

## Loratadin ve Desloratadin'in İyonlaşma Sabitlerinin HPLC Yöntemi ile Tayini

Dilara BAŞAT DERELİ\*<sup>1</sup>, Yasemin TEKİN KOCABAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bitlis Eren Üniversitesi, Tatvan Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, 13200, Bitlis, Türkiye

<sup>2</sup>Bitlis Eren Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, 13100, Bitlis, Türkiye

(Alınış / Received: 17.05.2019, Kabul / Accepted: 13.09.2019, Online Yayınlanma / Published Online: 30.12.2019)

### Anahtar Kelimeler

İyonlaşma sabiti,  
HPLC,  
Alerjik rinit

**Özet:** Çağın giderek yaygınlaşan hastalıklarından biri alerjik rinittir. Alerjik rinitin tedavisinde öncelikle alerjenlerden kaçınma ve ilaç tedavisi kullanılır. İlaç olarak daha çok alerjenin etkisini azaltan antihistaminikler kullanılır. Bu sebeple son yıllarda bu ilaçların çözünürlük, biyolojik aktivite, absorpsiyon, lipofilik etkileri ve iyonlaşma sabitleri gibi fizikokimyasal parametreleri, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri daha kapsamlı araştırılmaktadır. İyonlaşma sabiti ( $pK_a$ ) bir molekülün iyonlaşmış ve iyonlaşmamış formlarının birbirine eşit olduğu pH değeridir.  $pK_a$  değeri ilaç absorpsiyonunu etkiler. İlaçların çoğu suda çözünürlüğü az olan moleküller olduğu için iyonlaşma sabitlerinin tayinlerinde su-organik çözücü ikili karışımları kullanılır. Bu çalışmada loratadin ve desloratadin'in su-asetonitril çözücü karışımında iyonlaşma sabiti değerleri HPLC yöntemiyle tayin edilmiştir. Non lineer regresyon programı (NLREG) kullanılarak elde edilen  $pK_a$  değerlerinden Mol kesri- $pK_a$  yöntemi ve Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyon yöntemiyle sudaki  $pK_a$  değerlerine geçilmiştir. Elde edilen verilerin bilgisayar programı ile hesaplanan verilerle uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir.

## Determination of Ionization Constants of Loratadine and Desloratadine by HPLC Method

### Keywords

Ionization constant,  
HPLC,  
Allergic rhinitis

**Abstract:** One of the increasingly common diseases of the age is allergic rhinitis. In the treatment of allergic rhinitis, primarily allergens and drug treatment are used. Antihistamines are used to reduce the effect of allergens. Therefore, physicochemical parameters, side effects and drug interactions such as solubility, biological activity, absorption, lipophilic effects and ionization constants of these drugs have been investigated in recent years. The ionization constant ( $pK_a$ ) is the pH at which the ionized and non-ionized forms of a molecule are equal to each other.  $pK_a$  value affects the drug absorption. Because most of the drugs are low water-soluble molecules, water-organic solvent binary mixtures are used in the determination of ionization constants. In this study, ionisation constant values of loratadine and desloratadine in water-acetonitrile solvent were determined by HPLC method. The  $pK_a$  values obtained by using non linear regression program (NLREG) were changed to aqueous  $pK_a$  values by means of Mole fraction- $pK_a$  method and Yasuda-Shedlovsky extrapolation method. It was observed that the data obtained were in harmony with the data calculated by the computer program.

### 1. Giriş

Rinit burun iltihabı, alerjik rinit ise iltihabın alerji kaynaklı olmasıdır. Alerjik rinit, hapsirme, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı bulguları ile ortaya çıkar. Sıklıkla burun, göz ve damak kaşıntısı eşlik eder. Ülkemizde görülme sıklığı çocuklarda %2-37, erişkinlerde %8-30 arasında değişmektedir [1]. Yaygınlığı astıma oranla daha fazladır ve dünya

çapında da giderek artış göstermektedir. Alerjik rinit genel bir halk sağlığı problemi olup, semptomların kontrol altına alınamaması durumunda çocuklarda otit ve sinüzit, yetişkinlerde horlama gibi hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Hayatı tehdit eden bir hastalık değildir ancak hayat kalitesini azaltmaktadır. Bu nedenle alerjik rinitin erken dönemde tanısının konulması ve tedavisinin uygulanması önem taşımaktadır [2].

Alerjik rinitin tedavisinde bulguları tetikleyen alerjenlerden uzak durma ve ilaç tedavisi esastır. İlaç tedavisi olarak en sık kullanılan madde antihistaminiklerdir. Bu ilaçlar alerjik reaksiyonlarda rol oynayan histamini azaltmaya yöneliktir. Histamin, vücuttaki dokularda meydana gelen kişinin alerjik olduğu madde ile karşılaştığında veya iltihap durumlarında ortaya çıkan önemli bir kimyasal ajandır [3]. Antihistaminikler ise histaminin etkisiyle vücutta ortaya çıkan etkileri inhibe eden ya da tamamen ortadan kaldırmak için dışarıdan verilen ilaçlardır. Antihistaminikler böcek sokmaları, saman nezlesi, halk arasında taşıt tutması olarak bilinen hareket hastalığında, Meniere hastalığı ve bazı vertigo türlerinin tedavisinde kullanılmasına rağmen en önemli kullanış yeri alerjik hastalıklardır [4,5] Antihistaminik ilaçların bu yaygın kullanımlarından dolayı etkileri, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri son yıllarda daha dikkatli incelenmeye başlanmıştır.

Antihistaminikler üretim ve gelişim süreçlerine göre 1. 2. ve 3. kuşak olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. Birinci kuşak antihistaminikler (klasik-eski), lipofilik yapıda olduğundan kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. İkinci kuşak antihistaminikler, klasik olmayan ya da yeni antihistaminik grubu olarak da bilinirler. İkinci ve üçüncü kuşak antihistaminikler ise lipofobik yapıdadırlar. Bu sebepten dolayı kan-beyin bariyerini geçemezler. Dolayısıyla birinci kuşak antihistaminiklerde görülen yan etkiler bunlarda ya çok hafif görülür ya da hiç görülmez [3]. Tablo 1.'de bu çalışmada kullanılan antihistaminik ilaçlardan 2.kuşak olan Loratadin ve 3.kuşak olan Desloratadin'in kimyasal yapısı verilmiştir.

Loratadin 1.kuşak antihistaminik olan N-metilazetedin'in etilkloroformat ile tepkimesinden elde edilen bileşiğe klor bağlanması ile elde edilmiştir [6]. Desloratadin ise loratadinden sentezlenmektedir. Her iki bileşikte piperidin grubu içeren bazik bileşiklerdir.

İyonlaşma sabiti ( $pK_a$ ), bir molekülün iyonlaşma davranışını belirleyen temel parametredir. İlaçların iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesi ile biyolojik sıvılardaki çözünürlük, lipofilisite, asitlik, transfer davranışı, reseptörlere bağlanma ve geçirgenlik gibi özellikleri hakkında kritik bilgiler elde edilebilir. Ayrıca ilaç formülasyonlarının tayinlerinde ve ilaçların analizlerinde metot geliştirme işlemlerinde bu değerlerin bilinmesi gerekir. İlaçların iyonlaşma sabitlerinin sudaki tayinleri, bileşiğin sudaki çözünürlüğünün az olması durumunda su-organik çözücü ikili karışımlarının kullanılmasını zorunlu kılar. Bu ikili karışımlar kullanılarak organik çözücünün yeterli çözme gücünden yararlanılabilmektedir.

Bir bileşiğin iyonlaşma sabitinin belirlenmesi için, spektrofotometri [7,8], potansiyometri [9,10], iletkenlik [11, 12], proton manyetik rezonans

spektrometresi [9, 13], çözünürlük [14], kromatografik [15], voltametik [16], kalorimetrik [17], elektroforetik [18], florometrik [19], polarimetrik [20], kinetik [21], bilgisayar destekli programlar [22] gibi çeşitli deneysel yöntemler mevcuttur. Suda çözünürlüğü az olan bileşiklerin su-organik çözücü karışımlarında yapılan iyonlaşma sabiti tayinlerinde klasik yöntemler olan potansiyometrik titrasyon ve spektrofotometri yöntemleri kullanılır. Günümüzde daha çok yüksek performanslı sıvı kromatografik (HPLC) yöntem ve kapiler elektroforez yöntemleri tercih edilmektedir. Bu yöntemlerde su-organik çözücü ikili karışımı kullanıldığında ekstrapolasyon yöntemleriyle ilacın su-organik çözücü ikili karışımlarından elde edilen iyonlaşma sabiti değerlerinden sudaki iyonlaşma sabiti değerine ulaşılır.

Bu çalışmada antihistaminik ilaçlardan piperidin grubu olan loratadin ve desloratadinin sudaki çözünürlükleri az olması nedeniyle 4 farklı su-asetonitril yüzdeleri için iyonlaşma sabiti değerleri HPLC yöntemiyle tayin edilmiştir.  $pK_a$  değerleri hesaplanırken sıvı kromatografik verilerden iyonlaşma sabiti hesaplamayı sağlayan non lineer regresyon programı (NLREG) kullanılmıştır. Bu 4 farklı ortamdan elde edilen iyonlaşma sabiti değerlerinden sudaki iyonlaşma sabiti değerleri Mol kesri- $pK_a$  yöntemi ve Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyon yöntemiyle belirlenmiştir. HPLC ile iyonlaşma sabiti değerleri tayininde  $pH$ 'nın kapasite faktörü üzerinde etkisi incelenmiştir. İyonlaşma sabitlerinin sıvı kromatografik yöntemle tayininden elde edilen veriler bu ilaç aktif bileşiklerle çalışan AR-GE çalışanlarına kaynak bilgi oluşturacaktır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Kullanılan kimyasallar

HPLC ile  $pK_a$  tayini yapılan bileşikler desloratadin ve loratadin, Sigma Aldrich (Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Mobil faz için kullanılan organik çözücü olan asetonitril ve kolonda tutunmayan tür olan urasil, Sigma Aldrich (Darmstadt, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Mobil faz  $pH$ 'sının ayarlanmasında kullanılan Sodyum hidroksit Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından, mobil faz  $pH$ 'sının ayarlanmasında kullanılan fosforik asit Riedel-de Haën (Seelze, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Elektrot kalibrasyonunda kullanılan  $pH$  4,01; 7,01; 10,01 tampon çözeltileri ise Hanna firmasından temin edilmiştir.

### 2.2. Cihazlar

Çalışılan bileşiklerin  $pK_a$  değerlerinin tayininde, Agilent 1260 Infinity (Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri) marka Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi cihazı kullanılmıştır. Sistemde, 1260 Quat Pump VL pompa, 1260 DAD VL dedektör, 1260 ALS otomatik numune enjeksiyon kısmı bulunmaktadır.

HPLC mobil fazının pH ölçümlerinde Hanna HI 221 pH metre (Carrollton, Teksas) cihazı kullanılmış ve ölçümlerde Hanna HI 1131 cam elektrottan yararlanılmıştır. Elektrot kalibrasyonu için elektrot pH 4,01; 7,01 ve 10,01 değerlerine kalibre edilerek pH ayarlaması yapılmıştır. Mobil faz pH' sının ayarlanması esnasında sıcaklık  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  de sabit tutulmuştur.

Zorbax Eclipse Plus kolonları, silika bazlı diğer kolonlarla karşılaştırıldığında üstün performans göstermesi nedeniyle çok tercih edilen bir kolondur. Eclipse Plus kolonları en zorlu bazik bileşiklerde bile düzgün pik şekli verir ve bu tür bazik bileşikler için verimliliği ve çözünürlüğü artırır. Tüm bu özelliklerinden dolayı bu çalışmada Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6x100 mm kolon kullanılmıştır.

### 2.3. HPLC yöntemi

Elektrot, pH değerleri belirlenirken pH 4,01; 7,01 ve 10,01 tampon çözeltileri ile kalibre edilmiştir. Elektrot, okunan değerlerin kararlı olabilmesi için çalışılan su-organik çözücü karışımında bekletilmiştir. Asetonitril-su ikili karışımları için pH ayarlamaları her bir ortam için pH değeri 2,5-6 aralığında olacak şekilde mobil fazlar hazırlanmıştır. Bu ayarlama işlemlerinde tampon aralığı dikkate alınarak 50 mM fosforik asit kullanılmıştır.

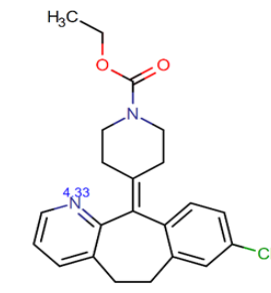
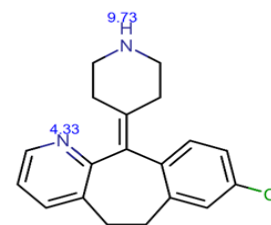
Kromatografik çalışmada,  $\text{pK}_a$  değerlerinin tayini yapılan bileşiklerden loratadinin pikleri bir gün sonraki çalışmada bozulduğu için her iki bileşik günlük olarak hazırlanmıştır. Analitik saflıkta temin edilen bileşiklerin her birinden 1 mg tartılıp, 10 mL mobil fazda çözülerek 100 ppm'lik stok çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilerden 20  $\mu\text{L}$  sıvı kromatografi cihazına enjekte edilmiştir. HPLC çalışmasında kapasite faktörlerinin belirlenmesi için gerekli  $t_0$  değeri urasilin sudaki %0,01 (a/h) derişimindeki çözeltisi kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada gerek urasil ve gerekse bileşiklerin alıkonma faktörleri, her bir bileşik için iki kez enjeksiyon yapılarak ortalama alıkonma faktörleri belirlenmiştir. Bileşiklerin iyonlaşma sabitlerinin tayini için asetonitril-su ikili karışımı kullanılmış, kolon sıcaklığı  $25^{\circ}\text{C}$ , akış hızı 1 mL/dakika olarak belirlenmiştir. Loratadin, ve desloratadin için 210 nm, urasil için 254 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Loratadinin iyonlaşma sabitinin tayini için %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril-su ikili karışımlarında çalışılmıştır. Desloratadinin iyonlaşma sabitinin tayini için %20, %25, %30 ve %35 (h/h) asetonitril-su ikili karışımlarında çalışılmıştır.

### 3. Bulgular

Bu tez çalışmasında loratadin ve desloratadinin iyonlaşma sabitleri değerlerinin tayini HPLC metodu ile gerçekleştirilmiştir. Loratadin ve desloratadin piperidin grubu bileşiklerdir. Loratadin yapısında

bulunan piridin halkasına ait olan  $\text{pK}_a$  ve desloratadin yapısında bulunan piridin ve piperidin grubuna ait  $\text{pK}_a$  değerleri Chemicalize programı ile belirlenmiştir. Loratadin ve desloratadin'in Chemicalize programıyla hesaplanmış tahmini  $\text{pK}_a$  değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Loratadin ve desloratadin'in Chemicalize programıyla hesaplanmış tahmini  $\text{pK}_a$  değerleri

Bileşikler	Tahmini $\text{pK}_a$ değerleri
Loratadin	
Desloratadin	

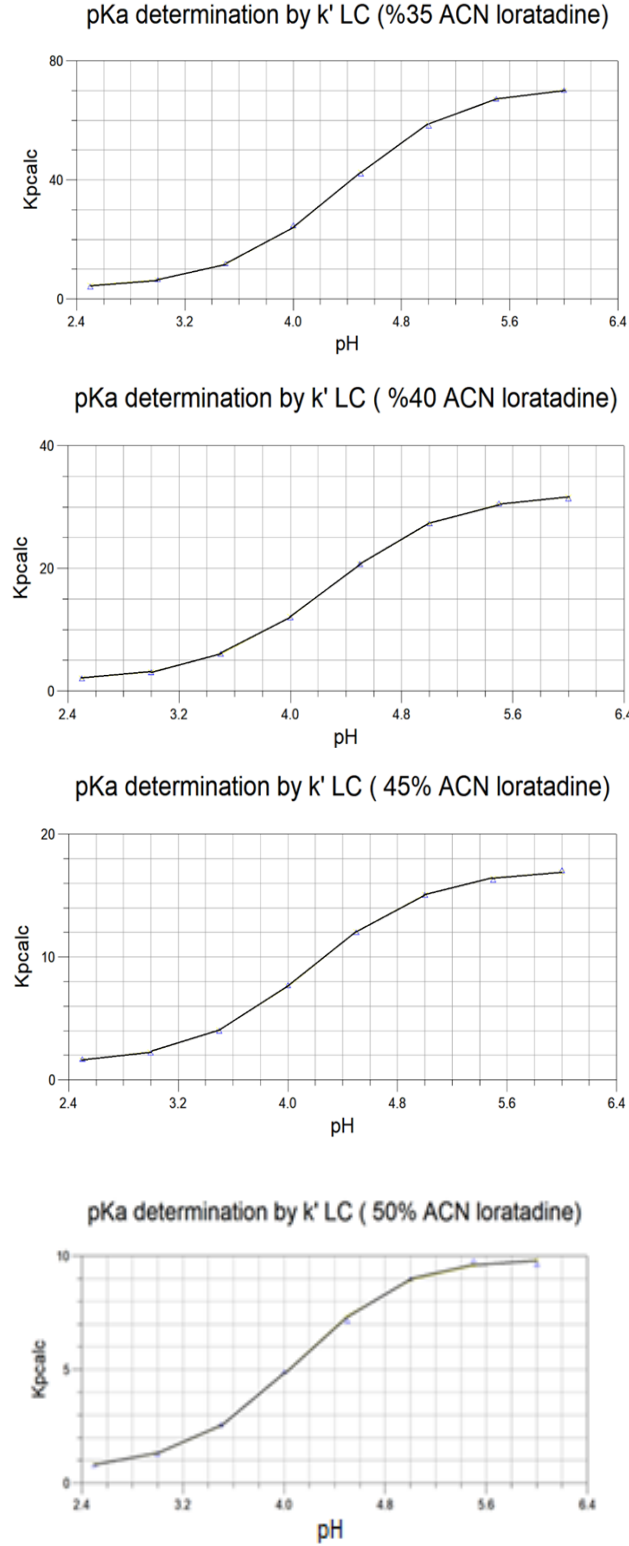
Bu çalışmada loratadin için iyonlaşma sabiti tayini %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril-su ortamında, desloratadin için iyonlaşma sabiti tayini %20, %25, %30 ve %35 (h/h) asetonitril-su ortamında çalışılmıştır. Her bir asetonitril-su ikili karışımlarında farklı pH değerleri 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6 olan mobil fazlar hazırlanmıştır. Bileşiklere ait  $\text{pK}_a$  değerleri, kapasite faktörü ile pH arasındaki ilişki kullanılarak non lineer modeli esas alan NLREG programıyla hesaplanmıştır. Bu dört farklı koşulda pH-tr ilişkisini gösteren grafikler ise non lineer regresyon ( NLREG ) programı kullanılarak çizilmiştir (Şekil 1 ve Şekil 2).

Loratadin yapısında bulunan piridin fonksiyonel grubu bazik davranış gösterdiği için bu bileşiğin alıkonma zamanı mobil faz pH değerinin artmasıyla artmıştır. Mobil fazdaki asetonitril oranının artmasıyla birlikte alıkonma zamanı azalmıştır.

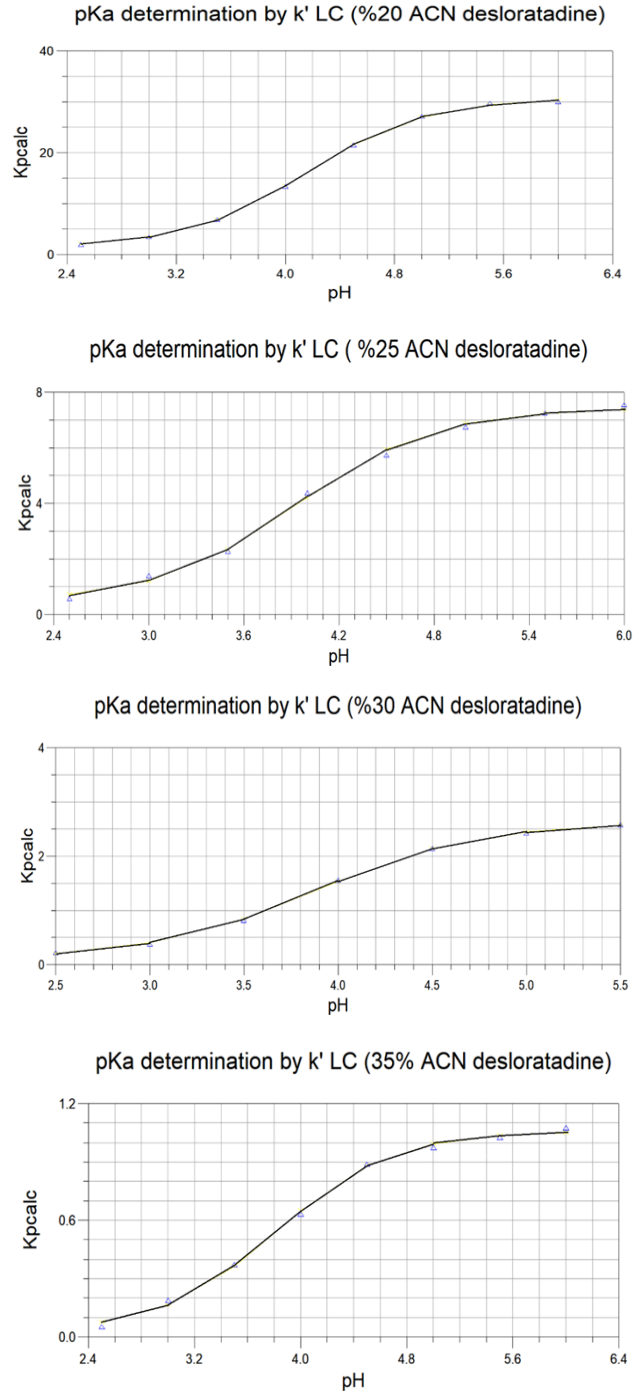
Desloratadin yapısında bulunan piridin fonksiyonel grubu bazik davranış gösterdiği için bu bileşiğin alıkonma zamanı mobil faz pH değerinin artmasıyla artmıştır. Bu bileşiğin piperidin bazik fonksiyonel grubuna ait  $\text{pK}_a$  değeri HPLC yöntemiyle tayin edilememiştir. Bunun sebebi çalışmada seçilen kromatografik kolonun pH aralığının 2-9 arasında olmasıdır.

Mol kesri- $\text{pK}_a$  yöntemi kullanılarak loratadin için %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril içeren ortamlarda ve desloratadin için %20, %25, %30 ve

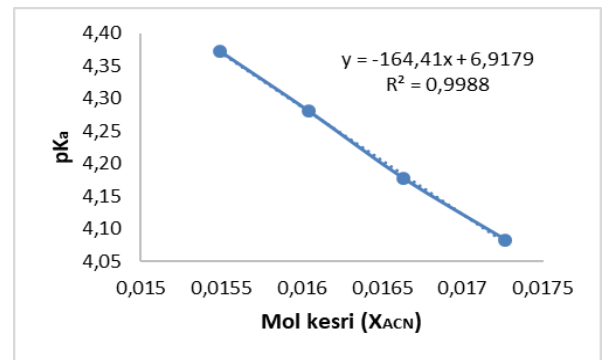
%35 (h/h) asetonitril içeren ortamlardaki mol kesri (X) değerlerine karşı NLREG programı kullanılarak hesaplanan  $pK_a$  değerlerine karşı çizilen grafikten elde edilen doğrusal eşitliklerin kesim noktaları bu iki bileşiğin sudaki  $pK_a$  değerini vermiştir. Loratadin için elde edilen doğru denklemi, Şekil 3'te, Desloratadin için elde edilen doğru denklemi ise, Şekil 4'te verilmiştir.



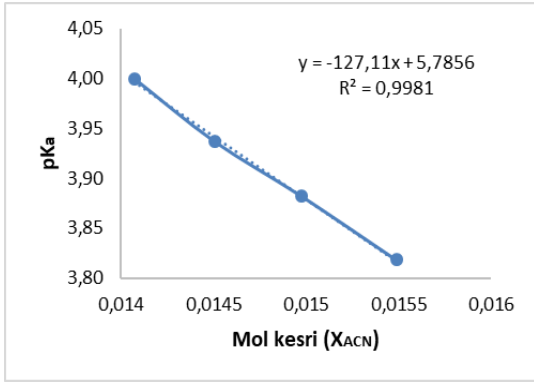
Şekil 1. Loratadin için %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril içeren asetonitril-su ikili karışımlarındaki pH-tr ilişkisi



Şekil 2. Desloratadin için %20, %25, %30 ve %35 (h/h) asetonitril içeren asetonitril-su ikili karışımlarındaki pH-tr ilişkisi

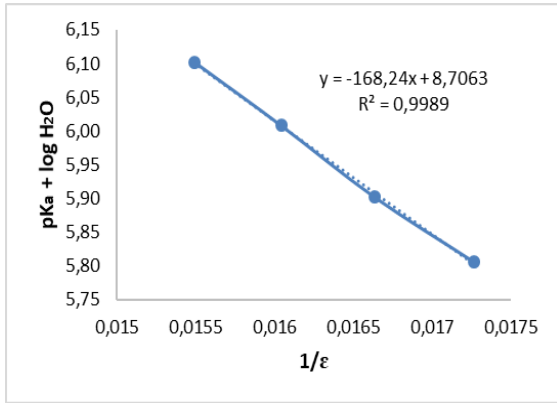


Şekil 3. Loratadin için mol kesri-pKa yöntemiyle sudaki pKa değerinin hesaplanması

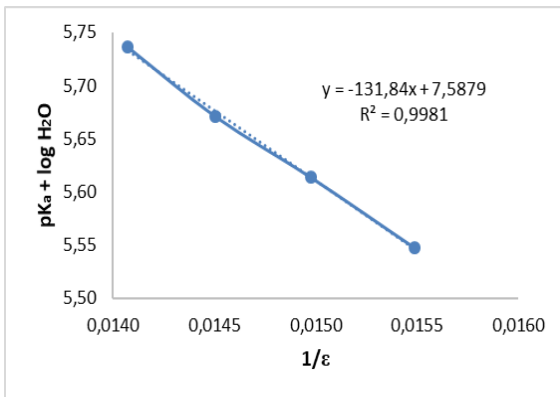


**Şekil 4.** Desloratadin için mol kesri-pKa yöntemiyle sudaki pKa değerinin hesaplanması

Yasuda - Shedlovsky metoduyla, loratadin için %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril ve desloratadin için %20, %25, %30 ve %35 (h/h) asetonitril ortamındaki  $1/\epsilon$  değerlerine karşı  $pK_a + \log H_2O$  değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen bağıntıdan sudaki pKa değerlerine geçilmiştir. Loratadin için elde edilen doğru denklemi, Şekil 5' de, desloratadin için elde edilen doğru denklemi, Şekil 6' da verilmiştir.



**Şekil 5.** Asetonitril-su ortamında Loratadinin Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyon grafiği



**Şekil 6.** Asetonitril-su ortamında Desloratadinin Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyon grafiği

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Antihistaminik ilaçlar alerjik reaksiyonlarda rol oynayan histaminin etkisiyle vücutta ortaya çıkan etkileri inhibe eden ya da tamamen ortadan

kaldırmak için dışarıdan verilen ilaçlardır. En sık kullanılan antihistaminik ilaçlardan Loratadin ve Desloratadin piperidin grubu zayıf bazik özellik gösteren ilaç aktif maddeleridir. Bu ilaç aktif maddelerinin sulu ortamda iyonize olma oranları ortamın pH'sı ve ilacın iyonlaşma sabiti değeri ile ilgilidir. İyonlaşma sabiti değerinin bilinmesiyle ilaçların protonlanmış ve protonlanmamış oranları bilinebilir ve böylece vücutta hücre membranından geçip geçmeyeceği yani absorpsiyon özellikleri kolaylıkla anlaşılabilir.

Loratadin ve Desloratadin suda çözünürlüğü az olan ilaç aktif maddeleri olduğu için öncelikle su-asetonitril çözücü ortamında çözünürlükleri sağlanmıştır. Loratadin %20, %25 ve %30 (h/h) asetonitril-su ortamında kolondan alınamamıştır o yüzden %35, %40, %45 ve %50 (h/h) asetonitril- su ortamında çalışılmıştır. Desloratadin ise %20, %25, %30 ve %35 (h/h) ortamında çalışılmıştır. Her iki bileşik için piridin grubuna ait pKa değeri hesaplanmıştır ancak desloratadin için piperidin grubuna ait pKa değeri kolonun pH aralığının 2-9 aralığında olması sebebiyle piklerde gözlenen genişlemeden dolayı hesaplanamıştır. İyonlaşma değerleri HPLC yöntemi ile her bir ortam için NLREG programı ile hesaplanmıştır. Bileşikler için NLREG programıyla hesaplanmış iyonlaşma sabiti (pKa) değerleri ve türlere ait kapasite faktörü değerleri standart sapmalarıyla, Tablo 2 ve Tablo 3' de verilmiştir.

**Tablo 2.** Loratadin için NLREG programıyla hesaplanmış pKa değerleri ve türlere ait kapasite faktörü değerleri

Bileşik	%ACN	pKa	k <sub>HA</sub>	k <sub>A</sub>
Loratadin	%35	4,373 (±0,015)	3,697 (±0,395)	71,644 (±0,446)
	%40	4,281 (±0,009)	1,606 (±0,116)	32,163 (±0,119)
	%45	4,177 (±0,014)	1,284 (±0,094)	17,144 (±0,087)
	%50	4,083 (±0,032)	0,595 (±0,130)	9,924 (±0,110)

**Tablo 3.** Desloratadin için NLREG programıyla hesaplanmış pKa değerleri ve türlere ait kapasite faktörü değerleri

Bileşik	%ACN	pKa	k <sub>HA</sub>	k <sub>A</sub>
Desloratadin	%20	4,000 (±0,014)	1,456 (±0,166)	30,707 (±0,151)
	%25	3,937 (±0,052)	0,481 (±0,169)	7,430 (±0,124)
	%30	3,882 (±0,021)	0,101 (±0,023)	2,627 (±0,020)
	%35	3,818 (±0,044)	0,028 (±0,023)	1,057 (±0,015)

Deneysel olarak bulunan pKa değerleri kullanılarak mol kesri-pKa yöntemiyle ve Yasuda-Shedlovsky metodu ile su ortamındaki pKa değerleri hesaplanmıştır. Bu ekstrapolasyon yöntemi kullanılarak, elde edilen doğrusal eşitliklerin kesim noktalarından su ortamındaki pKa değerleri tayin edilmiştir (Tablo 4).



**Tablo 4.** Bileşiklerin mol kesri-pK<sub>a</sub> yöntemiyle ve Yasuda-Shedlosky yöntemiyle hesaplanan su ortamındaki pK<sub>a</sub> değerleri

Bileşikler	Mol kesri-pK <sub>a</sub>	Yasuda-Shedlosky	Literatür verileri
Loratadin	4,821	4,817	4,58 <sup>[23]</sup> 5,25 <sup>[24]</sup>
Desloratadin	4,159	4,169	8,65 <sup>[23]</sup> 4,41-9,97 <sup>[24]</sup>

Bu veriler Chemicalize bilgisayar programı ile hesaplanmış değerlerle kıyaslandığında (Şekil 1) ve literatür verileri ile kıyaslandığında uyum içinde olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Bu çalışma üzerinde yapılan detaylı literatür taraması sonucunda bileşiklerin HPLC yöntemiyle iyonlaşma sabiti tayinine rastlanmamıştır. Bu çalışmada çalışılan bileşiklerin hedef yapısındaki yapısal grupların neler olduğu, etkileşmelerinin hangi yönde olduğu, vücutta hücre membranından geçişinin nasıl değerlendirileceği gibi hususlar iyonlaşma sabiti değerinin bilinmesiyle aydınlatılabilir. Bu değerlerin bilinmesiyle yapısal özellik, biyolojik aktiflik çalışanlara ve ilaç etken maddesi tasarımı konusunda çalışanlara önemli bir kaynak olacaktır.

### Teşekkür

Bu çalışma Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünde BEBAP 2018.05 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmamızı maddi olarak destekleyen Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

### Kaynakça

- [1] Anonim, 2015. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. <http://www.aid.org.tr/tr/allerjik-hastaliklar-menu/allerjik-rinit-allerjik-nezle.html> (Erişim Tarihi: 25.08.2016).
- [2] Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. 2001. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(5), 147-334.
- [3] Kaleli, E. 2010. Loratadin'den desloratadin sentezi ve polimorfik yapılarının incelenmesi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [4] Özluoğlu, L.N., Saydan, L., Kızılay, A., 1994. Antihistaminikler. KBB ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi, 2(1), 71-74.
- [5] Anonim, 2003. [tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/.../Farmakoloji/.../HistaminveAntihistaminikler.doc](http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/.../Farmakoloji/.../HistaminveAntihistaminikler.doc) (Erişim Tarihi: 25.08.2016).

- [6] Li, J.J., Johnson, D.S., Sliskovic, D.R., Roth, B.D. 2004. *Contemporary drug synthesis*. John Wiley & Sons. New Jersey, 221s.
- [7] Rossotti, J. C., Rossotti, H. 1961. *The Determination of Stability Constants*. McGraw-Hill. New York, 425s.
- [8] Paul, W.W., Lois, E.W. 1966. Spectrophotometric determination of the acid dissociation constants of 3-hydroxypyridine. *Analytical Biochemistry*, 15(3), 421-425.
- [9] Albert, A., Serjeant, E. P. 1971. *The Determination Of Ionization Constants and Laboratory Manual*. Chapman and Hall, 115s.
- [10] Benet, L.Z., Goyan, J.E. 1967. Potentiometric determination of dissociation constants. *J Pharm Sci* 56(6), 665-680.
- [11] Sixma, F. L. J., Wynberg, H. 1964. *A Manual of Physical Methods in Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. New York, 342s.
- [12] Kroflic, A., Apelblat, A., Bešter-Rogac, M. 2012. Dissociation constants of parabens and limiting conductance's of their ions in water. *J Phys Chem B*. 116(4), 1385-1392.
- [13] Rabenstein, D.L., Sayer, T.L. 1976. Carbon-13 chemical shift parameters for amines, carboxylic acids, and amino acids. *Journal of Magnetic Resonance*, 24,27.
- [14] Zimmerman, I. 1982. Determination of pK<sub>a</sub> values from solubility data. *International Journal of Pharmaceutics*, 13(1), 57-65.
- [15] Horvath, C., Melander, W., Molnár, I. 1977. Liquid chromatography of ionogenic substances with nonpolar stationary phases (Solvophobic Theory of Reversed Phase Chromatography, Part II). *Anal Chem* 49(1), 142-154.
- [16] Chung, T.D., Kim, H. 2001. Voltammetric determination of the pK<sub>a</sub> of various acids in polar aprotic solvents using 1,4-benzoquinone. *J Electroanalytical Chemistry* 498(1-2), 209-215.
- [17] Tajc, S.G., Tolbert, B.S., Basavappa, R., Miller, B.L. 2004. Direct determination of thiol pK<sub>a</sub> by isothermal titration microcalorimetry. *J Am Chem Soc* 126(34), 10508-10509.
- [18] Fuguet, E., Ràfols, C., Bosch, E., Roses, M. 2009. Fast highthroughput method for the determination of acidity constants by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*, 1216(17), 3646-3651.
- [19] Rosenberg, L.S., Simons, J., Schulman, S.G. 1979. Determination of pK<sub>a</sub> values of N-heterocyclic bases by fluorescence spectrophotometry. *Talanta* 26(9), 867-871.
- [20] Katzin, L.I., Gulyas, E. 1960. Dissociation constants of tartaric acid with the aid of polarimetry. *J Phys Chem*. 64(11), 1739-1741.

- [21] Bunnett, J.F., Nudelman, N.S. 1969. Independent Kinetic Method for Determining Acid Dissociation Constants in Methanol. *Journal of Organic Chemistry* 34(7), 2043-2046.
- [22] Tehan, B.G., Lloyd, E.J., Wong, M.G., Pitt. W.R., Montana, J.G. 2002. Estimation of pK<sub>a</sub> using semi empirical molecular orbital methods. Part 1: Application to phenols and carboxylic acids. *QSAR* 21(5), 457-472.
- [23] ter Laak, A.M., Tsai, R.S., Donne-Op den Kelder, G.M., Carrupt, P.A., Testa, B., Timmerman, H. 1994. Lipophilicity and hydrogen-bonding capacity of H1-antihistaminic agents in relation to their central sedative side-effects. *Eur. J. Pharm. Sci*, 2, 373-384.
- [24] Popovic', G., Cakar, M., Agbaba, D. 2009. Acid-base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 49, 42-47.