

Bütünüyle Katı Hal PVC Membran İzoniazid-Seçici Potansiyometrik Sensör

Fatih ÇOLDUR*, Hakan BOZ, Ahmet ÖNDER

¹Erzincan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzincan

(Geliş Tarihi/Received: 24.07.2015, Kabul Tarihi/Accepted: 05.10.2015)

ÖZET

Bu çalışmada, izoniazidi tayin etmek için kullanılan potansiyometrik bir iyon seçici elektrot (İSE) geliştirildi. İzoniazid-Tetrafenilborat iyon çifti sentezlendi ve Sentezlenen iyon çifti elektrot membranlarının yapısında iyonofor madde olarak kullanıldı. Membran optimizasyonu için, sentezlenen iyon çifti kullanılarak değişik kompozisyonlarda PVC membran iyon seçici elektrotlar üretildi ve bu elektrotların potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. En iyi potansiyometrik performans özelliklerini % 3.0 İzoniazid-Tetrafenilborat iyon çifti, % 67.0 Nitrofeniloktiller, % 30.0 Poli(vinilklorür) bileşimine sahip elektrodun sergilediği belirlendi. Bu elektrodun doğrusal çalışma aralığı 5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M, 10 katlık konsantrasyon değişimindeki eğimi, 41.2 mV; tayin limiti, 2.0×10^{-6} M; pH çalışma aralığı, 1-4; cevap zamanı, ≈ 30 s olarak belirlendi. Elektrot kullanılarak tüberküloz tedavisinde kullanılan iki adet farklı ilaç tabletinin izoniazid içeriği belirlendi. Potansiyometrik teknik kullanılarak elde edilen sonuçların % 95 güven seviyesinde UV tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: İyon-seçici elektrot, tüberküloz, izoniazid tayini, iyon-çifti, PVC membran

All-Solid-State PVC Membrane Isoniazid-Selective Potentiometric Sensor

ABSTRACT

In this study; a potentiometric ion-selective electrode (ISE) was developed for the determination of isoniazid. Isoniazid-Tetraphenylborate ion-pair was synthesized and the synthesized ion pair was used as ionophore substance in electrode membrane structures. For the membrane optimization, PVC membrane ion selective electrodes in different compositions were produced by using the synthesized ion pair and their potentiometric performance characteristics were investigated. It was determined that the electrode membrane with the ratio of 3% isoniazid-tetraphenylborate ion pair, 67% nitrophenyloctylether and 30% PVC performed the best potentiometric performance characteristics. For this electrode, linear range, slope, detection limit, pH working range and response time were determined as 5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M, 41.2 mV/decade, 2.0×10^{-6} M, 1-4 and ≈ 30 s, respectively. By using the proposed electrode, isoniazid contents of the two different drug tablets, which is used in the treatment of tuberculosis, were determined. It was seen that the results obtained by the potentiometric technique were in good agreement with those of the results obtained by UV technique at 95% confidence level.

Keywords: Ion-selective electrode, tuberculosis, isoniazid determination, ion-pair, PVC membrane.

1. Giriş

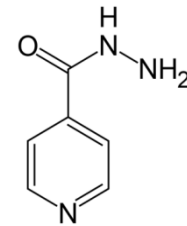
Halk arasında ince hastalık veya verem tıpta da tüberküloz olarak adlandırılan hastalık; asıl olarak akciğerlere yerleşen, fakat kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılabilen mikrobik, bulaşıcı ve süregelen bir hastalıktır. Bu korkunç hastalık, dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmaktadır. Günümüzde tüberkülozun, en etkili ve yaygın tedavisi izoniazid (4-piridin formohidrazid) (Şekil 1) olarak adlandırılan etken maddeyi içeren ilaçların kullanımıyla mümkün olmaktadır (Safavi vd., 2003). Bu ilaç, sadece tüberkülozun tedavisinde değil aynı zamanda önlenmesinde de 50 yıldan beri kullanılmaktadır (Zhang vd., 2008). Fakat, izoniazidin insan vücudunda yüksek dozda bulunması böbrek fonksiyonlarının yetersizliği, epilepsi hatta ölüm gibi sonuçlar doğurmaktadır (Agrawal vd., 2002; Agrawal vd., 2004). Bu yüzden izoniazid tayini için basit, hızlı, duyarlı ve hayli seçici metotların ortaya konması son derece önem arz etmektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde; izoniazid tayininin spektrofotometri (Zhang vd., 2008), florimetri (Lapa vd., 2000), kapiler elektroforez (Driouich vd., 2003), kemilüminesans (Xiong vd., 2007), voltametri (Shahrokhian ve Asadian, 2010) ve kromatografi (Khuhawar ve Rind, 2002) gibi hem pahalı sarf malzemeleri ve enstrümanlarına hem de tecrübeli teknisyenlere gereksinim duyan metotlarla gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu yönüyle

daha hızlı, basit, ucuz ve doğru olarak izoniazid tayini gerçekleştirebilen yeni yöntemlerin geliştirilmesine önemli derecede ihtiyaç vardır.

İyon seçici elektrotlar (İSE)'in geliştirilmesi ve uygulamaları ile ilgili çalışmalar 1960'lı yılların sonunda başlamış ve halen ivme kazanarak devam etmektedir (Pretsch, 2002). İyon seçici elektrotların kullanıldığı potansiyometrik tayinler yüksek seçicilik, geniş çalışma aralığı, düşük tayin sınırları, yüksek doğruluk ve kesinlik, kısa analiz süresi, basit tasarım, düşük maliyet, ölçülen materyale zarar vermeme, çoğu zaman ön ayırım gerektirmeme, renkli ve bulanık çözeltilerde dahi ölçüme izin verme gibi avantajlarından dolayı yukarıda bahsedilen pahalı tayin yöntemlerine alternatif olarak son yıllarda bir çok alandaki tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, izoniazid (İZN)'in tetrafenilborat (TPB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftinin elektrotlarda iyonofor madde olarak kullanımıyla İZN-seçici elektrot geliştirilmesi amaçlandı. Geliştirilen PVC membran elektrot tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçların izoniazid içeriklerinin belirlenmesinde başarıyla kullanıldı.



Şekil 1. İzoniazid (4-piridin formohidrazid)'in kimyasal yapısı.

2. Materyal ve Metot

2.1. Kimyasallar ve cihazlar

Tetrahidrofuran (THF), izoniazid (İZN), Sodyumtetrafenilborat (NaTPB) yüksek molekül ağırlıklı poli(vinilklorür) (PVC), o-nitrofeniloktiletter (NPOE) ve Dibütülfitalat (DBF) Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından, katı-kontakların hazırlanmasında kullanılan epoksi (TP3100) Denlaks (Türkiye), sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer (Almanya) firmasından temin edildi. Çalışmadaki çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan bütün kimyasallar Sigma-Aldrich (Germany) firmasından temin edildi. Analizi gerçekleştirilen ilaçlar yerel bir eczaneden temin edildi. Bütün çözeltilerin hazırlanmasında Human Corporation Zeener Power II (Kore) su saflaştırma sisteminden elde edilen deiyonize su (18,3 MΩ) kullanıldı. Potansiyometrik ölçümler, laboratuvar yapımı bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak Gamry (ABD) marka doygun Ag/AgCl elektrot kullanıldı.

2.2. İzoniazid-tetrafenilborat (İZN-TPB) iyon çiftinin sentezi

10^{-2} M HCl ve İZN içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine 10^{-2} M sodyum tetrafenilborat çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan parlak sarı renkteki çökelek süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya

bırakıldı, kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı.

2.3. Elektrotların hazırlanması ve ölçüm prosedürü

Elektrotların üretimi genel olarak daha önceki çalışmalarımızda olduğu gibi iki basamaktan meydana gelmiştir (Coldur v.d., 2009; Coldur v.d, 2010). İlk basamak membranın kaplanacağı yüzeyi meydana getiren katı kontakın hazırlanması, ikinci basamak da membran kokteylinin hazırlanarak katı kontak yüzeye kaplanması işlemlerinden oluşmuştur. Katı kontak %50 (m/m) grafit, % 35 (m/m) epoksi ve % 15 (m/m) sertleştirici içeren homojenize edilmiş karışıma bakır bir telin uçlarından birinin daldırılması ve daha sonra da oda koşullarında 1 gece süreyle kurutulmasıyla hazırlanmıştır. Katı kontak yüzeye kaplanmış olan PVC membranlar farklı bileşimlerde olup, 100 mg'lık toplam membran kütlelerinin 2 ml THF de çözülmesiyle hazırlanmışlardır. Katı kontak yüzeyler hazırlanan PVC membran kokteyllerinin içerisine birkaç kez daldırılarak kaplanmış ve en az 12 saat boyunca oda koşullarında kurumaya bırakılmıştır. Elektrot membranları kuruduktan sonra, elektrotlar izoniazidle eşdeğer miktarda HCl içeren 10^{-2} M 20 ml İZN çözeltinin içine 12 saat süresince daldırılarak şartlandırılmış ve ölçüme hazır hale getirilmiştir.

Çalışmada kullanılan potansiyometrik ölçüm hücreleri şematik olarak aşağıdaki gibidir.

İletken tel|Katı-hal kontakt| İZN-seçici
membran|Test çözeltilisi || Dış referans
elektrot

3. Bulgular Ve Tartışma

3.1. İZN-TPB iyon çiftinin elementel analizi

İyon çifti sentezlendikten sonra C, N ve H elementleri için elementel analizleri gerçekleştirildi. Elementel analiz sonuçlarına göre; %C=78.58 (teorik: 78.78), %N=9.17 (teorik:9.19) ve %H=6.11 (teorik: 6.17) olarak belirlenmiştir.Elde edilen elementel analiz sonuçları yorumlandığında İZN-TPB iyon çiftinde izoniiazid ile tetrafenilborat'ın 1:1 oranında birleştiği anlaşılmıştır.

3.2. Optimum Membran Bileşiminin Araştırılması

PVC membran iyon seçici elektrotlarda, iyonofor, plastikleştirici, iyonikleştirici ve PVC oranları, plastikleştirici ve iyonikleştirici türleri elektrodun potansiyometrik performans özelliklerini belirleyen önemli faktörlerdir. Bu nedenle en iyi potansiyometrik performans özelliği sergileyen elektrodun tespit edilebilmesi için bu parametreler değiştirilerek 12 farklı membran bileşimi hazırlandı ve bu membranlar kullanılarak hazırlanan elektrotların potansiyometrik performans özellikleri (eğim, tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, ve kalibrasyon doğrusu için R^2 değeri) araştırıldı.

Tablo 1. Hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri.

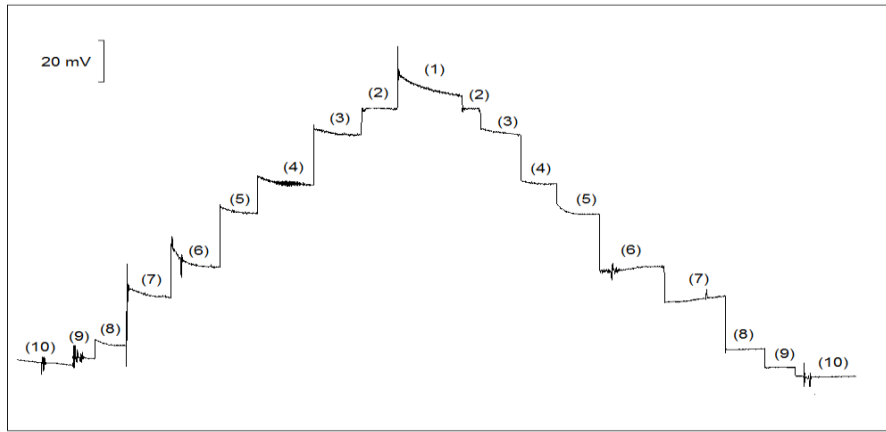
Elektrot	Membran Bileşimi (% m/m)			İZN-TPB	KT _p ClPB
	PVC	NPOE	DBF		
1	30.0	69.0	-	1.0	-
2	30.0	68.5	-	1.0	0.5
3	30.0	-	69.0	1.0	-
4	30.0	-	68.5	1.0	0.5
5	30.0	67.0	-	3.0	-
6	30.0	66.5	-	3.0	0.5
7	30.0	-	67.0	3.0	-
8	30.0	-	66.5	3.0	0.5
9	30.0	65.0	-	5.0	-
10	30.0	64.5	-	5.0	0.5
11	30.0	-	65.0	5.0	-
12	30.0	-	64.5	5.0	0.5

Tablo 2 incelendiğinde kalibrasyon doğrusunun eğimi yüksek olan elektrotlar 7 ve 8 no'lu elektrotlar olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu elektrotların doğrusal çalışma aralıklarının oldukça dar olduğu görülmektedir. Benzer şekilde 4 no'lu elektrodun da eğimi yüksek olmasına

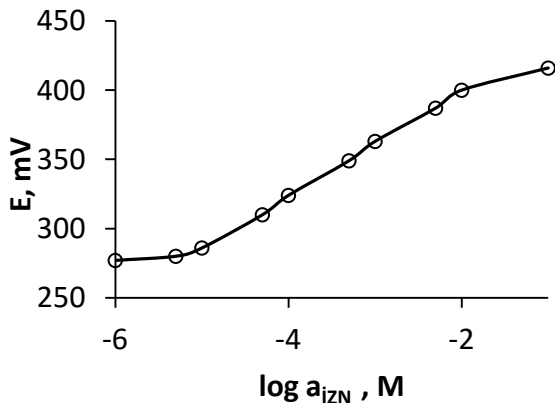
rağmen tayin sınırı ve çalışma aralığı tatmin edici görülmemektedir. 5 no'lu elektrot hem iyonikleştirici içermemesi hem düşük tayin sınırı ve geniş doğrusal çalışma aralığı ile İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan membranlar içerisinde optimum membran olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. İyonofor olarak İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.

Elektrot	Eğim, mV	Tayin Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R ²
1	31.5	3.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 5.0×10^{-4}	0.9954
2	26.3	5.0×10^{-6}	1.0×10^{-5} - 5.0×10^{-4}	0.9975
3	38.1	4.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-4}	0.9921
4	51.6	1.0×10^{-5}	5.0×10^{-5} - 1.0×10^{-3}	0.9920
5	41.2	2.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-2}	0.9973
6	43.0	1.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-3}	0.9962
7	60.7	4.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 5.0×10^{-5}	0.9939
8	59.0	4.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 5.0×10^{-4}	0.9836
9	37.7	4.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-3}	0.9977
10	42.3	3.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 5.0×10^{-4}	0.9899
11	33.2	2.0×10^{-5}	5.0×10^{-5} - 5.0×10^{-4}	0.9871
12	32.8	8.0×10^{-6}	5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-4}	0.9835



Şekil 2. İZN-Seçici elektrodun farklı konsantrasyona sahip İZN çözeltilerine daldırıldığında ölçülen potansiyel değerleri. (1) 10^{-1} M (2) 10^{-2} M (3) 5×10^{-3} M (4) 10^{-3} M (5) 5×10^{-4} M (6) 10^{-4} M (7) 5×10^{-5} M (8) 10^{-5} M (9) 5×10^{-6} M (10) 10^{-6} M İZN.



Şekil 3. İZN-Seçici elektrodun farklı aktivitelere sahip İZN çözeltilerinde alınan ölçümlerden elde edilen kalibrasyon grafiği.

İyonikleştirici kullanıldığı zaman tüm elektrotlarda Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Mg^{2+} ve Ca^{2+} iyonlarının bozucu etkilerinin önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir.

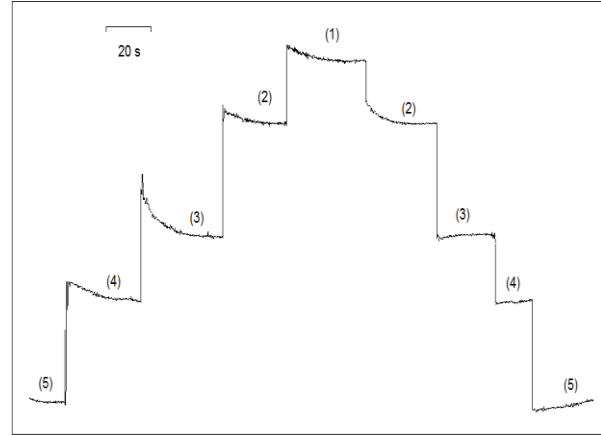
3.3. İzoniazid-seçici elektrodun kalibrasyon eğrisinin çizilmesi, eğimi, tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi

Optimum membran bileşimi kullanılarak hazırlanan İZN-seçici elektrodun, kalibrasyon doğrusunu çizmek ve eğimini belirlemek için bir seri İZN

çözeltisi ($1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-6} M$) kullanıldı. Bunun için HCl çözeltisi kullanılarak pH'ı 3 olacak şekilde hazırlanan $1 \times 10^{-1} M$ İZN çözeltisi deiyonize su ile seyreltilerek kalibrasyon çözeltileri elde edildi. Hücrenin potansiyel ölçümleri düşük İZN derişiminden yüksek İZN derişimine doğru 25 ± 1 °C' da yapıldı. Kaydedilen potansiyel değerleri İZN derişiminin logaritmasına ($\log_{10} a_{\text{İZN}}$) karşı grafiğe geçirildi. Kalibrasyon grafiğinden elektrodun eğimi ve doğrusal çalışma aralığı tespit edildi. Kalibrasyon serisinden elde edilen potansiyometrik cevaplar ve ilgili kalibrasyon grafiği sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'de görülmektedir. Elektrot $5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-2} M$ konsantrasyon aralığında $41,2$ mV'luk bir eğimle doğrusal davranmış olup tayin sınırı IUPAC'a göre (Buck ve Lindner, 1994) $2,0 \times 10^{-6}$ olarak hesaplanmıştır.

3.4. İZN-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi

Elektrodun cevap süresinin belirlenmesi için kalibrasyon çözeltilerinin her birine düşük derişimden yüksek derişime ve yüksek derişimden düşük derişime doğru olmak üzere elektrotlar daldırıldı. Çözelti sabit hızla karıştırılırken, potansiyelin kararlı hale gelmesi için gerekli süreler (t_{95}) kaydedildi. Potansiyellerin kararlı hale geldiği ortalama süre elektrodun cevap süresi olarak belirlendi (Buck ve Lindner, 1994). Şekil 4'de farklı konsantrasyonlardaki İZN çözeltilerinde elektrodun dengeye gelme süreleri görülmektedir. Elektrodun ortalama cevap süresi yaklaşık olarak 30 s olarak hesaplandı.



Şekil 4. İZN-Seçici elektrodun cevap zamanı (1) $10^{-3} M$ (2) $5 \times 10^{-4} M$ (3) $10^{-4} M$ (4) $5 \times 10^{-5} M$ (5) $10^{-5} M$ İZN.

3.5. İZN-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi

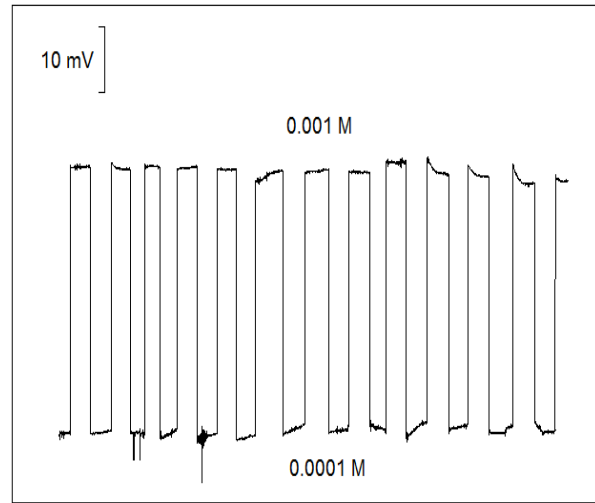
İZN-Seçici elektrodun tekrarlanabilirliğini ortaya koymak için 10^{-3} ve $10^{-4} M$ İZN konsantrasyona sahip çözeltilerde artarda ölçümler alındı. Elde edilen potansiyel ölçümleri Şekil 5'de gösterilmiş olup, 10^{-3} ve $10^{-4} M$ İZN çözeltileri için ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla, 363.21 ± 0.92 mV ve 324.36 ± 1.68 mV olarak hesaplanmıştır.

3.6. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi

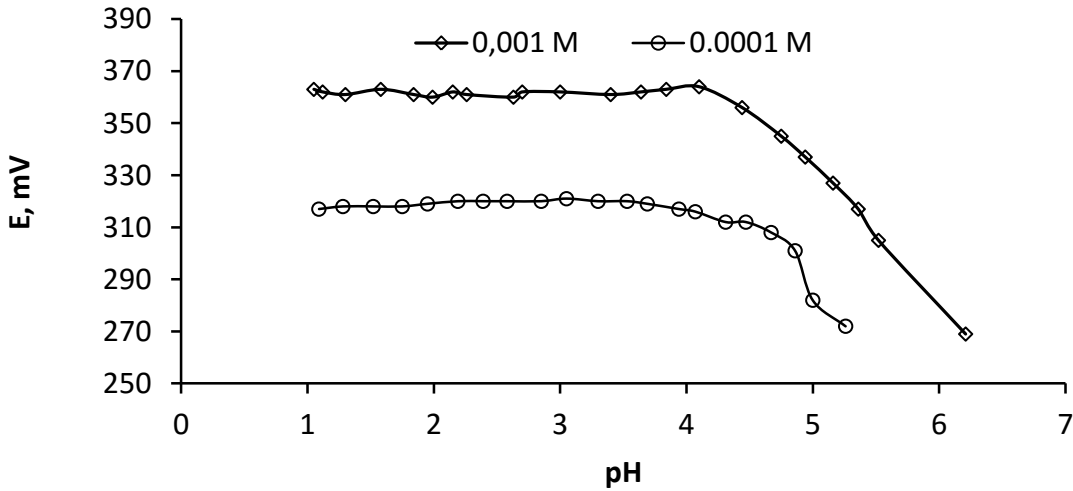
Elektrodun pH çalışma aralığını araştırmak için 250'şer ml 10^{-3} ve $10^{-4} M$ 'lık İZN çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin içerisine manyetik karıştırıcı atılarak belli bir hızda karıştırıldı. Çözeltiye referans elektrot ve İZN-seçici elektrot daldırıldı. Ayrıca çözeltilerin içerisine kombine pH metre de eş zamanlı olarak daldırıldı. İZN çözeltisine derişik HCl den azar azar eklenerek çözeltilerin pH'ı değiştirildi. Her asit eklemede çözeltilerin pH'ı ve bu pH'da

potansiyometrik hücreden okunan yükselen pH değerlerinde protonlanmış potansiyel değerleri kaydedi. Herbir İZN izoniazid miktarında meydana gelen azalma konsantrasyonu için pH metreden okunan olduğu düşünülmektedir.

pH değerine karşılık, ölçüm hücresinden okunan mV değerlerinin grafiği çizdirildi. Elde edilen grafik Şekil 6'da verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi pH=1.0-4.0 aralığında iyon seçici elektrot sisteminden okunan potansiyel değerleri önemli derecede değişmemiştir. Bu durum bize pH 1.0-4.0 aralığında elektrodun potansiyometrik cevabının hidronyum iyonundan etkilenmediğini göstermektedir. Ancak yükselen pH değerlerinde (>4.0) elektrot potansiyellerinin hızla azalmaya başladığı görülmektedir. Bu durumun nedeninin



Şekil 5. İZN-Seçici elektrodun 10^{-3} ve 10^{-4} M İZN konsantrasyonuna sahip çözeltilerdeki tekrarlanabilirliği.



Şekil 6. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığı.

Tablo 3. İZN-seçici elektrodun bazı türlere karşı ayrı çözelti metodu kullanılarak hesaplanan seçicilik katsayıları.

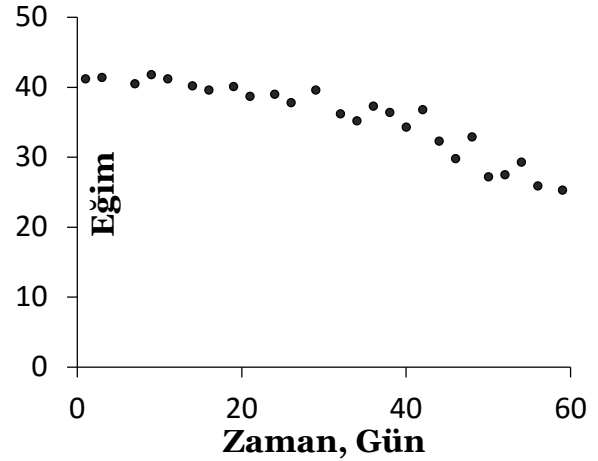
Türler	$\log K_{A,B}$	Türler	$\log K_{A,B}$	Türler	$\log K_{A,B}$
Na ⁺	-4.6	Ba ²⁺	-3.7	D-Fruktoz	-3.3
K ⁺	-4.5	Pb ²⁺	-2.0	D-Sükroz	-3.8
NH ₄ ⁺	-4.3	Ni ²⁺	-1.2	Askorbik asit	-2.4
Mg ²⁺	-5.3	Cr ³⁺	-1.99	Glisin	-4.4
Ca ²⁺	-5.3	Cu ²⁺	-2.2	Nikotinamit	-4.7
Co ²⁺	-3.8	Al ³⁺	-2.7	D-Maltoz	-4.5
Mn ²⁺	-3.4	D-Laktoz	-4.1		
Zn ²⁺	-3.7	Kafein	-3.9		

3.7. İZN-seçici elektrodun seçiciliğinin belirlenmesi

Yaygın olarak bulunan bazı alkali metaller, toprak alkali metaller, ağır metaller, bazı karbonhidrat türleri, askorbik asit, kafein, glisin ve nikotinamid gibi bazı organik moleküllerin İZN-seçici elektrodun cevabına etkilerini belirlemek amacıyla ayrı çözelti metodu ($E_A=E_B$) kullanılarak bu türlere karşı seçicilik katsayıları hesaplandı (Umezawa v.d.; 2000). Burada nikotinamidin yapısı izoniazidin kimyasal yapısına çok benzer olduğu için nikotinamide karşı seçicilik elektrodun izoniazide karşı seçici davranışının önemli bir göstergesi olacaktır. Seçicilik sabitlerinin hesaplanmasında bozucu iyonların 1×10^{-2} M çözeltilerinde okunan potansiyel değerlerine karşılık gelen İZN konsantrasyonları kalibrasyon eğrisi kullanılarak tespit edildi. Elde edilen İZN konsantrasyon değeri ve bozucu iyonun 1×10^{-2} M konsantrasyon değeri seçicilik sabiti hesaplama eşitliğinde yerine konularak her bir bozucu iyon için elektrodun seçicilik sabiti belirlendi. Hesaplanan seçicilik sabitleri Tablo 3'de verilmiştir. Seçicilik sabitleri incelendiğinde elektrodun ölçülen türlere karşı oldukça seçici olduğu görülmektedir. İZN-seçici elektrodun kimyasal olarak izoniazide oldukça benzeyen nikotinamide karşı bile oldukça seçici davranış sergilemesi dikkate değerdir.

3. 8. İZN-seçici elektrodun kullanım ömrünün belirlenmesi

İZN-seçici elektrodun kullanım ömrünü



Şekil 7. İZN-seçici elektrodun eğiminde zamana bağlı olarak meydana gelen değişim.

belirlemek için, elektrodun doğrusal çalıştığı 1.0×10^{-5} - 1.0×10^{-2} M konsantrasyon aralığında elektrot kullanılarak belirli günlerde ölçümler alındı ve bu ölçümlerden kalibrasyon doğrularının eğimleri belirlendi. Ölçümler alınmadan önce elektrot her defasında 1.0×10^{-2} M İZN çözeltisinde koşullandırıldı. Ölçüm alınmayan zamanlarda elektrot oda koşullarında, kapalı ve karanlık bir ortamda muhafaza edildi. Kalibrasyon doğrularından elde edilen eğim değerleri zamana (gün) karşılık grafiğe geçirildiğinde Şekil 7'deki grafik elde edildi. Grafik incelendiğinde, özellikle 1 aylık zamanın sonunda elektrodun eğiminde azalmaların meydana geldiği ve elektrodun eğimindeki kararlılığın kaybolduğu görülmektedir. Bu nedenle elektrodun kullanım ömrü yaklaşık 1 ay olarak belirlenmiştir.

3.9. İZN-seçici elektrodun analitik uygulaması

Üretilen elektrodun potansiyometrik performans özellikleri incelendikten sonra, elektrodun analitik uygulaması 2 adet ilaç

tabletinin (herbir tableti ortalama 100 mg ve 300 mg İZN içermekte) İZN içerikleri belirlenerek gerçekleştirildi. Bu amaçla, ilk olarak her bir ilaçtan alınan 10 adet tablet havanda ezilerek homojen hale getirildi. Daha sonra ortalama tek bir tablet başına düşen ilaç kütlesi hassas terazide tartılarak 20 ml 10⁻² M HCl çözeltisinde çözüldü. Elde edilen çözelti santrifüjlenerek kalıntılardan arındırıldı. Daha sonra elde edilen çözeltilerin konsantrasyonları kalibrasyonun aralığına düşecek şekilde deiyonize suyla seyreltilerek numuneler hazırlandı.

Numunelerin potansiyel değerleri ölçüldü, bu potansiyel değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiğinden tabletlerdeki İZN miktarı mg olarak hesaplandı. Herbir tablet için 5 adet analiz gerçekleştirildi. Sonuçları karşılaştırmak için aynı numuneler aynı standart çözeltiler kullanılarak 263 nm dalga boyunda UV tekniği ile analizlendi ve herbir tablette bulunan İZN miktarı mg olarak hesaplandı. Potansiyometrik ve UV sonuçları karşılaştırmalı olarak Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. İlaç tabletlerinin potansiyometrik ve UV yöntemleriyle bulunan isoniazid içerikleri ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılması

İlaç	İZN Etiket değeri (mg)	Potansiyometrik Yöntem (mg) Ort±Std (N=5)	UV (mg) Ort±Std (N=5)	% E _r	t*
A	100	103±5	99±4	+ 4.04	1.10
B	300	307±11	295±6	+ 4.01	1.64

* Çift taraflı t testi. % 95 güven seviyesinde t_{kritik}=2.31

Tabloda bağıl hatanın standart yöntemle bulunan sonuçlar dikkate alındığında % 5'den daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca her iki metottan elde edilen ortalama değerler için % 95 seviyesinde hesaplanan t değerlerinin kritik değer olan 2.31 değerini aşmadığı görülmektedir. Bu istatistiksel t değeri bizi her iki yöntemden elde edilen ortalama değerlerin % 95 güven seviyesinde birbirinden farklı olmadığı sonucuna götürmektedir.

4. Sonuç ve Öneriler

%3 İZN-TPB, %67 NPOE ve % 30 PVC bileşimine sahip membran potansiyometrik özellikleri bakımından optimum membran olarak belirlendi. Elektrot ölçüm ortamında oldukça yaygın olarak bulunma potansiyeli olan iyonlara karşı yüksek seçicilik sergilediğinden dolayı, elektrodun karmaşık matrislerde doğru ölçümler elde edilmesine olanak tanıyacağı düşünülmektedir.

Geliştirilen elektrot; hazırlanışının basitliği, maliyetinin düşüklüğü, hızlı, duyarlı ve oldukça seçici ölçümler sunması,

geniş doğrusal çalışma aralığı ve düşük tayin sınırı gibi avantajlarından dolayı daha pahalı, zaman alıcı ölçümler gerektiren, karmaşık ölçüm tekniklerine alternatif olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Özellikle cevap zamanının kısa oluşu, akış enjeksiyon analizi gibi otomatik sistemlerde dedektör olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Geliştirilen elektrot tüberküloz tedavisinde kullanılan ve içerisinde etiket değeri olarak 100 mg/tablet ve 300 mg/tablet izoniazid içerdiği bilinen iki adet ilacın İZN içeriğinin belirlenmesi çalışmalarında başarıyla uygulanmış olup elde edilen sonuçların karşılaştırma metodu olarak seçilen UV-Görünür Spektroskopi tekniğinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.

5. Teşekkür

Bu makalenin içeriğini oluşturan yüksek lisans tez çalışmasını 12.01.24 numaralı projeye destekleyen Erzincan Üniversitesi BAP Koordinatörlüğüne derin teşekkürlerimizi sunarız.

6. Kaynaklar

Agrawal, S., Kaur, K. J., Singh, I., Bhade, S. R., Kaul, C. L. and Panchagnula, R. 2002. Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. *Int. J. Pharm.*, 233: 169-77.

Agrawal, S., Singh, I., Kaur, K. J., Bhade, S. R., Kaul, C. L. and Panchagnula, R. 2004. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. *Int. J. Pharm.*, 276: 41-49.

Buck, R.P. and Lindner, E. 1994. Recommendations for nomenclature of ion-selective electrodes. *Pure Appl. Chem.*, 66: 2527-2536.

Coldur, F., Andac, M., Isildak, I. and Saka, T. 2009. A micro-sized PVC membrane Li⁺-selective electrode without internal filling solution and its medical applications. *J. Electroanal. Chem.*, 626(1-2): 30-35.

Coldur, F., Andac, M., and Isildak, I. 2010. Flow-injection potentiometric applications of solid state Li⁺ selective electrode in biological and pharmaceutical samples, *J. Solid State Electrochem.*, 14: 2241-2249.

Driouich, R., Takayanagi, T., Mitsuko, Oshima, and Motomizu, S. 2003. Investigation of salicylaldehyde-5-sulfonate as a precolumn derivatizing agent for the determination of n-alkane diamines, lysine, diaminopimelic acid, and isoniazid by capillary zone electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30: 1523-1530.

Kuhawar, M.Y. and Rind, F.M.A. 2002. Liquid chromatographic determination of isoniazid, pyrazinamide and

- rifampicin from pharmaceutical preparations and blood. *J. Chromatogr. B*, 766: 357–363.
- Lapa, R.A.S., Lima, J.L.F.C. and Santo, J.L.M. 2000. Fluorimetric determination of isoniazid by oxidation with cerium (IV) in a multicommutated flow system. *Analytica Chimica Acta*, 419: 17–23.
- Pretsch, E. 2007. The new wave of ion-selective electrodes. *Trends Anal. Chem.*, 26: 46-51.
- Safavi, A., Karimi, M. A. and Hormozi Nezhad, M. R. 2003. Flow-injection determination of isoniazid using sodium dichloroisocyanurate and trichloroisocyanuric acid-luminol chemiluminescence systems. *Il Pharmaco*, 59: 481–486.
- Shahrokhian, S., and Asadian, E. 2010. Simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, acetaminophen and isoniazid using thionine immobilized multi-walled carbon nanotube modified carbon paste electrode. *Electrochimica Acta*, 55: 666–672.
- Umezawa, Y., Buhlmann, P., Umezawa, K., Tohda, K. and Amemiya, S. 2000. Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes Part 1 Inorganic cation. *Pure Appl. Chem.*, 72: 1851-2082.
- Xiong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., He, D. and He, C. 2007. Flow-injection chemiluminescence sensor for determination of isoniazid in urine sample based on molecularly imprinted polymer. *Spectrochimica Acta Part A*, 66: 341–346.
- Zhang, H., Wu, L., Li, Q. and Du, X. 2008. Determination of isoniazid among pharmaceutical samples and the patients' saliva samples by using potassium ferricyanide as spectroscopic probe reagent. *Analytica Chimica Acta*, 628: 67–72.