

Katı-Hal PVC-Membran Benzidamin-Seçici Potansiyometrik Mikrosensör

Nurşen DERE^{1*} 

Öz

Bu çalışmada, benzidamin-tetrafenilborat (BNZ-TFB) iyon çifti kullanılarak tümüyle katı-hal tipi polivinilklorür (PVC) membran potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Mikrosensörün membran yapısında ionofor olarak benzidamin-tetrafenilborat iyon çifti kullanılmıştır. Benzidamin (BNZ) seçici mikrosensörün potansiyometrik performans özellikleri araştırılmıştır. Geliştirilen sensörün tayin limiti $6,2 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, cevap süresi oldukça kısa (≤ 10 s), kullanım ömrü ~7 hafta, eğim değerinin $58,1 \pm 0,6$ mV (R^2 : 0,9998), doğrusal çalışma aralığı 1×10^{-5} – 1×10^{-2} mol.L⁻¹ olduğu belirlenmiştir. Mikrosensörün 4,0-7,0 pH aralığında optimum performansa sahip olduğu belirlenmiştir. Mikrosensör, farmasötik ilaç numunelerinde benzidaminin potansiyometrik tayininde başarıyla kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak UV-Vis spektroskopi yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen potansiyometrik sonuçların UV-Vis spektroskopi yöntemiyle elde edilen sonuçlarla %95 güven seviyesinde uyum içerisinde olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzidamin, Potansiyometri, Mikrosensör, İlaç, PVC-membran.

Solid-State PVC-Membrane Benzidine-Selective Potentiometric Microsensor

Abstract

In this study, an all-solid-state type polyvinylchloride (PVC) membrane potentiometric microsensor was developed using benzydamine-tetraphenylborate (BNZ-TFB) ion-pair. Benzydamine-tetraphenylborate ion pair was used as an ionophore in the membrane structure of the microsensor. The potentiometric performance properties of benzydamine (BNZ) selective microsensor were investigated. The developed microsensor was determined to have a detection limit of 6.2×10^{-6} mol.L⁻¹, a very short response time (≤ 10 s), a lifetime of ~7 weeks, a slope value of 58.1 ± 0.6 mV (R^2 : 0.9998), and a linear operating range of 1×10^{-5} – 1×10^{-2} mol.L⁻¹. It was determined that the microsensor had optimum performance in the pH range of 4.0-7.0. The microsensor successfully performed the potentiometric determination of benzydamine in pharmaceutical drug samples. The results were compared statistically with the UV-Vis spectroscopy method. It was determined that the potentiometric results obtained were in agreement with the results obtained with the UV-Vis spectroscopy method at a confidence level of 95%.

Keywords: Benzydamine, Potentiometry, Microsensor, Drug, PVC-membrane.

¹Giresun Üniversitesi, Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB), Giresun, Türkiye, nursen.dere@giresun.edu.tr

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

1. Giriş

Benzidamin (3-(1-benzil-1H-indazol-3-iloksi)-N,N-dimetilpropan-1-amin) hidroklorür, lokal anestezik ve analjezik özelliklere sahip, hem hızlı hem de uzun süreli ağrı giderme sağlayan, ayrıca ağız ve boğazdaki ağrılı inflamatuvar durumlar için önemli bir anti-inflamatuvar tedavi sağlayan, steroidal olmayan bir anti-inflamatuvar ilaçtır (Sugiarto ve ark., 2020). Benzidamin, anti-inflamatuvar aktivitesine ek olarak, topikal yoldan tamamen yararlanılabilen ve Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlara (NSAID'ler) göre rekabet avantajına dönüştürülebilen lokal ve analjezik/anestezik etkiler gösterir (Simard-Savoie, 1978 ve Griswold, 1993). Aslında seçmeli terapötik kullanımı akut inflamasyon ve ağrının topikal kontrolüdür. Benzidamin, diş tedavisine bağlı olsa bile, orofarenksin (diş eti iltihabı, stomatit, farenjit) ağrı ve tahriş edici/iltihaplanma durumlarının semptomatik tedavisinde hedef endikasyonuna sahiptir (Lisciani, 1968 ve Landry 1988).

Benzidamin, antiinflamatuvar, lokal analjezik ve anestetikten oluşan üç ana aktivitenin tümü, lokal inflamatuvar durumla ilişkili semptomları azaltarak oldukça spesifik ve hedefe yönelik etkinliğe katkıda bulunur.

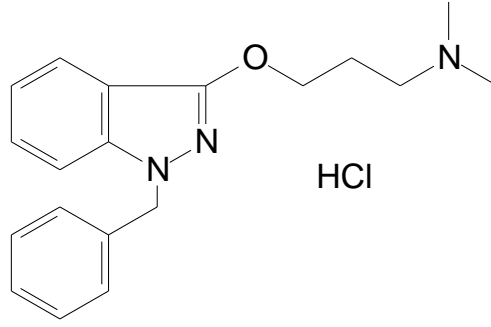
Benzidamin hidroklorür araştırılmış, oral mukozit ve oral ülserlerin tedavisinde, ayrıca endotrakeal entübasyonu takiben ameliyat sonrası boğaz ağrısının önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur (Karavana, 2009 ve Agarwal, 2006).

Benzidamin HCl, birleşik formda yüksek lipid çözünürlüğüne sahiptir, ancak düşük protein bağlama kapasitesine sahiptir ve sonuç olarak hücreler tarafından yüksek verimlilikle alınır (Quane ve ark., 1998). Benzidamin HCl, esas olarak konjugasyon, dealkilasyon ve oksidasyon yoluyla metabolize edilir ve ana metabolit benzidamin N-oksittir (Baldock ve ark., 1991).

Benzidamin tayini için literatürde birçok analitik yöntem önerilmiştir. Bunlar; ultraviyole spektroskopisi (El-Didamony, 2008), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Carlucci ve ark., 2010), fourier dönüşümü yakın kızılötesi spektroskopisi (Dreassi ve ark., 1995), kemilüminesans (Nishitani ve ark., 1991), gaz kromatografisi (GC) (Chorny ve Georgiyants, 2019), amperometrik (Jesus ve ark., 2003), potansiyometrik (Li ve ark., 1998; Bassuoni ve ark., 2017; Khalil ve ark., 2017, Mostafa ve ark., 2021) yöntemlerdir.

Öte yandan, yüksek seçicilik ve hassasiyetle hızlı ölçümler sağlayan elektrokimyasal sensörler, farmasötiklerin analizine yönelik klasik enstrümental tekniklerle rekabet edebilir. Bunlar arasında potansiyometrik sensörler (iyon seçici elektrotlar (ISE'ler)) bu amaç için en umut verici olanlardır (Kulapina ve Barinova, 1997). İyon seçici elektrotlar tarafından kullanılan elektrokimyasal algılama, kısa analitik süreye, düşük güç maliyetine, pratik ölçüm adımı ve yüksek hassasiyete ölçüm için kolay uyarlanabilirliğe sahiptir. (Buhlman ve ark., 1988; Tang ve ark. 2018).

Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar ilaç etken maddelerinden biri olan benzidamin HCl (BNZ-HCl) ile tetrafenilborat (TFB) iyon çiftinin sentezlenmesi, bu iyon çiftinin (BNZ-TFB) iyonofor madde olarak kullanılmasıyla tümüyle katı-hal tipi PVC-membran benzidamin-seçici mikrosensör geliştirilmesi ve potansiyometrik performans özelliklerinin detaylı olarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, sensörün analitik uygulamalarda analjezik ve antiinflamatuvar farmasötik ilaç numunelerinde benzidaminin belirlenebildiği gösterilmiştir.



Şekil 1. Benzidamin HCl molekülünün yapısı.

2. Materyal ve Metot

2.1. Kimyasallar

Benzidamin HCl, tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), sodyumtetrafenilborat (NaTFB), o-nitrofeniloktiletler (NFOE), bis(2-etilheksil) sebekat (DOS), grafit, diğer tüm çözücüler ve tuzlar Sigma Aldrich (Bucks, Switzerland) firmasından satın alınmıştır. Epoksi reçinesi (Ultrapure SU 2227) Victor (Italy) ve sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer AG (Germany) firmasından temin edilmiştir.

2.2. Cihazlar

Potansiyel ölçümleri, laboratuvarımızda tasarlanan ve bir bilgisayar programı ile desteklenen çok kanallı bir potansiyometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Referans elektrot olarak, Ag/AgCl referans elektrodu (Basi-MF-2079-RE-5B) kullanılmıştır. Ultra saf su, Sartorius Stedim (Arium*611UV) model (18.6 MΩ) ultra saf su cihazından sağlanmıştır. Tartım işlemlerinde Shimadzu marka ve AUX220 model analitik terazi kullanılmıştır. Yüzey görüntüleri ve Enerji Dağılım X-ışını (EDX) analizinde A Jeol JSM-6610 marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) cihazı kullanılmıştır. Spektroskopik ölçümlerde Thermo Scientific Genesys 180 marka UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

2.3. Benzidamin-TFB İyon-Çifti Sentezi

Sürekli olarak karıştırılan 1×10^{-2} mol.L⁻¹ benzidamin HCl içeren çözeltinin 20 mL'sine 25 mL 1×10^{-2} mol.L⁻¹ sodyum tetrafenilborat çözeltisi yavaş yavaş eklenmiştir. Elde edilen beyaz çökelek (BNZ-TFB) süzülmüştür ve birkaç kez deiyonize su ile yıkanmıştır ve ardından karanlıkta, oda koşullarında kurumaya bırakılmıştır (Nassory ve ark., 2007; Çoldur ve ark., 2015).

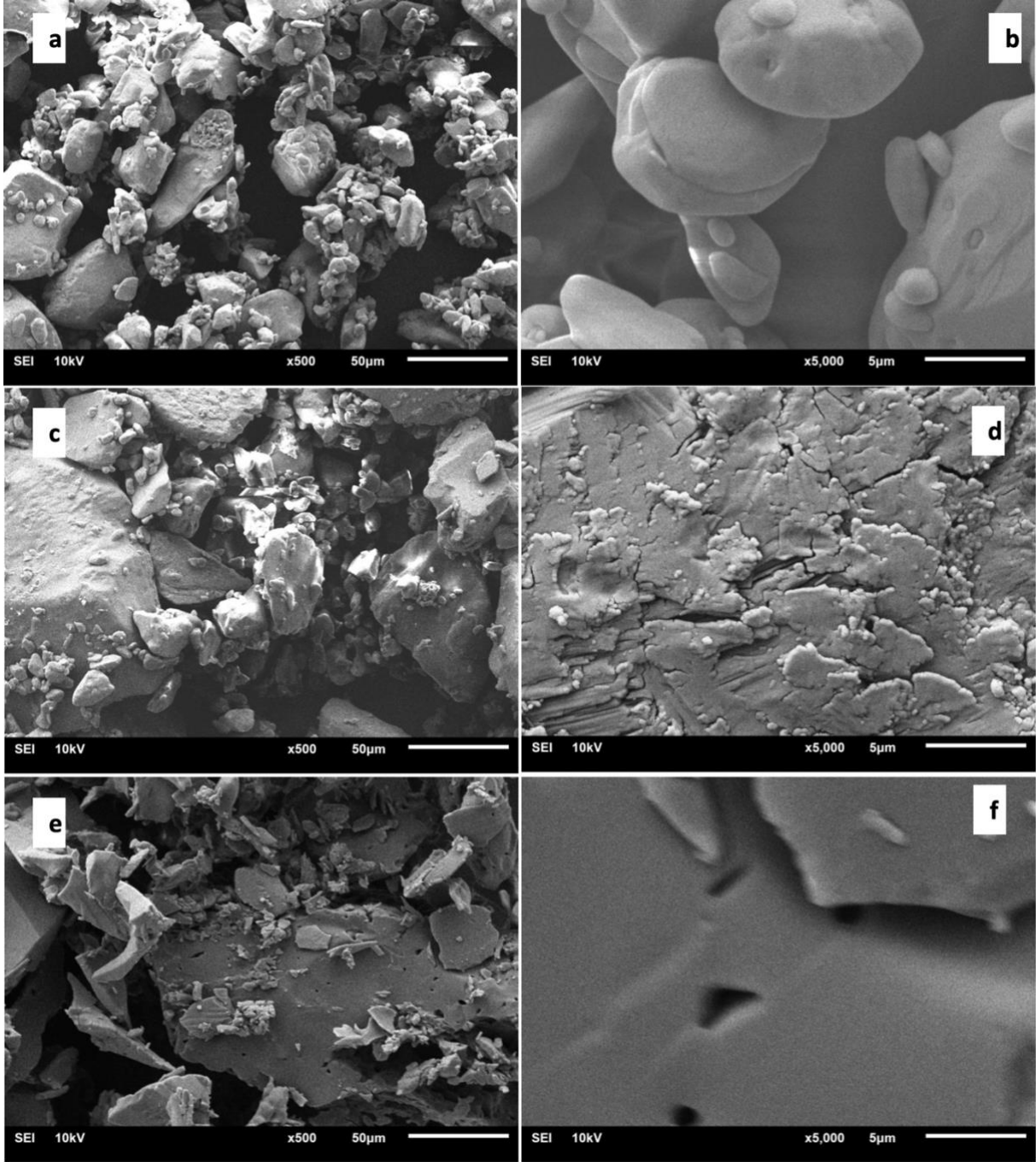
2.4. Benzidamin seçici mikrosensör üretimi

Mikrosensörlerin hazırlanmasında genellikle iki aşamalı bir prosedür uygulanmıştır (Isildak vd., 2004). İlk aşamada; %50 grafit (a/a), %35 epoksi (a/a) ve %15 sertleştirici (a/a) THF içinde yaklaşık 15 dakika homojenize edilmiştir. Uygun viskoziteye ulaşıldığında bir bakır tel (0,2 mm yarıçapında ve 5 cm uzunluğunda dış yüzeyi yalıtılmış) yaklaşık 0,5 mm kalınlık elde edilinceye kadar bu karışıma 4-5 kez daldırılmıştır ve laboratuvar koşullarında 24 saat kurumaya bırakılmıştır. İkinci aşamada; oluşan katı temas yüzeyine PVC-membran kokteyline (%4-6 (a/a) BNZ-TFB, %1 (a/a) KTpClPB, %26-27 (a/a) PVC ve %67-69 (a/a) plastikleştirici (NPOE, DOS veya DBS) 2,5 mL THF içerisinde birkaç kez daldırılarak sensörler hazırlanmıştır ve oda koşullarında 12 saat kurumaya bırakılmıştır. BNZ-seçici mikrosensörün potansiyometrik performans özellikleri durgun ortam koşullarında incelenmiştir.

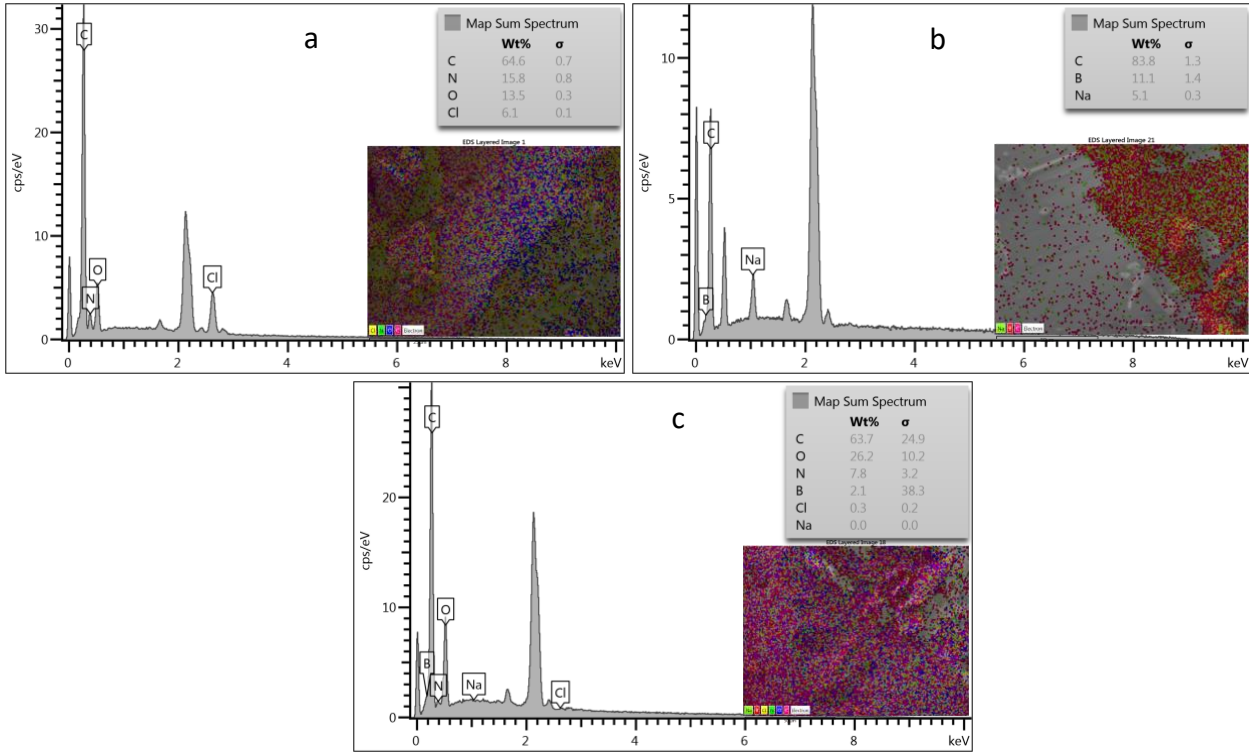
3. Bulgular ve Tartışma

3.1. SEM-EDX Analizi

BNZ, NaTFB ve BNZ-TFB'nin SEM-EDX analizleri, BNZ-TFB'nin oluşumunu doğrulamak, morfolojik yapıların karakterizasyonunu yapmak ve element bileşimlerini belirlemek için gerçekleştirilmiştir. SEM mikrografikleri Şekil 3'de ve EDX analizine ait veriler Şekil 4'de görülmektedir. Şekil 4a, 4b ve 4c, sırasıyla BNZ, NaTFB ve BNZ-TFB'nin EDX spektrumlarını ve örnekler için ilgili atom %'sini ve elementlerin ağırlık %'sini göstermektedir. BNZ, kimyasal yapısına uygun olarak C, N, O ve Cl elementlerini içerir, ancak EDX yarı-kantitatif bir teknik olduğundan, BNZ'nin element bileşimleri BNZ formülüyle tam uyumlu değildir (Topcu ve ark, 2024). BNZ-TFB'nin yapısında C, N, O, Cl'ün bileşiminin değişmesi ve B elementinin varlığı BNZ-TFB yapısının başarılı bir şekilde sentezlendiğini doğrulamaktadır. BNZ, NaTFB ve BNZ-NaTFB örneklerinin SEM görüntülerinde bazı morfolojik farklılıklar görüldü. BNZ-TFB yüzeyinde farklı boyutlarda boşluklar bulunduran mikropartiküllerden oluşmuştur.



Şekil 3. (a, b) BNZ, (c, d) NaTFB ve (e, f) BNZ-TFB SEM görüntüleri.



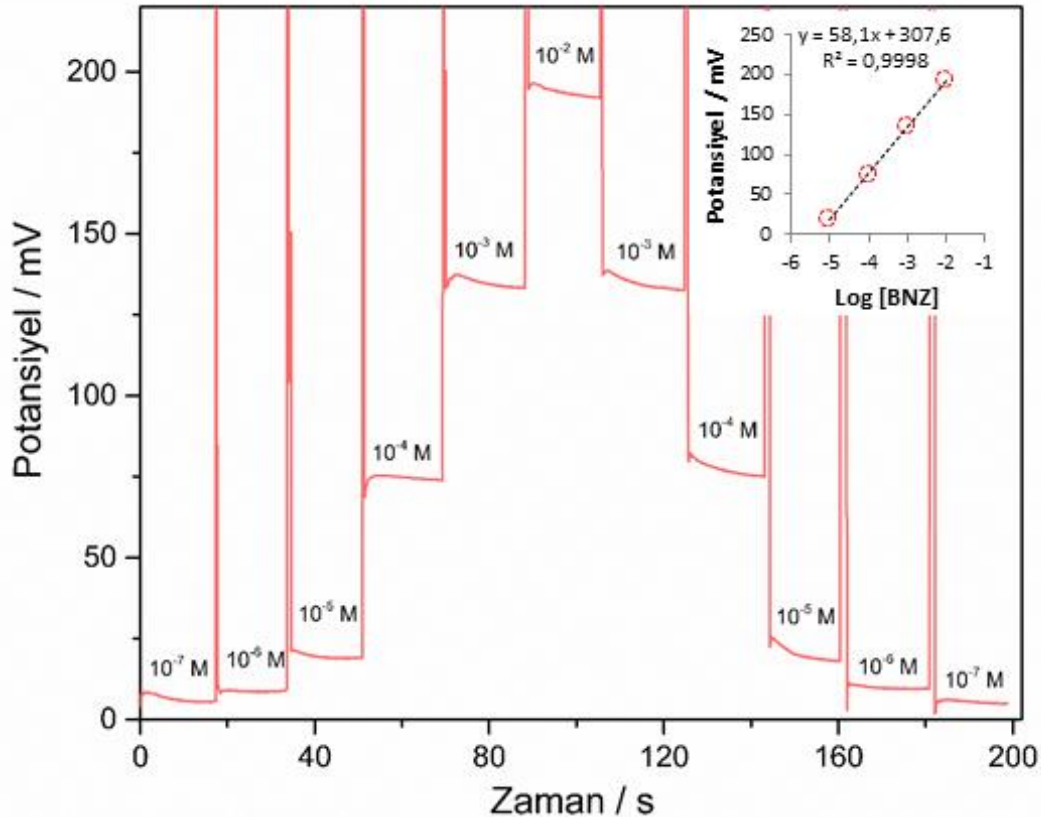
Şekil 4. (a) BNZ, (b) NaTFB ve (c) BNZ-TFB EDX görüntüleri.

3.2. Optimum Membran Bileşiminin Belirlenmesi

PVC-membran sensörlerin performanslarının yalnızca iyonoforların yapısına değil aynı zamanda membran bileşenleri, polimerler, plastikleştiriciler ve diğer katkı maddelerin oranına da önemli ölçüde bağlı olduğu bilinmektedir. Sensörler üzerindeki bu etkiler; sensörlerin tayin limitini düşürmenin yanı sıra hassasiyet ve seçiciliği de artırır. PVC membran bileşenlerinin BNZ seçici mikrosensörün potansiyometrik tepkisi üzerindeki etkileri farklı plastikleştiriciler (NFOE, DOS ve DBS) kullanılarak araştırılmış ve sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. En iyi potansiyometrik performansın; eğim, tayin limiti ve doğrusal aralık açısından değerlendirildiğinde I numaralı sensöre ait olduğu belirlenmiştir. Optimum membran kompozisyonuna göre hazırlanan I nolu BNZ-seçici mikrosensörün potansiyometrik performansı daha detaylı olarak incelenmiştir ve elde edilen sonuçlar sonuçlar sırasıyla aşağıda özetlenmiştir. BNZ-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı, 1×10^{-7} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığında hazırlanan standart benzidamin çözeltilerinde incelenmiştir. Şekil 4' de sensörün potansiyel-zaman grafiği, doğrusal çalışma aralığına ait kalibrasyon eğrisi ve doğru denklemi görülmektedir. Grafik incelendiğinde; sensörün 1×10^{-5} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığında doğrusal davrandığı, 10 s'den daha kısa cevap zamanına (t_{95}) sahip olduğu, IUPAC'a göre (Buck ve Lindner, 1994) tayin limitinin $6,2 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ ve her logaritmik derişim birimi artışı için ortalama potansiyel değişimine karşılık gelen eğim değeri $58,1 \pm 0,6$ mV, olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. İncelenen membran bileşimleri.

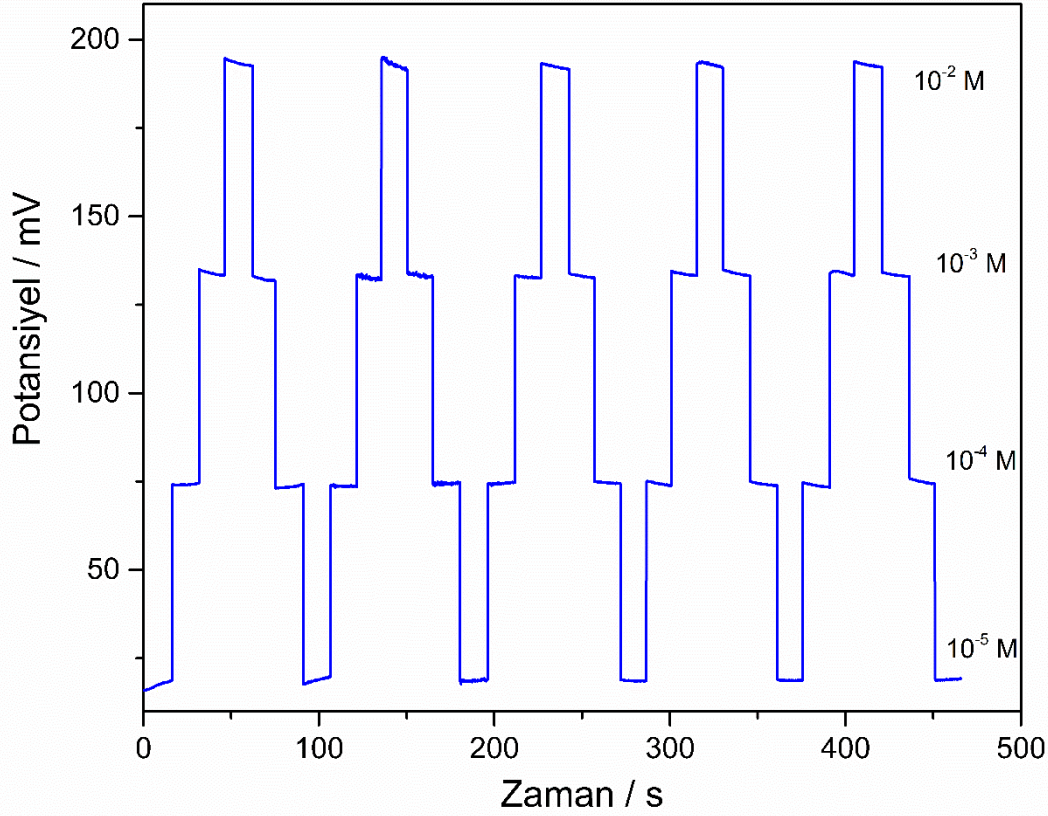
No	Membran Bileşimi (% a/a)						Potansiyometrik Özellikler		
	PVC	o-NFOE	DOS	DBS	KTpCIPB	BNZ-TFB	Eğim (mV)	Doğrusal aralık (mol.L ⁻¹)	Tayin limiti (mol.L ⁻¹)
I	26	69	-	-	1	4	58,1	10 ⁻² -10 ⁻⁵	6,2×10 ⁻⁶
II	26	-	69	-	1	4	54,9	10 ⁻² -10 ⁻⁵	4,1×10 ⁻⁶
III	26	-	-	69	1	4	45,6	10 ⁻² -3×10 ⁻⁵	6,3×10 ⁻⁶
IV	27	69	-	-	-	4	41,1	10 ⁻² -10 ⁻⁵	7,2×10 ⁻⁶
V	27	-	69	-	-	4	51,3	10 ⁻² -2×10 ⁻⁵	6,1×10 ⁻⁶
VI	27	-	-	69	-	4	42,4	10 ⁻² -5×10 ⁻⁵	8,7×10 ⁻⁶
VII	26	67	-	-	1	6	40,8	10 ⁻² -10 ⁻⁵	7,0×10 ⁻⁶
VII I	26	-	67	-	1	6	50,6	10 ⁻² -2×10 ⁻⁵	6,5×10 ⁻⁶
IX	26	-	-	67	1	6	41,3	10 ⁻² -5×10 ⁻⁵	9,1×10 ⁻⁶

**Şekil 4.** BNZ-seçici mikrosensöre ait potansiyel-zaman grafiği.

3.3. Tekrarlanabilirlik ve Yaşam Ömrü

BNZ-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği araştırıldı. Bu amaçla; 10⁻⁵-10⁻² mol.L⁻¹ konsantrasyon aralığında benzidamin çözeltilerinde tekrar tekrar ölçümler alındı. Durdur-başlat modu

ile elde edilen potansiyel-zaman grafiği Şekil 5'de gösterilmiştir. BNZ-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik ölçümleri için potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 2'de verilmiştir. Sensörün sergilediği davranışın oldukça düşük standart sapmalar ($\pm 0,3 \leq s \leq 0,7$) ile tekrarlanabilir olduğu söylenebilir.



Şekil 5. BNZ-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için potansiyel-zaman grafiği.

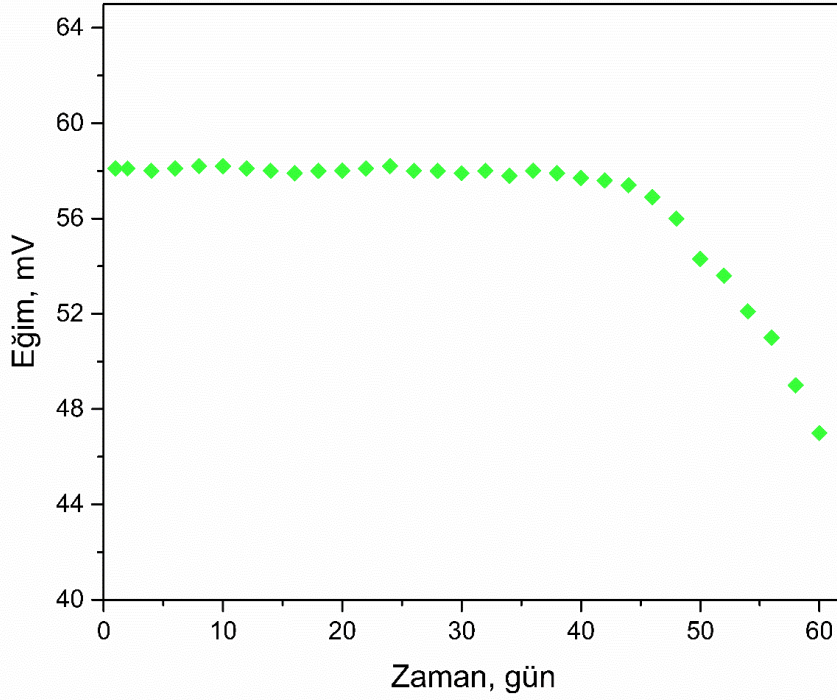
Tablo 2. BNZ-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik potansiyel değerleri.

Derişim (mol/L)	Tekrarlanan Potansiyometrik Ölçümler (mV)					$(\bar{X} \pm S)^*$
	1	2	3	4	5	
10^{-2}	193,7	193,1	192,3	193,3	192,2	$192,9 \pm 0,6$
10^{-3}	133,8	132,7	132,7	133,5	133,4	$133,2 \pm 0,5$
10^{-4}	74,1	73,6	74,3	74,5	73,9	$74,1 \pm 0,3$
10^{-5}	17,3	19,4	18,6	18,7	18,5	$26,1 \pm 0,7$

*n=5 için ortalama değer \pm standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Geliştirilen BNZ-seçici mikrosensörün kullanım ömrünü belirlemek amacıyla sensörün tayin limiti ve eğim değerlerindeki değişimler iki ay boyunca ve günlük olarak izlenmiştir. Bu amaçla BNZ-seçici mikrosensörün doğrusal çalışma aralığındaki standart benzidamin çözeltilerinde belirli

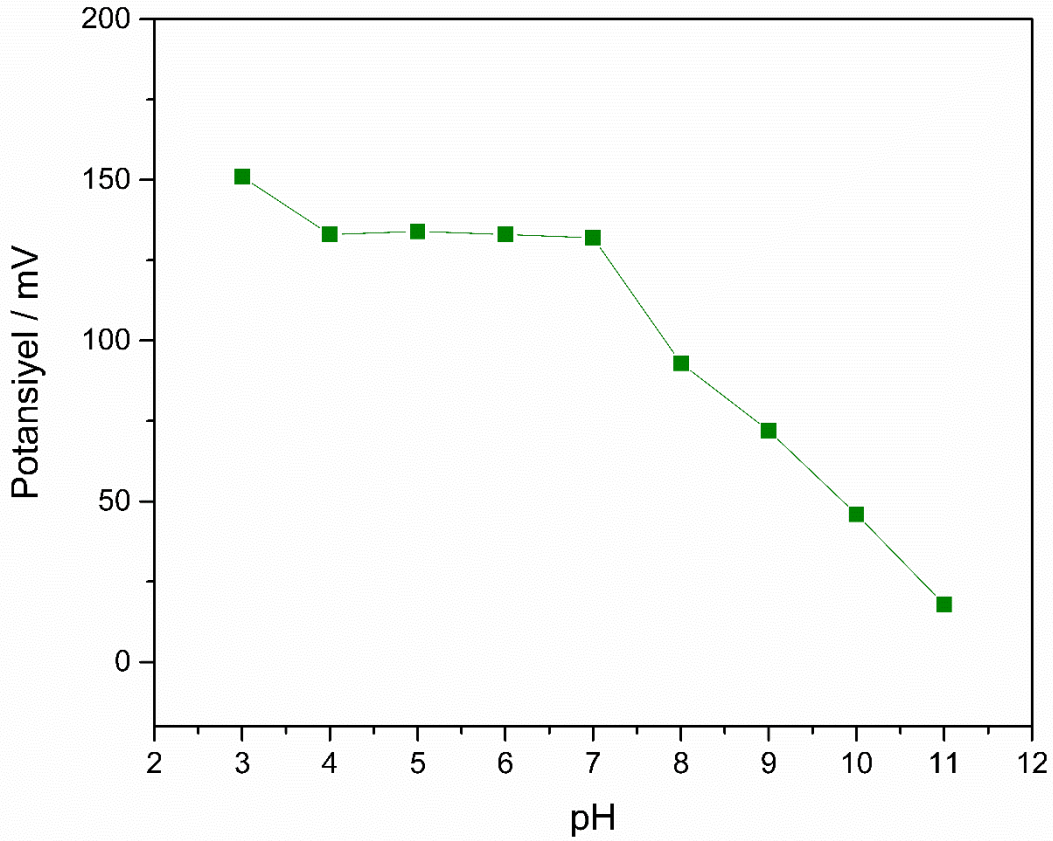
günlerde ölçümler alınmış ve elde edilen eğim-zaman grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir. Şekil 6'dan da görülebileceği gibi, özellikle 44-45 gün sonra eğim değerlerinde önemli bir azalma olması sensörün kararlılığının bozulduğunu göstermektedir (58,1 mV olan ilk eğim değeri 54,3 mV düşmüştür). Bu nedenle, sensörün kullanım ömrünün yaklaşık 7 hafta olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 6. BNZ-seçici mikrosensöre ait kararlılık grafiği.

3.4. pH Etkisi

pH'ın benzidamin seçici mikrosensör yanıtı üzerine etkisini incelemek için $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ benzidamin içeren tampon çözeltilerle (pH= 3,0-11,0 aralığında) potansiyel ölçümleri alınmıştır (Şekil 7). Şekil 7'den görülebileceği gibi; sensör potansiyeli 4,0-7,0 pH aralığında önemli ölçüde değişmeden kalmıştır. pH: 4,0'den daha küçük pH değerlerinde sensörün H_3O^+ iyonuna karşı duyarlı olmasından, pH: 7,0'den daha büyük pH değerlerinde ise ortamda oluşabilecek muhtemel hidroksit türevlerinin varlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, geliştirilen sensör için pH: 4,0-7,0 aralığı optimum pH çalışma aralığı olarak belirlenmiştir.



Şekil 7. BNZ-seçici mikrosensörün pH'ya karşı davranışı.

3.5. Seçicilik

Elektrokimyasal sensörler için girişim etkisi önemli bir performans parametresidir ve seçicilik katsayıları ile ifade edilir. Seçicilik katsayıları, yabancı iyonların veya moleküllerin sensör cevabı üzerindeki girişim derecesinin kanıtıdır ve sensörün gerçek numune analizi uygulamalarında kullanılabilirliği hakkında yararlı bilgiler sağlar. Bu çalışmada; BNZ-seçici mikrosensörün seçicilik katsayıları Nicolsky eşitliği kullanılarak ayrı çözelti yöntemiyle (Buck ve Lindner, 1994) hesaplanmıştır. Diğer iyon ve moleküllere kıyasla benzidamin molekülleri için elde edilen logaritmik seçicilik katsayıları Tablo 3'de özetlenmiştir.

$$K_{A, B}^{\text{pot}} = \frac{a_A}{a_B^{z_A/z_B}} \quad (1)$$

Burada A ve B sırasıyla ana ve girişim yapan türleri; a ilgili türün sensöre karşı cevabını ve z ilgili türün yükünü ifade etmektedir. Hesaplanan seçicilik katsayıları logaritmik olarak Tablo 3'te

verilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde; sensörün birçok tür yanında benzidamine karşı seçici davrandığı ve bunun yanında en fazla girişim yapan türün (tiyoüre) varlığında bile, sensör benzidamin için 200'den fazla kat seçici bir davranış sergiledi.

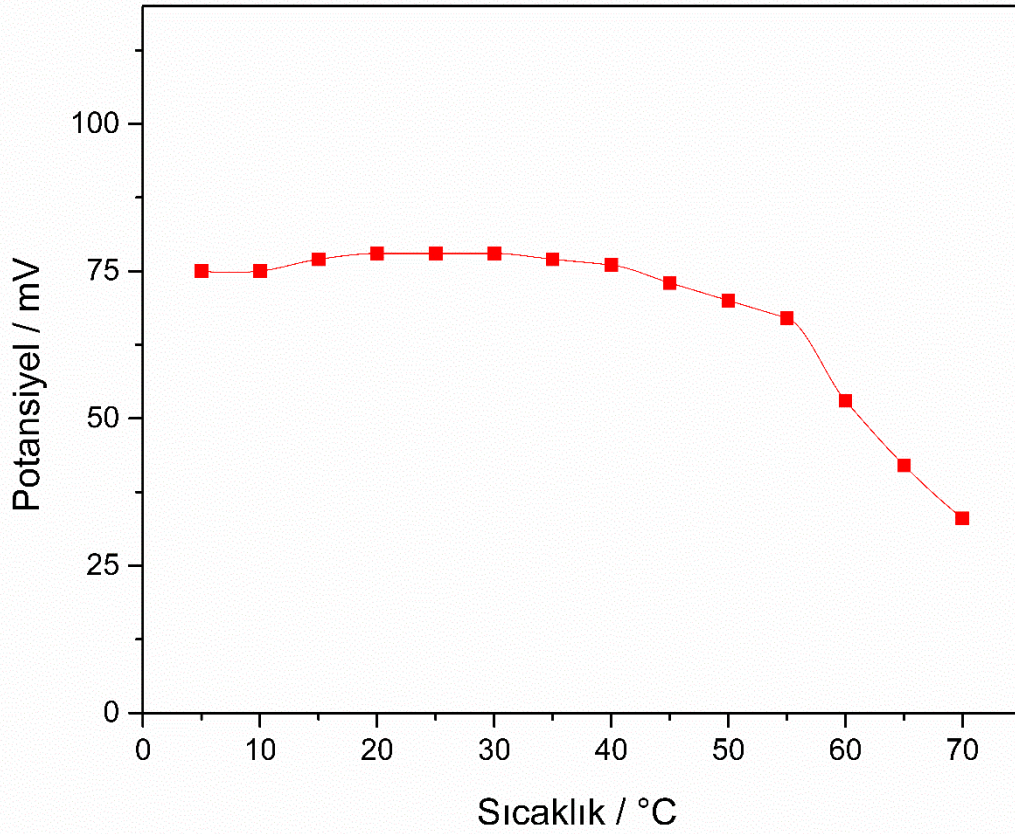
Tablo 3. BNZ-seçici mikrosensör için hesaplanan logaritmik seçicilik katsayıları.

Tür	log K _{A, B}	Tür	log K _{A, B}
K ⁺	-3,48	Zn ²⁺	-4,44
Na ⁺	-4,98	Ba ²⁺	-4,39
NH ₄ ⁺	-3,41	Ni ²⁺	-3,96
Li ⁺	-3,75	Co ²⁺	-2,86
Ca ²⁺	-3,33	Fe ³⁺	-3,52
Mg ²⁺	-5,10	Cr ³⁺	-4,32
Cu ²⁺	-4,50	Pb ²⁺	-3,17
Cd ²⁺	-4,69	Lidokain	-4,34
Fruktoz	-3,89	Glukoz	-3,24
Üre	-4,79	Laktoz	-3,33
Trietanolamin	-4,34	Tiyoüre	-2,34
Askorbik asit	-3,46	Tiyoasetamid	-3,31
Metformin	-4,64	Kreatinin	-3,84

A: Benzidamin, B: Girişim yapan tür

3.6. Sıcaklık Çalışma Aralığı

Sıcaklık, elektrokimyasal sensörler için bir diğer önemli özelliktir. Geliştirilen mikrosensörün optimum sıcaklık aralığını belirlemek için $1,0 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹ benzidamin çözeltisinin sıcaklığı 5 °C ile 70 °C arasında değiştirilerek ölçümler alınmıştır (Şekil 8). BNZ-seçici mikrosensörün performansında önemli bir değişiklik olmaksızın yaklaşık olarak 5-55 °C (± 3 mV) sıcaklık aralığında çalışabildiği belirlenmiştir. Sensörün performansının 55 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda önemli ölçüde azaldığı ve sensörün geri dönüşümsüz olarak deforme olduğu tespit edilmiştir (Dybko, 2001).



Şekil 8. BNZ-seçici mikrosensör performansına sıcaklığın etkisi.

3.7. Benzidamin-Seçici Sensörlerin Karşılaştırılması

Geliştirilen mikrosensörün literatürde bildirilen bazı BNZ-seçici mikrosensörlerle performans karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir. Geliştirilen sensörün çoğu durumda daha önce bildirilen sensörlerle kıyaslanabilir olduğu düşünülmektedir. Geliştirilen sensör, hızlı cevap, düşük tayin limiti, geniş doğrusal aralık ve düşük maliyet gibi avantajlara sahiptir. Bu nedenle geliştirilen sensörün, benzidamin seçici sensörler listesinde iyi bir örnek olarak kabul göreceği düşünülmektedir.

Tablo 4. Geliştirilen sensörün literatürde bildirilen bazı benzidamin-seçici sensörlerle karşılaştırılması.

Eğim, mV	Doğrusal aralık, mol.L ⁻¹	Cevap zamanı, s	Kullanım ömrü, hafta	pH aralığı	Tayin limiti, mol.L ⁻¹	Kaynak
-	2×10^{-7} - 8×10^{-3}	-	-	7	$2,0 \times 10^{-7}$	Li ve ark., 1998
56,0	6×10^{-5} - 1×10^{-2}	15	6-8	3-7	-	Bassuoni ve ark., 2017
59,5	$7,2 \times 10^{-6}$ - 1×10^{-2}	5	7	3-8	$4,1 \times 10^{-6}$	Khalil ve ark., 2017
58,5	7×10^{-6} - 1×10^{-2}	4	21	2,4-8,5	$8,3 \times 10^{-7}$	Mostafa ve ark., 2021
58,1	1×10^{-2} - 1×10^{-5}	≤10	7	4-7	$6,2 \times 10^{-6}$	Bu çalışma

3.8. Analitik Uygulama

Geliştirilen BNZ-seçici mikrosensör, farmasötik ilaç örneklerinin benzidamin içeriklerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Benzidamin içeren ticari ilaçların benzidamin içerikleri, hazırlanan BNZ-seçici mikrosensör ile potansiyometrik yöntemle belirlenmiştir. Bu amaçla, potansiyometrik ölçümden önce ilaç örneği deiyonize su ile seyreltilmiştir (1:1000). Yöntem doğruluğu için ayrıca 305,6 nm’de UV-Vis yöntemi ile karşılaştırma ölçümleri alınmıştır. Hem potansiyometrik yöntem hem de UV-Vis yöntemi ile elde edilen sonuçlar Tablo 5’ te görülmektedir. Potansiyometrik sonuçlar ile UV-Vis yöntemi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır, bağıl hata, student’s t değerleri ve f değerleri hesaplanmıştır ve elde edilen sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir. Tablo 5' ten görülebileceği gibi, % 95 güven düzeyinde hesaplanan t değeri, kritik t değerinden düşüktür. Sonuç olarak, önerilen sensörle uygulanan yöntemin UV-Vis yöntemi ile uyumlu olduğu sonucuna varılabilir.

Tablo 5. Farklı yöntemler kullanılarak belirlenen ticari ilaç örneklerindeki benzidamin miktarları

İlaç Adı	Etiket Değeri	BNZ miktarı (ppm) *				
		Potansiyometrik	UV-Vis	E _{ra} (%)	t-test	f-test
Perimex®	1,50	1,52±30,02	1,53±0,01	1,16	0,04	10,38
Andorex®	1,50	1,54±30,02	1,52±0,01	2,56	0,24	20,75

^a : Potansiyometrik veriler için hesaplanan % bağıl hata değerleridir.
% 95 güven seviyesinde kritik t student's= 4,30 ve f_{kritik}= 19

4. Sonuçlar ve Öneriler

Bu çalışmada, yeni tip tümüyle katı hal PVC-membran BNZ-seçici potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen mikrosensör, hedef analite karşı hızlı ve tekrarlanabilir bir potansiyometrik cevap sergilediği ve aynı zamanda alkali, toprak alkali, geçiş ve ağır metal iyonları gibi farklı iyonik türlere karşı seçiciliğinin oldukça iyi olduğu tespit edilmiştir. Geliştirilen mikrosensörün analitik olarak uygulanabilirliği test edilmiş ve bu amaçla mikrosensör farmasötik ilaç numunelerinde benzidaminin hızlı, doğru, seçici ve tekrarlanabilir tayininde başarıyla kullanılmıştır. Elde edilen potansiyometrik sonuçların UV-Vis ile elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Geliştirilen mikrosensörün potansiyometrik kararlılık, uzun süre kullanılabilirlik, kısa cevap süresi, geniş çalışma aralığı, düşük tayin limiti, hazırlama kolaylığı ve düşük maliyet gibi avantajlara sahip olması nedeniyle benzidamin seçici sensörler listesine kayda değer bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Yazar, Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat YOLCU'nun potansiyometrik ölçümler için cihaz desteğine teşekkür eder.

Yazarların Katkısı

Yazar Nurşen DERE'nin çalışmaya katkısı %100 dür.

Çıkar Çatışması Beyanı

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Kaynaklar

- Agarwal A., Nath S. S., Goswami D., Gupta D., Dhiraaj S., Singh P. K. (2006). An evaluation of the efficacy of aspirin and benzydamine hydrochloride gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, singleblind study. *Anesthesia and Analgesia*, 103(4):1001–3.
- Baldock G. A., Brodie R. R., Chasseaud L. F., Taylor T., Walmsley L. M., Catanese B. (1991). Pharmacokinetics of benzydamine after intravenous, oral, and topical doses to human subjects *Biopharmaceutics drug disposition*, 12(7):481-492.
- Bassuoni Y. F., Elzanfaly E. S., Essam H. A. M., Zaazaa H. E. (2017). Ion Selective Electrode Approach for In-line Determination of Benzydamine Hydrochloride in Different Matrices of Pharmaceutical Industry. *Analytical & Bioanalytical Electrochemistry*, 9(1):65-79.
- Bühlmann P.; Pretsch E., Bakker E., (1988). Carrier-Based Ion-Selective Electrodes and Bulk Optodes. 2. Ionophores for Potentiometric and Optical Sensors. *Chemical Reviews*. 98(4): 1593-1688.
- Carlucci G., Iuliani P., Federico L. D. (2010). Simultaneous Determination of Benzydamine Hydrochloride and Five Impurities in an Oral Collutory as a Pharmaceutical Formulation by High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 48(10):854–859.
- Chemistry Buck R. P., Lindner E., (1994). IUPAC Analytical Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, Recommendations for Nomenclature of Ion-selective Electrodes. *Pure and Applied Chemistry*, 66: 2527-2536.
- Chorny V., Georgiyants V. (2019). Development and validation of the method for simultaneous determination of benzydamine hydrochloride and methylparaben in benzydamine dosage form by GC. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 6(1):37-44.
- Çoldur F., Boz H., Önder A., (2015). Bütünüyle Katı Hal PVC Membran İzoniazid-Seçici Potansiyometrik Sensör, *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1): 29-39.
- Dreassi E., Ceramelli G., Corti P., Massacesi M.ve Perruccio P. L. (1995). Quantitative Fourier transform near-infrared spectroscopy in the quality control of solid pharmaceutical formulations. *Analyst*, 9(120):2361-2365.
- Dybko A. (2001). Errors in Chemical Sensor Measurements. *Sensors*, (1), 29-37.

- El-Didamony A. M. (2008). Spectrophotometric determination of benzydamine HCl, levamisole HCl and mebeverine HCl through ion-pair complex formation with methyl orange. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69(3): 770–775.
- Griswold D. E, Hillegass L. M, Breton J. J., Esser K. M., Adams J. L. (1993). Differentiation in vivo of classical non-steroidal anti-inflammatory drugs from cytokine suppressive anti-inflammatory drugs and other pharmacological classes using mouse tumour necrosis factor alpha production. *Drugs under experimental and clinical research*, 19(6):243–8.
- Isildak I.; Yolcu M.; Isildak O., Demirel N., Topal G., Hosgoren H. (2004). All-solid-state PVC membrane Ag⁺-selective electrodes based on diaza-18-crown-6 compounds, *Microchimica Acta*, 144(1): 177-181.
- Jesus D. S., Couto C. M. C. M., Araújo A. N., Montenegro M. C. B. S. M.. (2003). Amperometric biosensor based on monoamine oxidase (MAO) immobilized in sol-gel film for benzydamine determination in pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33(5):983-90.
- Karavana S. Y., Güneri P., Ertan G. (2009). Benzydamine hydrochloride buccalbioadhesive gels designed for oral ulcers: preparation, rheological, textural, mucoadhesive and release properties. *Pharmaceutical Development and Technology*, 14(6):623–31.
- Khalil M. M., Issa Y. M., Korany M. A. (2017). Novel Modified Carbon Paste Sensors for Determination of Benzydamine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations and Biological Fluids. *Scholars Reports*, 2(1).
- Kulapina E. G., Barinova O. V., (1997). Structure of Chemical Compounds, Methods of Analysis and Process Control. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 31(12): 667–672.
- Landry R. G., Turnbull R. S., Howley T. (1988). Effectiveness of benzydamine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Research and Clinical Forums*, 10(8):105–11.
- Li W., Su X., Zhang H., Nie L., Yao S. (1998). Determination of Benzydamine Hydrochloride in Serum and Urine by Using a Benzydamine Ion-Selective Piezoelectric Sensor. *Analytical Sciences*, 14(5):955-960.
- Lisciani R., Barcellona P. S., Silvestrini B. (1968). Researches on the topical activity of benzydamine. *European Journal of Pharmacology*, 3(2):157–62.
- Mostafa S. M., Farghali A. A., Khalil M. M. (2021). Novel Zn-Fe LDH/MWCNTs and Graphene/MWCNTs Nanocomposites Based Potentiometric Sensors for Benzydamine Determination in Biological Fluids and Real Water Samples. *Electroanalysis*, 33, 1194–1204.
- Nassory N. S., Maki S. A., Ali M. A. (2007). Preparation and Characterization of an a PVC Matrix Membrane. *Turkish Journal of Chemistry*, 31(1): 75-82.
- Nishitani A., Tsukamoto Y., Kanda S., Imai K. (1991). Determination of the fluorescent drugs dipyridamole and benzydamine in rat plasma by liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection. *Analytica Chimica Acta*, 251(1–2):247-253.
- Quane P. A., Graham G. G., Ziegler J. B. (1998). Pharmacology of benzydamine. *InflammoPharmacology*, 6(2): 95-107.
- Simard-Savoie S., Forest D. (1978) Topical anaesthetic activity of benzydamine. *Current Therapeutic Research*, 23:734–45.
- Sugiarto A., Kapuungan C., Tantri A. R., Chrisnata V. (2020). Effectivity of Benzydamine Hydrochloride Gargle to Reduce Propofol Consumption in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedure: a Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, 20: 123.
- Tang X., Wang P., Buchter G. (2018). Ion-Selective Electrodes for Detection of Lead (II) in Drinking Water: A Mini-Review. *Environments*, 5, 95.
- Topcu C., Aydin S., Atasoy B. H., Yilmaz R. R., Coldur F., Çağlar B. (2024). Highly selective and sensitive potentiometric determination of favipiravir in COVID-19 antiviral drug formulations. *Microchemical Journal*, 205, 111390.