

**Barbital Sodyumun Sulu Çözeltilerdeki
Parçalanma Hızı Üzerinde Sakkaroz
Konsantrasyonunun Etkisinin
İncelenmesi**

The Influence of Concentration of Saccharose on
The Rate of Degradation of Barbital Sodium in
Aqueous Solutions

Enver İZGÜ*

İlbeyi AÇABEYOĞLU*

GİRİŞ

Barbitürik asit ilk defa 1864 de von BAEYER tarafından sentez edilmiştir. Bu grup bileşiklerin hipnotik olarak ilk kullanımı barbital olup, VERONAL ticari adıyla FISCHER ve von MERING tarafından piyasaya 1903 yılında sürülmüştür. Takip eden yıllarda 2500 den fazla barbitürik asit türevi sentez edilip, farmakolojik olarak incelenmiş ve klinik kullanma için piyasaya yaklaşık 50 türev sürülmüştür. Bugün hali hazırda yaklaşık 12 kadarı yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Yapılan araştırmalara göre, bazı ilaçların metabolizmalarını barbitürik asit türevlerinin hızlandırdığı saptandığından, kullanılmaları ayrı bir önem kazanmıştır (2).

Barbitürik asit türevlerinin stabiliteleri üzerinde bugüne kadar çeşitli araştırmalar yapılmıştır (3, 4, 5, 6, 7). Sulu ortamda, özellikle alkali pH larda bozunma artar. Barbitalin yüksek pH lardaki degradasyon ürünleri sırasıyla, dietilmalonürik asit, dietilasetilüre, dietilasetik asit, amonyak ve karbonattır (3, 5, 6, 7, 8).

Barbitürik asit türevleri, yapılarındaki karbonil gurubuna iki yönden bağlı azotlar ve $-CH_2$ gurubundaki hidrojenlerden dolayı yeter derecede asit olup, alkalilerle tuz teşkil ederler (8). Bu tuzların

Redaksiyona verildiği tarih: 16 Ocak 1976

(*) Farmakognozi ve Galenik Farmasi Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

sulu çözeltilerinin pH sı belirli bir değerin altına inerse, noniyonize şekilde barbitürik asit kısmı çöker.

Barbitürik asit türevlerinin çözünürlüğü ve dayanıklılığını artırmak için enjeksiyonluk çözeltileri dimetilformamit, dimetilasetamit ve propilen glikol gibi organik çözücülerle hazırlanır. HUSA, fenobarbital sodyumun dayanıklılığını artıran maddeler olarak şunları vermiştir: Alkoller, glikoller, paraldehit, gliserol, üretan, üre, metanamin, propilen glikol ve çeşitli amin ve amitler (3).

Barbitüratların stabilitesi üzerindeki bu geniş çalışmalara rağmen, oral çözeltilerdeki sakkaroz konsantrasyonunun parçalanmadaki etkisi üzerinde fazla durulmamıştır.

Biz bu çalışmada, Barbital Sodyumun değişik sakkaroz konsantrasyonlarında bozunmasını ve genellikle kullanılan bir konsantrasyonda hızlandırılmış stabilite testiyle pH'nın etkisini inceledik.

MATERYAL VE YÖNTEM

Gereçler: Kullanılan maddelerden Barbital Sodyumun, sodyum klorür, sodyum hidrokisit E. Merck, Darmstadt; primer ve sekonder sodyum fosfatlar Riedel-de Haen kaynaklıdır. Sakkaroz ise, "Türkiye Şeker Fabrikaları, Ankara"nın Kristal Şeker isimli ürünüdür. Erlenler Teknik Cam'dır. Kullanılan banyolar, Grant Instruments (Cambridge), İngiltere ve VEB MLW Prüfgeraete-Werk, D. Almanya'dır. Spektrofotometre ise, Pye-Unicam'ın SP 1700 modeli olup, AR-25 Recorder'ını içerir. Kullanılan pH metreler ise, Orion Model 701 digital ve Beckman H4 dür.

Yöntem: Barbital Sodyumun 10^{-2} M konsantrasyonda distile sudaki çözeltisi stok olarak hazırlanıp, buzdolabında saklandı.

Tablo I de verilen tamponlar yeni çekilmiş distile su ile hazırlandı. Bütün tamponlarda gereken durumlarda iyon kuvveti NaCl

Tablo I. Kullanılan Tamponlar

pH	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	NaHCO_3	$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	NaOH	NaCl
7.1	9.7518 g	37.2498 g	—	—	—	0.0292 g
8.8	—	—	3.3774 g	0.4960 g	—	5.3774 g
10.2	—	—	0.9745 g	4.7864 g	—	1.3210 g
11.6	—	—	—	—	2.000 g	5.8450 g
11.8	—	—	—	—	4.000 g	2.9225 g
12.0	—	—	—	—	6.000 g	—

ile 0.15 e ayarlandı. Deneye göre gerekli miktarlarda sakkaroz, ilgili tampon içinde oda sıcaklığında karıştırılarak eritildi. G3 cam filtre-sinden süzüldü. Bu çözeltiden referans olarak kullanılmak üzere bir miktar ayrıldı. Kalan çözelti üzerine 10^{-4} M olacak şekilde barbital sodyum stok çözeltisinden ilave edildi. Yaklaşık iki saat oda sıcaklığında bekletildi. Üç adet 100 ml lik erlene kondu. Referans çözelti de, aynı tip erlene konarak belirli sıcaklığa getirilmiş sıvı parafin banyolarına oturtuldu (± 1 C°). Çeşitli zaman aralıklarında numuneler alınıp, pH ları N NaOH çözeltisiyle yaklaşık 11.5 a getirilip, spektrofotometrede 238 nm deki absorbens değerleri okundu. Üç erlendeki değerlerin ortalaması alınarak o süreye ait absorbens saptandı. Alınan numunelerin aynı zamanda pH ları da ölçüldü. pH metrelerin ayarı, ilgili sıcaklığa önceden getirilmiş tampon çözeltilerle yapıldı.

Kinetik İncelemeler: Hazırlanan çözeltilerin bir kere deney başında ve sonra da deney boyunca çeşitli zaman aralıklarında spektrofotometrede absorbensları, A, ölçüldü. Bundan sonra,

$$\ln A = \ln A_0 - kt \quad 1$$

denkleme göre grafikleri çizildi (Şekil 1, 2, 4). Oluşan doğrunun eğimi En Küçük Kareler Metoduna göre hesaplandı (9). Buradan,

$$k = - \text{eğim} \quad 2$$

bağıntısından reaksiyon hız sabiteleri hesaplandı. Bundan sonra reaksiyon yarı ömrü şu denklemlerle bulundu:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k} \quad 3$$

pH nin Etkisi: 60 °C sıcaklıkta ve % 10 a/h sakkaroz ile değişik pH larda deneyler tekrarlanarak, yukarıda anlatılan şekilde, reaksiyon hız sabiteleri bulundu.

Spesifik Baz Katalizi gösteren bir maddenin bozulması şu denklemlerle belirlenmektedir (10):

$$\log k = \text{pH} + \log (k_{\text{OH}^-} \times K_{\text{SU}}) \quad 4$$

Burada k, izlenen reaksiyon hız sabitesi, k_{OH^-} , hidroksil iyonlarının birleşme hız sabitesi ve K_{su} ise, suyun denge sabitesidir. Dolayısıyla, pH ya göre log k nin grafiği çizildiğinde, eğimi 1 olan bir doğru elde edilecektir.

Sıcaklığın Etkisi: Arrhenius denklemine göre reaksiyon hız sabitesiyle sıcaklık arasındaki ilişki şöyledir:

$$\ln k = \ln P - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad 5$$

Burada E_a , Aktivasyon Enerjisi ve P de Frekans Faktörüdür. Dolayısıyla $\ln k$ ordinata ve $1/T$ de absise gelecek şekilde hazırlanan grafiğin eğimi $-E_a/R$ ye eşit olacağından (Şekil 5), aktivasyon enerjisi buradan hesaplandı. Bu doğrunun ordinatı kestiği nokta $\ln P$ ye eşittir. Diğer taraftan Aktivasyon Entropisi ΔS_a şu denklemlerle hesaplandı:

$$\Delta S_a = R \left(\ln P - \ln \frac{kT}{h} \right) \quad 6$$

Burada R, gaz sabitesi (1.987 cal/mol. derece), k, Boltzmann sabitesi (1.38×10^{-16} erg/derece) ve h da Planck sabitesidir (6.63×10^{-27} erg.saniye).

SONUÇLAR

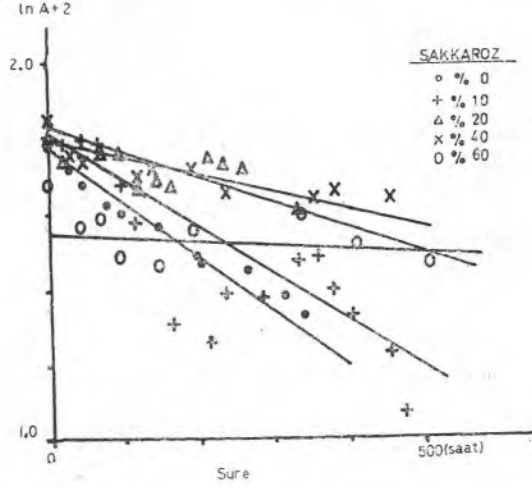
Sakkaroz Konsantrasyonunun Dayanıklılık Üzerine Etkisi: Barbital sodyumun sulu çözeltilerdeki dayanıklılığına sakkaroz konsantrasyonunun etkisini incelemek için yaptığımız deneylerin koşulları ve sonuçları Tablo II ve Şekil 1 de gösterilmiştir:

Tablo II. Sakkaroz Konsantrasyonunun Etkisi

Sakkaroz miktarı(%)	Sıcaklık (°C)	pH	Reaksiyon hız sabitesi (sn^{-1})	Yarı ömür (gün)
0	60	7.1	3.36×10^{-7}	24
10	"	"	1.39×10^{-7}	58
20	"	"	0.977×10^{-7}	82
40	"	"	0.746×10^{-7}	107
60	"	"	0.412×10^{-7}	195

pH nin Dayanıklılık Üzerine Etkisi: pH nin barbitalin stabilitesi üzerine olan etkisini gösteren deneyler ve sonuçları Tablo III ve Şekil 2 ve 3 de görülmektedir.

Sıcaklığın Etkisi: Değişik sıcaklıklarda yapılan deneyler ve sonuçları Tablo IV ile Şekil 4 ve 5 de görülmektedir.



Şek. 1. Değişik konsantrasyonlarda sakkaroz içeren barbital çözeltilerinin zamana bağlı olarak 238 nm'deki absorbanlarının değişmesi.

Tablo III. pH'nın Etkisi

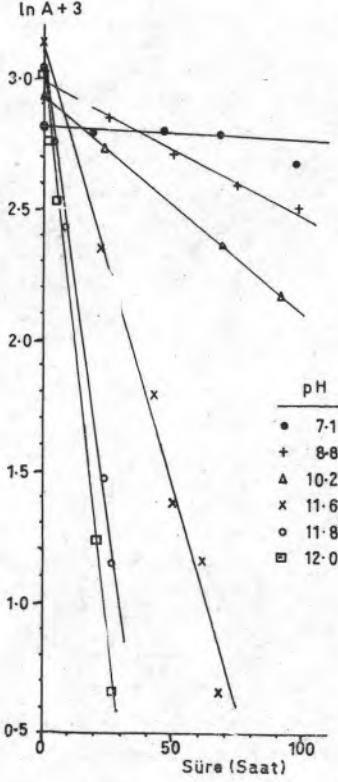
Sakkaroz miktarı (%)	Sıcaklık (°C)	pH	Reaksiyon hız sabitesi (sn ⁻¹)	Yarı ömür (gün)
10	60	7.1	1.39×10^{-7}	58
"	"	8.8	12.0×10^{-7}	6.7
"	"	10.2	23.0×10^{-7}	3.5
"	"	11.6	96.7×10^{-7}	0.83
"	"	11.8	198×10^{-7}	0.41
"	"	12.0	239×10^{-7}	0.34

Denklem 5 e göre çizilen doğrunun eğimi (Şekil 5) ve ordinatı kestiği nokta, **En Küçük Kareler Metodu**'na göre hesaplandı. Denklem 6 yardımıyla da **Aktivasyon Entropisi** bulundu. Sonuçlar Tablo V de yer almaktadır (80 °C ve pH 11.6 da).

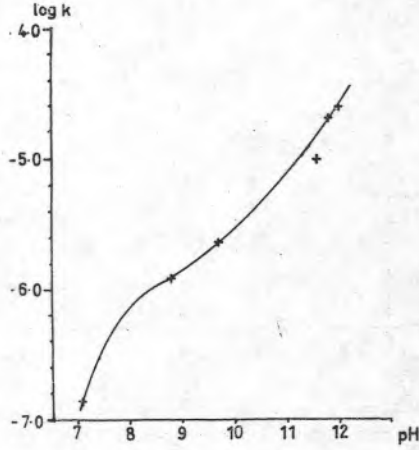
TARTIŞMA

Sakkaroz Konsantrasyonunun Dayanıklılık Üzerine Etkisi: Şekil 1 den görüldüğü gibi, barbital sodyumun sulu çözeltilerinin absorbanlarının logaritmalari zamana göre çizildiğinde bir doğru elde edilmektedir. Buna göre bozunma reaksiyonu birinci

dereceden oluşur gözükmemektedir. Esasen bu bulgu literatürü desteklemektedir (6).



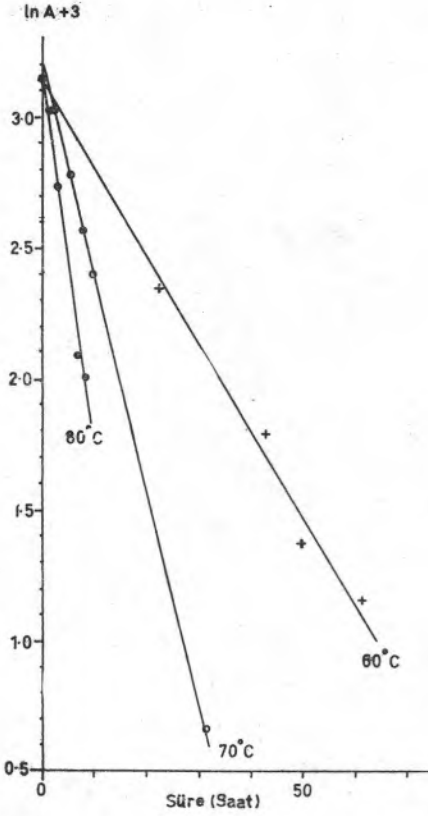
Şek. 2. % 10 sakkaroz içeren, 60°C deki barbital çözeltilerinin değişik pH larda zamana bağlı olarak 238 nm deki absorpsiyonlarının değişmesi.



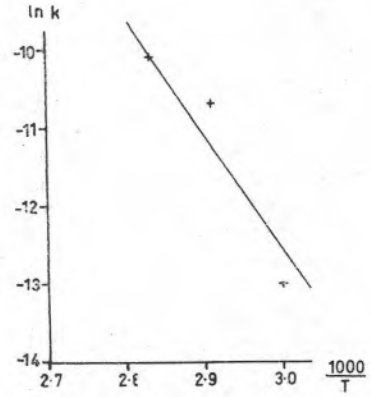
Şek. 3. % 10 sakkaroz içeren, 60°C deki barbital çözeltilerinin pH ya bağlı olarak reaksiyon hız sabitelerinin değişmesi.

Tablo IV. Sıcaklığın Etkisi

Sakkaroz miktarı (%)	Sıcaklık (°C)	pH	Reaksiyon hız sabitesi (sn ⁻¹)	Yarı ömür (saat)
10	60	11.6	96.7 × 10 ⁻⁷	20
"	70	"	221 × 10 ⁻⁷	8.7
"	80	"	411 × 10 ⁻⁷	4.7



Şek. 4. % 10 sakkaroz içeren ve pH 11.6 daki değişik sıcaklıklardaki barbital çözeltilerinin 238 nm deki absorbanlarının zamanla değişmesi.



Şek. 5. % 10 sakkaroz içeren ve pH 11.6 daki barbital çözeltilerinin reaksiyon hız sabitelerinin $1/T$ ye göre değişmesi

Tablo V. Termodinamik Parametreler

E_a	34.2 kcal/mol
$\ln P$	38.9
P	$8.19 \times 10^{22} \text{ sn}^{-2}$
ΔS_a	18.5 e.b.

Görüldüğü gibi, ortamdaki sakkaroz miktarı arttıkça bozunma azalmakta ve dayanıklılık artmaktadır. Ortama ilâve edilen sakkaroz % 10 gibi düşük bir değerde bile olsa, iki misli dayanıklılık elde edilmektedir. Daha yüksek oranlarda da bu etki görülmektedir.

Sakkaroz miktarıyla reaksiyon hız sabitesi arasındaki **korelasyon katsayısını** hesaplayınca (9) bu değeri -0.811 olarak bulduk. Dolayısıyla ortada-belirli sınırlar içinde kalmak üzere **-negatif doğrusal bir korelasyon** vardır. Esasen sakkarozun artmasıyla hız sabitesinin azalması da bu durumu açıkça kanıtlamaktadır.

pH'nin Dayanıklılık Üzerine Etkisi: Tablo III ve Şekil 1 ile 3 de görüldüğü gibi barbital, ortamın pH sı arttıkça daha çabuk parçalanmaktadır. Reaksiyon hız sabitelerinin büyümesi ve yarı ömrün kısalması bunu kanıtlamaktadır. Şekil 3 de, pH 10 un üzerinde spesifik baz katalizi görülmektedir. Eğrinin bu kısmının eğimi hesaplanınca 0.982 bulundu. Denklem 4 e göre teorik 1 değerine çok yakın bir değerdir. Dolayısıyla ortamda gerçekten bir baz katalizi yer almaktadır.

Sıcaklığın Etkisi: Değişik sıcaklıklarda yapılan deneyler ve bunların sonuçlarına göre yapılan hesaplara göre Aktivasyon Enerjisi mol başına 34,2 kcal olarak bulundu (% 10 sakkaroz içeren çözeltide). GARRET ve arkadaşları (6) barbital için bu değeri 18,2 kcal/mol, GOYAN ve arkadaşları (4) ise, 16,2 kcal/mol olarak bulmuşlardı. Dolayısıyla sakkarozun bulunduğu ortamda barbitalin bozulma olasılığı daha azalmaktadır.

Diğer taraftan, aktivasyon entropisinin pozitif olması, ortamda bir zincirleme reaksiyon bulunduğunu kanıtlamaktadır (11). Esasen durumun böyle olduğu önceden de bilinmektedir. (3, 5, 6, 7, 8).

ÖZET

Biz bu çalışmada barbital sodyumun sulu çözeltilerine ilave edilen sakkarozun barbitalin dayanıklılığı üzerine olan etkisini kinetik yönden inceledik.

Bulgularımıza göre bozunma, sakkaroz miktarının artmasına paralel olarak azalmaktadır.

Diğer taraftan aynı sakkaroz konsantrasyonunda ortamın pH sının artmasıyla parçalanma daha fazla olmaktadır.

Ortam sıcaklığının artması da aynı koşullarda barbitalin bozulmasını hızlandırmaktadır.

SUMMARY

An investigation was made of the influence of the concentration of saccharose on the stability of barbital sodium in aqueous solutions.

The stability of barbital sodium was found to be increased with the increasing concentration of saccharose (Table II, Figure 1).

The experimentally determined Energy of Activation was approximately twice as great as a system containin no saccharose, as was reported in the literature (4, 6). The Entropy of Activation was found to be positive (Table V).

Specific base catalysis was taking place, especially at higher pH values; increasing the degradation of barbital.

The increase of temperature was enhancing the degradation rate of the substance under similar conditions (Figures 4,5 and Table IV).

Teşekkür : Spektrofometre olanaklarından yararlandığımız Farmasötik Kimya Kürsüsüne teşekkür ederiz.

LİTERATÜR

1. **Sharpless, S. K.**, "Hypnotics and Sedatives, I. The Barbiturates". Goodman, L.S., Gilman, A., Eds., -The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th. Ed., The Macmillan Co., U.S.A. 98 (1970).
2. **İzgü, E.**, *Dirim*, **46**, 435 (1971).
3. **Husa, W.J., Jatul, B.B.**, *Jour.Am.Pharm.Ass.Sci.Ed.*, **33**, 217 (1944).
4. **Goyan, J.E., Shaikh, Z.I., Autian, J.**, *ibid.*, **49**, 627 (1960).
5. **Tishler, F., Sinsheimer, J.E., Goyan, J.E.**, *J.Pharm.Sci.*, **51**, 214 (1962).
6. **Garrett, E.R., Bojarski, J.T., Yakatan, G.J.**, *ibid.*, **60**, 1145 (1971).
7. **Rotondaro, F.A.**, *Jour.Assoc.Off.Agric.Chem.*, **23**, 777 (1940).
8. **Amâl, H.**, -Farmasötik Kimya II. Organik kısım, ikinci baskı, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 915, 285. (1961).
9. **Spiegel, M.R.**, -Theory and Problems of Statistics, Schaum Pub. Co., New York, U.S.A. 220 (1961).
10. **Martin, A.N., Swarbrick, J., Cammarata, A.**, -Physical Pharmacy, 2 nd. Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, U.S.A. 384 (1969).
11. **Berkem, A.R.**, -Modern Fizikokimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 1779,403 (1972).