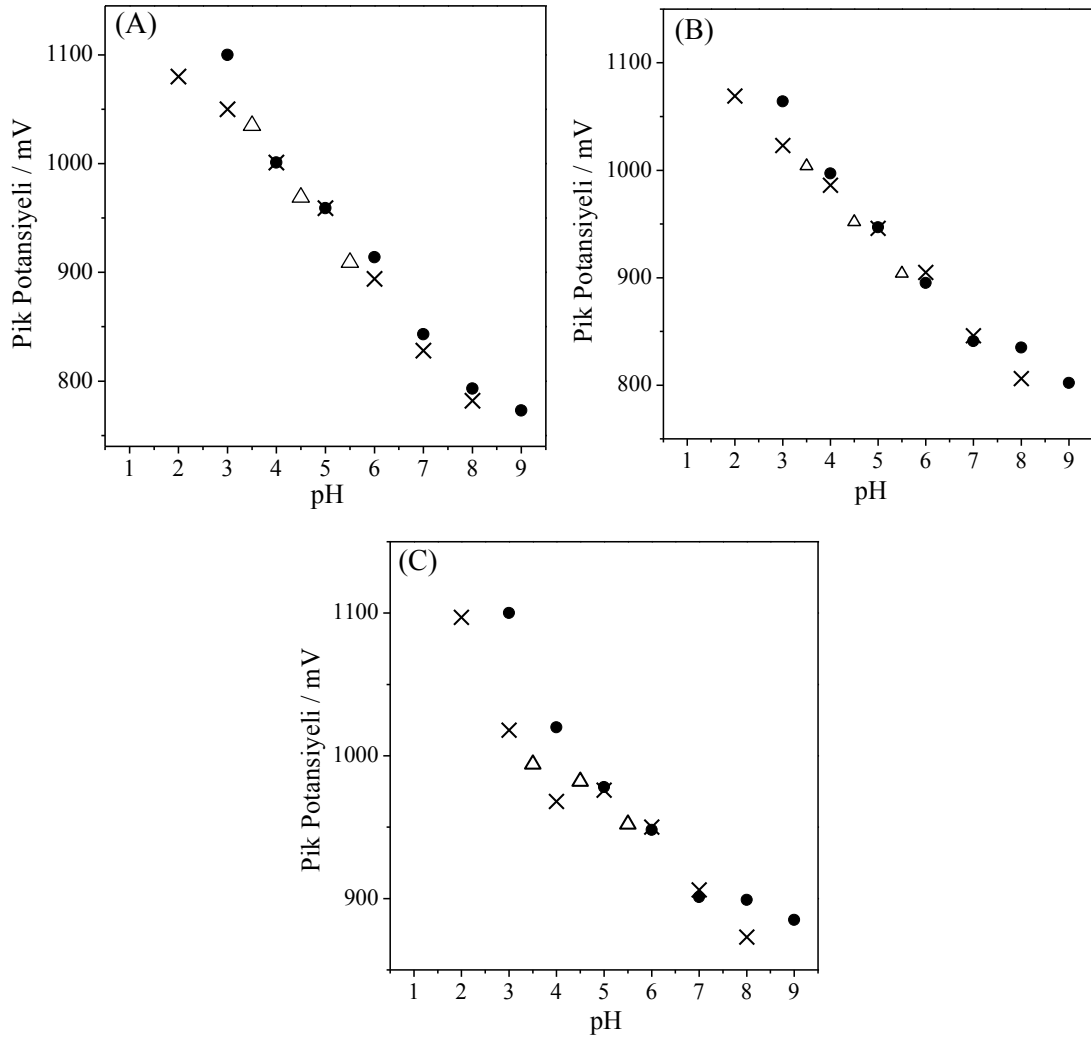
$$E_p \text{ (mV)} = 1161.3 - 45.2 \text{ pH} \text{ (R}^2 = 0.991, \text{ pik 1)} \quad (7)$$

$$E_p \text{ (mV)} = 1079.1 - 51.2 \text{ pH} \text{ (R}^2 = 0.992, \text{ pik 2)} \quad (8)$$

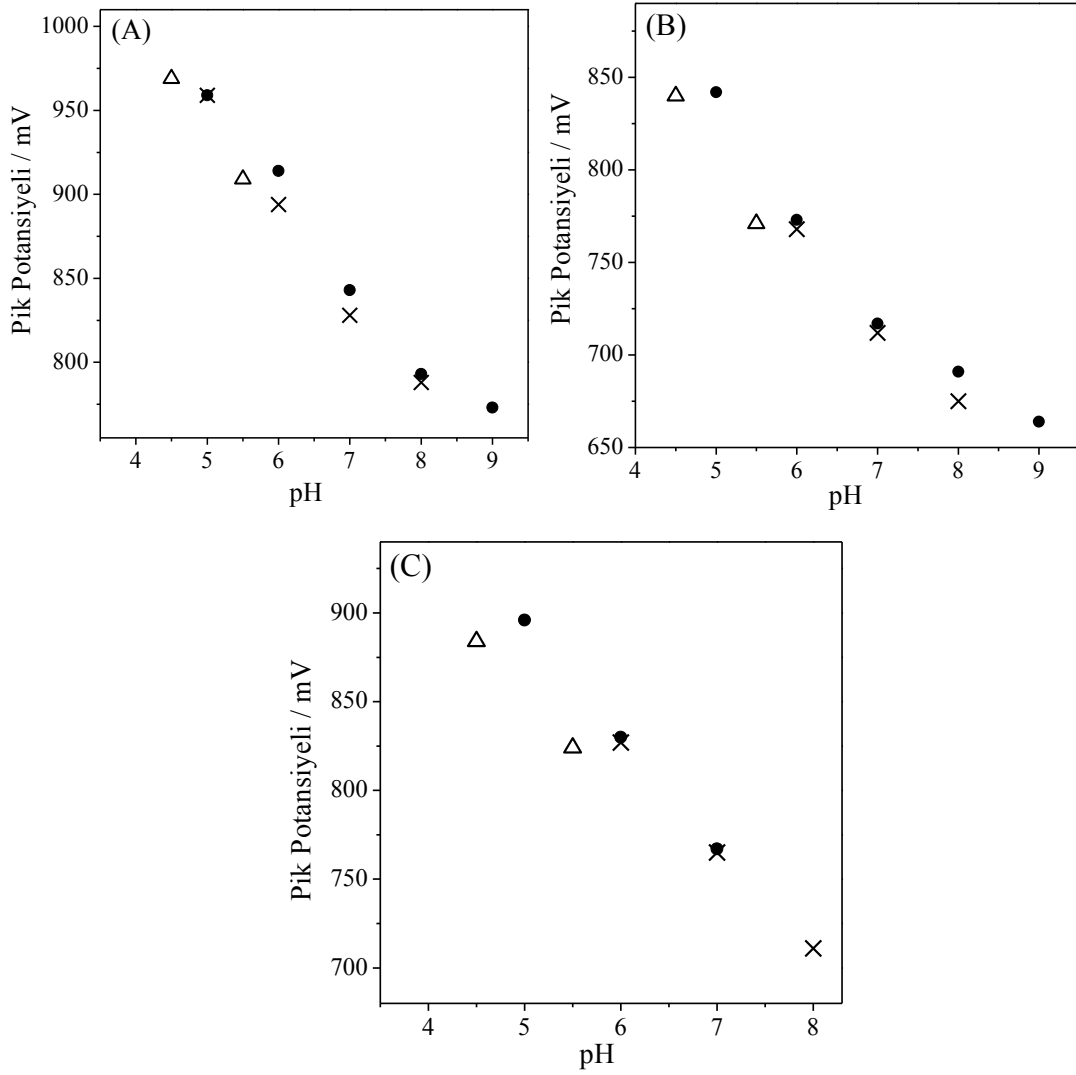
KDV yöntemi için;

$$E_p \text{ (mV)} = 1131.2 - 33.9 \text{ pH} \text{ (R}^2 = 0.994, \text{ pik 1)} \quad (9)$$

$$E_p \text{ (mV)} = 1185.5 - 59.6 \text{ pH} \text{ (R}^2 = 0.995, \text{ pik 2)} \quad (10)$$



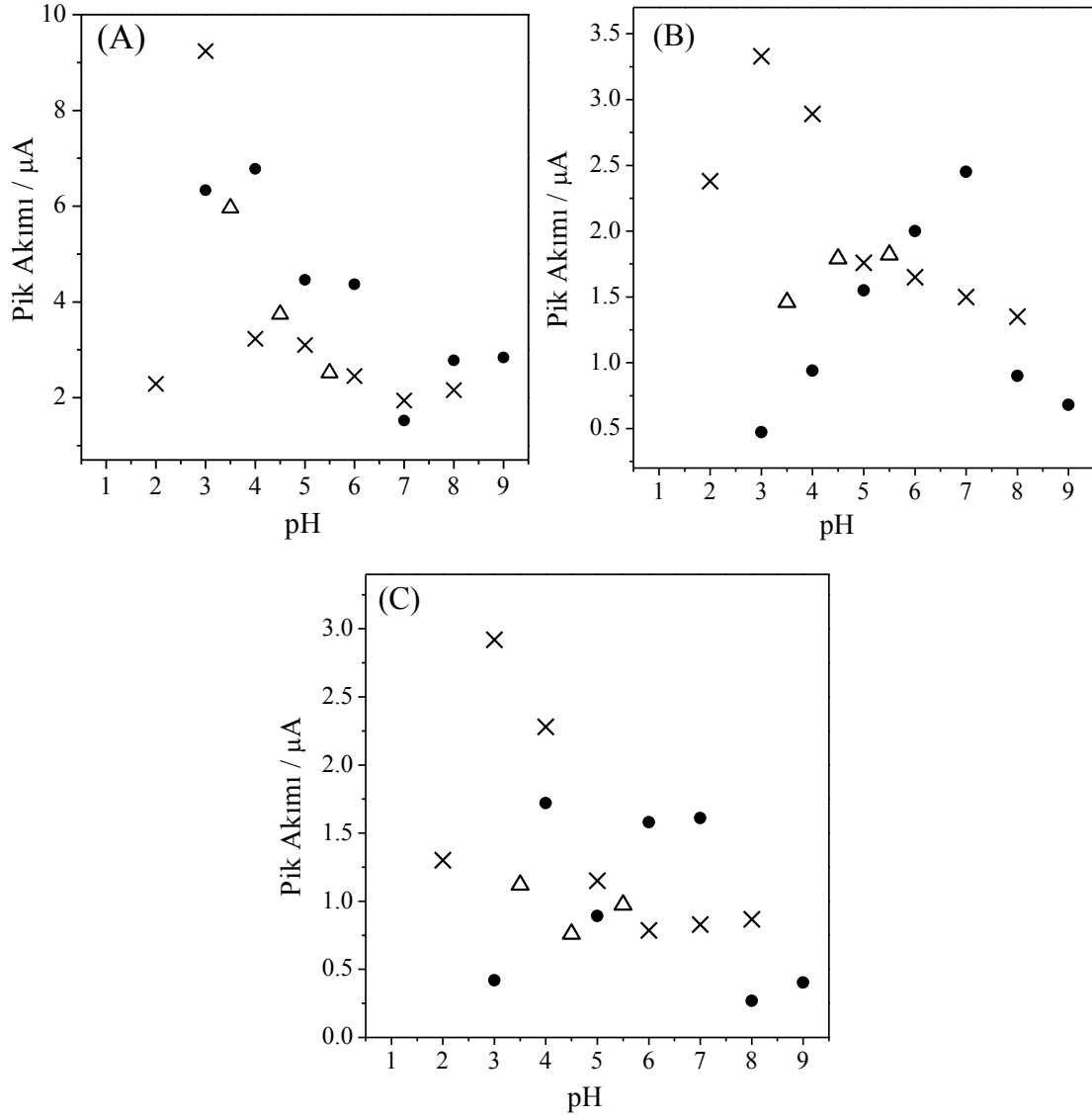
Şekil 14. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 1 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik potansiyel grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ: 1.0 M AT, ●: 0.04 M BRT



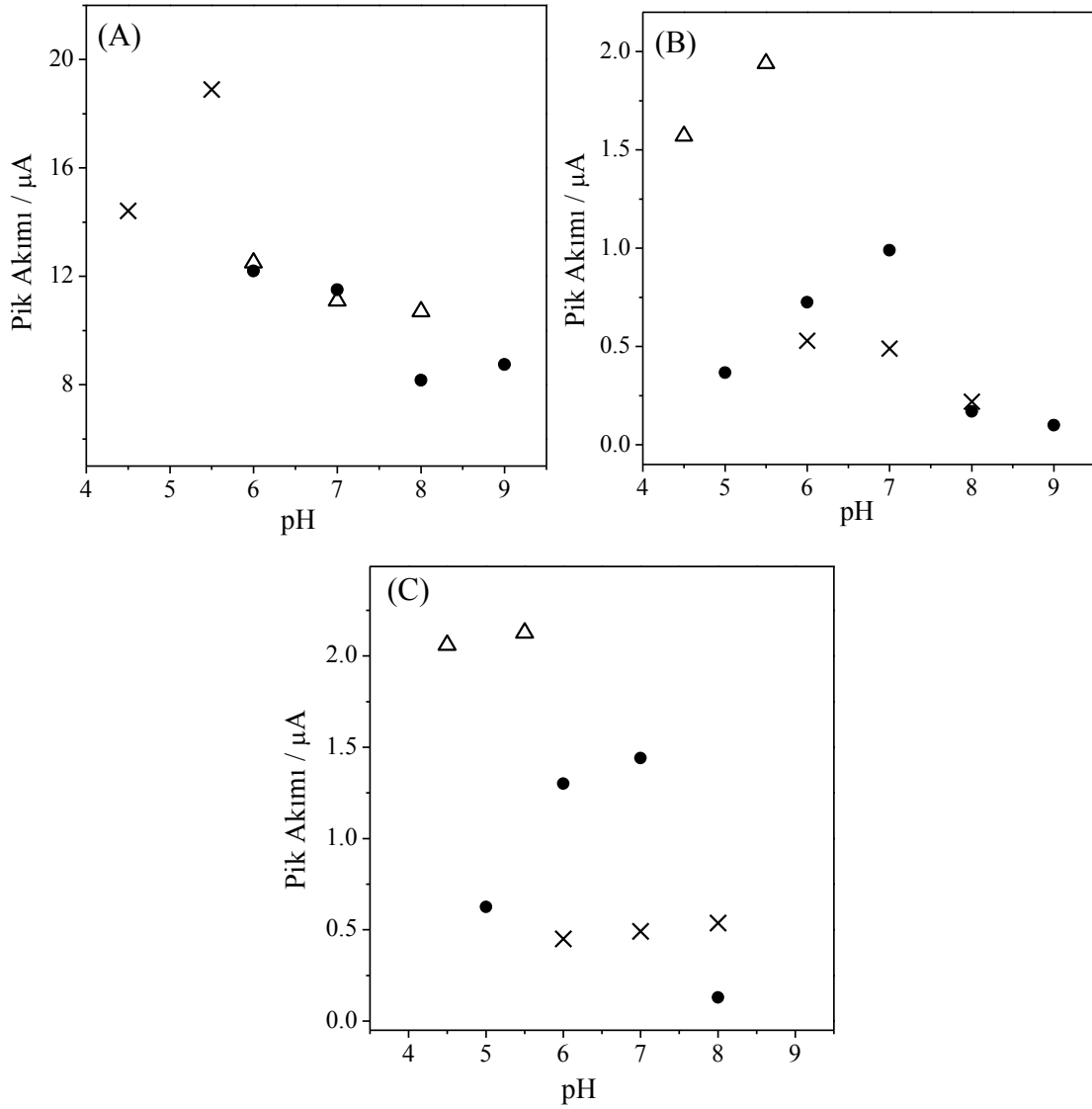
Şekil 15. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 2 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik potansiyel grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ: 1.0 M AT, ●: 0.04 M BRT

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en uygun tampon ortamını belirlemek için DV, DPV ve KDV yöntemleri kullanılarak yapılan pH taramasında elde edilen KF piklerinin pik akım değerlerine ve piklerin simetrisine bakıldı. Her bir yöntem için pik 1 ve pik 2'nin okunan pik akımları pH'ya karşı grafiğe geçirildi ve sırasıyla Şekil 16 ve Şekil 17'de gösterildi. Pik 1 için akım değerleri pH 2.0 ile pH 9.0 arasında okunurken, pik 2 için akım değerleri bu pikin görüldüğü pH 4.5 ile pH 9.0

arasında okundu. Buna göre, sadece pik 1'in gözlemlendiği pH 3.0 FT ortamında en yüksek pik akımına sahip (Şekil 16A) en simetrik KF yükseltgenme piki elde edildi.



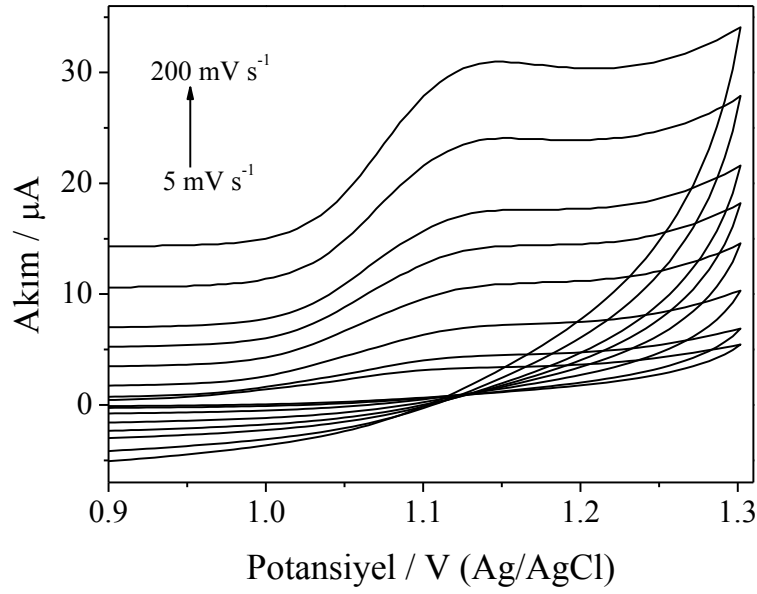
Şekil 16. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 1 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik akım grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT



Şekil 17. (A) DV, (B) DPV ve (C) KDV yöntemleri ile 0.2 M FT, 1.0 M AT ve 0.04 M BRT içerisindeki 8×10^{-5} M KF'nin pik 2 verilerinden elde edilen pH'ya karşı pik akım grafikleri. x: 0.2 M FT, Δ : 1.0 M AT, $\bullet$: 0.04 M BRT

6.3. Hız Taraması

Hız taraması çalışması ile KF'nin yükseltgenme/indirgenme reaksiyonu hakkında bilgi sahibi olundu. Bunun için, 1×10^{-4} M KF içeren pH 3.0 FT çözeltisinde 200 mV s^{-1} 'den 5 mV s^{-1} 'e değişen tarama hızlarında DV ile tek döngülü tarama yapıldı (Şekil 18). Elde edilen KF yükseltgenme pikinin potansiyel ve akım değerleri okundu.

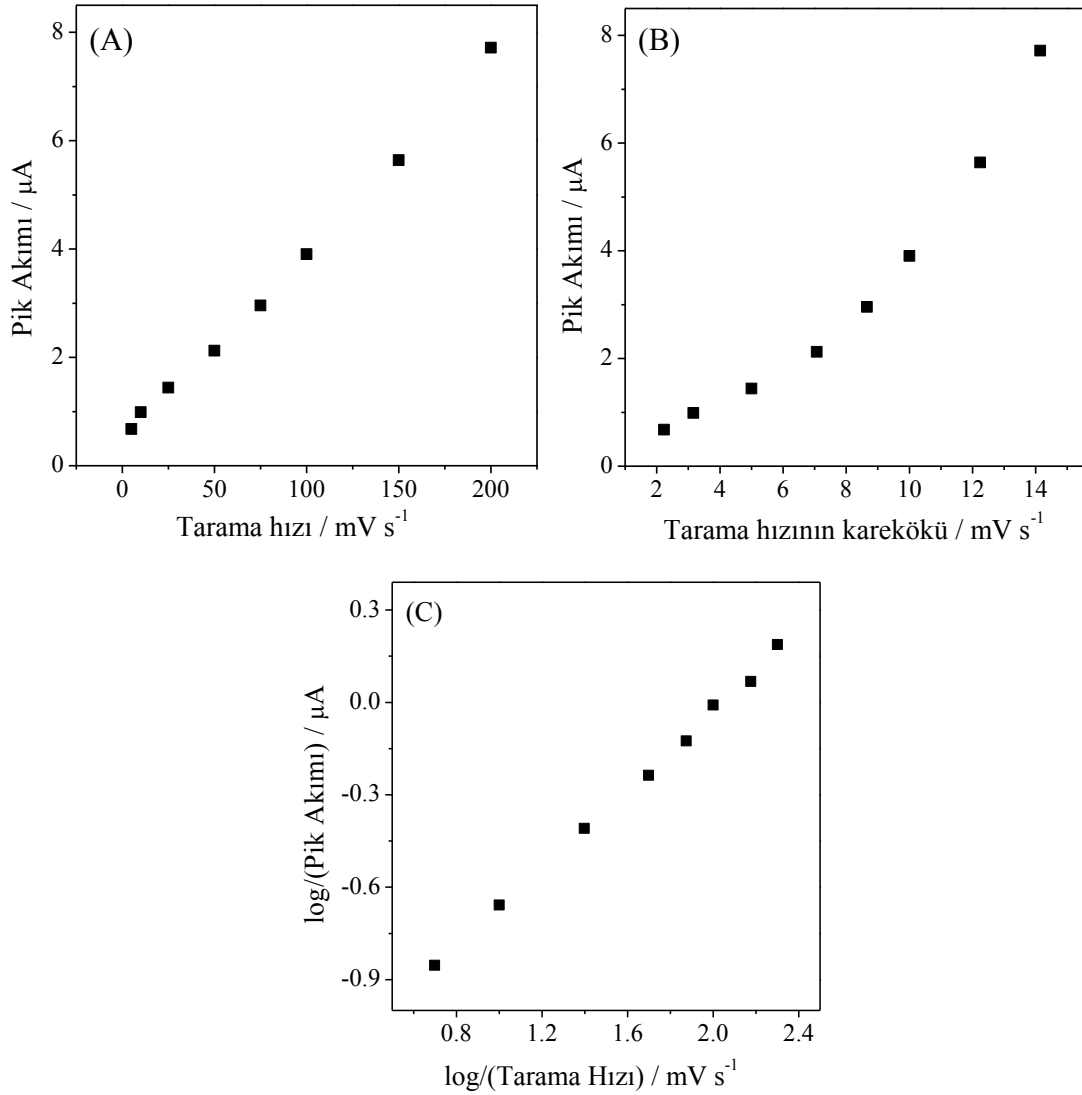


Şekil 18. Tek döngülü DV yöntemi ile yapılan pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-4} M KF'nin hız taraması voltamogramları

Hız taraması ile, KF'nin yükseltgenme reaksiyonunun adsorpsiyon kontrollü mü difüzyon kontrollü mü olduğunun tespiti için Şekil 18'de görülen DV voltamogramlarındaki tarama hızına (v) karşı (Şekil 19A) ve tarama hızının kareköküne ($v^{1/2}$) (Şekil 19B) karşı KF pik akım değerleri (I_p) grafiğe geçirildi. Şekil 19A'daki grafik doğrusal bir değişim gösterdi ve denklemi Eşitlik 11'de verildi. Ayrıca, Şekil 19A'daki veriler kullanılarak KF'nin pik akım değerlerinin logaritmasına ($\log I_p$) karşılık tarama hızının logaritması ($\log v$) grafiğe geçirildi (Şekil 19C) ve elde edilen doğrunun eğimi hesaplandı (Eşitlik 12). Elde edilen grafiklere göre KF reaksiyonunun difüzyon ya da adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlendi.

$$I_p (\mu A) = 0.03 v (\text{mV s}^{-1}) + 0.47 (R^2 = 0.996) \quad (11)$$

$$\log I_p (\mu A) = 0.64 \log v (\text{mV s}^{-1}) - 1.30 (R^2 = 0.998) \quad (12)$$



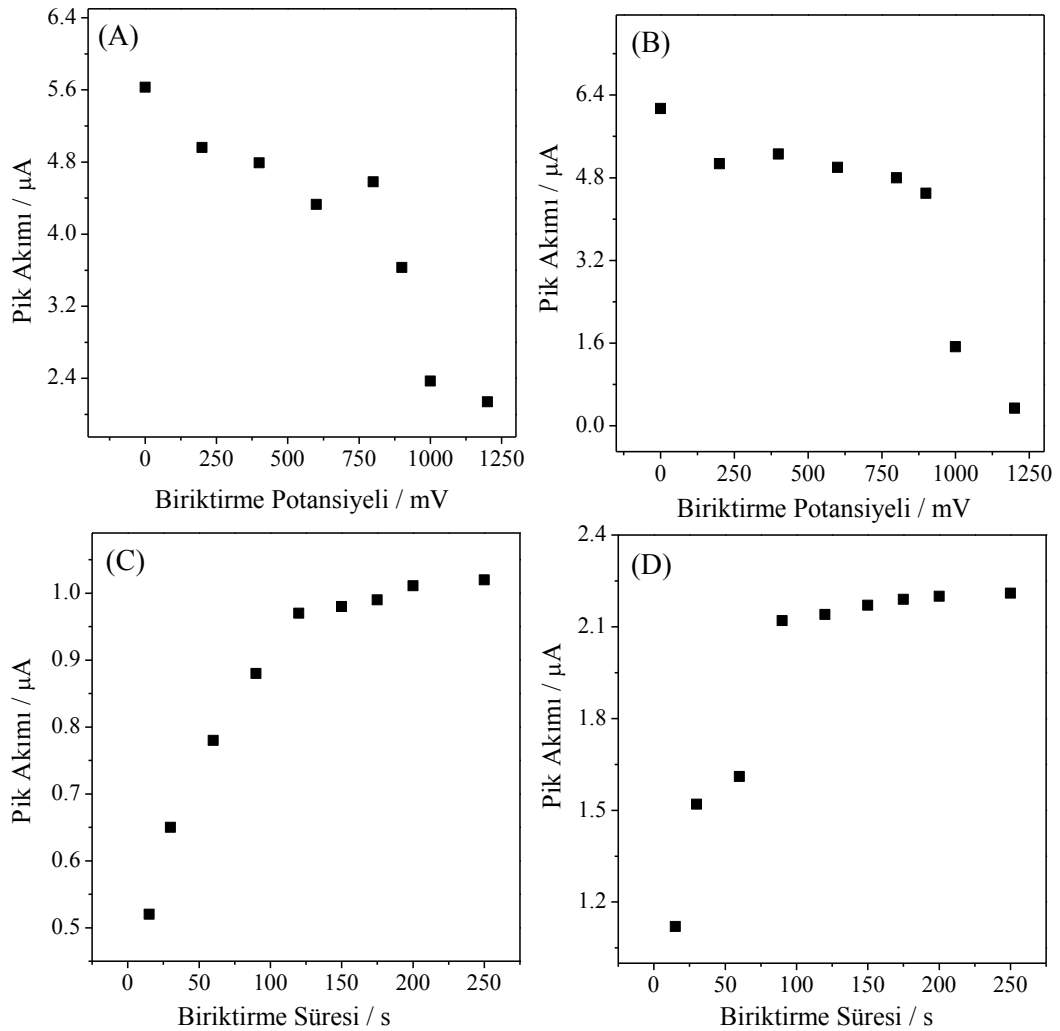
Şekil 19. pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-4} M KF için DV ile elde edilen (A) tarama hızına ve (B) tarama hızının kareköküne karşı pik akımı ve (C) $\log/(tarama\ hızı)$ 'na karşı $\log/(pik\ akımı)$ grafikleri

6.4. Sıyırma Optimizasyonu

Ketiapin fumaratın pH 3.0 FT içerisinde kantitatif analizi için diferansiyel puls sıyırma voltametrisi (DPSV) ve kare dalga sıyırma voltametrisi (KDSV) yöntemleri için sıyırma parametreleri optimize edildi. Bunun için, öncelikle biriktirme süresi 60 s'de sabit tutularak biriktirme potansiyeli değiştirildi ve en yüksek pik akımını veren potansiyel belirlendi. Şekil 20A'da DPSV ve Şekil 20B'de KDSV için biriktirme

potansiyeline karşı KF pik akım grafikleri gösterilmiştir. Her iki yöntem için en yüksek pik akımı 0 V'da elde edildi.

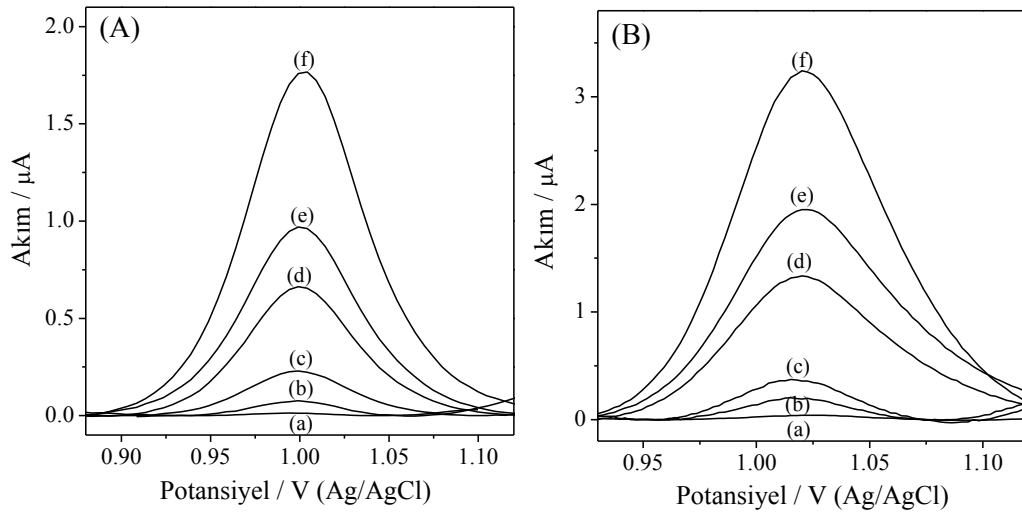
Biriktirme potansiyelinin belirlenmesinin ardından biriktirme süresi belirlendi. Bunun için, biriktirme potansiyeli 0 V'da sabit tutularak biriktirme süresi değiştirildi. Şekil 20C'de DPSV ve Şekil 20D'de KDSV için biriktirme süresine karşı KF pik akım grafikleri verilmiştir. Şekil 20C ve Şekil 20D'ye bakıldığında biriktirme süresi arttıkça pik akım değerlerinin de arttığı, ancak belli bir biriktirme süresinden itibaren pik akım değerlerinde anlamlı bir artış olmadığı gözlemlendi. Buna göre, düzenli olarak artış gösteren en yüksek pik akım değeri DPSV için 120 s'de, KDSV için 90 s'de elde edildi.



Şekil 20. pH 3.0 FT içerisindeki 1×10^{-6} M KF için (A ve B) biriktirme potansiyeline ve (C ve D) biriktirme süresine karşı pik akımı grafikleri. (A ve C) grafikleri DPSV, (B ve D) grafikleri KDSV yöntemi için

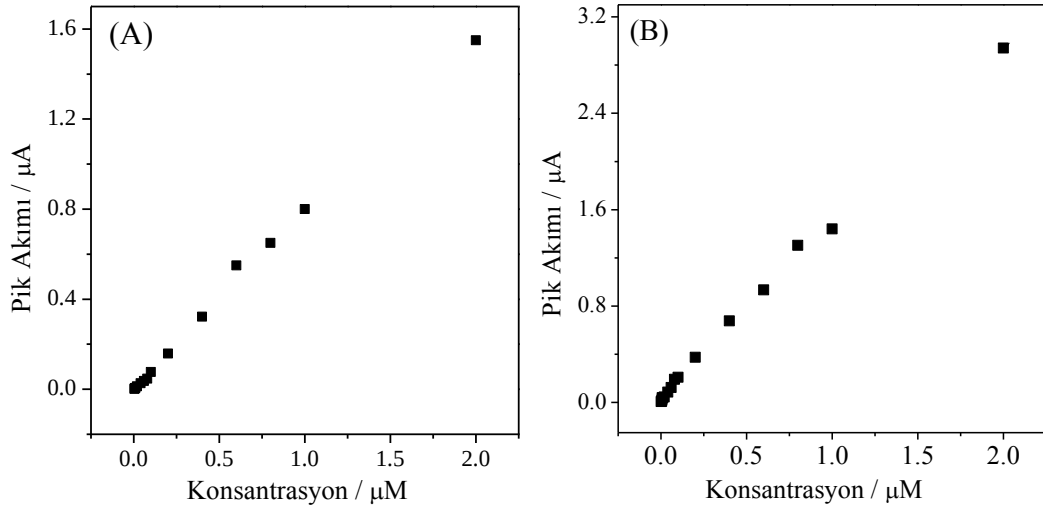
6.5. Kalibrasyon Çalışması

Ketiapin fumaratın kantitatif analizinin DPSV ve KDSV yöntemleriyle yapılması için tüm deneysel parametreler belirlendikten sonra kalibrasyon çalışması gerçekleştirildi. Kalibrasyon deneyleri pH 3.0 FT içerisinde hazırlanan 1×10^{-9} ile 8×10^{-5} M KF konsantrasyon aralığındaki 25 farklı konsantrasyon için yapıldı. Buna göre, pik akımı okunabilen ilk KF piki DPSV için 4×10^{-9} M'da KDSV için 2×10^{-9} M'da gözlemlendi. Şekil 21'de DPSV ve KDSV yöntemleri için KF konsantrasyonundaki artış ile pik akımının değişimi görülmektedir.



Şekil 21. (A) DPSV ve (B) KDSV yöntemleri ile temel çizgi düzeltmesi yapılarak elde edilen pH 3.0 FT içerisindeki (a) 2×10^{-8} , (b) 1×10^{-7} , (c) 2×10^{-7} , (d) 6×10^{-7} , (e) 1×10^{-6} ve (f) 2×10^{-6} M KF'nin voltamogramları

Elde edilen DPSV ve KDSV voltamogramlarındaki KF pik akım değerleri okunarak KF konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirildi ve doğrusallığın görüldüğü konsantrasyon aralığı belirlendi (Şekil 22). Çizilen doğrusal kalibrasyon grafiklerinden elde edilen veriler Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 22. (A) DPSV ve (B) KDSV yöntemleri kullanılarak pH 3.0 FT içerisindeki KF konsantrasyonuna karşı pik akımı grafikleri

Tablo 1. Modifiye elektrot kullanılarak KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen kalibrasyon verileri

	DPSV	KDSV
Pik potansiyeli (mV)	1000	1020
Doğrusallık aralığı (μM)	$4 \times 10^{-3} - 2.0$	$2 \times 10^{-3} - 2.0$
Eğim ($\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1}$)	0.79 ± 0.01	1.46 ± 0.02
Kesim noktası (μA)	0.002 ± 0.007	0.040 ± 0.01
Korelasyon katsayısı, R^2	0.999	0.996
Teşhis sınırı, TS (μM)	5.39×10^{-5}	3.11×10^{-4}
Tayin alt sınırı, TAS (μM)	1.63×10^{-4}	9.41×10^{-4}

Geliştirilen DPSV ve KDSV yöntemlerinin kesinliği için 4×10^{-7} ve 8×10^{-7} M KF çalışma çözeltileri pH 3.0 FT içerisinde hazırlanarak gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik deneyi yapıldı. Aynı konsantrasyonda hazırlanan üç farklı çözeltiden elde edilen beş adet pik akımı ve pik potansiyeli değerlerinin %BSS'leri hesaplandı. Veriler ve sonuçlar Tablo 2 ve 3'te verildi.

Tablo 2. Modifiye elektrot kullanılarak 4×10^{-7} M KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tekrar edilebilirlik verileri

		<u>DPSV</u>		<u>KDSV</u>	
		Gün İçi	Günler Arası	Gün İçi	Günler Arası
Pik potansiyeli	Veriler (mV)	994.11	994.11	1020.10	1020.10
		994.11	994.11	1020.10	1020.10
		994.11	994.11	1017.70	1020.10
		999.15	999.15	1020.10	1017.70
		994.11	999.15	1020.10	1017.70
	Ortalama (mV)	995.12	996.13	1019.62	1019.14
	Standart sapma	2.25	2.76	1.07	1.31
	%BSS*	0.23	0.28	0.11	0.13
	Veriler (μ A)	0.449	0.457	0.677	0.672
		0.447	0.459	0.680	0.680
Pik akımı		0.451	0.469	0.684	0.666
		0.451	0.451	0.677	0.684
		0.456	0.456	0.680	0.680
	Ortalama (μ A)	0.451	0.458	0.680	0.676
	Standart sapma	0.003	0.006	0.003	0.007
	%BSS*	0.71	1.43	0.45	1.09

* Yüzde bağıl standart sapma

Tablo 3. Modifiye elektrot kullanılarak 8×10^{-7} M KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tekrar edilebilirlik verileri

		<u>DPSV</u>		<u>KDSV</u>	
		Gün İçi	Günler Arası	Gün İçi	Günler Arası
Pik potansiyeli	Veriler (mV)	1004.20	994.11	1020.10	1022.60
		999.15	989.07	1022.60	1020.10
		999.15	999.15	1020.10	1032.30
		999.15	999.15	1020.10	1029.90
		999.15	999.15	1020.10	1032.30
	Ortalama (mV)	1000.16	996.13	1020.60	1028.65
	Standart sapma	2.26	4.51	1.12	5.81
	%BSS*	0.22	0.45	0.11	0.56
Pik akımı	Veriler (μ A)	0.883	0.911	1.596	1.584
		0.883	0.885	1.584	1.583
		0.894	0.894	1.584	1.583
		0.884	0.898	1.589	1.614
		0.898	0.893	1.582	1.612
	Ortalama (μ A)	0.889	0.896	1.587	1.595
	Standart sapma	0.007	0.009	0.006	0.02
	%BSS*	0.78	1.08	0.37	1.01

* Yüzde bağıl standart sapma

6.6. Tablet ve Geri Kazanım Çalışması

Ketiapin fumaratın farmasötik formu kullanılarak geliştirilen DPSV ve KDSV yöntemlerinin doğruluğu tablet ve geri kazanım çalışmaları ile incelendi. Bunun için, tabletten pH 3.0 FT içerisinde hazırlanmış 8×10^{-7} M KF çözeltisi (üç adet) kullanıldı. Bu çözelti ile elde edilen voltamogramlardaki KF pik potansiyeli ve pik akımı değerleri okundu. Pik akım değerlerinden hesaplanan KF miktarı ile KF'nin farmasötik formunda beyan edilen KF miktarı karşılaştırıldı. Hesaplanan veriler Tablo 4'de verilmiştir.

Sonraki aşamada, tabletten hazırlanan 8×10^{-7} M KF çözeltisi üzerine toplam KF konsantrasyonu 1×10^{-6} M olacak şekilde saf KF çözeltisinden ilave edilerek DPSV ve

KDSV yöntemleri ile voltamogramları alındı. Voltamogramlardaki KF pikinin beş adet pik akım değerlerinden %BSS ve yüzde geri kazanım değerleri hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4. Modifiye elektrot kullanılarak KF'nin DPSV KDSV yöntemleri ile elde edilen tablet ve geri kazanım verileri

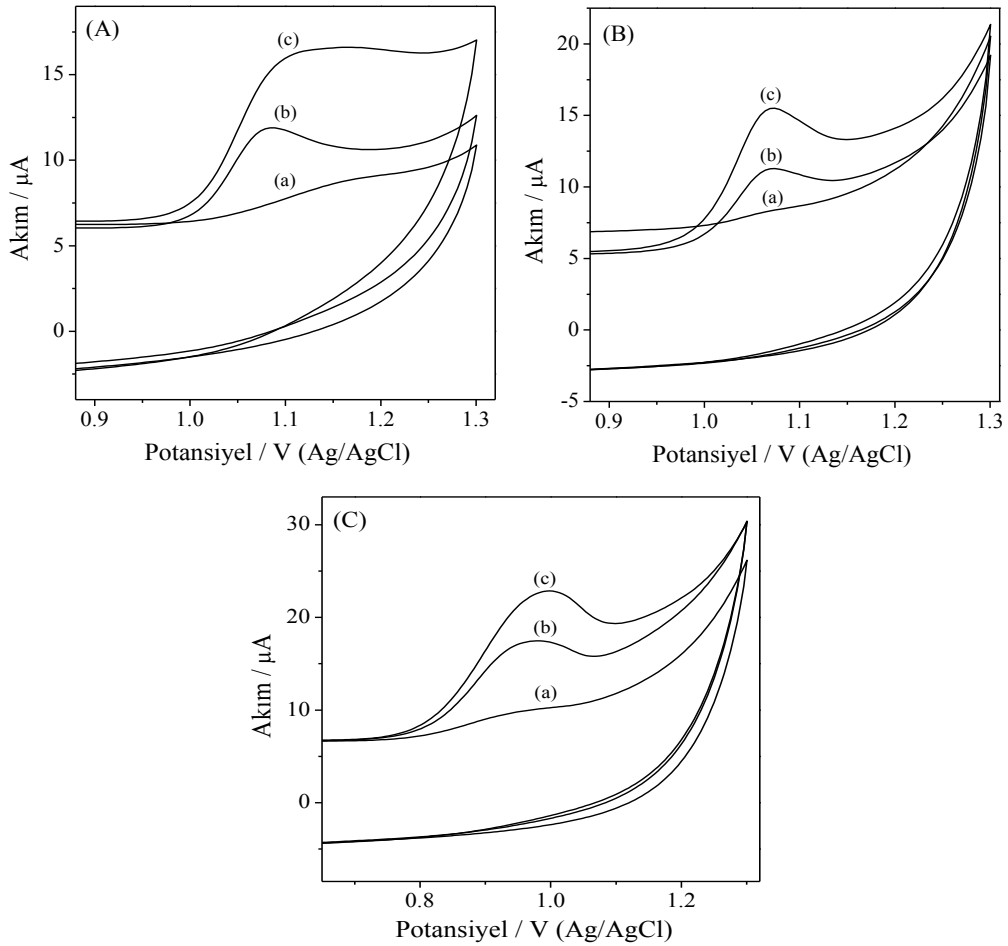
	DPSV	KDSV
Tablet	Tablette beyan edilen KF miktarı (mg)	25
	Bulunan KF miktarı (mg)	25
		24.89
		24.86
		24.94
		25.19
		24.71
	Bulunan ortalama KF miktarı (mg)	25.14
		24.80
		24.86
		25.14
		25.07
Geri kazanım	Standart sapma	24.92
	%BSS*	0.18
	% Bağlı hata	0.70
	<i>t</i> -testi	0.32
	<i>F</i> -testi	-0.04
		0.451
		0.859
	İlave edilen KF miktarı (mg)	1.766×10^{-3}
	Bulunan KF miktarı (mg)	1.766×10^{-3}
		1.782×10^{-3}
		1.774×10^{-3}
		1.785×10^{-3}
		1.768×10^{-3}
		1.778×10^{-3}
		1.746×10^{-3}
		1.773×10^{-3}
		1.769×10^{-3}
		1.751×10^{-3}
		1.788×10^{-3}
	Bulunan ortalama KF miktarı (mg)	1.774×10^{-3}
	Ortalama geri kazanım (%)	1.769×10^{-3}
	Standart sapma	100.44
	% BSS*	100.18
	% Bağlı hata	0.76
		0.86
		0.75
		-0.45
		-0.17

* Yüzde bağlı standart sapma

Teorik olarak *t* -testi: 2.31 ve *F* -testi: 6.39

6.7. Mekanizma Çalışması

Ketiapin fumaratın yükseltgenme reaksiyonundan sorumlu fonksiyonel grupların belirlenebilmesi için model bileşik olarak setirizin, 1-formil piperazin ve diltiazem seçildi ve DV, DPV ve KDV yöntemleriyle farklı tampon çözeltileri içinde voltamogramlar alınarak karşılaştırıldı. Aynı tampon ortamlarında hem KF'nin hem de model maddenin ayrı ayrı voltamogramları alındıktan sonra, KF ve model madde aynı çözelti içinde karıştırılarak voltamogramı alındı. Elde edilen pik potansiyelleri KF'nin yükseltgenmeden sorumlu fonksiyonel grupları hakkında bilgi verdi. DV, DPV ve KDV yöntemleriyle elde edilen voltamogramlar ile benzer sonuçlar elde edildiği için Şekil 22'de sadece DV voltamogramları gösterildi.



Şekil 23. (A) Setirizin ve (B) 1-formil piperazinin pH 3.0 FT ve (C) diltiazemin pH 7.0 BRT içindeki DV voltamogramları. (a) 4×10^{-5} M model madde, (b) 4×10^{-5} M KF ve (c) 4×10^{-5} M model madde ve 4×10^{-5} M KF karışımı

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

7.1. Elektrot Modifikasyonunun Belirlenmesi

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için en etkin elektrot modifikasyonunun belirlenebilmesi için, CK elektrot yüzeyine %0.2 ve %0.5'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonlarından 2.5 ve 5.0 µL enjekte edildi. Daha sonra, bu modifiye elektrotlar kullanılarak pH 5.0 FT içerisinde 1×10^{-5} ve 4×10^{-5} M KF çözeltileri ile DV, DPV ve KDV voltamogramları alınarak karşılaştırma yapıldı. Konsantrasyonu %0.5 olan ÇDKNT/DMF süspansiyonu kullanılarak hazırlanan modifiyeli elektrotlar ile yapılan analizler devam ederken elektrot yüzeyindeki modifikasyonda dökülmeler meydana geldi. Bu durum, elektrot yüzeyindeki ÇDKNT miktarının fazla olmasından dolayı yüzeyde tutunma kapasitesinin azalmasından kaynaklandı. Sonuç olarak, %0.5'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonu ile hazırlanan modifiye elektrotların stabilitesi, bu tez çalışmasının yürütülebilmesi için yeterli olmadığından, bu modifikasyonlar kullanılmadı. Bu sorun, %0.2'lik ÇDKNT/DMF süspansiyonu kullanılarak elde edilen modifiye elektrotlarda görülmedi ve KF ile yapılan ön denemeler bu modifikasyonlar ile gerçekleştirildi.

Şekil 11'deki DV voltamogramlarına göre, hem 1×10^{-5} hem de 4×10^{-5} M KF için elde edilen pikler arasında en yüksek pik akımına sahip simetrik KF pikinin %0.2'lik 2.5µL ÇDKNT/DMF süspansiyonu ile elde edildiği görüldü. Döngülü voltametri ile elde edilen bu sonuçlar, DPV ve KDV yöntemleri ile elde edilen sonuçlarla uyumlu çıktı. Bu nedenle, bundan sonraki tüm deneysel çalışmalarda %0.2'lik 2.5µL ÇDKNT/DMF modifiyeli elektrot kullanıldı.

Hazırlanan ÇDKNT modifiyeli elektrot, modifiyesiz elektroda göre çok daha geniş bir yüzey alanı sağladığından, daha yüksek pik akımları elde edildi. Ancak, ÇDKNT miktarı arttıkça yüzey alanı artmasına rağmen, yani adsorpsiyon etkisi de artacağından pik akım değerlerinde azalma görüldü. Bu da, Şekil 11'de 2.5 µL'lik modifikasyona göre 5 µL'lik modifikasyonda daha düşük pik akım değeri elde edilmesini açıklamaktadır.

7.2. pH Etkisi

Ketiapin fumaratın elektrokimyasal reaksiyonunun karakterizasyonunu belirlemek ve kalitatif ve kantitatif analizinin yapılacağı tampon ortamını saptayabilmek için pH taraması yapıldı. Şekil 12’de de görüldüğü gibi DV voltamogramlarda çalışılan tamponların tamamında yükseltgenme yönünde pik verirken, indirgenme yönünde herhangi bir pik gözlenmedi. Bu, KF’nin tersinmez bir redoks reaksiyonuna sahip olduğunu gösterdi. Şekil 12 ve Şekil 13’deki DV voltamogramlarında pH 2.0 ile 4.5 arasında tek pik gözlenirken, pH 4.5 ile 9.0 arasında birinci pike göre daha düşük potansiyelde ikinci bir pik oluşumu gözlemlendi. Bu pikin, KF’nin yapısında yükseltgenmeye uğrayabilecek ikinci bir elektroaktif grubun varlığına işaret edebileceği düşünüldü. Ancak, pH taraması ile kesin sonuçlara ulaşılamayacağından, bu pikin varlığı ile ilgili denemeler ve sonuçlar mekanizma çalışması ile gerçekleştirildi.

Ketiapin fumaratın pH taraması yapılırken kullanılan her tampon ortamında üç döngü ile DV voltamogramları alındı. Elde edilen KF piklerinde döngü sayısı arttıkça pik akımında belirgin bir azalma gözlemlendi (Şekil 13). Pik akımındaki bu düşüşün nedeni, her döngüde modifiye elektrot yüzeyinin adsorpsiyon etkisi ile kapanarak etkinliğini yitirmesidir.

Farklı tampon çözeltileri ile hazırlanan KF’nin pH taraması verileriyle oluşturulan Şekil 14 ve Şekil 15 incelendiğinde, KF pik potansiyellerine karşı pH grafiklerinde doğrusal bir azalma gözlemlendi. Ketiapin fumaratın pik potansiyellerinin pH arttıkça negatif yöne kaymasının nedeni, KF’nin asidik yapısından dolayıdır (72). Tampon ortamındaki hidronyum iyonu konsantrasyonu azaldıkça KF’nin oksidasyonu daha kolay gerçekleşmektedir ve bu nedenle de pik potansiyeli daha düşük değerlere doğru kaymaktadır.

Ketiapin fumaratın pik potansiyellerinde pH arttıkça gerçekleşen doğrusal azalma DV, DPV ve KDV yöntemleri için belli bir pH’da sona erdi ve pik 1 için pH 7.0 civarında, pik 2 için de pH 8.0 civarında hemen hemen pH’dan bağımsız bir duruma geldi. Bu durum, yükseltgenmeden sorumlu elektroaktif grup ya da grupların asit-baz dengesinin pKa 7.0 civarında olduğunu göstermektedir ve bu da ilgili kaynakta değeri 6.8 olarak verilen pKa değeriyle uyumludur (72). Tamponun pH değeri KF’nin pKa’sından büyük olduğunda oluşan konjuge baz tampon ortamında baskın durumdadır.

Böylece, daha fazla konjuge baz oluşamaz ve yükseltgenme potansiyeli pH'dan bağımsız olur. Tamponun pH değeri pKa'dan daha küçük olduğunda ise, maddenin asidik formuna göre daha düşük potansiyellerde oksitlenen konjuge baz, protonlanmış formun hızlı bir ayrışması ile oluşur. Tamponun pH'ı 2.0'dan 7.0'a artarken KF'nin pik potansiyelindeki azalma, 7.0 civarındaki pKa'ya kadar asit-baz dengesinin kurulmakta olduğunu gösterir.

Ketiapin fumaratın pik potansiyeline karşı çizilen pH grafiklerinde kırılma noktasına kadar elde edilen doğruların denklemleri Bölüm 6.2'de Eşitlik 5,6,7,8,9 ve 10'da verilmiştir. Bu doğruların eğimleri incelendiğinde pik 1 için eğim -33.9 ile -45.2 mV/pH arasında, pik 2 için -51.2 ile -59.6 mV/pH arasındadır. Özellikle, pik 2 için elde edilen eğim, teorik -59 mV/pH değerine (10,73) yakındır. Bu durum, pik 2'den sorumlu elektroaktif grubun yükseltgenme reaksiyonunda yer alan elektron ve proton sayısının eşit olduğu anlamına gelmektedir. Pik 1 için elde edilen eğim değerleri teorik değerinin hemen hemen yarısına eşittir. Bu da, pik 1'den sorumlu elektroaktif grubun yükseltgenme reaksiyonundaki elektron ve proton sayılarının eşit olmadığı anlamına gelebilir.

Gerçekleştirilen pH taraması sonucunda farklı tamponlarla hazırlanmış KF çözeltilerinden elde edilen voltamogramlar karşılaştırıldı ve pH 4.5 ile 9.0 arasındaki tamponlarda görülen iki pikin birbirinden tam olarak ayıramadığı gözlemlendi. Bununla beraber, en yüksek pik akımına sahip olan en simetrik KF yükseltgenme piki pH 3.0 FT ortamında elde edildi (Şekil 16A). Bu nedenlerle, sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere pH 3.0 FT seçildi.

7.3. Hız Taraması

Ketiapin fumaratın yükseltgenme reaksiyonunun karakterizasyonu için hız taraması çalışması yapıldı ve reaksiyonun adsorpsiyon kontrollü ya da difüzyon kontrollü olduğu belirlendi. Bunun için, 1×10^{-4} M KF içeren pH 3.0 FT çözeltisinde DV yöntemi ile 200 mV s⁻¹ ile 5 mV s⁻¹ arasında alınan voltamogramlarda KF'nin yükseltgenme pikinin negatif potansiyele doğru 5 mV kaydığı görüldü. Bu durum, değişen tarama hızıyla, KF'nin yükseltgenme reaksiyonunun gerçekleşme hızının değişmesinden kaynaklanmaktadır.

Hız taraması sonucunda elde edilen DV voltamogramlarından KF'nin pik akımları hesaplanarak tarama hızına ve tarama hızının kareköküne karşı pik akımı değerleri grafiğe geçildi. Şekil 19A'da görüldüğü gibi, tarama hızına karşı pik akımı grafiğinin doğrusal (Eşitlik 11), Şekil 19B'deki tarama hızının kareköküne karşı pik akımı grafiğinin ise doğrusal olmadığı belirlendi. Bu durum, KF reaksiyonunun adsorpsiyon kontrollü olduğunu göstermektedir. Bunun haricinde, KF'nin pik akım değerlerinin logaritmasına karşılık tarama hızının logaritması grafiğe geçirildi (Şekil 19C). Denklemi Eşitlik 12'de verilen doğrusal grafiğin eğimi $0.64 \mu\text{A s mV}^{-1}$ olarak hesaplandı. Bu değer, teorik değer olan 1.0 değerine (74) yakın bir değer olması, reaksiyonun adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösterdi.

7.4. Sıyırma Optimizasyonu

Ketiapin fumaratın pH 3.0 FT içerisinde kantitatif analizi için DPSV ve KDSV yöntemleri için sıyırma parametreleri optimize edildi. Bunun için, öncelikle biriktirme süresi sabit tutularak biriktirme potansiyeli optimize edildi ve her iki yöntem için en yüksek KF pik akımı 0 V'da elde edildi. Bu nedenle biriktirme potansiyeli olarak 0 V kullanıldı.

Biriktirme potansiyelinin 0 V olarak belirlenmesinin ardından biriktirme süresi optimize edildi. Biriktirme süresi arttıkça pik akım değerleri DPSV için 120 s'ye, KDSV için 90 s'ye kadar arttı. Bu sürelerin üstünde pik akım değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmediği için biriktirme süreleri DPSV için 120 s ve KDSV için 90 s olarak belirlendi.

Sıyırma yapıldıktan sonraki pik akım değerleri sıyırma yapılmadan önceki pik akım değerlerine oranla DPSV için 2.1 kat, KDSV için 1.9 kat arttı.

7.5. Kalibrasyon Çalışması

Ketiapin fumaratın kantitatif analizi DPSV ve KDSV yöntemleriyle pH 3.0 FT içerisinde hazırlanan 25 farklı konsantrasyondaki KF üzerinden yapılan kalibrasyon çalışmasıyla gerçekleştirildi. Kalibrasyon grafiklerinin doğrusallık aralığı DPSV için 4×10^{-9} - 2×10^{-6} M arasında ($R^2 = 0.999$) ve KDSV için 2×10^{-9} - 2×10^{-6} M arasında ($R^2 = 0.996$) gözlemlendi. Ketiapin fumaratın teşhis sınırı DPSV için 5.39×10^{-11} M ve KDSV için 3.11×10^{-10} M olarak hesaplandı (Tablo 1).

Kalibrasyon verileri literatürdeki KF'nin diğer elektrokimyasal çalışmaları ile karşılaştırıldı. Tablo 5'deki doğrusallık aralığı, kalibrasyon doğrusunun eğimi ve teşhis sınırı değerlerine bakıldığında, bu tez çalışması kapsamında hazırlanan modifiye elektrot ile daha geniş doğrusallık aralığının, daha yüksek eğim ve daha düşük teşhis sınırı değerlerinin elde edildiği görüldü. Bu veriler ışığında, hazırlanan ÇDKNT modifiyeli elektrot ile KF'nin kantitatif analizinin çok daha hassas, duyarlı ve seçici bir şekilde yapılabileceği ispatlandı.

Tekrar edilebilirlik verileri çalışılan DPSV ve KDSV yöntemlerinin kesinliğini ispatlamak amacıyla yapıldı. Veriler aynı konsantrasyondaki farklı çözeltilerden elde edilen beş değer üzerinden hesaplandı. Çalışılan 4×10^{-7} ve 8×10^{-7} M KF çözeltileri için elde edilen pik potansiyellerinin gün içi ve günler arası %BSS değerleri her iki yöntem için %0.11 ile %0.56 arasında, pik akımlarının gün içi ve günler arası %BSS değerleri her iki yöntem için %0.37 ile %1.43 arasında değişti. Bu veriler, DPSV ve KDSV yöntemlerinin kesinliğinin iyi olduğunu gösterdi.

Tablo 5. Modifiye elektrot ile elde edilmiş kalibrasyon verilerinin literatürdeki verilerle karşılaştırılması

Elektrot	Metot	Tampon	Doğrusallık aralığı (μM)	Eğim ($\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1}$)	TS (μM)	Kaynak
GCE*	DPV	1.0 M AT, pH 3.5	4.0 – 200.0	0.038	0.04	(67)
	KDV		6.0 – 200.0	0.045	0.13	
SBAP/GCE**	KDSV	0.04 M BRT, pH 3.0	0.08 – 7.5	0.896	0.02	(68)
GCE*	DPV	0.04 M BRT, pH 2.0	0.02 – 5.0	-	0.01	(69)
ÇDKNT modifiyeli elektrot	DPSV	0.2 M FT, pH 3.0	0.004 – 2.0	0.790	5.39×10^{-5}	Tez
	KDSV		0.002 – 2.0	1.460	3.11×10^{-4}	

* Camsı karbon elektrot

** Poli(2-hidroksi-5-[(4-sülfenil)azo]benzoik asit) film modifiyeli camsı karbon elektrot

7.6. Tablet ve Geri Kazanım Çalışması

Geliştirilen DPSV ve KDSV yöntemlerinin doğruluk, kesinlik ve seçiciliğinin kontrolü için tablet ve geri kazanım çalışması yapıldı. Bu çalışma ile tablet içerisinde bulunan etkin madde haricindeki yardımcı maddelerin KF'nin elektrokimyasal analizinde herhangi bir girişiminin olup olmadığı gözlemlendi. Yapılan çalışmalar sonucunda tablet içerisinde bulunduğu beyan edilen KF miktarıyla DPSV ve KDSV yöntemleriyle yapılan tablet çalışması sonucunda bulunan KF miktarı birbirine oldukça yakındı ve bu nedenle %BSS değerleri en fazla %0.70 olarak hesaplandı. Aynı şekilde, tablet çözeltisi üzerine enjekte edilen saf KF çözeltisi ile yapılan geri kazanım çalışmasında da ilave edilen KF miktarı ile DPSV ve KDSV yöntemleriyle bulunan KF miktarı birbirine oldukça yakındı ve bu nedenle %BSS değerleri en fazla %0.86 olarak hesaplandı.

Geliştirilen DPSV ve KDSV yöntemleri birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma için tablet ve geri kazanım çalışmasından elde edilen KF pik akım değerleri üzerinden hesaplama yapıldı. Bu amaçla, Student *t*-testi ve varyans oranı *F*-testi değerleri teorik değerlerden düşük olarak hesaplandı (Tablo 4). Bu da pik akım değerleri ve standart sapma değerleri açısından geliştirilen DPSV ve KDSV yöntemlerinin performansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Yüzde bağıl hata (% bağıl hata) değerlerine bakıldığında, geliştirilen yöntemlerle bulunan ortalama pik akım değerleri ile gerçek değer arasındaki sistematik farklılığın oldukça düşük olduğu gözlemlendi.

7.7. Mekanizma Çalışması

Ketiapin fumaratın yükseltgenme reaksiyonundan sorumlu fonksiyonel grupların belirlenebilmesi için model bileşik olarak setirizin, 1-formil piperazin ve diltiazem seçildi ve DV, DPV ve KDV yöntemleriyle farklı tampon çözelti içinde voltamogramlar alınarak karşılaştırıldı.

Ketiapin fumarat elektroaktif piperazin ve tiyazepin grubunu içermektedir. Setirizin ve 1-formil piperazin, elektroaktif piperazin grubunu içerirken, diltiazem elektroaktif tiyazepin grubunu içermektedir. Farklı tamponlarda alınan voltamogramlara göre, seçilen tampon ortamlarının hepsinde KF ve model maddelerin yükseltgenme pik potansiyellerinin hemen hemen aynı olduğu ve pH ile aynı şekilde değiştiği görüldü.

Ayrıca, model maddeler ile aynı çözelti içerisine ilave edilen KF'nin pik akım değerleri pik potansiyelini değiştirmeden arttı. Şekil 23A ve Şekil 23B'deki DV voltamogramlarından görüldüğü gibi, pH 3.0 FT içerisinde KF ile setirizin ve 1-formil piperazinin birbirine benzer şekilde pik potansiyeli 1.1 V civarında olacak şekilde tek bir pik verdiği gözlemlendi. Şekil 23C'de diltiazem ile KF'nin pH 7.0 BRT içindeki DV voltamogramları görülmektedir. Diltiazem ile yapılan deneylerde pH 3.0 FT içerisinde bir pik elde edilemediği için pH 7.0 BRT çözeltisinde çalışıldı. Elde edilen voltamogramlarda, benzer şekilde aynı potansiyelde tek bir pik elde edildi. Ancak, setirizin ve 1-formil piperazinden farklı olarak bu piklerin pik potansiyel değerleri negatif yöne kayarak 1.0 V civarında görüldü ve piklerin genişliği arttı. Bu durum, pH 7.0'da KF için tez çalışmamızda yapmış olduğumuz pH taramasındaki iki pik oluşumunun diltiazem ile yapılan deneyler sonucunda değiştiğini, iki pikin birleşerek tek ve daha geniş tek bir pik haline geldiğini gösterdi. Bu durum, diltiazemin farklı kimyasal yapısından ve elektrot yüzeyinde farklı bir şekilde tutunmasından kaynaklanabilir. Böylece, diltiazem KF'nin pH 7.0 BRT çözeltisindeki davranışını da etkilemiş olabilir.

Bu sonuçlar, KF'nin yükseltgenme reaksiyonunun sorumlu fonksiyonel grupların piperazin ve tiyazepin olabileceğini gösterdi. Bunun haricinde, KF'nin tezde çalışılan pH 3.0 FT ortamındaki yükseltgenme reaksiyonundan da piperazin grubunun sorumlu olabileceği düşünüldü.

8. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında öncelikle, camısı karbon elektrot yüzeyine çok duvarlı karbon nanotüp kaplanarak duyarlılığı yüksek, ekonomik ve etkin bir modifiye elektrot elde edildi. Ardından modifiye edilmiş camısı karbon elektrot ile ketiapin fumaratın elektrokimyasal özellikleri tamamen valide edilmiş DV, DPV ve KDV yöntemleri kullanılarak oksidasyon yönünde incelendi. Farklı tampon çözeltileri ile hazırlanan ketiapin fumarat çözeltileri kullanılarak yapılan çalışma ile ketiapin fumaratın elektrokimyasal analizi için pH 3.0 fosfat tamponu seçildi. Sonrasında gerçekleştirilen hız taraması ile reaksiyonunun adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlenen KF için DPSV ve KDSV yöntemleri ile çalışılmasına karar verildi.

Miktar tayini çalışmaları için, KF'nin farklı konsantrasyonlarda pH 3.0 FT içerisindeki çözeltileri hazırlanarak, tamamen valide edilmiş DPSV ve KDSV yöntemleri ile kalibrasyon çalışması gerçekleştirildi. Ardından, literatürdeki çalışmalarla yapılan karşılaştırmalar sonucunda her iki yöntemin de doğrusallık aralıklarının geniş, teşhis sınırlarının ve tayin alt sınırlarının düşük olduğu belirlendi. Ketiapin fumaratın kantitatif tayini için geliştirilen bu yöntemlerin, KF'nin diğer yöntemlerle elde edilen sonuçlara göre çok daha duyarlı, seçici, ekonomik ve hızlı olduğu belirlendi.

Ketiapin fumaratın farmasötik dozaj formlarından süzme ve ayırma işlemi uygulanmadan yapılan tablet ve geri kazanım çalışmalarının sonucunda elde edilen veriler farmasötik formda beyan edilen miktarlarla uyum gösterdi. Son olarak KF ile ortak elektroaktif gruplar içeren model maddelerle mekanizma çalışması yapıldı ve KF'nin muhtemel redoks mekanizması açıklandı.

9. KAYNAKLAR

1. Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch SR (2004). Fundamentals of Analytical Chemistry. Analitik Kimya Temel İlkeler. 8th ed. Çeviren: Kılıç E, Yılmaz H, Bilim Kitap Kırtasiye Ltd. Şti., Ankara, 487-706.
2. Bilgin C (2012). Çok duvarlı karbon nanotüp elektrot kullanılarak kare dalga voltametrisi ile 4- metiltiyo-3,5- ksilil metilkarbammat (metiyokarb) insektisitinin tayini. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
3. Guo X, Song Z, Sun J, Song J (2011). Interaction of calf thymus dsDNA with anti-tumor drug tamoxifen studied by zero current potentiometry. Biosens Bioelectron 26: 4001-4005.
4. Atta-Politou J, Skopelitis I, Apatsidis I, Koupparis M (2001). In vitro study on fluoxetine adsorption onto charcoal using potentiometry. Eur J Pharm Sci 12: 311-319.
5. Mahmoud WG (2001). Iron ion-selective electrodes for direct potentiometry and potentiometric titrimetry in pharmaceuticals. Anal Chim Acta 436: 199-206.
6. Aşkın G (2008). İlaç ve Bazı Meyvelerdeki Askorbik Asit Miktarının Voltammetrik Tekniklerle Belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Çanakkale.
7. Jain R , Sharma R (2012). Voltammetric quantification of anti-hepatitis drug Adefovir in biological matrix and pharmaceutical formulation. J Pharm Anal 2 98-104.
8. Molero L, Faundez M, Valle MA, Río R, Armijo F (2013). Electrochemistry of methimazole on fluorine-doped tin oxide electrodes and its square-wave voltammetric determination in pharmaceutical formulations. Electrochim Acta 88: 871-876.
9. Dogan-Topal B, Kul D, Ozkan SA, Uslu B (2011). Anodic Behavior of Fulvestrant and Its Voltammetric Determination in Pharmaceuticals and Human Serum on Highly Boron-Doped Diamond Electrode Using Differential Pulse Adsorptive Stripping Voltammetry, J. Appl Electrochem 41: 1253-1260.
10. Kul D, Uslu B, Ozkan SA (2011). Electrochemical determination of anti-hyperlipidemic drug ezetimibe based on its oxidation on solid electrodes. Anal Lett 44: 1341-1357.

11. Ananth MV, Giridhar VV, Renuga K (2009). Linear sweep voltammetry studies on oxygen reduction of some oxides in alkaline electrolytes. *Int J Hydrogen Energy* 34: 658-664.
12. Zuman P (2006). Principles of applications of polarography and voltammetry in the analysis of drugs. *FABAD J Pharm Sci* 31: 97-115.
13. Kalal HS, Ghadiri M, Beigi AAM, Sadjadi SAS (2004). Simultaneous determination of trace amounts of sulfite and thiosulfate in petroleum and its distillates by extraction and differential pulse polarography. *Anal Chim Acta* 502: 133-13.
14. Kariuki S, Morra MJ, Umiker KJ, Cheng JF (2001). Determination of total ionic polysulfides by differential pulse polarography. *Anal Chim Acta* 442: 277-285.
15. Stanić Z, Girousi S (2008). Electrochemical study of the interaction between dsDNA and copper (I) using carbon paste and hanging mercury drop electrode. *Talanta* 76: 116-121.
16. Vural T (2009). Karbon Nanotüp Esaslı Biyosensörlerin Geliştirilmesi. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
17. Karadeniz Technical University (2014). Library services electronic resources [online]. Available from:
<http://www.cheng.cam.ac.uk/research/groups/electrochem/>
[Accessed 25 April 2014].
18. Li Z, Chen L, He F, Bu L, Qin X, Xie O, Yao S, Tu X, Luo S, Luo S (2014). Square wave anodic stripping voltammetric determination of Cd^{2+} and Pb^{2+} at bismuth-film electrode modified with electroreduced graphene oxide-supported thiolated thionine. *Talanta* 122: 285-292.
19. Cheize M, Sarthou G, Croot PL, Bucciarelli E, Baudoux AC, Baker AR (2012). Iron organic speciation determination in rainwater using cathodic stripping voltammetry. *Anal Chim Acta* 736: 45-54.
20. El-Shahawi MS, Bashammakh AS, Al-Sibaai AA, Bahaidarah EA (2013). Analysis of spironolactone residues in industrial wastewater and in drug formulations by cathodic stripping voltammetry. *J Pharm Anal* 3: 137-143.
21. Ardila JA, Oliveira GG, Medeiros RA, Fatibello-Filho O (2013). Determination of gemfibrozil in pharmaceutical and urine samples by square-wave adsorptive

- stripping voltammetry using a glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes within a dihexadecyl hydrogen phosphate film. *J Electroanal Chem* 690: 32-37.
22. Aşangil D, Taşdemir İH, Kılıç E (2012). Adsorptive stripping voltammetric methods for determination of aripiprazole. *J Pharm Anal* 2: 193-199.
 23. Ziyatdinova G, Ziganshina E, Budnikov H (2012). Surfactant media for constant-current coulometry. Application for the determination of antioxidants in pharmaceuticals. *Anal Chim Acta* 744: 23-28.
 24. Beinrohr E, Tschöpel P, Tölg G, Németh M (1993). Flow-through anodic stripping coulometry and anodic stripping coulometry with collection for the simultaneous absolute determination of copper, lead, cadmium and zinc. *Anal Chim Acta* 273: 13-25.
 25. Marei MM, Roussel TJ, Keynton RS, Baldwin RP (2013). Electrochemical and microfabrication strategies for remotely operated smart chemical sensors: Application of anodic stripping coulometry to calibration-free measurements of copper and mercury. *Anal Chim Acta* 803: 47-55.
 26. Palladino G, Ferri D, Manfredi C, Vasca E (2007). Potentiometric determination of the total acidity of humic acids by constant-current coulometry. *Anal Chim Acta* 582: 164-173.
 27. Felix FS, Ferreira LMC, Rossini PO, Lago CL, Angnes L (2012). Quantification of terbinafine in pharmaceutical tablets using capillary electrophoresis with contactless conductivity detection and batch injection analysis with amperometric detection. *Talanta* 101: 220-225.
 28. Vinković K, Drevenkar V (2008). Ion chromatography of azide in pharmaceutical protein samples with high chloride concentration using suppressed conductivity detection. *J Chromatogr B* 864: 102-108.
 29. Lakshmi D, Sharma PS, Prasad BB (2007). Imprinted polymer-modified hanging mercury drop electrode for differential pulse cathodic stripping voltammetric analysis of creatine. *Biosens Bioelectron* 22: 3302-3308.
 30. Jain R, Radhapyari K, Jadon N (2007). Adsorptive stripping voltammetric behavior and determination of anticholinergic agent oxybutynin chloride on a mercury electrode. *J Colloid Interface Sci* 314: 572-577.

31. Piech R, Baś B, Kubiak WW, Paczosa-Bator B (2012). Fast cathodic stripping voltammetric determination of elemental sulfur in petroleum fuels using renewable mercury film silver based electrode. *Fuel* 97: 876-878.
- Wei J, Yang D, Chen H, Gao Y, Li H (2014). Stripping voltammetric determination of mercury(II) based on SWCNT-PhSH modified gold electrode. *Sens Actuators B* 190: 968-974.
32. Nosek M, Weroński P, Nowak P, Barbasz J (2012). Voltammetric studies of colloidal particle monolayer on a gold rotating disk electrode. *Colloids Surf A* 403: 62-68.
34. Jorge EO, Rocha MM, Fonseca ITE, Neto MMM (2010). Studies on the stripping voltammetric determination and speciation of chromium at a rotating-disc bismuth film electrode. *Talanta* 81: 556-564.
35. Karaman Y (2014). Investigation of electrochemical behavior of Calmagite at a glassy carbon electrode. *Dyes Pigm* 106: 39-44.
36. Levent A, Altun A, Yardım Y, Şentürk Z (2014). Sensitive voltammetric determination of testosterone in pharmaceuticals and human urine using a glassy carbon electrode in the presence of cationic surfactant. *Electrochim Acta* 128: 54-60.
37. Kul D, Pauliukaite R, Brett CMA (2013). Development of an amperometric sensor for ascorbic acid based on nile blue A and functionalised multi-walled carbon nanotube modified electrodes, *Talanta* 111: 76-84.
38. Deng P, Xu Z, Feng Y (2014). Acetylene black paste electrode modified with graphene as the voltammetric sensor for selective determination of tryptophan in the presence of high concentrations of tyrosine. *Mater Sci Eng C* 35: 54-60.
39. Gholivand MB, Shamsipur M, Dehdashtian S, Rajabi HR (2014). Development of a selective and sensitive voltammetric sensor for propylparaben based on a nanosized molecularly imprinted polymer–carbon paste electrode. *Mater Sci Eng C* 36: 102-107.
40. Kachoosangi RT, Compton RG (2013). Voltammetric determination of chromium (VI) using a gold film modified carbon composite electrode. *Sens Actuators B* 178: 555-562.
41. Jain R, Rather JA (2011). Voltammetric determination of antibacterial drug

- gemifloxacin in solubilized systems at multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *Colloids Surf B* 83: 340-34.
42. El Ries MA, Ghany MFA, Hussin LA, El-Anwar FM, Mohamed AM (2013). Voltammetric behavior of ketoconazole and its determination in cosmetic preparation using a β -cyclodextrin modified glassy carbon electrode. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 51: 49-55.
 43. Iijima S (2001). Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 354: 56-58.
 44. Rivas GA, Rubianes MD, Rodriguez MC, Ferreyra NF, Luque GL, Pedano ML, Miscoria SA, Parrado C (2007). Carbon nanotubes for electrochemical biosensing. *Talanta* 74: 291-307.
 45. Reilly RM (2007). Carbon Nanotubes: Potential benefits and risks of nanotechnology in nuclear medicine. *J Nucl Med* 48: 1039-1042.
 46. Fan S, Xiao F, Liu L, Zhao F, Zeng B (2008). Sensitive voltammetric response of methylparathion on single-walled carbon nanotube paste coated electrodes using ionic liquid as binder. *Sens Actuators B* 132: 34-39.
 47. Iijima S (2002). Carbon Nanotubes: Past, Present and Future. *Physica B* 323: 1-5.
 48. Dogan-Topal B, Bozal-Palabıyık B, Uslu B, Ozkan SA (2013). Multi-walled carbon nanotube modified glassy carbon electrode as a voltammetric nanosensor for the sensitive determination of anti-viral drug valganciclovir in pharmaceuticals. *Sens Actuators B* 177: 841-847.
 49. Luo L, Zou X, Ding Y, Wu Q (2008). Derivative voltammetric direct simultaneous determination of nitrophenol isomers at a carbon nanotube modified electrode. *Sens Actuators B* 135: 61-65.
 50. Duarte EH, Santos WP, Hudari FF, Neto JLB, Sartori ER, Antonia LHD, Pereira AC, Tarley CRT (2014). A highly improved method for sensitive determination of amitriptyline in pharmaceutical formulations using an unmodified carbon nanotube electrode in the presence of sulfuric acid. *Talanta* 127: 26-32.
 51. Dalmaso PR, Pedano ML, Rivas GA (2012). Electrochemical determination of ascorbic acid and paracetamol in pharmaceutical formulations using a glassy carbon electrode modified with multi-wall carbon nanotubes dispersed in polyhistidine. *Sens Actuators B* 173: 732-736.

52. Deng P, Xu Z, Li J (2013). Simultaneous determination of ascorbic acid and rutin in pharmaceutical preparations with electrochemical method based on multi-walled carbon nanotubes–chitosan composite film modified electrode. *J Pharm Biomed Anal* 76: 234-242.
53. Marco JP, Borges KB, Tarley CRT, Ribeiro ES, Pereira AC (2013). Development of a simple, rapid and validated square wave voltametric method for determination of promethazine in raw material and pharmaceutical formulation using DNA modified multiwall carbon nanotube paste electrode. *Sens Actuators B* 177: 251-259.
54. Ardila JA, Oliveira GG, Medeiros RA, Fatibello-Filho O (2013). Determination of gemfibrozil in pharmaceutical and urine samples by square-wave adsorptive stripping voltammetry using a glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes within a dihexadecyl hydrogen phosphate film. *J Electroanal Chem* 690: 32-37.
55. Locklear JC, Svedsäter H, Datto C, Endicott J (2013). Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on quality of life and sleep in elderly patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 149: 189-195.
56. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H (2011). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 128: 83-94.
57. Kasper S, Fiorino MD, Montagnani G, Trespi G (2011). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in schizophrenic or schizoaffective patients. *Eur Psychiat* 26: 1415.
58. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H (2010). A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 127: 19-30.
59. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H (2009). Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared

- with quetiapine immediate release. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33: 199-204.
60. Guzman F (2013). Mechanism of action of quetiapine, Psychopharmacology Institute. Available from:
<http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/quetiapine/mechanism-of-action>. [Accessed 20 january 2014]
 61. Kapur S, Seeman P (2001). Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis *Am. J. Psychiatry* 158: 360–369.
 62. Seeman P (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiat* 47: 27-38.
 63. Addolorata SM, Laura M, Giuseppina F, Albers LJ, Roberto M, Augusta RM (2006). Simultaneous determination of fluvoxamine isomers and quetiapine in human plasma by means of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 843: 227-233.
 64. Barrett B, Holčapek M, Huclová J, Bořek-Dohalský V, Fejt P, Němec B, Jelínek I (2007). Validated HPLC–MS/MS method for determination of quetiapine in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 44: 498-505.
 65. Xiong X, Yang L, Duan J (2013). Development and validation of a sensitive and robust LC–MS/MS with electrospray ionization method for simultaneous quantitation of quetiapine and its active metabolite norquetiapine in human plasma. *Clin. Chim. Acta* 423: 69-74.
 66. Davis PC, Bravo O, Gehrke M, Azumaya CT (2010). Development and validation of an LC–MS/MS method for the determination of quetiapine and four related metabolites in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 51: 1113-1119.
 67. Ozkan SA, Dogan B, Uslu B (2006). Voltammetric analysis of the novel antipsychotic drug quetiapine in human serum and urine. *Microchim Acta* 153: 27-35.
 68. Nigovic B, Spajic J (2011). A novel electrochemical sensor for assaying of antipsychotic drug quetiapine. *Talanta* 86: 393-399.
 69. El-Shal MA (2013). Electrochemical studies for the determination of quetiapine fumarate and olanzapine antipsychotic drug. *Adv Pharm Bull* 3: 339-344.

70. Ozkan SA (2012). *Electroanalytical Methods in Pharmaceutical Analysis and Their Validation*, HNB Publishing, New York.
71. Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch SR (2004). *Fundamentals of Analytical Chemistry. Analitik Kimya Temel İlkeler*. 8th ed. Çeviren: Kılıç E, Yılmaz H, Bilim Kitap Kırtasiye Ltd. Şti., Ankara, 105-127.
72. Karadeniz Technical University (2014). Library services electronic resources [online]. Available from: <http://www.medicines.org.au/files/appserxr.pdf> [Accessed 2 May 2014].
73. Kul D, Gumustas M, Uslu B, Ozkan SA (2010). Electroanalytical characteristics of antipsychotic drug ziprasidone and its determination in pharmaceuticals and serum samples on solid electrodes. *Talanta* 82: 286-295.
74. Karadas N, Ozkan SA (2014). Electrochemical preparation of sodium dodecylsulfate doped over-oxidized polypyrrole/multi-walled carbon nanotube composite on glassy carbon electrode and its application on sensitive and selective determination of anticancer drug:Pemetrexed. *Talanta* 119: 248-254.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Kaya, Büşra
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 27.04.1989/Maçka
Medeni hali : Bekar
E-Posta : busraka@hotmail.com
Yazışma adresi : Soğuk Su Mah., Camialtı Sok., Ercem
Sitesi, B Blok, No: 7 D:5 Merkez/Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı	2014
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2012
Lise	Bahçelievler Anadolu Lisesi	2007

YABANCI DİL

İngilizce, Almanca