



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NOVOKAİN'İN SULU ORTAMDA MİSEL OLUŞUMLARININ
VE SİKLODEKSTRİNLERLE ETKİLEŞİMİNİN İNCELENMESİ**

HAKAN ÖZCAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZACILIK TEMEL BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
GENEL KİMYA

DANIŞMAN
Prof. Dr. SİNEM GÖKTÜRK

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Hakan ÖZCAN
Tez Başlığı : Novokain'in sulu ortamda misel oluşumlarının ve siklodekstrinlerle etkileşimlerinin incelenmesi
Sınav Yeri : Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 20.06.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Doç. Dr. R. Yeşim CANTÜRK TALMAN	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	
Dr. Öğretim Üyesi Çağlar DEMİRBAĞ	TRAKYA ÜNİVERSİTESİ	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 21/06/2018 tarih ve 24 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Göksele ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

- Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
- Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

HAKAN ÖZCAN



TEŐEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK'e sonsuz teőekkür ve saygılarımı sunarım..

Lisansüstü eğitimim boyunca verdikleri desteklerden dolayı, bölüm hocalarım Prof. Dr. A. Seza BAŐTUĖ'a ve Prof. Dr. Gülgün TINAZ'a,

Çalıőmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teőekkürler ederim.

Hakan ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	iii
Tablo Listesi.....	vi
Şekil Listesi.....	ix
Kısaltmalar	xv
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Siklodekstrinler.....	5
4.2. Yüzey aktif ilaçlar.....	8
4.3. İlaç etken maddeler.....	9
4.3.1. Novokain.....	10
4.4. İletkenlik.....	13
4.5. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometreleri	14
4.5.1. Spektroskopi ve ışığın absorpsiyonu.....	14
4.5.2. Lambert-Beer kanunu.....	15
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
5.1. Kullanılan Malzemeler.....	18
5.1.1. Novokain.....	18
5.1.2. Etanol.....	18
5.1.3. Etilen Glikol.....	18
5.1.4. NaCl.....	18
5.1.5. β -Siklodekstrin.....	18

5.2. Kullanılan Aletler.....	19
5.2.1. Terazî.....	19
5.2.2. İletkenlik Cihazı.....	19
5.2.3. Ultrasonik Banyo.....	19
5.2.4. Ultraviyole-görünür Bölge Spektrofotometreleri.....	19
5.3. Deneyin Yapılışı.....	19
5.3.1. Novokain'in organik çözücülerle olan etkileşimlerinde iletkenliğinin incelenmesi.....	19
5.3.2. Novokain'in β -Siklodekstrinlerle Olan Etkileşimlerinin Spektrofotometrik Yöntemle İncelenmesi	20
5.3.3. İletkenlik ölçümleri ile miselin iyonlaşma derecesi ve nötralleşme derecesi hesaplanması.....	20
5.3.4. Spektrofotometrik ölçümler ile bağlanma sabitlerinin hesaplanması	20

6. BULGULAR.....22

6.1. Novokain'in Sulu Ortamda ve Katkı Maddeleri Varlığında Misel Oluşumlarının İletkenlik Yöntemiyle İncelenmesi.....	22
6.1.1. Novokain'in sulu ortamda misel oluşumları ve KMD.....	22
6.1.2. Novokain'in Sulu Ortamdaki Misel Oluşumlarına Katkı Maddelerinin Etkisi25	
6.1.2.1. Novokain'in misel oluşumlarına etanol(EOH) etkisi.....	25
6.1.2.2. Novokain'in misel oluşumlarına etilen glikol (EG) etkisi.....	31
6.1.2.3. Novokain'in misel oluşumlarına tuz (NaCl) etkisi.....	37
6.2. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimlerin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması.....	45
6.2.1. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimler EOH etkisinin spektroskopik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması.....	50

6.2.2. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimler EG etkisinin spektroskopik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması.....	57
6.2.3. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimler NaCl etkisinin spektroskopik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması.....	64
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	71
8. KAYNAKLAR.....	84
9. ÖZGEÇMİŞ.....	87

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Siklodekstrinlerin sudaki çözünürlükleri.....	8
Tablo 2: Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri	8
Tablo 3: Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	23
Tablo 4: Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) etanol-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	26
Tablo 5: Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) etanol-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	28
Tablo 6: Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) etanol-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	30
Tablo 7: Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EG-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	32
Tablo 8: Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EG-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	34
Tablo 9: Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EG-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	36
Tablo 10: Novokain'in 298 K'de %0,45 (w/v) NaCl-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	38

Tablo 11: Novokain'in 298 K'de %0,90 (w/v) NaCl-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	41
Tablo 12: Novokain'in 298 K'de %3 (w/v) NaCl-su sisteminde iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.....	44
Tablo 13: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	49
Tablo 14: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %10 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	54
Tablo 15: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %20 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	55
Tablo 16: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %50 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	55
Tablo 17: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %10 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	61
Tablo 18: $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %20 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....	61

- Tablo 19:** $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %50 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....61
- Tablo 20:** $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %0,45 NaCl (w/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....68
- Tablo 21:** $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %0,90 NaCl (w/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....68
- Tablo 22:** $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %3 NaCl (w/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.....68
- Tablo 23.** Novokain'in sulu ortamda ve farklı EOH derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri.....72
- Tablo 24.** Novokain'in sulu ortamda ve farklı EG derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri.....73
- Tablo 25.** Novokain'in sulu ortamda ve farklı NaCl derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri.....75
- Tablo 26.** Novokain'in β -SD'e sulu ortamda ve katkı maddelerinin farklı derişimleri varlığında Benesi-Hildebrand Denklemine göre hesaplanan bağlanma sabitleri (K_B) (298 K).....77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : α -, β -, ve γ - Siklodekstrinlerin moleküler görünüşleri.....	6
Şekil 2: Siklodekstrinlerin molekül yapısı	7
Şekil 3: Novokain'in moleküler yapısı.....	10
Şekil 4: Elektromagnetik spektrum bölgeleri	14
Şekil 5: Absorblayan bir çözeltiye giren I_0 şiddetindeki ışın demetinin I şiddetine dönüşümü.....	16
Şekil 6. Novokain'in 298 K'de sulu ortamda iletkenlik-derişim ilişkisi.....	24
Şekil 7. Novokain'in suda KMD'sini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298K).....	24
Şekil 8. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %10 (v/v) EOH-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	27
Şekil 9. Novokain'in % 10 (v/v) EOH-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).....	27
Şekil 10. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %20 (v/v) EO-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	29
Şekil 11. Novokain'in %20 (v/v) EO-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).....	29
Şekil 12. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %50 (v/v) EOH-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	31

Şekil 13. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %10 (v/v) EG-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	33
Şekil 14. Novokain'in %10 (v/v) EG-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).....	33
Şekil 15. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %20 (v/v) EG-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	35
Şekil 16. Novokain'in %20 (v/v) EG-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).....	35
Şekil 17. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %50 (v/v) EG-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	37
Şekil 18. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,45 (w/v) NaCl-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	39
Şekil 19. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,45 (w/v) NaCl-su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).....	40
Şekil 20. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,9 (w/v) NaCl-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).....	42
Şekil 21. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,9 (w/v) NaCl-su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).....	43
Şekil 22. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %3 (w/v) NaCl-su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).....	45
Şekil 23. 1.0×10^{-5} – 1.10^{-4} M derişim aralığındaki Novokain'in sulu ortamdaki spektrumları.....	46
Şekil 24. 1.0×10^{-5} – 1.10^{-4} M derişim aralığındaki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbands-derişim ilişkisi.....	47

Şekil 25. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).	48
Şekil 26. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....	49
Şekil 27. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....	50
Şekil 28. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....	51
Şekil 29. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....	52
Şekil 30. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....	52
Şekil 31. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının % 10 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....	53
Şekil 32. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %20 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....	53
Şekil 33. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %50 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....	54

- Şekil 34.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %10 (v/v) EOH varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....56
- Şekil 35.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %20 (v/v) EOH varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....56
- Şekil 36.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %50 (v/v) EOH varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....57
- Şekil 37.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).58
- Şekil 38.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....58
- Şekil 39.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....59
- Şekil 40.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %10 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....59
- Şekil 41.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %20 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....60
- Şekil 42.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %50 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....60
- Şekil 43.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %10 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....62

- Şekil 44.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %20 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....62
- Şekil 45.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %50 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....63
- Şekil 46.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %0,45 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....65
- Şekil 47.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %0,9 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).....65
- Şekil 48.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %3 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).66
- Şekil 49.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %0,45(w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....66
- Şekil 50.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %0,9 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....67
- Şekil 51.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorpsiyonunun %3 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).....67
- Şekil 52.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %0,45 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....69
- Şekil 53.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %0,9 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....69

- Şekil 54.** $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %3 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).....70
- Şekil 55.** Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine EOH etkisi: % EOH-Su ikili sistem (v/v).....72
- Şekil 56.** Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine EG etkisi: % EG-Su ikili sistem (v/v).....73
- Şekil 57.** Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine tuz etkisi: NaCl-Su ikili sistem (w/v).....76
- Şekil 58.** Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve EOH'ın farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).....78
- Şekil 59.** Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve EG'nin farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).....78
- Şekil 60.** Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve NaCl'ün farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).....79
- Şekil 61.** Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlerde ortamda bulunan aynı derişimdeki (%20 v/v) EOH ve EG varlığında absorbansının değişimi.....81
- Şekil 62.** Novokain'in sulu ortamdaki iletkenlik derişim ilişkisine β -SD'nin farklı derişimlerinin etkisi (298 K).83

KISALTMALAR

A:	Absorbans
İEM:	İlaç Etken Madde
χ :	İletkenlik
K_b :	Bağlanma Sabiti
K_m :	Çözündürme Kapasitesi
KMD:	Kritik Misel Derişimi
YAM:	Yüzey Aktif Madde
EOH:	Etanol
EG:	Etilen Glikol
β -SD:	Betasiklodekstri

Novokain'in Sulu Ortamda Misel Oluşumlarının ve Siklodekstrinlerle Etkileşimlerinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı: Hakan ÖZCAN

Danışmanı: Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK

Anabilim Dalı: Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Genel Kimya

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı amfifilik yapıdaki ilaç etken maddesi Novokain'in misel oluşumlarını sulu ortamda, etanol, etilen glikol ve sodyum klorür varlığında iletkenlik ölçümleri ile incelemektir. Ayrıca, Novokain ile betasiklodekstrin (β -SD) arasındaki etkileşimler spektrofotometrik yöntemle izlenerek, sulu ortamda Novokain'in β -SD'e bağlanma sabitleri etanol, etilen glikol ve sodyum klorür varlığında hesaplandı.

Gereç ve Yöntem: İletkenlik verilerinden misellerin iyonlaşma derecesi (α) ve karşıt iyon bağlanma parametreleri (β) elde edildi. Sabit derişimindeki Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimler sulu ortamda ve katkı maddeleri varlığında spektrofotometrik yöntemle çalışılarak bağlanma sabitleri (K_B) Benesi-Hildebrand Denklemi ile hesaplandı.

Bulgular: Hesaplanan K_B değerleri karşılaştırıldığında Novokain'in β -SD'e bağlanma eğiliminin etanol, etilen glikol ve NaCl varlığında azaldığı tespit edildi.

Sonuçlar: Novokain ve β -SD arasında spektrofotometrik ve iletkenlik yöntemleriyle incelenen etkileşimlerde her iki yöntemin birbiri ile uyumlu sonuçlar verdiği bulundu.

Anahtar Sözcükler: Novokain, yüzey aktif ilaç etken maddeler, iletkenlik, etkileşim, bağlanma sabiti.

**A Study on Micelle Formation of Novocain and the Interactions of Novocaine
with Cyclodextrins in Aqueous Media**

Name of the Student: Hakan ÖZCAN

Name of the Advisor: Prof. Dr. Sinem GÖKTÜRK

Name of the Department: Department of Basic Pharmaceutical Sciences, General
Chemistry

2. SUMMARY

Objective: The aim of this study is to investigate the micellization of novocaine which is an amphiphilic drug by means of conductivity measurements in the presence of ethanol, ethylene glycol and sodium chloride in aqueous media. Interactions between beta-Cyclodextrin (β -CD) and novocaine were also studied spectrophotometrically and the binding constants of novocaine to β -CD in aqueous media were calculated in the presence of ethanol, ethylene glycol and sodium chloride.

Methods: From conductivity data the ionization degree (α) and counterion binding parameter (β) of novocaine have been obtained. Interactions between β -CD and constant concentration of novocaine were studied spectrophotometrically in the absence and presence of additives. Based on spectrophotometric measurements binding constants (K_B) of novocaine to β -CD were calculated by the Benesi-Hildebrand Equation.

Results: It was found that the binding tendency of novocaine to β -CD decreased in the presence of additives.

Conclusion: The results obtained from conductometric studies have been correlated with those obtained from the spectroscopic studies.

Keywords: Novocaine, surface active drugs, conductivity, interaction, binding constant.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çözünürlük, ilaç formülasyonlarının ve düzenleyici standartların geliştirilmesinde büyük önem taşır. Bir ilacın sulu ortamdaki taşınımı ve absorpsiyonuna yönelik olarak çözünürlüğü, pH kontrolü, kosolventlik, kompleks oluşumu, misel oluşumu ya da bunların kombinasyonu ile sağlanabilir. İlaç endüstrisinde yüzey aktif maddeler ve siklodekstrinler kompleks oluşumu için etken maddelerle beraber ya da taşıyıcı, çözücü veya tablet formülasyonuna ilave edilen katkı maddeleri olarak kullanılmaktadırlar (He ve diğerleri, 2003).

Siklodekstrinler 6, 7 ya da 8 glukozun birbirine bağlanmasıyla oluşmuş siklik şekerlerdir. 6 glukozlu olanları α , 7 glukozlu olanları β ve 8 glukozlu olanları γ -Siklodekstrinler olarak adlandırılır ve doğada bulunurlar. İç kısımları hidrofobik (suyu sevmeyen) olduğu için, sulu çözeltilerde değişik bileşiklerle kompleksler yapabilirler. Bu özellikleri dolayısıyla enzim çalışmaları, kataliz ve asimetric sentez gibi alanlarda kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte siklodekstrinler farmasötik uygulamalarda özellikle ilaçların kendi mikro-çevrelerinden korumak, kararlı homojen dağılımlarını yaratmak ve devam ettirmek ve daha uygun fiziksel formlar oluşturmak için kullanılırlar.

Novokain; lokal anestetiklerden biri olup yüzey aktif karakteri taşıyan bir ilaç etken maddesidir. Bu çalışmada yüzey aktif madde özelliği taşıyan (amfililik) katyonik yapıdaki ilaç etken maddesi Novokain'in misel oluşumlarının sulu ortamda ve farmasötik uygulamalarda kullanılan katkı maddeleri (Etanol, etilen glikol ve NaCl) varlığında iletkenlik yöntemiyle araştırılmıştır. Ayrıca, Novokain'in kompleks oluşum çalışmalarında ve farmasötik uygulamalarda en çok kullanılan siklodekstrinlerden biri olan β -siklodekstrinle aralarındaki etkileşimler spektroskopik yöntemle izlenerek bağlanma sabitleri hesaplanmıştır.

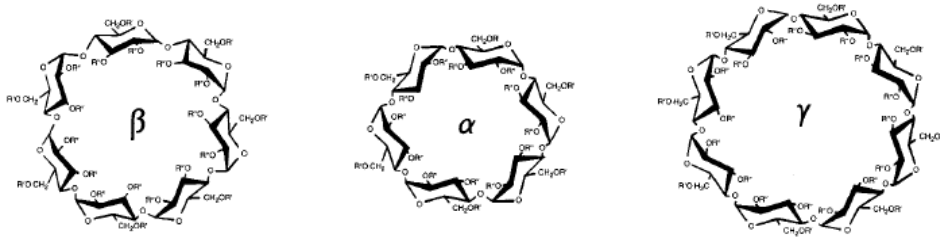
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Siklodekstrinler

Siklodekstrinler, nişastanın enzimatik bozulması ile meydana gelen, hidrofobik bir iç boşluk ve hidrofilik dış yüzeye sahip a-D-glukopiranoz ünitelerinden oluşan oligosakkaritler olup boşluklarının şekline uyan moleküller ile inklüzyon (içerik) kompleksleri oluşturmak üzere etkileşirler. İlaç endüstrisinde siklodekstrinlerin, ilaç etken maddeleriyle inklüzyon kompleksleri oluşturarak veya oluşturmadan kullanımıyla ilaçların fizikokimyasal özelliklerinin iyileştirilmesini sağlarlar. Doğal ve kimyasal olarak modifiye edilmiş siklodekstrinler çözünürlük, dissolusyon hızı, kararlılık ve biyoyararlılık gibi ilaç özelliklerini arttırmak için yaygın olarak kullanılırlar. Siklodekstrinlerin kullanım alanlarından biri kontrollü ilaç taşımasıdır. Yeni sentezlenmiş siklodekstrinler veya siklodekstrin türevleri ilaç sanayinin oldukça ilgisini çekmektedir. Bir dizi zayıf çözünür ilacın çözünürlüğü örneğin β -siklodekstrin ile kompleks oluşturduğu zaman birkaç kat artırılabilir. β -siklodekstrindeki hidroksil gruplarının herhangi birisinin kimyasal veya enzimatik modifikasyonu ile ilaç- β -siklodekstrin çözünürlüğünde anlamlı bir artış elde edilebilir ve böylece aynı zamanda ilaç- β -siklodekstrin kompleksinin çözünürlüğünü arttırabilir. Siklodekstrinler, ilaçların zayıf sıvı çözünürlüğünü arttırmak ve kendi mikro-çevrelerinden korumak, kararlı homojen dağılımlarını yaratmak ve devam ettirmek, daha uygun fiziksel formlar sağlamak (süspansiyondan çözeltiye, yağdan katıya), koku ve tat gibi fiziksel özelliklerini değiştirmek amacıyla ilaç taşımasında kullanılırlar (Uekama 2004; Tong 2007). Nifedipin (Maggi ve diğerleri,1997) ve felodipin gibi az çözünen ilaçlar, ilaç moleküllerini çevreleyen ortamın kimyasal ya da mekanik modifikasyonu ya da kümeleşmiş ilaç parçacıklarının makromolekül özelliklerinin fiziksel olarak değiştirilmesi yoluyla çözündürme sorunlarının giderilmesi ile ilaç taşıma teknolojisinin gelişimini hızlandırmıştır. Bu teknolojiler komünisyon veya püskürtme yoluyla parçacık boyutunun küçültülmesi, yüzey aktif maddelerin ilavesi, siklodekstrin-ilaç komplekslerinin oluşturulması gibi geleneksel çözünürlük artırma yöntemleri; hem

de selfemülgatör sistemleri, nanoparçacıklar ile mikronize etme, pH ayarlama, tuzla çözündürme gibi yeni yöntemlerin kullanılmasını kapsar.

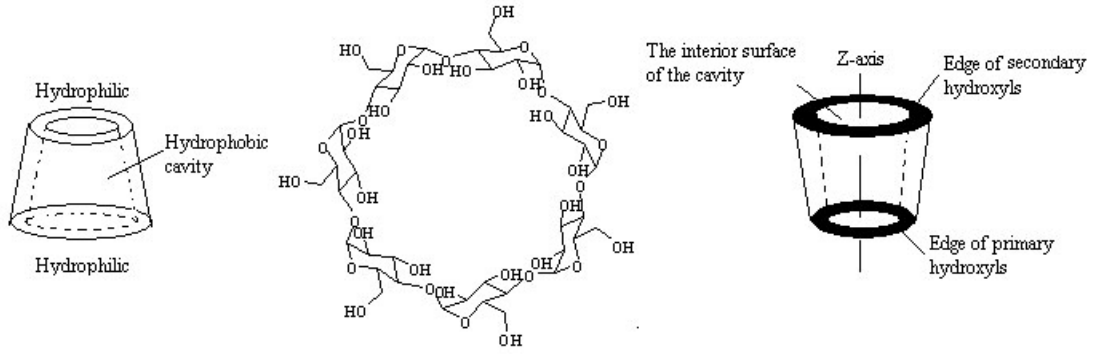
Siklodekstrinler (SD) 1891’ de Villiers tarafından ilk tanımlandığı zaman “Cellulosin” olarak adlandırılmışlardı. Daha sonra Schardinger üç farklı yapıda olan alfa (α), beta (β),ve gama (γ) siklodekstrinleri tanımladı. Siklodekstrinler α -1,4 glikozid bağları ile bağlı minimum 6 glukoz ünitesinden oluşan halkalı moleküllerdir. Siklodekstrinler nişastanın, mikroorganizma kaynaklı ekstraselüler siklodekstrin glikoziltransferaz (CGTase) enzimi ile enzimatik parçalanması sonucunda elde edilen siklik oligosakkaritlerdir. D-glukoz ünitesinin sayılarına göre 6, 7 ve 8 glukoz ünitesinden oluşan bileşikler sırasıyla α , β ve γ siklodekstrin olarak adlandırılırlar. α , β ve γ siklodekstrinler siklik doğal bileşiklerdir ve nişastaya besin değeri olarak besinlerdir. Yine de normal nişastaya nazaran oldukça farklı karakterlere sahiptirler. Örneğin nişastaya göre çok yüksek bir çözünürlülük, düşük viskozite gösterirler. α , β ve γ Siklodekstrin’lerin moleküler görünümleri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1 : α -, β -, ve γ - Siklodekstrinlerin moleküler görünümleri

([https://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/articles/biofiles/cyclodextrins.ht](https://www.sigmaaldrich.com/technicaldocuments/articles/biofiles/cyclodextrins.html)

ml, Erişim Tarihi: 06.06.2018)



Şekil 2: Siklodekstrinlerin molekül yapısı (<http://tr.betacydextrin.com/beta-cyclodextrin>, Erişim Tarihi: 29.05.2018)

Siklodekstrinler molekül yapısı içi boş kesik koni şeklinde moleküller biçimindedir ve fazla sayıda hidrojen alıcısı ve vericisi olan moleküllerdir. Çemberin içi çoğunluğu glikozidik oksijen ve yeri değiştirilemeyen hidrojen atomları tarafından sağlanan elektronca zengin ortamın bir sonucu olarak hidrofobiktir ve tüm hidroksil gruplar halkanın dış tarafına yerleştiğinden dış yüzeyi hidrofilik özelliktedir. Siklodekstrinler bu özel yapıları sayesinde sıvı veya katı halde daha küçük hidrofobik molekülleri (örneğin, ilaçlar ve agrokimyasallar) veya amfifilik moleküllerin apolar kısımlarını hidrofobik iç boşluklarında hapsederek onlar ile inkulüzyon bileşiği adı verilen bir kimyasal kompleks yapabilirler. Başka bir deyişle; SD molekülü (ev sahibi = host) boşluğunun boyutlarına uygunluk gösteren başka moleküller (misafir =guest) ile doldurulmasıyla oluşan komplekslere inklüzyon (içerik) kompleksi denir (Loftsson ve Duchene, 2007; Uekama, 2004). α -SD, β -SD ve γ -SD'nin fizikokimyasal özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Farmasötik açıdan Tablo 2 incelendiğinde, α -SD en küçük çapa (5 Å) sahip olduğundan kompleks oluşturmaya uygun değilken, β -SD ve γ -SD'nin iç çapları sırasıyla 6 ve 8 Å olup çoğu molekülle kompleks oluşturabilmektedirler. SD molekülünün farklı büyüklükteki misafir moleküllerle kompleks oluşturma derecesi farklıdır.

Tablo 2: Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri

	α -SD (C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀)	β -SD (C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅)	γ -SD (C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀)
Moleküler ağırlık (g/mol)	972	1135	1297
Glikoz monomeri	6	7	8
İç boşluk çapı (Å)	5	6	8
Yaklaşık boşluk hacmi (Å)³	174	262	427
Sudaki çözünürlüğü (g/100 ml: 25 °C)	14,5	1,85	23,2
Erime sıcaklıkları (°C)	255-260	255-260	240-245
Kristal suyu	10,2	13-15	8-18

4.2. Yüzeysel Aktif İlaçlar

Farmakolojik olarak aktif birçok bileşik amfifilik moleküllerdir. Bu özellikleri nedeniyle belli derişimlerde kendiliğinden kümeleşerek misel ya da vesikül oluşturabilme eğilimi gösterirler. Amfifilik ilaç etken maddelerinin (İEM) kümeleşmeleri polar ya da iyonik baş gruplar arasındaki elektrostatik etkileşimler ve nonpolar alkil zincirleri arasındaki hidrofobik etkileşimler nedeniyle görülür. İEM'lerinin kendiliğinden kümeleşme eğilimi göstermeleri İEM'sinin moleküler yapısına, etken madde derişimine, sıcaklık, pH, iyonik kuvvet ve katkı maddeleri gibi fizikokimyasal koşullara bağlıdır. Amfifilik İEM'lerinin kendiliğinden kümeleşme eğilimlerinin mekanizmasının net bir biçimde anlaşılabilmesi, ilaç taşıyıcı sistemlerin rasyonel tasarımında büyük bir önem teşkil etmektedir (Schreier, Malheiros and Paula 2000).

Amfifilik bileşikler iyonik veya iyonik olmayan bir polar grup ve bir hidrofobik kısım taşır. Bu bileşikler sulu ortamda; kendilerini miseller, çift tabakalılar, tek tabakalılar (katmanlılar), altıgen biçimliler veya küpsel evreler gibi organize edebilirler. Polar ve polar olmayan kısımlar arasındaki boyutsal (uzaysal) ayrılma (ayırma), moleküler şeklin ve hidrofilik-hidrofobik dengenin yanı sıra, onların farklı yapılar oluşturma eğilimini belirler.

Yüzey aktif İEM'lerinin kümeleşmeleri ve misel oluşturmaları klasik deterjan moleküllerindeki gibi aynı temele dayanır. Örneğin, güçlü antipsikotik özellik gösteren fenotiazinler, yapılarında trisiklik hidrofobik gruplar içerdiğinden kendi aralarında kümeleşerek yüzey aktif madde YAM özelliği gösterirler. YAM'lerin karakterize edilmesinde KMD'leri(kritik misel derişimleri) ve kümeleşme sayıları kullanılır. Genel olarak amfifilik İEM'lerinin kümeleşme sayılarının deterjan moleküllerinin kümeleşme sayılarıyla kıyaslandığında düşük olduğu görülür. Alkil zinciri içeren YAM'lerin kümeleşme sayıları 50 ila 200 arasında değişirken fenotiazinlerin oluşturduğu misellerin kümeleşme sayıları genellikle düşüktür ve 6 ila 15 arasında değişir. Fenotiazinlerden başka amfifilik yapıdaki İEM'lere bazı analjezikler, antibiyotikler, antifungal polienler, bazı genel ve lokal anestetikler, antihistaminler, β -blokerler, antikanser İEM'leri ve trisiklik antidepresanlar örnek verilebilir. Bunların çoğu bir ya da daha fazla aromatik çekirdek taşırken diğerleri peptid yapısındadır (Florence, Attwood 1998, Schereier ve Malheiros, Paula 2000, Var 2010, Atherton ve Barry 1985, Attwood, Blundell ve Mosquera 1993, Hörter ve Dressman, 1997).

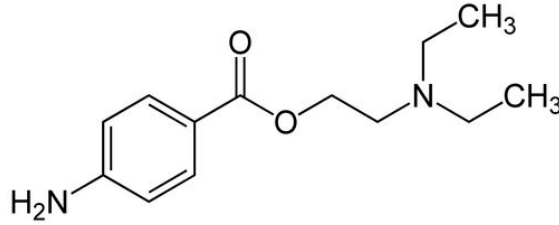
4.3. İlaç Etken Maddeler

İlaç; Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre “fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları kullanıcının yararı için değiştirmek veya incelemek amacı ile kullanılan veya kullanılması öngörülen madde veya ürün” olarak tanımlanır. İlaçlar belli bir farmasötik forma sahip, hastalıkların tedavisinde kullanılan saf bir kimyasal madde veya buna eşdeğer olan bitkisel veya hayvansal kaynaklı standart miktarda etkin madde içeren karışımlardır (Kayaalp, 1998, Akgün ve ark. , 2000, Süzer, 2005).

İlaç, etkin madde (ilaç ve taşıyıcı (sıvağı) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Etkin madde, canlıda fizyolojik etki gösteren bir veya birkaç kimyasal madde karışımıdır. Taşıyıcı ise etkin maddenin hasta tarafından kolay alınabilmesi ya da iyi harmanlanması için dolgu maddesi olarak kullanılan, fizyolojik etkisi olmayan kimyasal maddelerdir (glukoz, sorbitol, mannitol, parafin, talk gibi). İlaç, bir veya birkaç etkin maddeyi içeren ve hastaya uygulanabilecek şekle dönüşmüş tedavi edici maddedir. Yani bir son üründür (Cingi ve Erol, 1966).

Bir ilacın bir defada veya bir günde tehlikesizce kullanılabilen miktarına “doz” denir. Tedavi etkisi gösterebilecek ilaç miktarına “tedavi dozu” denir. İlaç tedavi dozundan daha düşük miktarda alınırsa yeterince etkisi olmaz. Doz miktarı canlının hayat fonksiyonlarını değiştirecek veya tahrip edecek miktarda olursa zehir etkisi yapar. Bir ilacın zehir etkisi göstermeksizin bir defada veya bir günde alınabilecek en yüksek miktarına “maksimum doz” denir.

4.3.1. Novokain



Şekil 3: Novokain'in moleküler yapısı (<http://allergy-center.ru/allergiya-novokain.html>, Erişim Tarihi: 14.02.2017)

Novokain lokal anestetiklerden biri olup yüzey aktif karakteri taşıyan bir ilaç etkin maddesidir. Katyonik karakterde olan ve aynı zamanda prokain hidroklorür (2-diethylaminoethyl p-aminobenzoate monohydrochloride ; C₁₃H₂₁ClN₂O₂) olarak da bilinen Novokain'in molekül yapısı yukarıda gösterilmiştir.

Novokain 1905'te sentezlenmiş olup uzun bir süre, cerrahi uygulamada kullanılan ana lokal anestetiklerden biridir. Modern lokal anestetikler (lidokain,

bupivakain vb.) ile karşılaştırıldığında, daha düşük anestezi aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, nispeten düşük toksisite, tedavi edici özelliği ve ilacın çeşitli alanlarında kullanılmasına izin veren farmakolojik özellikler nedeniyle, halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Kokainten farklı olarak, novokain bağımlılığa neden olmaz.

Lokal anestezi etkisine ek olarak, novokain, kan dolaşımına katıldığında ve doğrudan enjekte edildiğinde vücutta; asetilkolin oluşumunu azaltır ve çevresel sinir sistemlerin uyarılabilirliğini azaltır, bitkisel kaynaklı kistik oluşumlar üzerinde bir bloke edici etkiye sahiptir, düz kasların spazmlarını azaltır, kalp kasının ve motor kortikal bölgelerinin uyarılabilirliğini azaltır. Vücutta, novokain nispeten hızlı bir şekilde hidrolize olarak para-aminobenzoik asit ve dietilaminoetanol oluşturur.

Lokal anestetikler orta seviye bir alkil zinciri tarafından ayrıştırılan hidrofobik ve hidrofilik alanlara sahip amfifilik bir moleküllerdir. Hidrofilik grup ikincil veya üçüncül amin olabilir ve hidrofobik alan aromatik yapıdadır. Bunlar ester ve amit türlerinde gruplandırılır ve bu ise aromatik yapıya bağlanan gruba göre değişir. Bu aromatik bağın doğası bu ilaçlar için birkaç farmakolojik özellik belirler. Prokain hidroklorür olarak bilinen Novokain sinirsel terapide kullanılmasının yanı sıra allopantik ilaçta (yani hastalıkların belirtilerine yönelik tedavi amaçlı ilaç) da kullanılan sentetik-organik bir bileşiktir. Genellikle %1-10' luk tuz çözeltisi ile birlikte kullanılan Novokain sinir bloğkajı, enfiltrasyon, omurga ve anestezi için şırınga yolu ile uygulanır.

Siklodekstrin moleküllerinin hidrofilik dış yüzeyi bu tip molekülleri suda çözünen hale getirebilmektedir. Hidrofobik kavitesi uygun olan kutupsuz moleküller için uygun ortam sağlar. Sulu çözeltide siklodekstrinler molekülün tamamını veya bir kısmını içine alarak birçok molekülle inklüzyon kompleks yapabilirler. Kovalent olmayan bu kompleksler kompleks oluşturamamış moleküller üzerinde birçok avantaj sağlar. (Merino, C. Junquera, E. Jimenez-Barbero, J. Aicart, 2000).

4.4. İletkenlik

Elektrolit çözeltileri, belirli koşullar altında Ohm yasasına uyarlar ve metallere oranla daha zayıf iletkenlerdir. Katı haldeki elektrolit maddesinin iyonları hareket edebilecek durumda olmadıkça elektriksel yük iyonlar tarafından taşınmaz. Bu sebeple elektrolit iletkenlik ergitilmiş tuzlarda ve elektrolitin sulu çözeltisinde gerçekleşir.

Bir elektrolitin özgül direnci, 1 cm yüksekliğinde ve 1 cm² kesit alanına sahip maddenin elektrik akımı akışına gösterdiği dirençtir. Özgül dirençle ilgili bağıntı şudur, $R = \rho L/A$. Formülde R direnç, ρ öz direnç, L cismin boyu, A ise yüzey alanını sembolize eder.

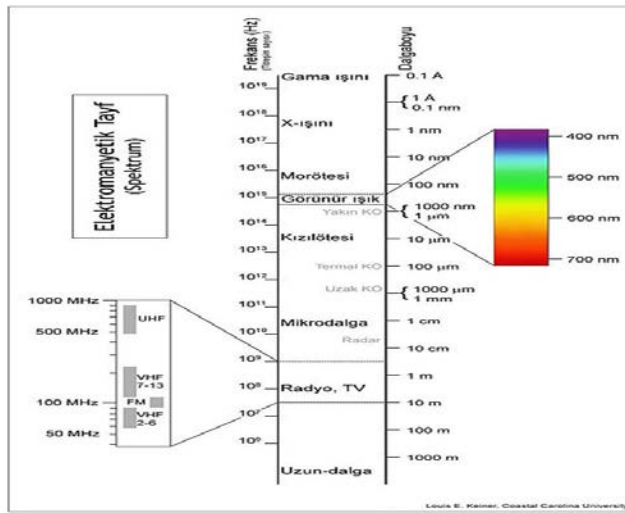
İletkenlik direncin tersidir ve 1/ohm birimi cinsinden ifade edilir. Eşdeğer iletkenlik (Λ), birbirinden 1 cm uzaklıktaki iki elektrot arasında bulunan 1 eşdeğer gram maddenin iletkenliği olarak tarif edilir. 1 eşdeğer gram madde içeren çözeltinin hacmi (V , cm³), $V=1000/c$ eşitliği ile verilir. Burada c, her bir litredeki konsantrasyonu (eşdeğer olarak) gösterir. Hacim, hücrenin boyutlarına göre de tarif edilebilir. Birçok iyonik madde özellikle anorganik tuzların çoğu çözeltinin seyrek olduğu hallerde oldukça sabit bir Λ değerine sahiptir. Bu tür maddelerin çözeltide tümüyle katyon ve anyonlarına ayrıştığı varsayılır. Diğer tür maddelerin Λ değerleri ise derişim değışimiyle değışir ve bunlara zayıf elektrolitler denir. Bu tür maddelerin derişimi azaldıkça sonsuz seyreltikteki eşdeğer iletkenlik olan Λ_0 limit değerine yakın bir değere ulaşırlar.

4.5. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometreleri

4.5.1. Spektroskopi ve ışığın absorpsiyonu

Bütün frekansları kapsayan elektromanyetik ışın dizisine “elektromanyetik spektrum” adı verilir. Elektromanyetik spektrum frekanslara göre çeşitli bölgelere ayrılır (Şekil 4). Gözümüz bu spektrumun çok dar bir alanına karşı duyarlıdır ve bu bölgeye görünür bölge denir (Sarıkaya 1993, Yıldız ve Genç 1993, Dölen 1999).

Elektromanyetik spektrumlardaki ışınların madde ile etkileşmesinin incelenmesine “spektroskopi” denir. Spektroskopi ile çok bileşenli karışımların kimyasal analizi çok kısa sürede en az hata ile yapılabilir. Spektroskopinin temelleri 1665-1666 yıllarında ışığı bir prizmadan geçirerek kırmızıdan mora doğru yedi renge ayıran Newton tarafından atılmıştır. Elektromanyetik spektrumda görünen ışınlar “ışık” denir (Başer ve İnanıcı 1990). Işık absorpsiyonuyla madde miktarı arasındaki ilişki kurularak, kantitatif analiz yapılmasına ise “spektrofotometri” denir.



Şekil 4: Elektromanyetik spektrum bölgeleri (<http://slideplayer.biz.tr/slide/2020932/>, Erişim Tarihi: 02.04.2017)

Çeşitli dalga boylarında ışık demeti, şeffaf bir ortamdan geçirilirse, içinden bazı dalga boylarının kaybolduğu görülür. Buna “ışığın absorblanması” denir (Yıldız ve Genç 1993). Absorpsiyonla, ışık enerjisi maddenin iyon, atom veya moleküllerine aktarılır. Işık enerjisini absorblamış olan iyon veya moleküller, uyarılmış hale geçerler.

Çözünabilen bir maddenin analizi ve kantitatif tayini maddenin ışığı absorblama yeteneği ile yapılabilir. Işığın dalga boyu ve absorblanma yeteneği arasında çizilen eğriler maddenin absorpsiyon spektrumlarını verir. Bir maddenin temel haliyle uyarılmış halleri arasındaki enerji farkları başka bir maddeninkinden farklı

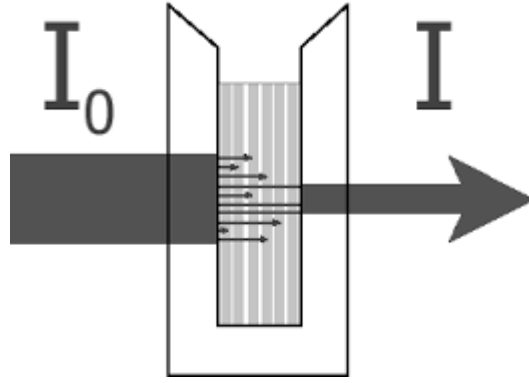
olduğundan, her maddenin kendine özgü bir absorpsiyon spektrumu vardır (Sarıkaya 1993, Yıldız ve Genç 1993, Dölen 1999).

Maddeler üstlerine gönderilen ışıklardan yapılarına uygun olan dalgaları absorplar. Bir maddenin ışığı absorbe edebilme yeteneği maddeden maddeye değişir. Su, görünür ışık ışınlarını çok az absorbe ettiğinden renksizdir. Buna karşılık herhangi bir boyarmaddenin molekülleri görünür ışığı absorbe ettiğinden renkli görünür (Başer ve İnancıcı 1990).

Ultraviyole-görünür bölge absorpsiyon spektroskopisi bir ışın demetinin bir örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki azalmasının ölçülmesidir ve “elektronik spektroskopi” olarak da bilinir. Kimya ve klinik laboratuvarlarında hemen hemen bütün diğer tekniklerden fazla kullanım alanı bulan bir kantitatif analiz tekniği (spektrofotometri) olarak sıklıkla uygulanır (Sarıkaya 1993, Yıldız ve Genç 1993, Dölen 1999).

4.5.2. Lambert-Beer Kanunu

Işıma enerjisinin bir madde tarafından absorblanması ilk kez Lambert (1760) tarafından maddeye giren ve maddeden çıkan ışımının şiddetleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıyla başlamış ve daha sonra benzer araştırmalar Beer (1852) tarafından çözeltiler için yapılarak ışığın bir madde içinden geçişine ilişkin Lambert-Beer yasası ortaya konulmuştur (Dölen 1999). Tek dalgaboyuna sahip (monokromatik) I_0 şiddetindeki bir ışık demeti, x cm kalınlığındaki optik bir küvet içindeki c molar derişiminde bir çözeltiden geçerse, molekül tarafından absorblanarak şiddeti azalır ve I şiddetinde küveti terk eder (Şekil 5).



Şekil 5: Absorblayan bir çözeltiliye giren I_0 şiddetindeki ışın demetinin I şiddetine dönüşümü. (<http://content.lms.sabis.sakarya.edu.tr/Uploads/49147/39037/enstr%C3%BCmantal-uv-v%C4%B1s.pdf>, Erişim Tarihi: 04.05.2018)

Belirli bir derişimdeki bir çözeltilinin sonsuz küçük bir dx tabakasından geçen ışığın şiddetinin azalması (dI), ışığın şiddeti (I) ve tabaka kalınlığı ile orantılıdır.

$$-dI = k_1 I dx ; \int d I / I ; \ln(I_0/I) = k_1 x$$

Sonsuz küçük bir derişim değişimi (dc) için benzer bir diferansiyel denklem yazılıp integre edilirse aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$-dI = k_2 dc ; \ln(I_0/I) = k_2 c$$

İntegre edilmiş ifadelerin birleştirilmesi ile Lambert-Beer yasası türetilmiş olur.

$$A = \log(I_0/I) = e C x$$

A: Absorbans

C: Çözeltilinin molar derişimi (mol/L)

e: Molar sönüm (ekstinksiyon) katsayısı ($L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

x: Işğın aldığı yol (cm) ifadesini göstermektedir.

Çözeltilinin ışık geçirgenliği (T: transmittans), çözeltiden çıkan ve çözeltiliye giren ışık şiddetlerinin birbirine oranıdır (I/I_0); bu oranın 100 ile çarpılması ise “yüzde transmittans” (%T) olarak tanımlanır.

Sabit dalgaboyunda, derişimleri bilinen bir dizi standart çözeltilerle bu dalgaboyunda absorbanans değerleri ölçölür. Absorbans değerleri ile çözeltilerin derişimleri arasında çizilen grafikten bir doğru elde edilir. Bu doğruya kalibrasyon doğrusu veya çalışma doğrusu adı verilir ve ışık yolu 1 cm olduğunda bu doğrunun eğimi o maddenin molar sönüm katsayısına (ϵ) eşittir. Sönüm katsayısı çözeltilerin derişim türü, ışığın yolu ve madde üzerine gönderilen dalga boyu ile ilişkilidir.

Spektrofotometrik miktar tayinlerinde genellikle analit derişiminin absorbanans ile orantılı olduğu Beer Yasası'na uygunluk aralığında çalışılır. Uygulamada spektrofotometrik ölçümler, absorbanansların derişimlerle orantılı olduğu çok seyreltik ($C \leq 1 \times 10^{-3}$ mol/L) çözeltilerde yapılır. Derişik çözeltilerde ideal davranıştan sapmalar görülür ve yukarıdaki son bağıntı geçerliliğini yitirir (Apak 1992, Dölen 1999).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Malzemeler

5.1.1. Novokain

Kimyasal adı; (2-Diethylaminoethyl p-aminobenzoate monohydrochloride)

Molekül formülü; $C_{13}H_{21}ClN_2O$

Molar kütle; 272,77 g/mol

Çalışmada kullanılan Novokain Sigma firmasından temin edilmiştir. YAM özelliği taşıyan katyonik yapıdaki ilaç etkin maddesidir.

5.1.2. Etanol

Molekül formülü: C_2H_6O

Molar kütle: 46,07 g/mol

Merk firmasından elde edilmiştir.

5.1.3. Etilen Glikol

Molekül formülü: $C_2H_6O_2$

Molar kütle: 62,07 g/mol

Merk firmasından temin edilmiştir.

5.1.4. Sodyum Klorür

Molekül formülü: NaCl

Molar kütle: 58,4 g/mol

Merek firmasından temin edilmiştir.

5.1.5. β -siklodekstrin

Molekül formülü: $C_{42}H_{70}O_{35}$

Molar kütle: 1134,98 g/mol

Merk firmasından temin edilmiştir.

5.2. Kullanılan Aletler

5.2.2. Terazı

Tartımlar için Shimadzu AX200 model terazi kullanıldı.

5.2.3. İletkenlik cihazı

Çözeltilerin iletkenlik değerleri “WTW İmolab” marka “Cond. 730” modeliletkenlik cihazı kullanılarak ölçüldü.

5.2.4. Ultrasonik banyo

Örnekler “Wisd Lab.Ins.” markası “WiseClean” model ultrasonik banyo kullanılarak hazırlandı.

5.2.4. Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometreleri

Örneklerin ölçümü ve maddelerin spektrumları için Shimadzu (UV-1700) marka ultraviyole görünür bölge spektrofotometresi kullanıldı.

5.3. Deneyin Yapılışı

5.3.1. Novokain’in organik çözücülerle olan etkileşimlerinde iletkenliğinin incelenmesi

Novokain’in her bir katkı maddesi için (etanol, etilen glikol ve NaCl’nin) 50 ml’lik çözeltileri hazırlandı. Her farklı katkı maddesi ve derişim için, hazırlanan Novokain çözeltisinin tamamı beher içine alındı. Sıcaklık ve karıştırma hızı sabit tutuldu. Katkı maddelerinden uygun seyreltmeler yapılarak hazırlanan stok çözeltilerden her seferinde 1 ml katılarak iletkenlik değeri sabit olana dek beklendi ve değeri okundu. Her bir sistem ve derişim için her deney aynı koşulda üç kez tekrarlandı. Tüm çalışmalarda çözeltilerin günlük hazırlanmasına çözeltiler hazırlandıktan sonra iletkenlik ölçümü için geçen sürenin her ölçüm için aynı

olmasına dikkat edildi. Sabit sıcaklıkta ortalama iletkenlik değerleri ile Novokain'in molar derişimi arasında her bir çözücü sistemi için çizilen grafiklerde görülen kırılıktan kritik misel derişimi (KMD) saptandı.

5.3.2. Novokain'in β -Siklodekstrinlerle olan etkileşimlerinin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi

Öncelikle Novokain'in Lambert-Beer Kanunu'na uygun olan derişim aralığında maksimum absorbans verdiği dalga boylarında absorbansları ölçüldü. Uygun derişim bulunduktan sonra (2×10^{-5} M), bu derişim; her bir farklı katkı maddesi için (Etanol, β -Siklodekstrin, Etilen Glikol ve NaCl) sabit tutularak ölçümler yapıldı. Yapılan tüm çalışmalarda çözeltilerin günlük hazırlanmasına, uygun ortama (0°C ve 273 K) özen gösterildi.

5.3.3. İletkenlik ölçümleri ile miselin iyonlaşma derecesi ve nötralleşme derecesi hesaplanması

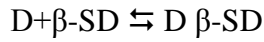
YAM'lerin seyreltik çözeltileri normal bir elektrolit gibi davranırken yüksek derişimlerde fiziksel özelliklerinde ani değişiklikler oluşur. Bu değişim, YAM çözeltilerinin en belirgin elektriksel özelliği olup, iletkenlik ile derişim arasında çizilen grafiklerde görülen eğrilerinin birbirleriyle KMD' de kesişen iki doğru içermesi ile kendini gösterir. Bu grafiklerin yardımıyla iki doğrunun eğimleri oranından miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) hesaplanabilir. KMD öncesi eğim (S_1) ve KMD sonrası eğim (S_2) olup; $S_2/S_1 = \alpha$ ve $\beta = 1 - \alpha$ dır (Aslan- 2012; Göktürk ve Aslan, 2014).

5.3.4. Spektrofotometrik ölçümler ile bağlanma sabitlerinin hesaplanması

Novokain'in sulu ortamda spektrumları çizdirilerek; absorbans-derişim değişim verileri yardımıyla kalibrasyon grafiği oluşturuldu. Kalibrasyon grafiği yardımıyla Lambert-Beer Yasası ile sudaki molar sönüm katsayıları hesaplandı. Etkileşim çalışmalarını $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in β -SD'nin geniş derişim aralığında ($1,0 \times 10^{-5}$ – 1×10^{-4}) çözeltileri hazırlanarak bir gece dengeye gelmesi için beklendi. Dengeye geldikten sonra absorbans ölçümleri yapılarak; absorbans-derişim değişim grafikleri oluşturuldu. Benesi-Hildebrand Eşitliği kullanılarak $2,0 \times 10^{-5}$ M

sabit derişimdeki Novokain'in β -SD'e bağlanma sabitleri hesaplandı. Novokain'in sulu ortamda yapılan spektrofotometrik ölçümleri etanol (EOH), etilenglikol (EG), ve NaCl varlığında izlenerek Benesi-Hildebrand Eşitliği ile katkı maddeleri varlığında bağlanma sabitlerini hesaplandı.

Bir ilaç etkin maddesinin (D), β -SD sulu faz arasındaki dağılımının denge sabiti, bağlanma sabiti (K_B) olarak tanımlandı. D'nin β -SD'e bağlanma sabitinin hesaplanması β -SD ve β -SD'e bağlı D arasındaki dengeye dayanır.



Katyonik yapıdaki Novokain'in siklodekstrinlere bağlanma sabitleri ve bağlanma kesirleri Benesi-Hildebrand (Benesi ve Hildebrand, 1949] eşitliği ile hesaplandı.

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta \varepsilon} + \frac{1}{K_B \Delta \varepsilon C}$$

$\Delta A = A - A_0$ = Siklodekstrin varlığındaki absorbans (A) - İEM'nin sudaki absorbansı (A_0)

ε_0 = İEM'sinin sudaki molar sönüm katsayısı

ε_C = Siklodekstrine tutunmuş İEM'sinin molar sönüm katsayısı

$\Delta \varepsilon = \varepsilon_C - \varepsilon_0$

K_B = Bağlanma sabiti (L^{-1})

Bu yaklaşıma göre $1/\Delta A$ ile $1/C$ arasındaki ilişkiden bu doğrunun kayma ve eğim değerleri kullanılarak (Kayma/eğim) bağlanma sabiti K_B hesaplandı.

6. BULGULAR

Novokain'in sulu ortamda misel oluşumları çeşitli katkı maddeleri (etanol, etilen glikol, NaCl) ve β -SD'nin farklı derişimlerinde iletkenlik metodu ile incelendi. Aynı zamanda Novokain'in β -SD ile etkileşimleri ve bağlanma sabitleri spektrofotometrik yöntemle incelendi.

6.1. Novokain'in Sulu Ortamda ve Katkı Maddeleri Varlığında Misel Oluşumlarının İletkenlik Yöntemi ile İncelenmesi

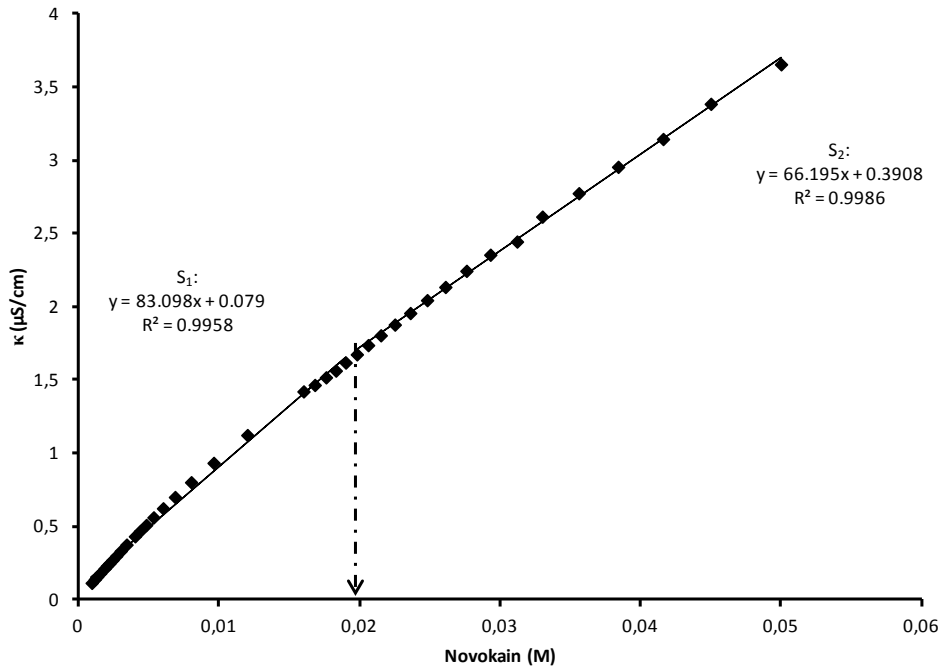
Çalışmada kullanılan katyonik yüzey aktif madde karakteri taşıyan Novokain'in ilk önce geniş derişim aralığında ($1.0 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-4}$) sulu ortamda iletkenlikleri ölçülerek, iletkenlik-derişim grafikleri oluşturuldu. Farklı özelliklere sahip katkı maddelerinin Novokain'in sulu ortamdaki iletkenlik değerlerine ve KMD'ne etkisini incelemek için, etanol (EOH), etilen glikol (EG) ve tuz (NaCl) farklı derişimlerinde Novokain'in iletkenlik ölçümleri her bir katkı maddesinin farklı derişimleri için ayrı ayrı ölçüldü ve iletkenlik-derişim grafikleri çizildi. Bu grafikler yardımıyla iki doğrunun eğimleri oranından miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) hesaplanarak Novokain'in sulu ortamda ve katkı maddelerinin her bir farklı derişimi için α ve β değerleri hesaplanarak karşılaştırıldı.

6.1.1. Novokain'in sulu ortamda misel oluşumları ve KMD

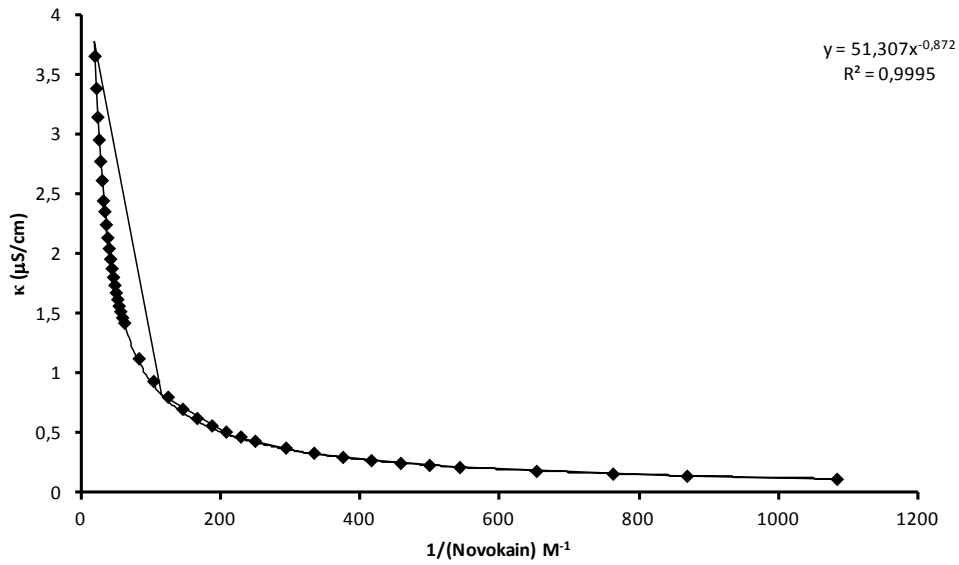
Yüzey aktif madde özelliği taşıyan katyonik yapıdaki ilaç etken maddesi Novokain'in misel oluşumlarının sulu ortamda incelemek için 298 K'de ve Novokain'in geniş derişim aralığında spesifik iletkenlikleri ölçüldü. Novokain çözeltilerinin derişimlerinin tersi ($1/[\text{Novokain}]$) ile iletkenlik değerleri arasında çizilen grafikler yardımıyla KMD'leri saptandı (Şekil 7, Şekil 8 ve Şekil 9). Spesifik iletkenlik değerleriyle derişim arasında çizilen grafikten Novokain'in KMD'i $1,95 \times 10^{-2}$ M olarak saptandı. Novokain'in sulu ortamdaki iletkenlik-derişim değişimi Tablo 3 ve Şekil 6'da gösterildi. Grafiklerden elde edilen ve KMD'de kesişen iki doğrunun eğimleri oranından hesaplanan miselin iyonlaşma derecesi (α) 0,2034 ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) 0,7966 olarak bulundu.

Tablo 3. Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)
0,00115	0,135	0,0168	1,461
0,00131	0,153	0,0176	1,513
0,00153	0,176	0,0183	1,559
0,00184	0,208	0,0190	1,614
0,00200	0,226	0,0198	1,670
0,00218	0,243	0,0206	1,733
0,00240	0,266	0,0215	1,800
0,00266	0,293	0,0225	1,873
0,00299	0,328	0,0236	1,952
0,00340	0,371	0,0248	2,040
0,00400	0,428	0,0261	2,130
0,00436	0,464	0,0276	2,240
0,00480	0,505	0,0312	2,440
0,00532	0,557	0,0330	2,610
0,00600	0,619	0,0356	2,770
0,00685	0,696	0,0384	2,950
0,00800	0,797	0,0416	3,140
0,00960	0,929	0,0425	3,250
0,01200	1,119	0,0450	3,380
0,01600	1,417	0,0500	3,650



Şekil 6. Novokain'in 298 K'de sulu ortamda iletkenlik-derişim ilişkisi.



Şekil 7. Novokain'in suda KMD'sini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain} (\text{M}^{-1})$ arasındaki değişimi (298K).

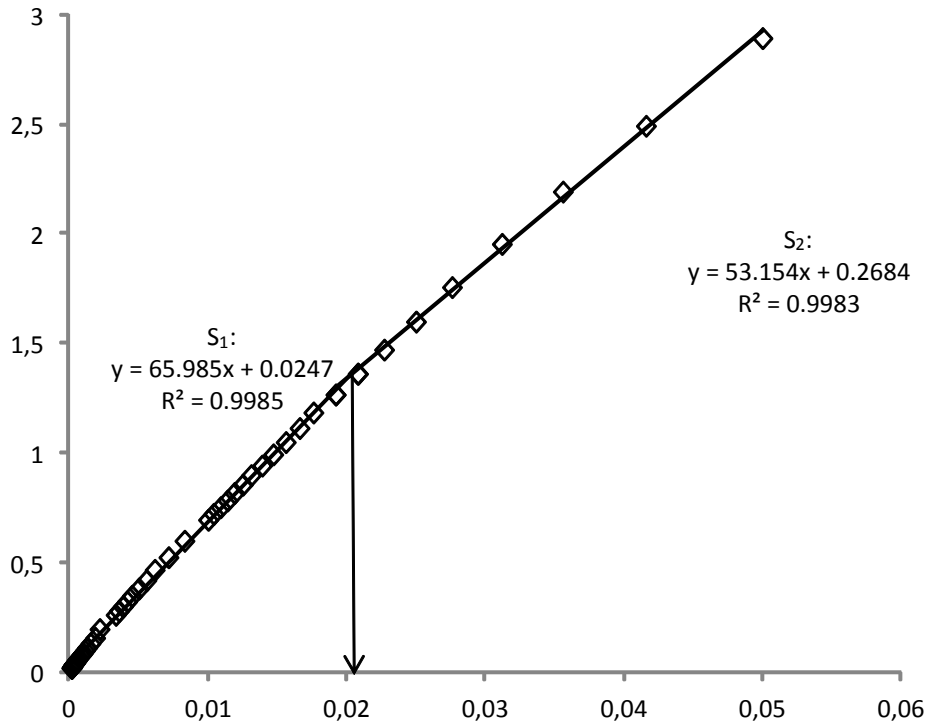
6.1.2. Novokain'in Sulu Ortamdaki Misel Oluşumlarına Katkı Maddelerinin Etkisi

6.1.2.1. Novokain'in misel oluşumlarına etanol (EOH) etkisi

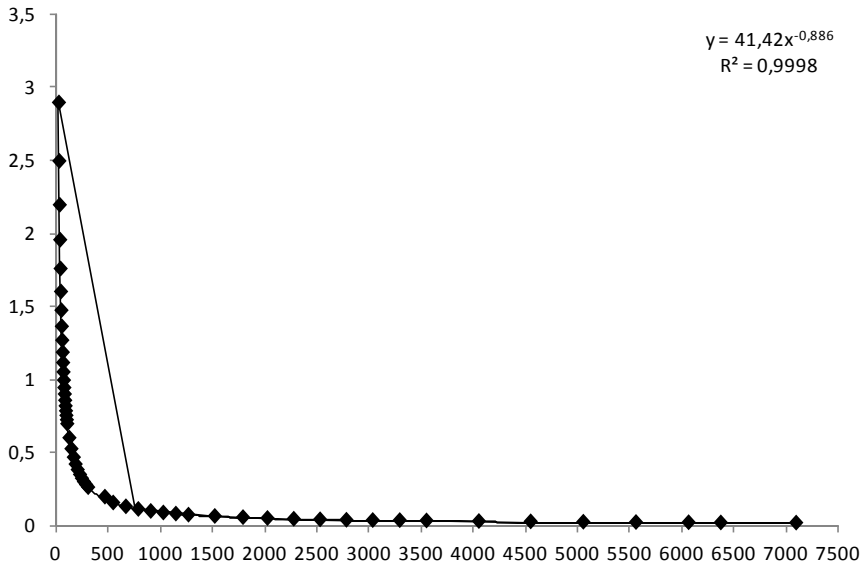
Farklı derişimlerde EOH içeren sulu sistemlerin Novokain'in KMD'ne etkisi 298 K'de iletkenliğin derişimle değişimi izlenerek çalışıldı. %10, %20, %50 (v/v) EOH içeren sulu sistemlerde elde edilen iletkenlik derişim değişimleri sonuçları sırasıyla, Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'de verildi. Novokain'in EOH'ın her bir farklı derişimi için iletkenlik-derişim grafikleri sırasıyla Şekil 8, Şekil 10, Şekil 12'de gösterildi. Bu grafikler yardımıyla %10 ve %20 (v/v) EOH varlığında Novokain'in KMD'nin sulu ortama göre artış gösterdiği, %50 EOH varlığında ise misel oluşumunun engellendiği saptandı. Yine %10, %20, %50 (v/v) EOH varlığında Novokain çözeltilerinin derişimlerinin tersi ($1/[\text{Novokain}]$) ile iletkenlik değerleri arasında çizilen grafikler yardımıyla KMD'leri saptandı (Şekil 9, Şekil 11 ve Şekil 13). Novokain'in sulu ortamdaki KMD'si $1,95 \times 10^{-2}$ M iken %10 EOH varlığında $2,41 \times 10^{-2}$ M ve %20 EOH varlığında $2,59 \times 10^{-2}$ M olarak bulundu. %10 ve %20 EOH varlığında grafiklerden elde edilen ve KMD'de kesişen iki doğrunun eğimleri oranından hesaplanan miselin iyonlaşma derecesi (α) sırasıyla 0,1945 ve 0,1806, misel yükünün nötralleşme derecesi (β) sırasıyla 0,8055 ve 0,8194 olarak hesaplandı.

Tablo 4. Novokain'in 298 K'de % 10 (v/v) etanol-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)
0,000330	0,0340	0,0071	0,522
0,000360	0,0360	0,0083	0,597
0,000396	0,0390	0,0100	0,693
0,000440	0,0431	0,0104	0,720
0,000495	0,0480	0,0109	0,750
0,000560	0,0540	0,0114	0,781
0,000660	0,0620	0,0119	0,815
0,000792	0,0710	0,0125	0,853
0,000876	0,0782	0,0131	0,896
0,000979	0,0857	0,0139	0,940
0,001110	0,0963	0,0147	0,991
0,001280	0,1100	0,0156	1,047
0,001510	0,1280	0,0166	1,111
0,001850	0,1540	0,0176	1,182
0,002170	0,1940	0,0192	1,264
0,003330	0,2590	0,0208	1,359
0,003570	0,2770	0,0227	1,469
0,003850	0,2970	0,0250	1,597
0,004160	0,3200	0,0276	1,754
0,004500	0,3460	0,0312	1,951
0,005000	0,3790	0,0356	2,190
0,005550	0,4170	0,0416	2,490
0,006150	0,4640	0,0500	2,890



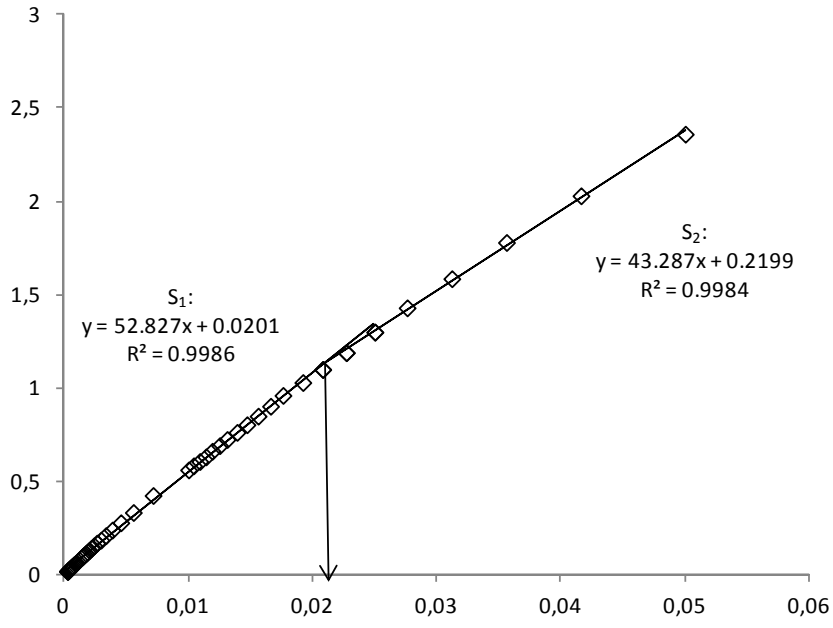
Şekil 8. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin % 10 (v/v) EOH–su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



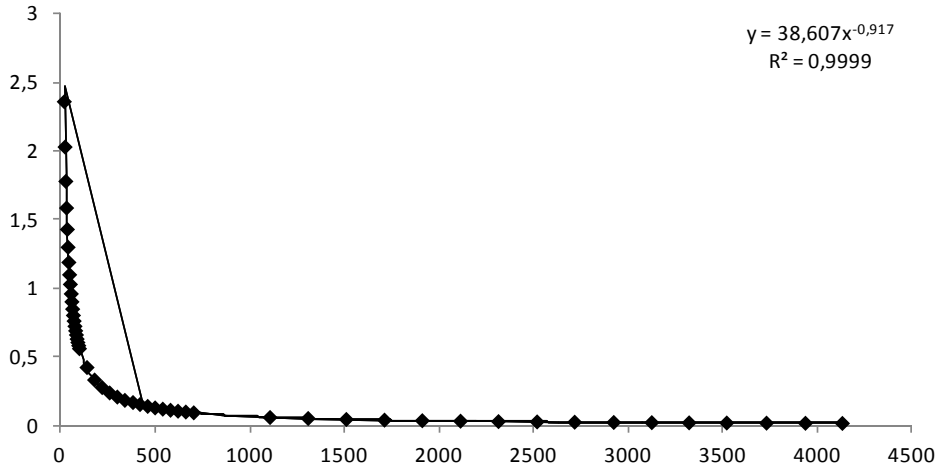
Şekil 9. Novokain'in % 10 (v/v) EOH-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile 1 /Novokain (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).

Tablo 5. Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EOH-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)
0,000764	0,0540	0,0109	0,607
0,000903	0,0611	0,0114	0,632
0,001420	0,0953	0,0119	0,662
0,001510	0,1010	0,0125	0,692
0,001610	0,1070	0,0131	0,725
0,001720	0,1140	0,0139	0,763
0,001850	0,1220	0,0147	0,804
0,002000	0,1310	0,0156	0,850
0,002170	0,1420	0,0166	0,903
0,002380	0,1555	0,0176	0,961
0,002610	0,1700	0,0192	1,030
0,002940	0,1860	0,0208	1,100
0,003330	0,2100	0,0227	1,190
0,003850	0,2400	0,0250	1,300
0,004540	0,2790	0,0276	1,430
0,005550	0,3340	0,0312	1,586
0,007140	0,4250	0,0356	1,780
0,010000	0,5620	0,0416	2,030
0,010400	0,5840	0,0500	2,360



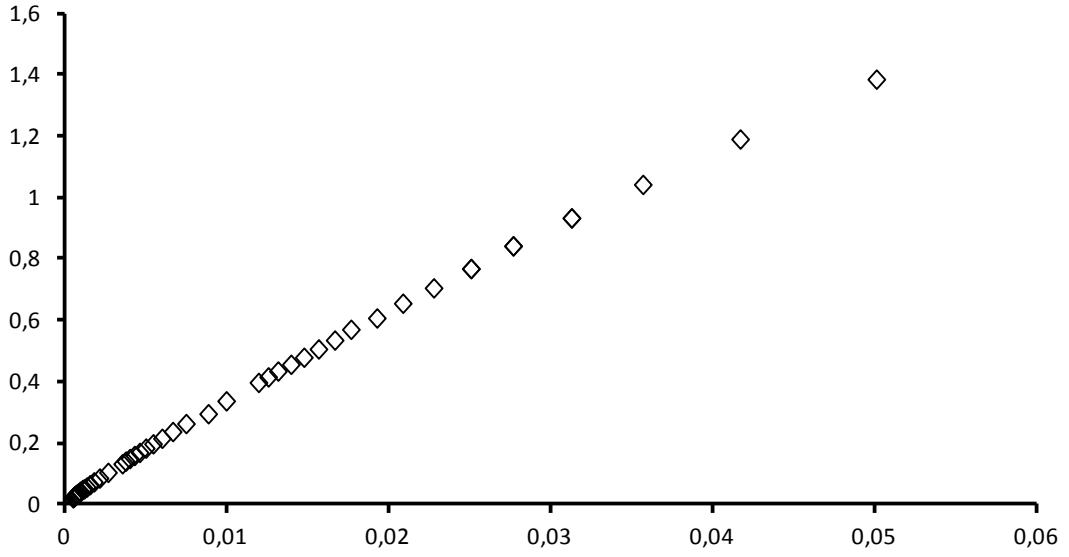
Şekil 10. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %20 (v/v) EOH-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



Şekil 11. Novokain'in %20 (v/v) EOH-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).

Tablo 6. Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EO-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)
0,000870	0,0371	0,0088	0,293
0,000905	0,0403	0,0099	0,335
0,001050	0,0461	0,0119	0,395
0,001160	0,0487	0,0125	0,413
0,001310	0,0543	0,0131	0,432
0,001500	0,0616	0,0139	0,454
0,001750	0,0710	0,0147	0,477
0,002100	0,0835	0,0156	0,504
0,002620	0,1020	0,0166	0,533
0,003500	0,1300	0,0176	0,568
0,003710	0,1385	0,0192	0,605
0,003960	0,1470	0,0208	0,653
0,004250	0,1570	0,0227	0,703
0,004570	0,1670	0,0250	0,766
0,004950	0,1810	0,0276	0,840
0,005400	0,1950	0,0312	0,931
0,005950	0,2130	0,0356	1,040
0,006610	0,2350	0,0416	1,188
0,007430	0,2610	0,0500	1,383



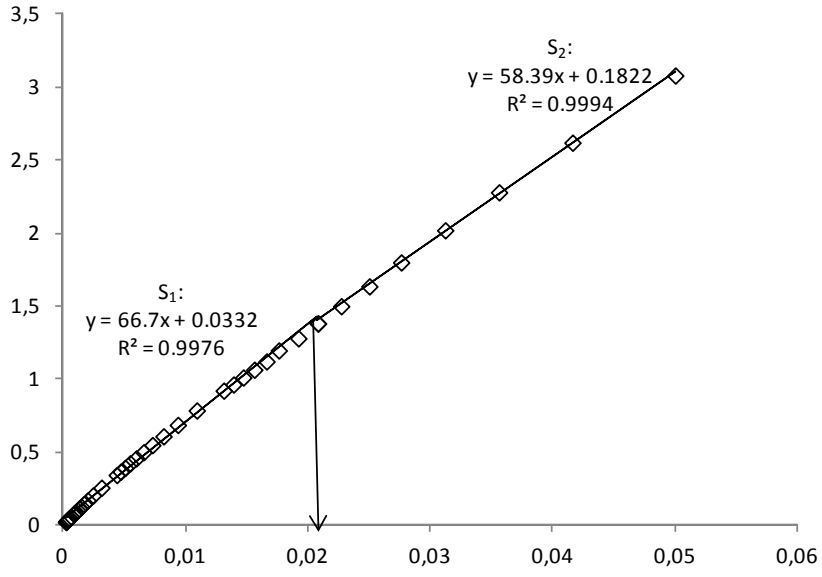
Şekil 12. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %50 (v/v) EOH-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).

6.1.2.2. Novokain'in misel oluşumlarına etilen glikol (EG) etkisi

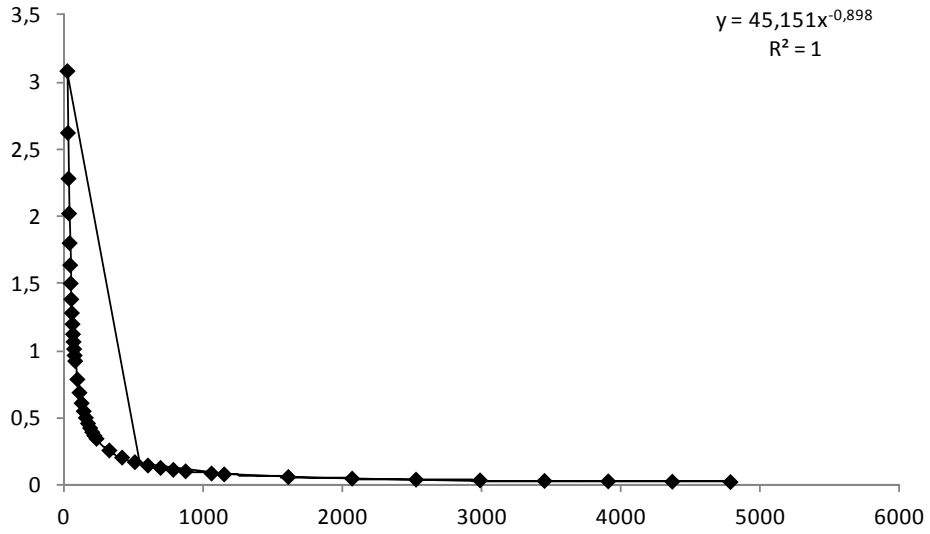
Farklı derişimlerde etilen glikol (EG) içeren sulu sistemlerin Novokain'in KMD'ne etkisi 298K'de iletkenliğin derişimle değişimi izlenerek çalışıldı. %10, %20 ve %50 (v/v) EG içeren sulu sistemlerde elde edilen iletkenlik derişim değişim sonuçları sırasıyla, Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9'da verildi. Novokain'in EG'ün her bir farklı derişimi için iletkenlik-derişim grafikleri sırasıyla Şekil 13, Şekil 15 ve Şekil 17'de gösterildi. Bu grafikler yardımıyla %10 ve %20 EG (v/v) varlığında Novokain'in KMD'nin sulu ortama göre artış gösterdiği, %50 EG varlığında ise misel oluşumunun engellendiği saptandı. Novokain'in sulu ortamdaki KMD'i $1,95 \times 10^{-2}$ M iken %10 EG varlığında $2,21 \times 10^{-2}$ M, %20 EG varlığında $2,49 \times 10^{-2}$ M olarak bulundu. %10 ve %20 EG varlığında grafiklerden elde edilen ve KMD'de kesişen (ok ile gösterildi) iki doğrunun eğimleri oranından hesaplanan miselin iyonlaşma dercesi (α) sırasıyla 0,1246 ve 0,1833 ve misel yükünün nötralleşme derecesi β sırasıyla 0,8754 ve 0,8167 olarak hesaplandı.

Tablo 7. Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EG-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (µs/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (µs/cm)
0,000335	0,0345	0,00727	0,549
0,000396	0,0400	0,00818	0,609
0,000484	0,0477	0,00935	0,687
0,000622	0,0595	0,01090	0,786
0,000872	0,0791	0,01310	0,922
0,000947	0,0856	0,01390	0,964
0,001150	0,1020	0,01470	1,012
0,001280	0,1130	0,01560	1,065
0,001450	0,1270	0,01660	1,122
0,001670	0,1450	0,01760	1,197
0,001980	0,1700	0,01920	1,280
0,002420	0,2040	0,02080	1,382
0,003110	0,2570	0,02270	1,500
0,004360	0,3440	0,02500	1,636
0,004680	0,3670	0,02760	1,800
0,005040	0,3930	0,03120	2,020
0,005450	0,4240	0,03560	2,280
0,005950	0,4580	0,04160	2,620
0,006550	0,5000	0,05000	3,080



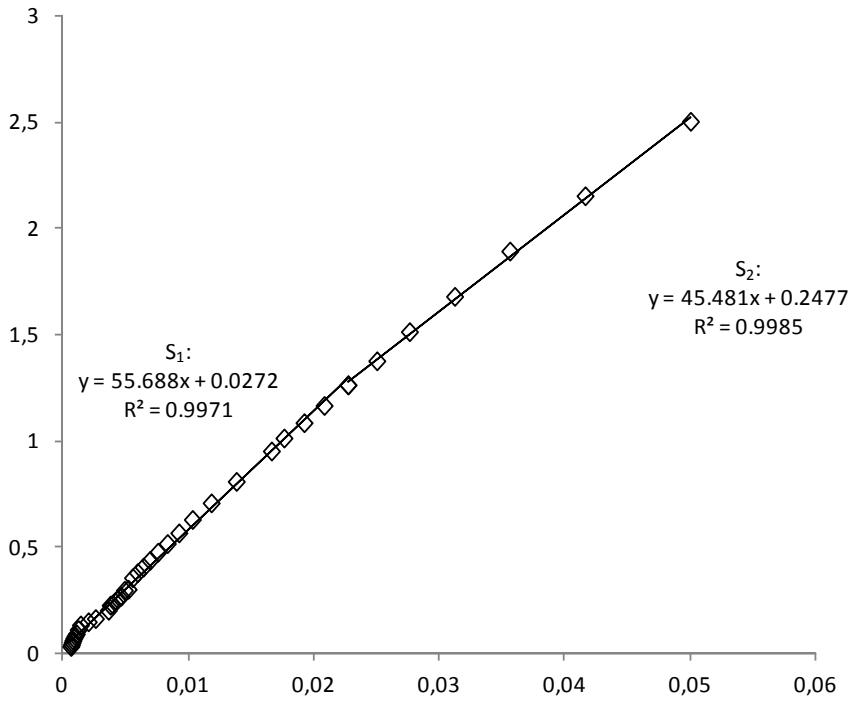
Şekil 13. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin % 10 (v/v) EG-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



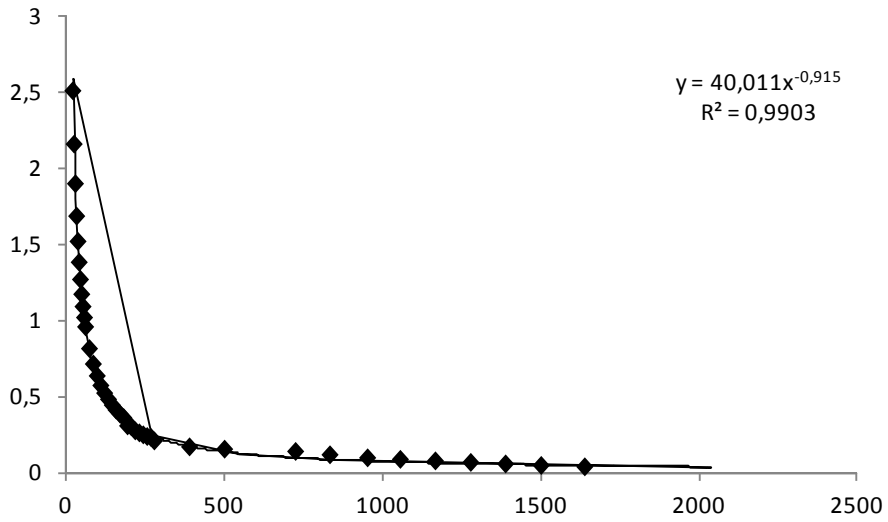
Şekil 14. Novokain'in % 10 (v/v) EG-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain} (M^{-1})$ arasındaki değişimi (298 K).

Tablo 8. Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EG-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)
0,000782	0,0385	0,0063	0,404
0,000857	0,0418	0,0069	0,436
0,000947	0,0460	0,0075	0,474
0,001050	0,0500	0,0083	0,515
0,001200	0,0560	0,0092	0,565
0,001380	0,0636	0,0103	0,628
0,001630	0,0731	0,0118	0,706
0,002000	0,0880	0,0138	0,807
0,002570	0,1110	0,0166	0,950
0,003600	0,1490	0,0176	1,011
0,003750	0,1600	0,0192	1,083
0,003920	0,1740	0,0208	1,164
0,004120	0,1900	0,0227	1,261
0,004340	0,2090	0,0250	1,374
0,004600	0,2300	0,0276	1,511
0,004880	0,2620	0,0312	1,677
0,005180	0,3000	0,0356	1,890
0,005530	0,3540	0,0416	2,150
0,005920	0,3780	0,0500	2,500



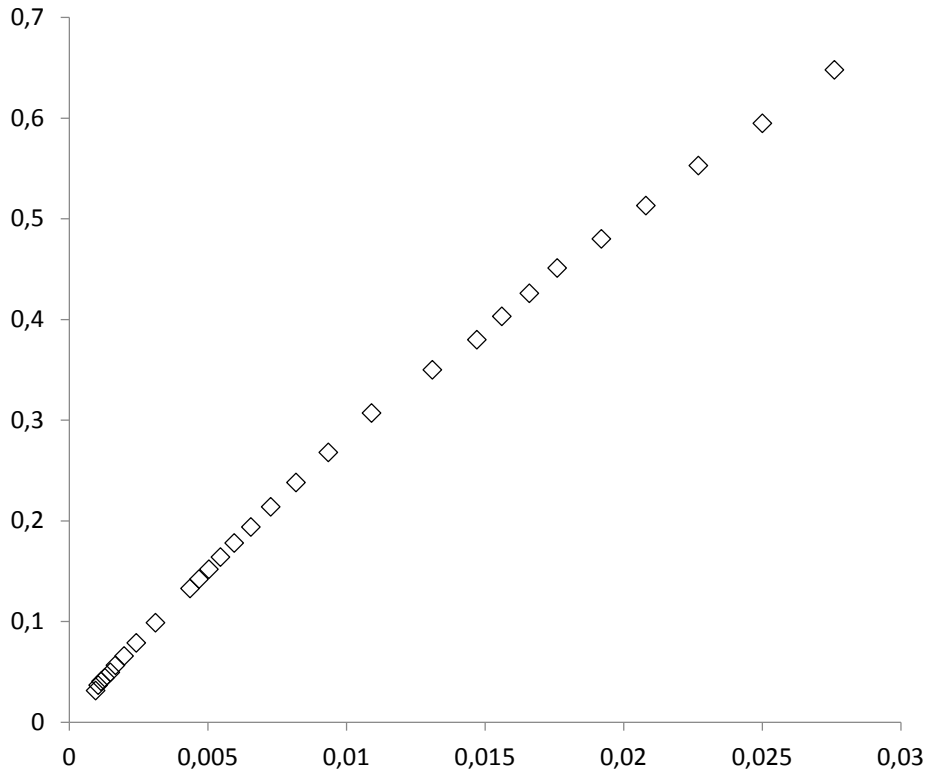
Şekil 15. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %20 (v/v) EG-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



Şekil 16. Novokain'in % 20 (v/v) EG-su sisteminde KMD'ini saptamak için kullanılan iletkenlik ile $1/\text{Novokain}$ (M^{-1}) arasındaki değişimi (298 K).

Tablo 9. Novokain'in 298 K'de % 50 (v/v) EG-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)
0,00104	0,0370	0,0093	0,268
0,00115	0,0408	0,0109	0,307
0,00128	0,0442	0,0131	0,360
0,00148	0,0496	0,0147	0,380
0,00167	0,0565	0,0156	0,403
0,00198	0,0658	0,0166	0,426
0,00242	0,0789	0,0176	0,451
0,00311	0,0990	0,0192	0,480
0,00436	0,1330	0,0208	0,513
0,00468	0,1420	0,0227	0,553
0,00504	0,1520	0,0250	0,595
0,00545	0,1640	0,0276	0,648
0,00595	0,1780	0,0312	0,790
0,00655	0,1940	0,0356	0,885
0,00727	0,2140	0,0416	1,012
0,00818	0,2380	0,0500	1,180



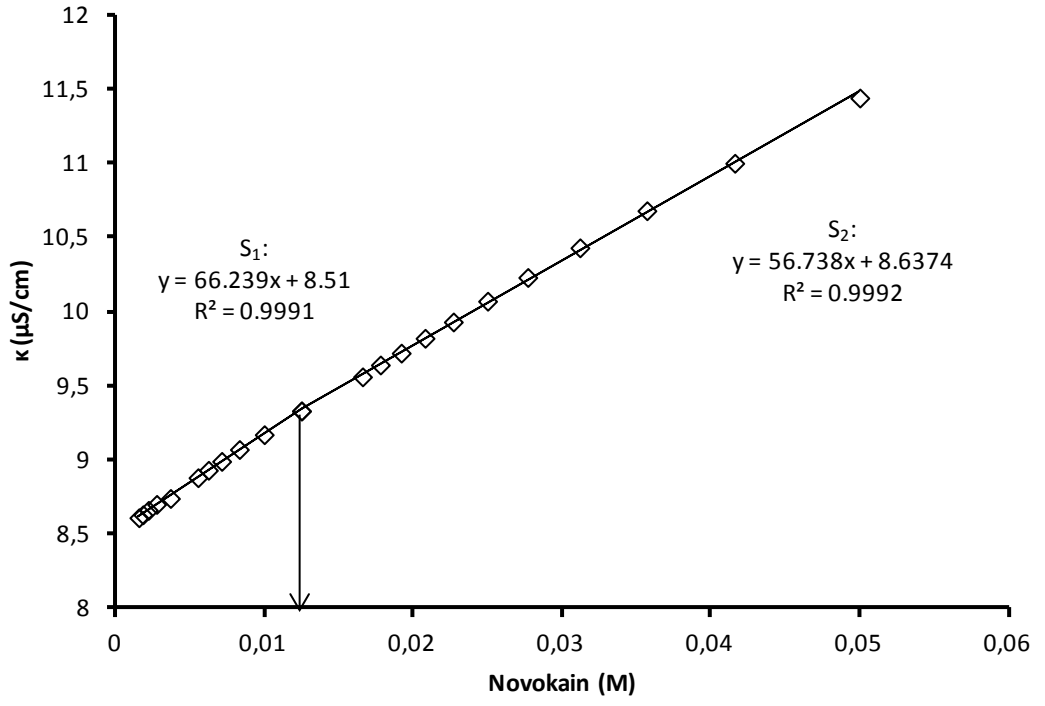
Şekil 17. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %50 (v/v) EG–su sisteminde derişimle değişimi (298 K).

6.1.2.3. Novokain'in misel oluşumlarına tuz (NaCl) etkisi

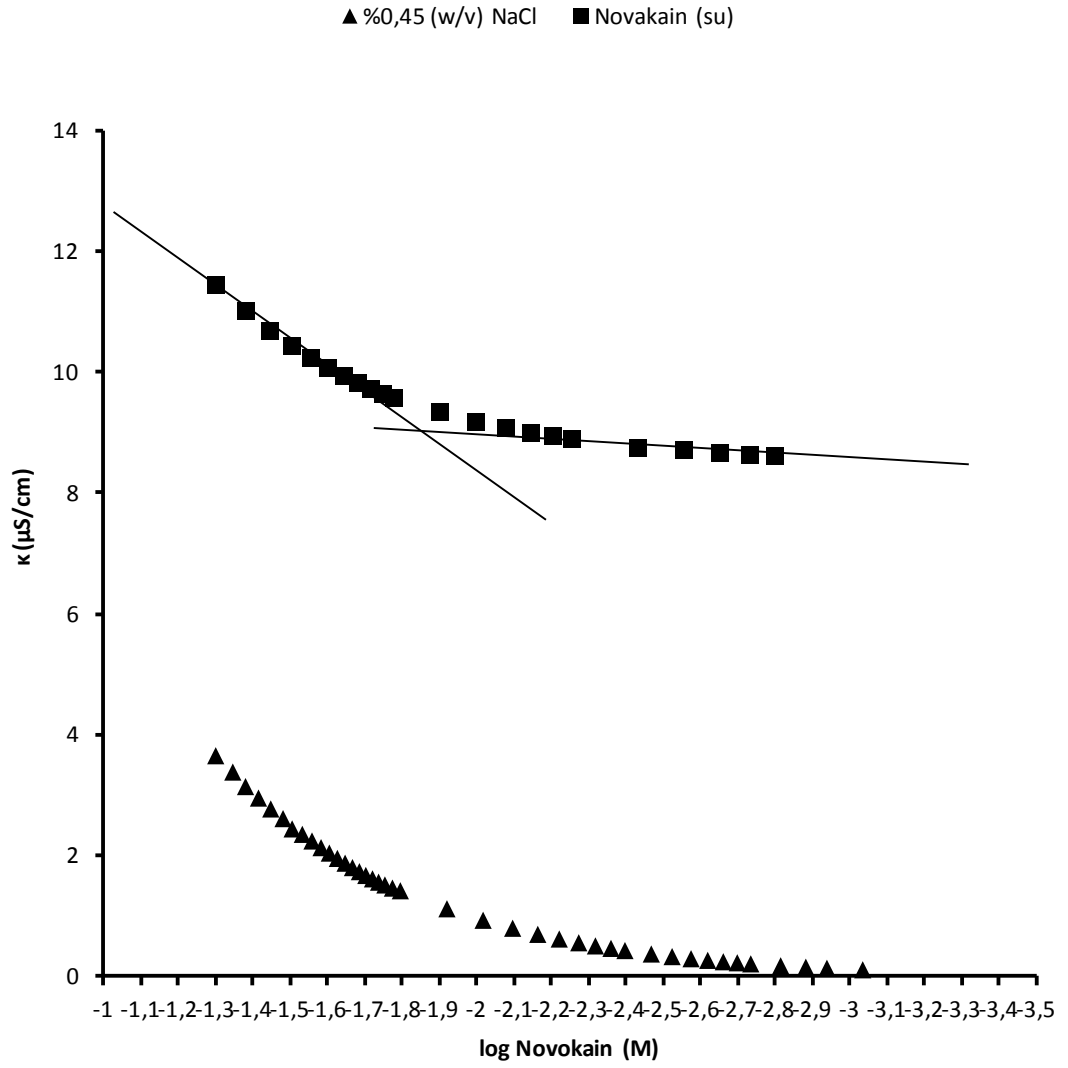
Tuz varlığının Novokain'in KMD'ne etkisi 298 K'de %0,45 (w/v), % 0,9 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl içeren sulu çözeltilerde iletkenliğin derişimle değişimi izlenerek çalışıldı. 298 K'de %0,45, %0,9 ve %3 (w/v) NaCl içeren sulu sistemlerde elde edilen iletkenlik derişim değişim sonuçları sırasıyla, Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12'de verildi. Novokain'in NaCl'ün %0,45 (w/v) ve % 0,9 (w/v) derişimleri için iletkenlik değişim grafikleri sırasıyla Şekil 18, Şekil 20 ve Şekil 22'de gösterildi. %3 (w/v) NaCl varlığında Novokain çözeltilerinin iletkenlik değerlerinde çok fazla bir değişim gözlemlenmediğinden sadece logaritmik derişimleri ile iletkenlik değerleri arasındaki grafik çizilerek bu durum gösterilmeye çalışılmıştır. Dolayısıyla %0,45 ($\alpha:0,1435$ $\beta:0,8565$) ve %0,90 ($\alpha:0,2365$ $\beta:0,7635$) (w/v) NaCl varlığında hesaplanabilen β ve α değerleri %3 (w/v) NaCl varlığında hesaplanamamıştır. Bununla birlikte yine tuz varlığında Novokain'in KMD'nin sulu ortama göre düşüş gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 10. Novokain'in 298 K'de %0,45 (w/v) NaCl-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)
0,00120	8,59	0,0125	9,330
0,00132	8,60	0,0166	9,560
0,00158	8,61	0,0178	9,640
0,00185	8,63	0,0192	9,720
0,00222	8,66	0,0208	9,820
0,00277	8,70	0,0227	9,930
0,00370	8,74	0,0250	10,07
0,00555	8,88	0,0277	10,23
0,00625	8,93	0,0312	10,43
0,00714	8,99	0,0357	10,68
0,00833	9,07	0,0416	11,00
0,01000	9,17	0,0500	11,44



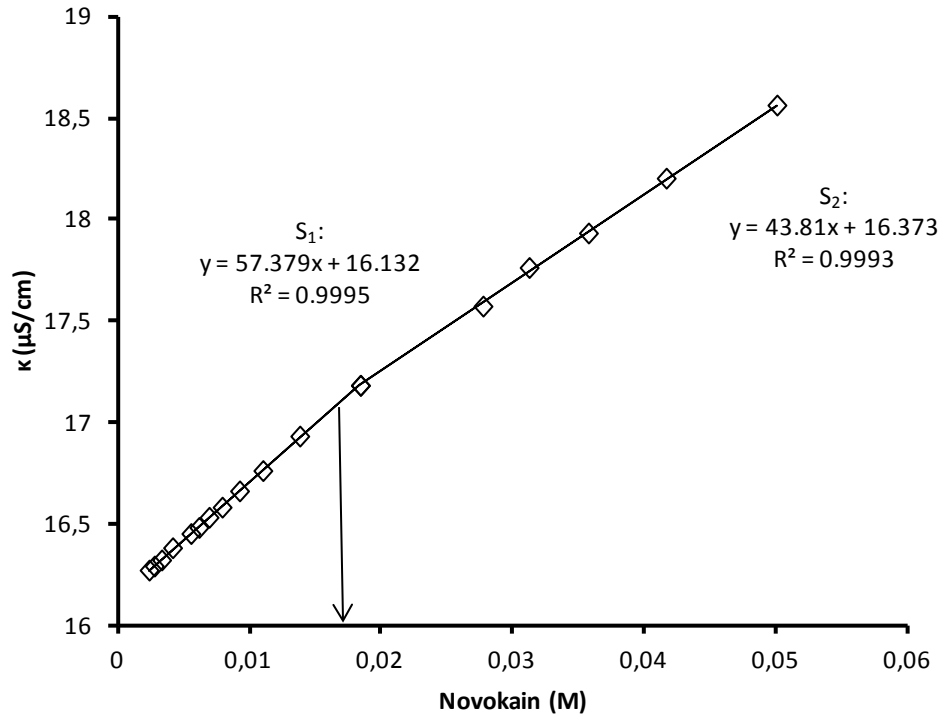
Şekil 18. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,45 (w/v) NaCl-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



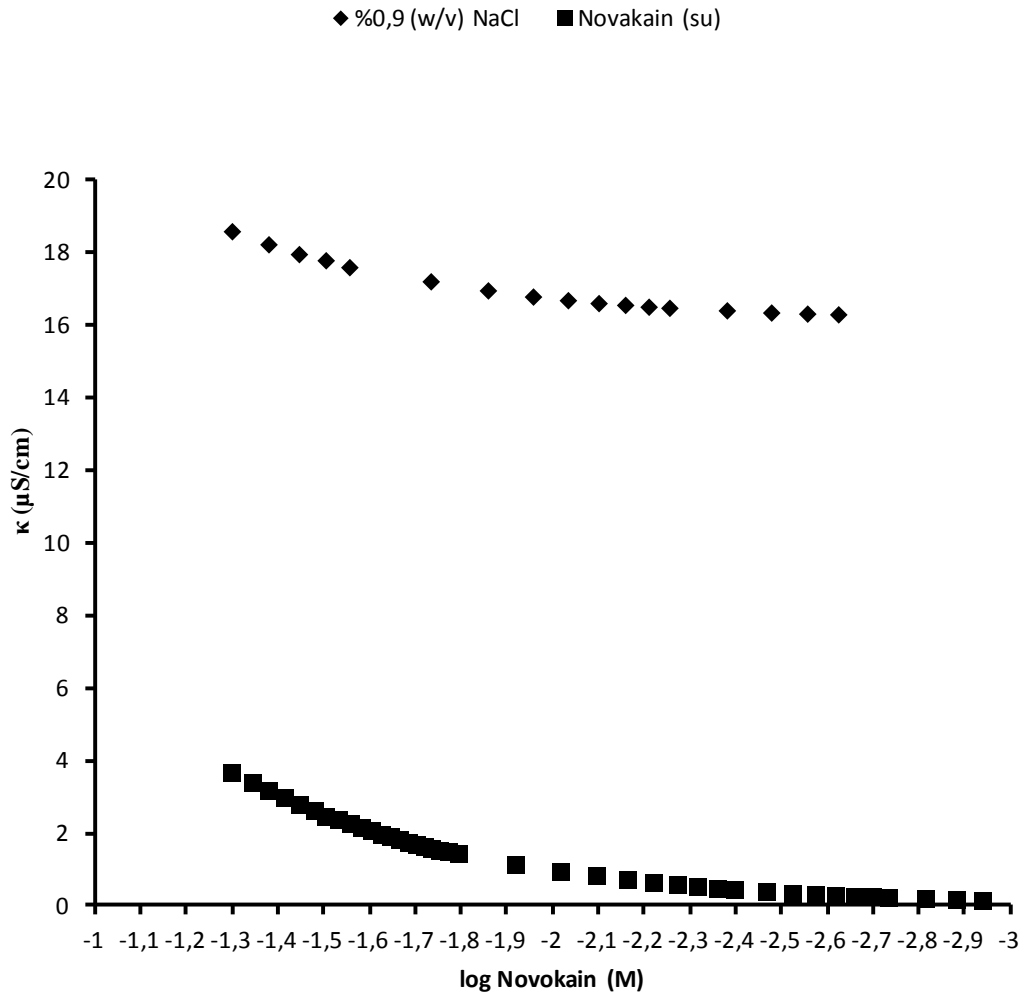
Şekil 19. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,45 (w/v) NaCl–su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).

Tablo 11. Novokain'in 298 K'de %0,9 (w/v) NaCl-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (μS/cm)
0,00100	16,25	0,00692	16,53
0,00121	16,25	0,00791	16,58
0,00140	16,26	0,00923	16,66
0,00166	16,26	0,01100	16,76
0,00199	16,27	0,01380	16,93
0,00237	16,27	0,01840	17,18
0,00277	16,29	0,02770	17,57
0,00332	16,32	0,03120	17,76
0,00415	16,38	0,03570	17,93
0,00554	16,45	0,04160	18,20
0,00615	16,48	0,05000	18,56



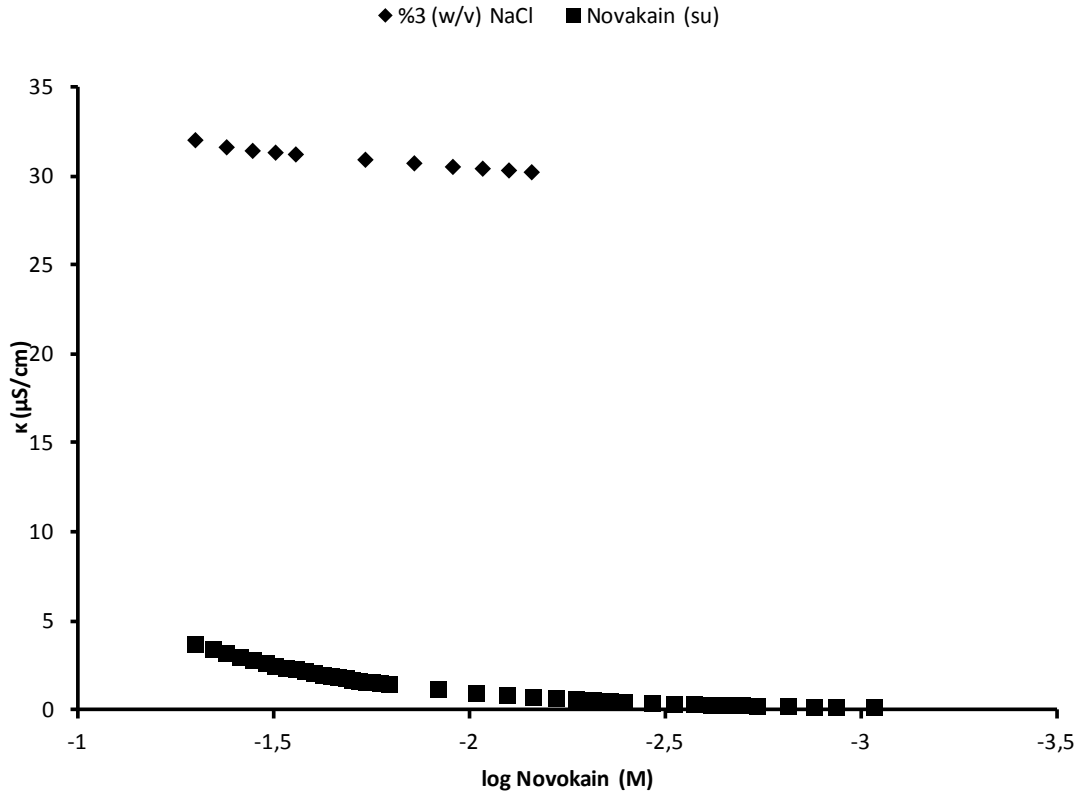
Şekil 20. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,9 (w/v) NaCl-su sisteminde derişimle değişimi (298 K).



Şekil 21. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %0,9 (w/v) NaCl–su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).

Tablo 12. Novokain'in 298 K'de %3 (w/v) NaCl-su sisteminde spesifik iletkenlik değerlerinin derişimle değişimi deney sonuçları.

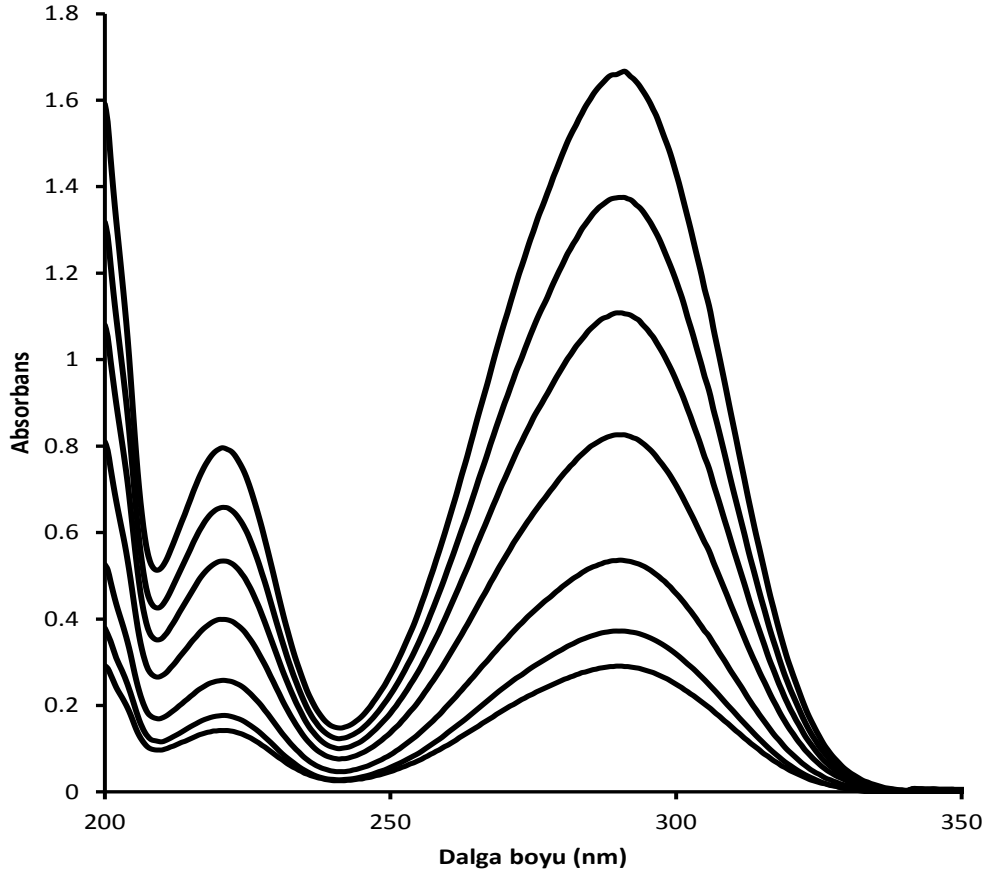
Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)	Novokain (M)	İletkenlik (µS/cm)
0,00199	30,09	0,00923	30,4
0,00237	30,10	0,01100	30,5
0,00277	30,10	0,01380	30,7
0,00332	30,11	0,01840	30,9
0,00415	30,13	0,02770	31,2
0,00554	30,15	0,03120	31,3
0,00615	30,18	0,03570	31,4
0,00692	30,20	0,04160	31,6
0,00791	30,30	0,05000	32,0



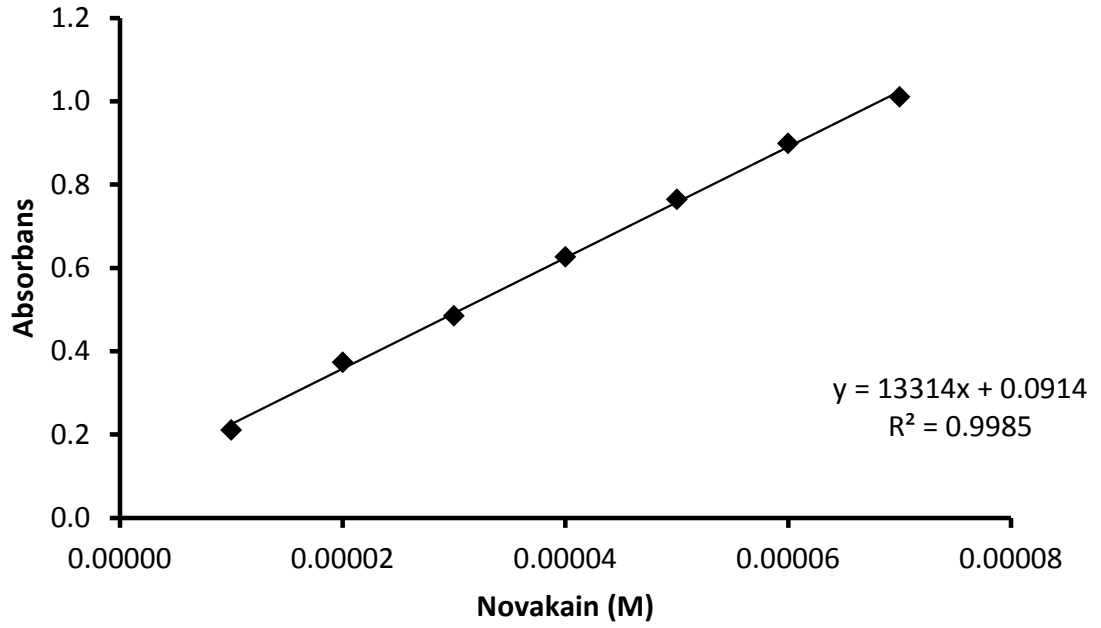
Şekil 22. Novokain çözeltilerinin iletkenliklerinin %3 (w/v) NaCl–su sisteminde logaritmik derişimleri ile değişimi (298 K).

6.2. Novokain ve β -SD Arasındaki Etkileşimlerin Spektrofotometrik Yöntemle İncelenmesi ve Bağlanma Sabitlerinin Hesaplanması

Novokain sulu çözeltide 220 ve 290 nm’de maksimum absorbands göstermektedir. Bu çalışmada Novokain’in maksimum absorbands gösterdiği 290 nm dalga boyundaki absorbandsı izlenerek çalışıldı. Öncelikle Novokain’in Lambert-Beer Kanunu’na uygun olan derişim aralığında, maksimum absorbands verdiği dalga boyu 290 nm’de $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında absorbandsları ölçüldü (Şekil 23). Novokain’in sulu ortamda molar sönüm katsayısı (ϵ_0), absorbands-derişim ilişkisinden $13314 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ olarak hesaplandı (Şekil 24).

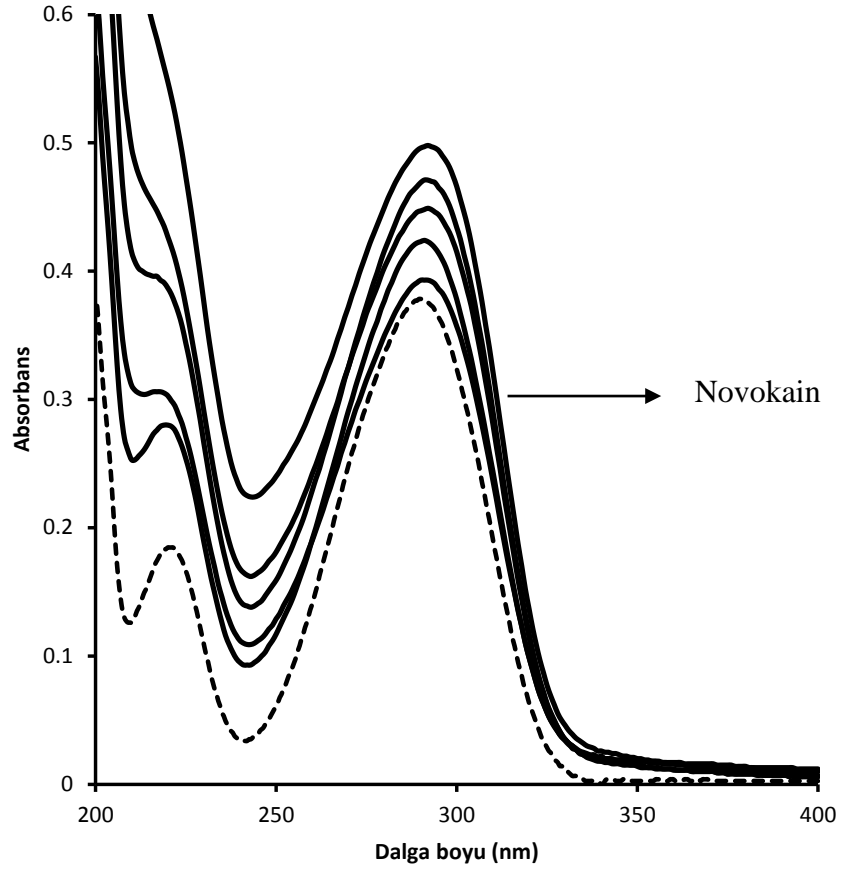


Şekil 23. 1.0×10^{-5} – 1.10^{-4} M derişim aralığındaki Novokain'in sulu ortamdaki spektrumları.



Şekil 24. 1.0×10^{-5} – 1.10^{-4} M derişim aralığındaki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbans-derişim ilişkisi.

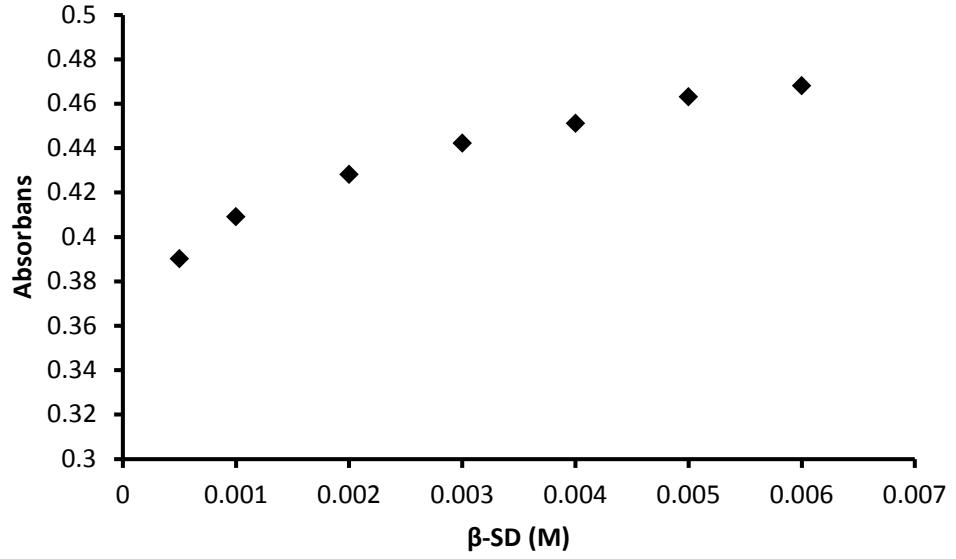
2.0×10^{-5} M sabit derişimdeki Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimleri incelemek için, Novokain'in maksimum absorbans verdiği 290 nm'deki absorbansının β -SD'nin geniş derişim aralığında değişimi incelenerek çalışıldı. Şekil 25'de 2.0×10^{-5} M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen spektrumları gösterildi. 2.0×10^{-5} mol/L sabit derişimdeki Novokain'in absorbansının β -SD derişimiyle değişimi Şekil 26'da gösterildi. β -SD derişimi arttıkça Novokain'in absorbansının arttığı gözlemlendi. 2.0×10^{-5} M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbanslarının β -SD derişimiyle değişimi deney sonuçları ve Benesi-Hildebrand denklemine göre düzenlenen deney sonuçları Tablo 13'de verildi. Benesi-Hildebrand denklemine göre $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD arasındaki ilişki Şekil 27'de gösterildi. Sulu ortamda 2.0×10^{-5} M sabit derişimindeki Novokain'in β -SD'e bağlanma sabiti (K_B) $214,66 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplandı.



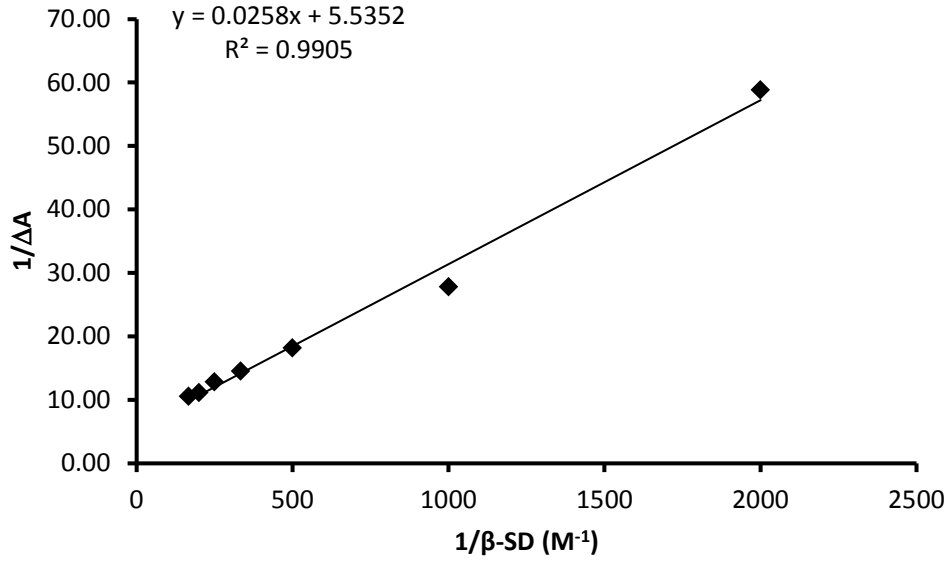
Şekil 25. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).

Tablo 13. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M ⁻¹) 1)
0	0,373	290	-	-	-
0,5	0,390	290	0,017	58,82	2000
1,0	0,409	290	0,036	27,78	1000
2,0	0,428	290	0,055	18,18	500,0
3,0	0,442	290	0,069	14,49	333,3
4,0	0,451	290	0,078	12,82	250,0
5,0	0,463	290	0,090	11,11	200,0
6,0	0,468	290	0,095	10,53	166,7



Şekil 26. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının β -SD derişimi ile değişimi (298 K)

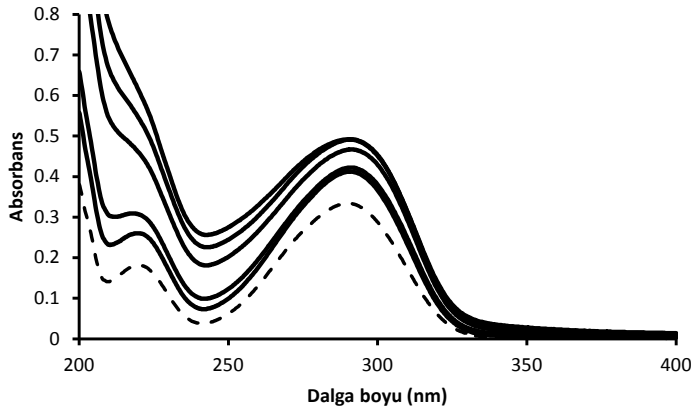


Şekil 27. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).

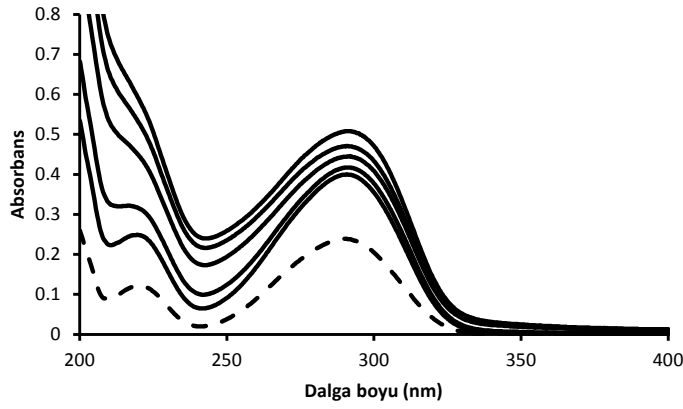
6.2.1. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimlere EOH etkisinin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması

$2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlere EOH'nin etkisini incelemek için sulu ortamda yapılan denemeler bu kez EOH'nin farklı derişimleri varlığında yapıldı. %10, 20 ve 50 (v/v) EOH varlığında Novokain'in maksimum absorbands verdiği 290 nm'deki absorbandsının β -SD'nin geniş derişim aralığında değişimi incelenerek çalışıldı (Şekil 28, Şekil 29 ve Şekil 30). $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sırasıyla %10, 20 ve 50 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen spektrumları gösterildi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in absorbandsının %10, 20 ve 50 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimiyle değişimi sırasıyla Şekil 31, Şekil 32 ve Şekil 33'de gösterildi. β -SD derişimi arttıkça Novokain'in absorbands değerinin artış gösterdiği izlendi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbandslarının β -SD

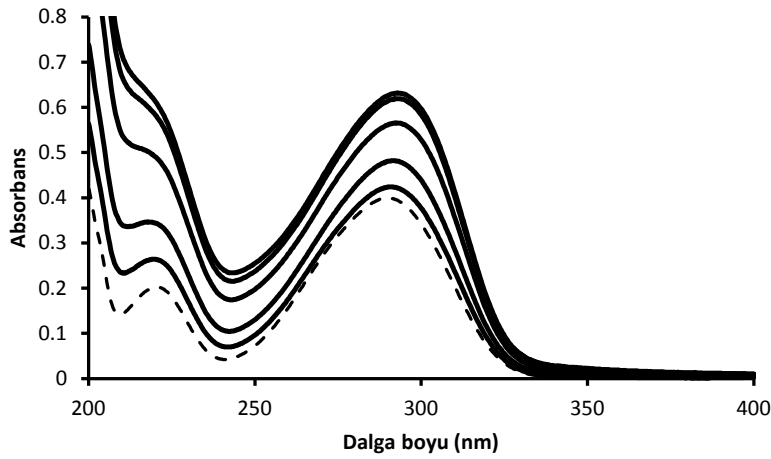
derişimiyle değişimi deney sonuçları ve Benesi-Hildebrand denklemine göre düzenlenen deney sonuçları %10, 20 ve 50 (v/v) EOH varlığında sırasıyla Tablo 14, Tablo 15 ve Tablo 16'da verildi. %10, 20 ve 50 (v/v) EOH varlığında Benesi-Hildebrand denklemine göre $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ arasındaki ilişki yine sırasıyla Şekil 34, Şekil 35 ve Şekil 36'da gösterildi. %10, 20 ve EOH varlığında $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimindeki Novokain'in $\beta\text{-SD}$ 'e bağlanma sabitleri (K_B) sırasıyla 192,39; 114,81 ve $45,28 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplandı.



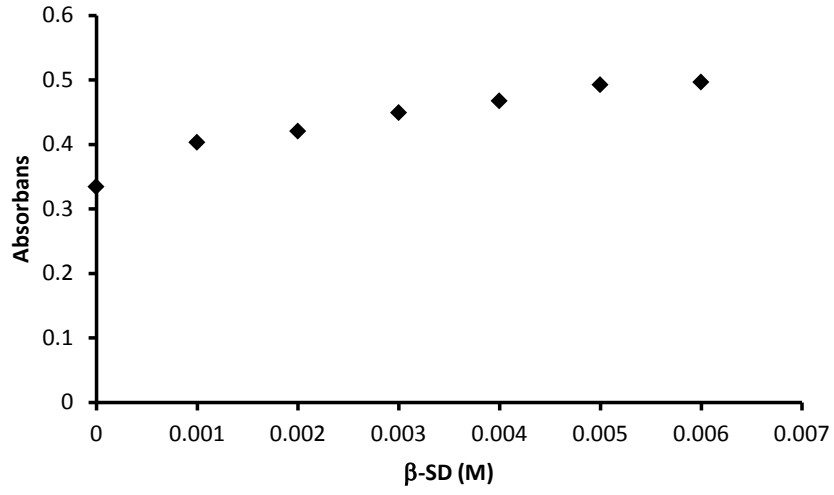
Şekil 28. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EOH varlığında çeşitli $\beta\text{-SD}$ derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya $\beta\text{-SD}$ derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



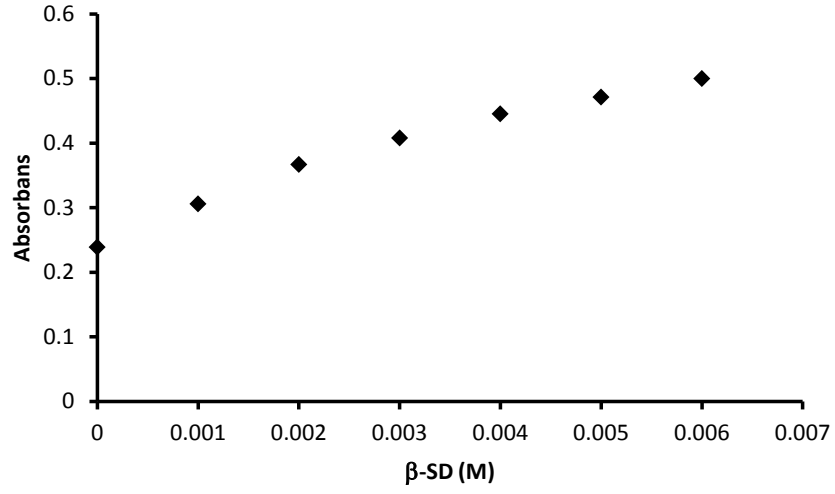
Şekil 29. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



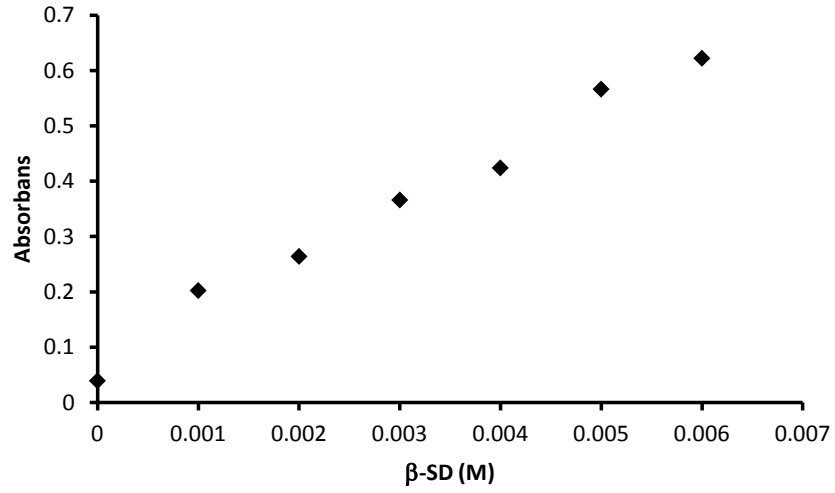
Şekil 30. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EOH varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM)



Şekil 31. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının % 10 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)



Şekil 32. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %20 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K).



Şekil 33. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %50 (v/v) EOH varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)

Tablo 14. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %10 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

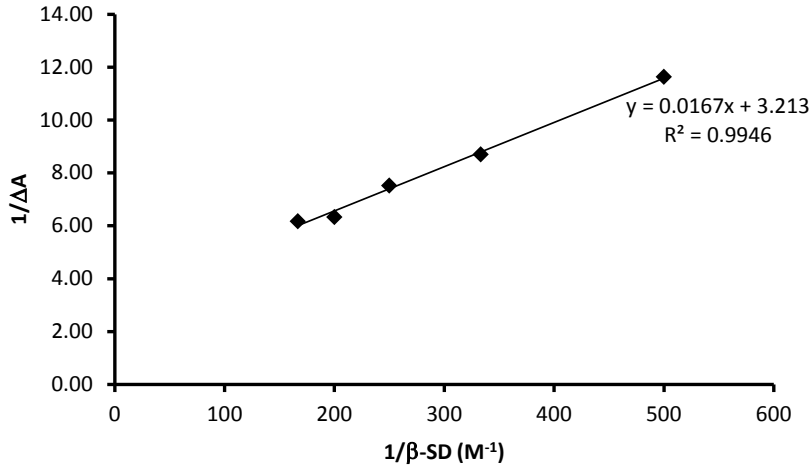
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	$1/\Delta A$	$1/\beta$ -SD (M^{-1})
0	0,334	290	-	-	-
1,0	0,403	290	0,069	14,50	1000
2,0	0,420	290	0,086	11,60	500,0
3,0	0,449	290	0,115	8,700	333,3
4,0	0,467	290	0,133	7,520	250,0
5,0	0,492	290	0,158	6,330	200,0
6,0	0,496	290	0,162	6,170	166,7

Tablo 15. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %20 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

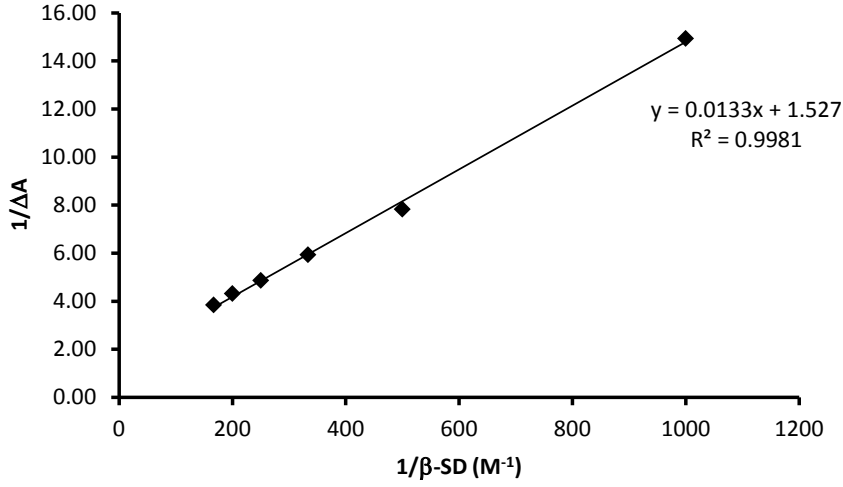
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,239	290	-	-	-
1,0	0,306	290	0,067	14,90	1000
2,0	0,367	290	0,128	7,810	500,0
3,0	0,408	290	0,169	5,920	333,3
4,0	0,445	290	0,206	4,850	250,0
5,0	0,471	290	0,232	4,310	200,0
6,0	0,500	290	0,261	3,830	166,7

Tablo 16. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %50 EOH (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

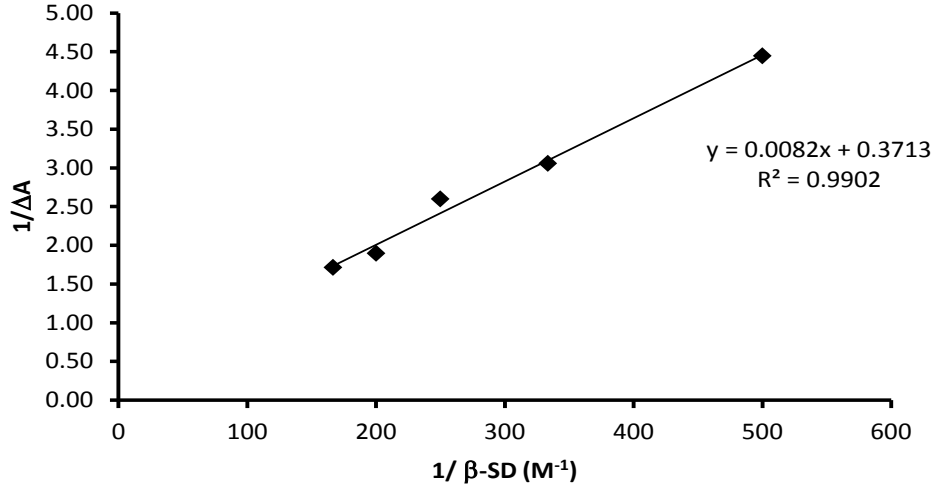
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,309	290	-	-	-
1,0	0,202	290	0,163	6.130	1000
2,0	0,264	290	0,225	4.440	500,0
3,0	0,366	290	0,327	3,060	333,3
4,0	0,424	290	0,385	2,600	250,0
5,0	0,566	290	0,527	1,900	200,0
6,0	0,622	290	0,583	1,720	166,7



Şekil 34. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile $\beta\text{-SD}$ derişimleri arasındaki %10 (v/v) EOH varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).



Şekil 35. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile $\beta\text{-SD}$ derişimleri arasındaki %20 (v/v) EOH varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi)

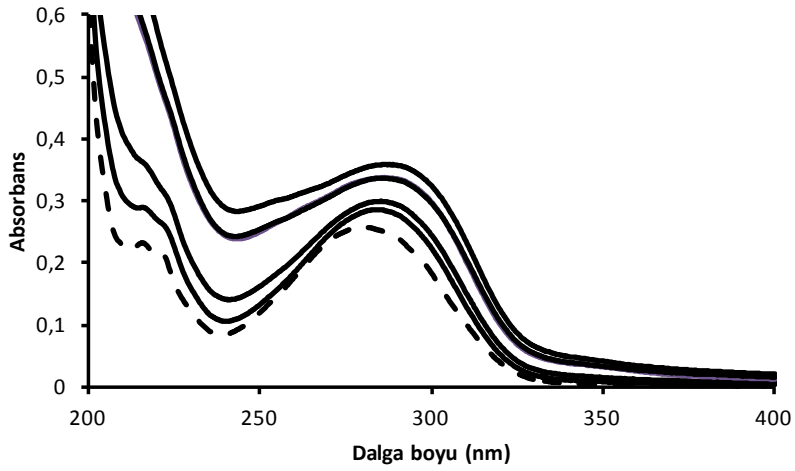


Şekil 36. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %50 (v/v) EOH

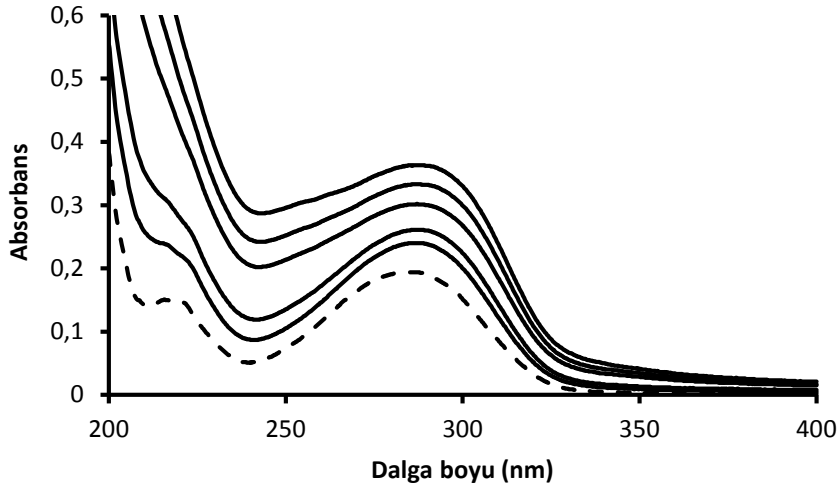
varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).

6.2.2. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimlere EG etkisinin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması

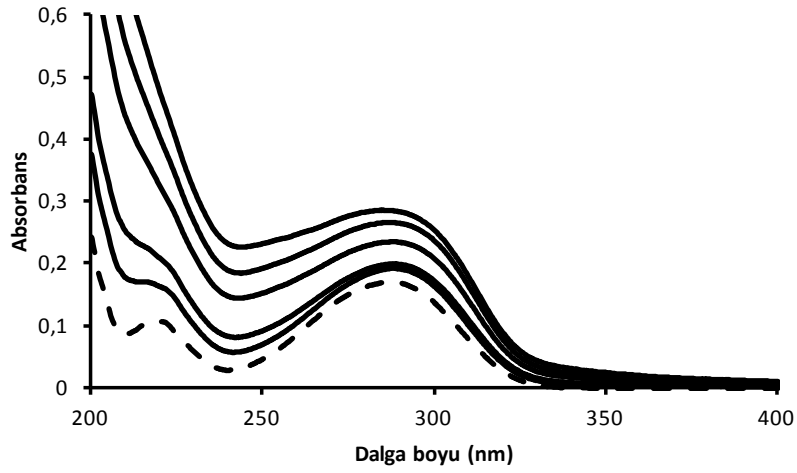
$2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlere EG'ün etkisini incelemek için sulu ortamda yapılan denemeler bu kez EG'ün farklı derişimleri varlığında yapıldı. %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında Novokain'in maksimum absorbands verdiği 290 nm'deki absorbandsının β -SD'nin geniş derişim aralığında değişimi incelenerek çalışıldı (Şekil 37, Şekil 38 ve Şekil 39). $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sırasıyla %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen spektrumları gösterildi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in absorbandsının %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında β -SD derişimiyle değişimi sırasıyla Şekil 40, Şekil 41 ve Şekil 42'de gösterildi. β -SD derişimi arttıkça Novokain'in absorbands değerinin artış gösterdiği izlendi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbandslarının β -SD derişimiyle değişimi deney sonuçları ve Benesi-Hildebrand denklemine göre düzenlenen deney sonuçları %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında sırasıyla Tablo 17, Tablo 18 ve Tablo 19'da verildi. %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında Benesi-Hildebrand denklemine göre $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ arasındaki ilişki yine sırasıyla Şekil Şekiil 43, Şekil 44 ve Şekil 45'de gösterildi. %10, 20 ve 50 (v/v) EG varlığında $2,0 \times 10^5$ M sabit derişimindeki Novokain'in β -SD'e bağlanma sabitleri (K_B) sırasıyla 150,46; 94,36 ve 11,87 M^{-1} olarak hesaplandı.



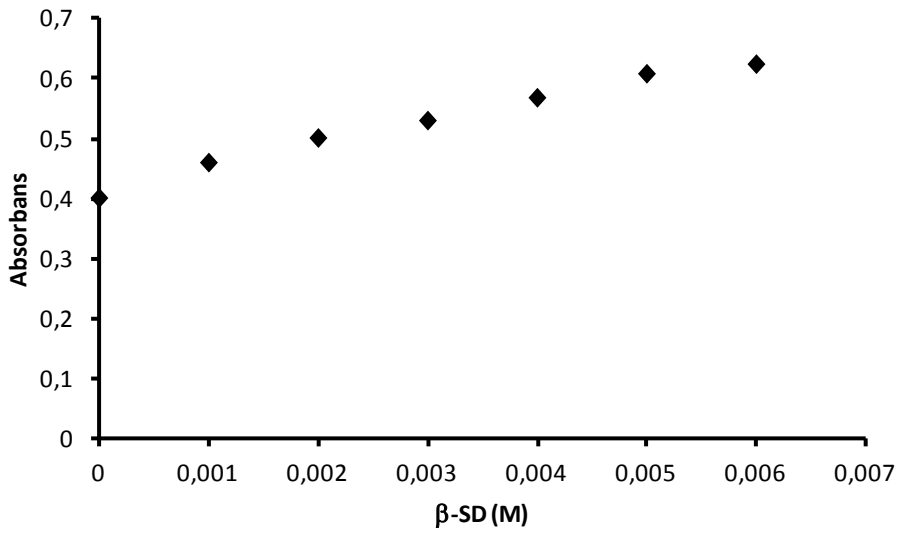
Şekil 37. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %10 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



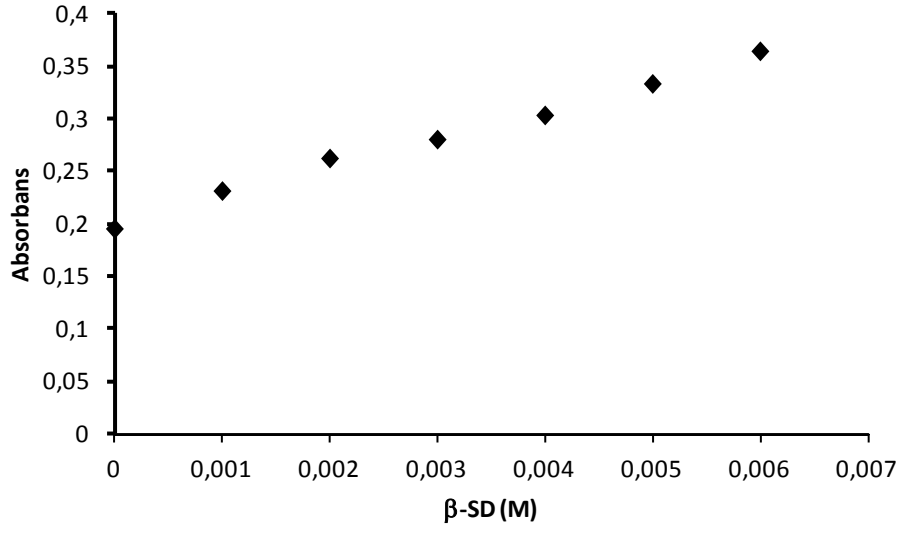
Şekil 38. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %20 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



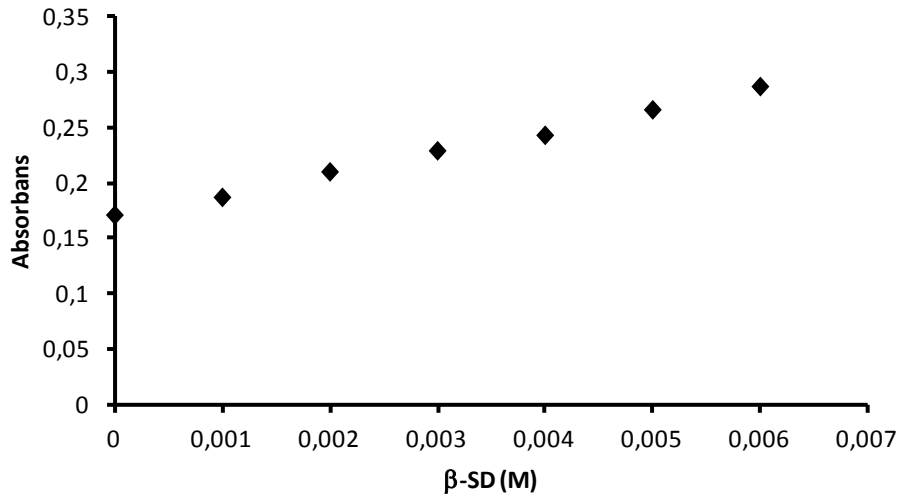
Şekil 39. 2.0×10^{-5} M Novokain'in 298 K'de %50 (v/v) EG varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



Şekil 40. 2.0×10^{-5} M Novokain'in absorbansının %10 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)



Şekil 41. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %20 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)



Şekil 42. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %50 (v/v) EG varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)

Tablo 17. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %10 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

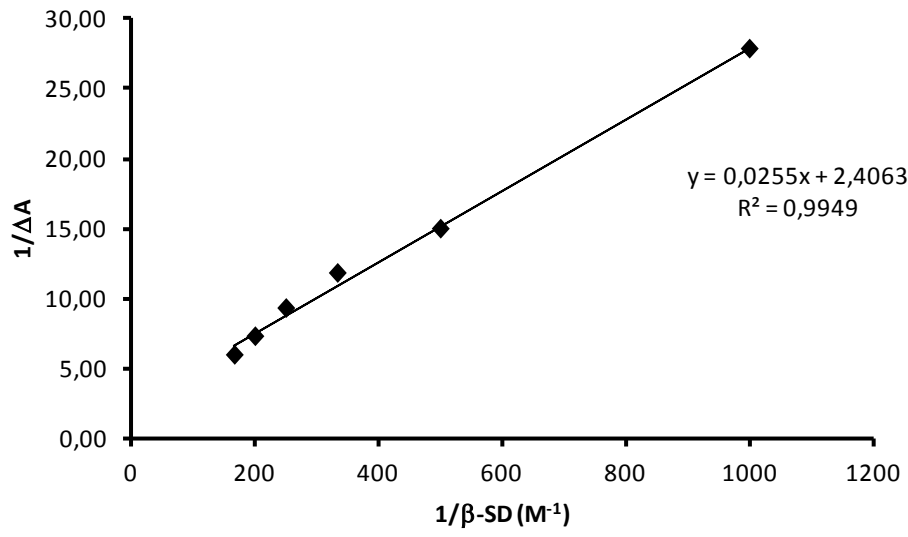
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,399	290	-	-	-
1,0	0,458	290	0,458	2,180	1000
2,0	0,499	290	0,100	10,00	500,0
3,0	0,528	290	0,129	7,750	333,3
4,0	0,566	290	0,167	5,990	250,0
5,0	0,606	290	0,207	4,830	200,0
6,0	0,622	290	0,223	4,480	166,7

Tablo 18. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %20 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

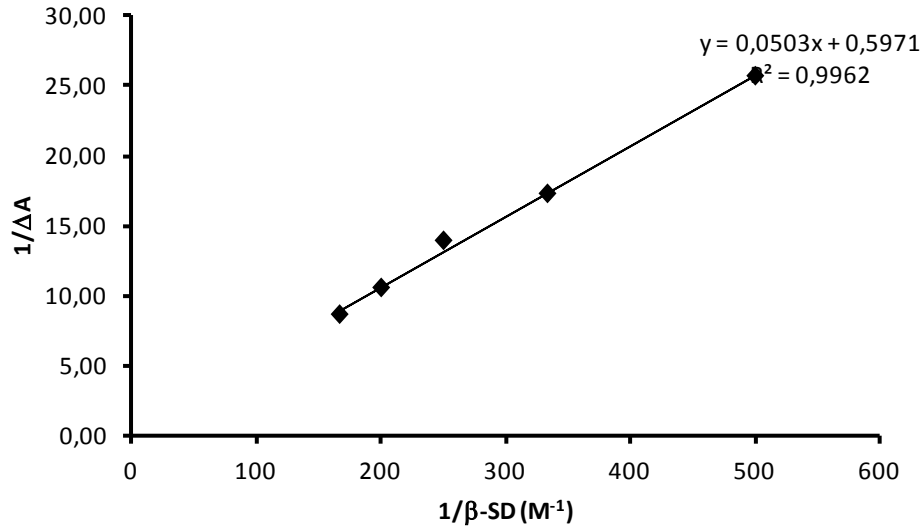
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,194	290	-	-	-
1,0	0,230	290	0,036	27,80	1000
2,0	0,261	290	0,067	14,90	500,0
3,0	0,279	290	0,108	11,80	333,3
4,0	0,302	290	0,138	9,260	250,0
5,0	0,332	290	0,169	7,250	200,0
6,0	0,363	290	0,085	5,920	166,7

Tablo 19. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %50 EG (v/v) varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

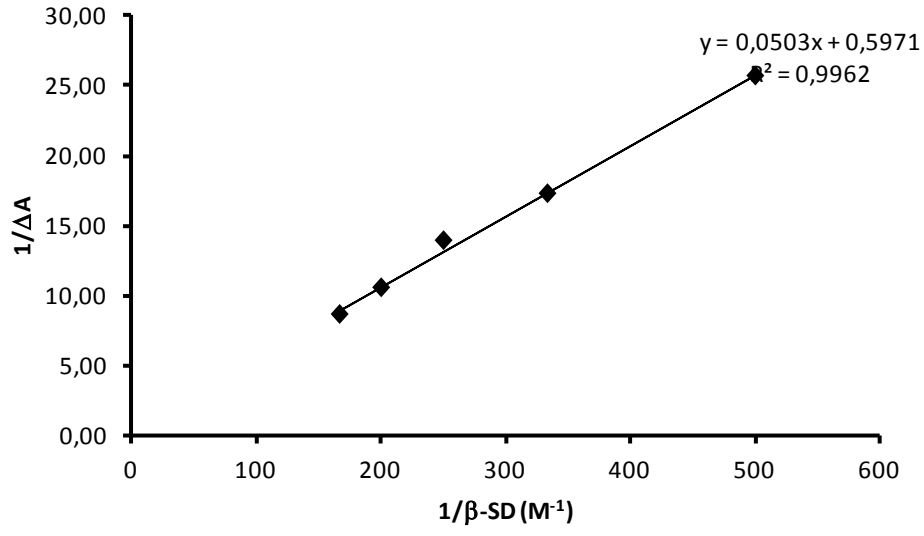
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,170	290	-	-	-
1,0	0,186	290	0,016	62,50	1000
2,0	0,209	290	0,039	25,64	500,0
3,0	0,228	290	0,072	17,24	333,3
4,0	0,242	290	0,095	13,89	250,0
5,0	0,265	290	0,116	10,53	200,0
6,0	0,286	290	0,058	8,620	166,7



Şekil 43. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile $\beta\text{-SD}$ derişimleri arasındaki %10 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).



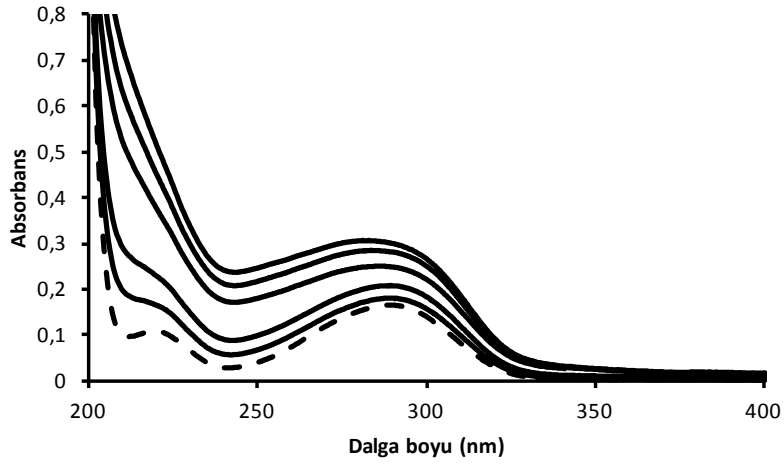
Şekil 44. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile $\beta\text{-SD}$ derişimleri arasındaki %20 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).



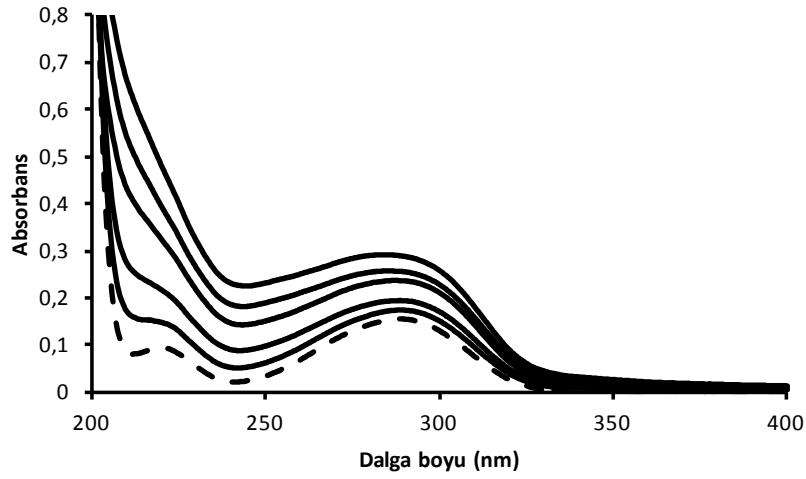
Şekil 45. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %50 (v/v) EG varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).

6.2.3. Novokain ve β -SD arasındaki etkileşimlere NaCl etkisinin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi ve bağlanma sabitlerinin hesaplanması

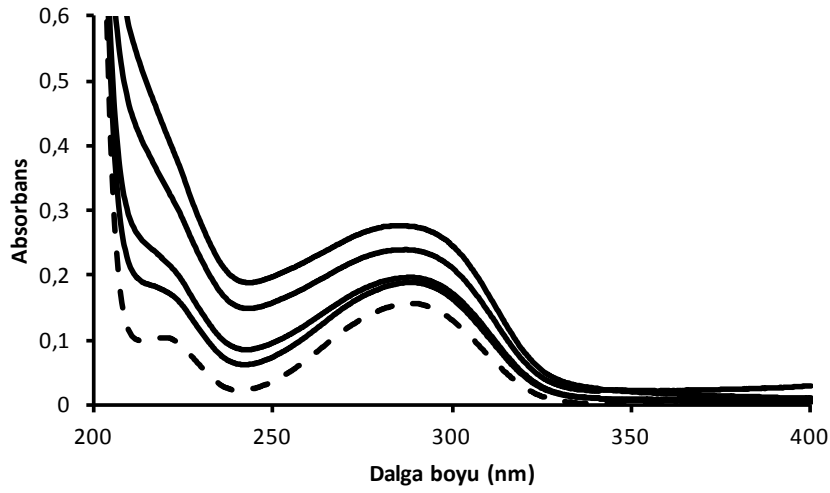
$2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlere NaCl'ün etkisini incelemek için sulu ortamda yapılan denemeler bu kez NaCl'ün farklı derişimleri varlığında yapıldı. %0,45 (w/v), %0,90 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl varlığında Novokain'in maksimum absorbans verdiği 290 nm'deki absorbansının β -SD'nin geniş derişim aralığında değişimi incelenerek çalışıldı. Şekil 46, Şekil 47 ve Şekil 48'de $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sırasıyla % 0,45 (w/v), % 0,90 (w/v) ve 0,3 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen spektrumları gösterildi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in absorbansının %0,45 (w/v), %0,90 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimiyle değişimi sırasıyla Şekil 49, Şekil 50 ve Şekil 51'de gösterildi. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbanslarının β -SD derişimiyle değişimi deney sonuçları ve Benesi-Hildebrand denklemine göre düzenlenen deney sonuçları % 0,45 (w/v), %0,90 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl varlığında sırasıyla Tablo 20, Tablo 21 ve Tablo 22'de verildi. %0,45 (w/v), % 0,90 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl varlığında Benesi-Hildebrand denklemine göre $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD arasındaki ilişki yine sırasıyla Şekil 52, Şekil 53 ve Şekil 54'de gösterildi. %0,45 (w/v), %0,9 (w/v) ve %3 (w/v) NaCl varlığında $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimindeki Novokain'in β -SD'e bağlanma sabitleri (K_B) sırasıyla 61,76; 52,48 ve 50,56 M^{-1} olarak hesaplandı.



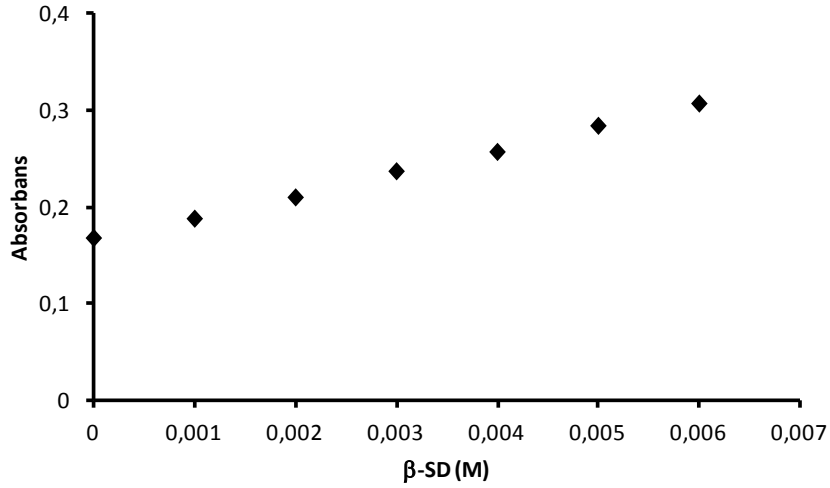
Şekil 46. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %0,45 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



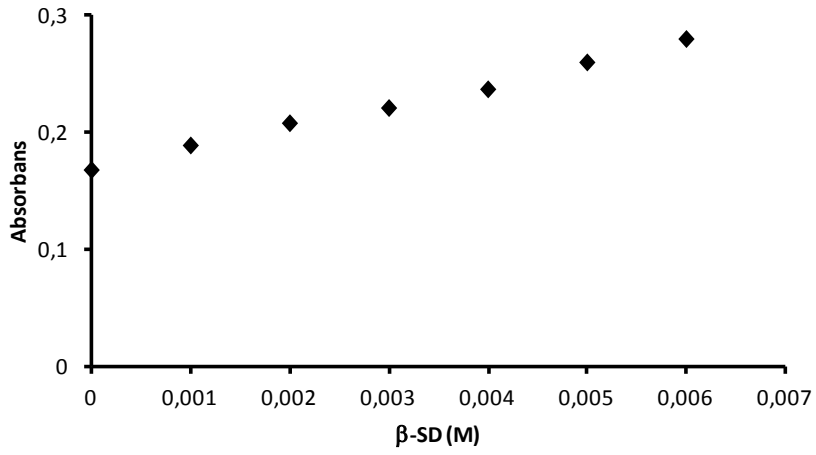
Şekil 47. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %0,9 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



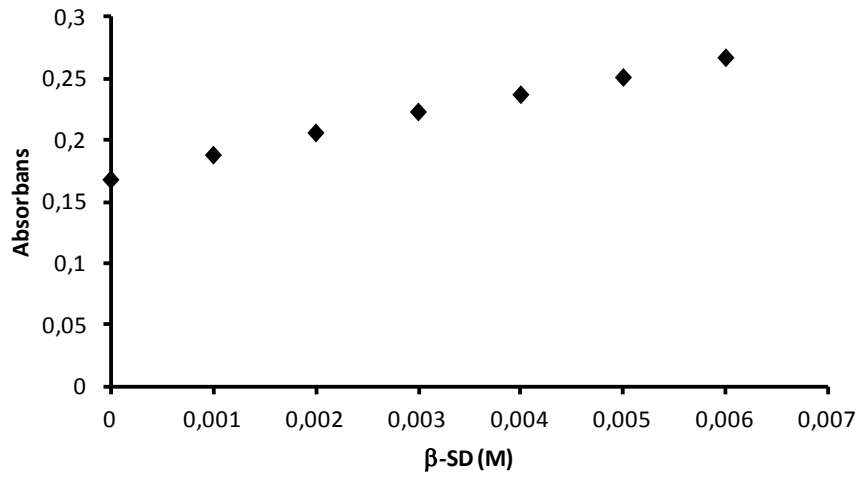
Şekil 48. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in 298 K'de %3 (w/v) NaCl varlığında çeşitli β -SD derişimlerinde çizilen absorpsiyon spektrumu (aşağıdan yukarıya β -SD derişimleri sırasıyla: 1,0 mM; 2,0 mM; 3,0 mM; 4,0 mM ve 6,0 mM).



Şekil 49. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %0,45(w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)



Şekil 50. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %0,9 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)



Şekil 51. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain'in absorbansının %3 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimi ile değişimi (298 K)

Tablo 20. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %0,45 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

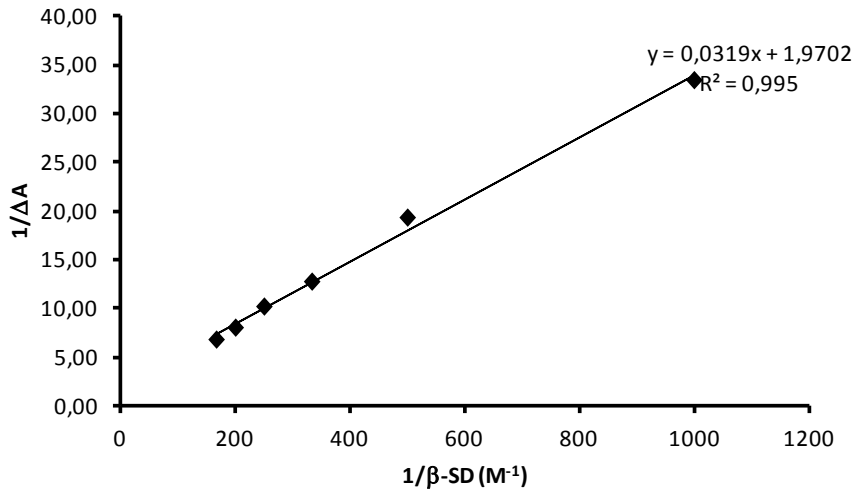
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,167	290	-	-	-
1,0	0,187	290	0,03	33,33	1000
2,0	0,209	290	0,052	19,23	500,0
3,0	0,236	290	0,079	12,66	333,3
4,0	0,256	290	0,099	10,10	250,0
5,0	0,283	290	0,126	7,940	200,0
6,0	0,306	290	0,149	6,710	166,7

Tablo 21. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %0,90 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

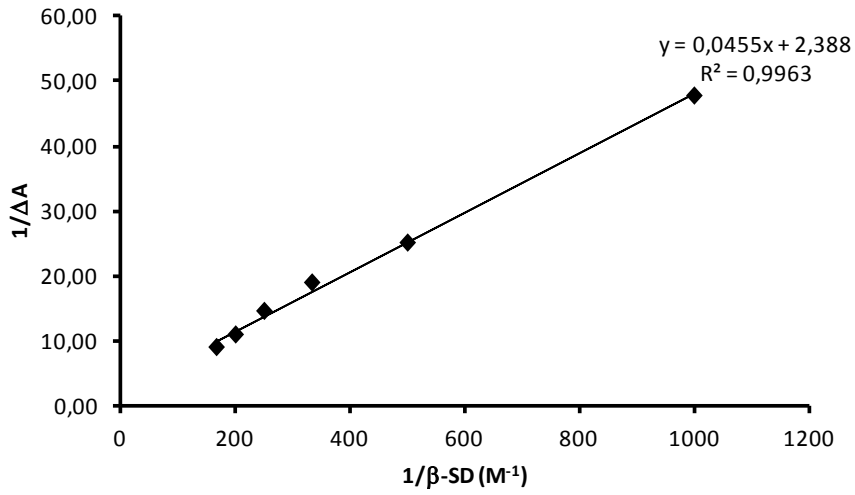
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,167	290	-	-	-
1,0	0,188	290	0,021	47,62	1000
2,0	0,207	290	0,040	25,00	500,0
3,0	0,220	290	0,053	18,87	333,3
4,0	0,236	290	0,069	14,49	250,0
5,0	0,259	290	0,092	10,87	200,0
6,0	0,279	290	0,112	8,930	166,7

Tablo 22. $2,0 \times 10^{-5}$ M sabit derişimdeki Novokain'in sulu ortamda 290 nm'deki absorbansının %3 (w/v) NaCl varlığında β -SD derişimleriyle değişimi ve Benesi-Hildebrand eşitliğine göre düzenlenen sulu ortamdaki deney sonuçları.

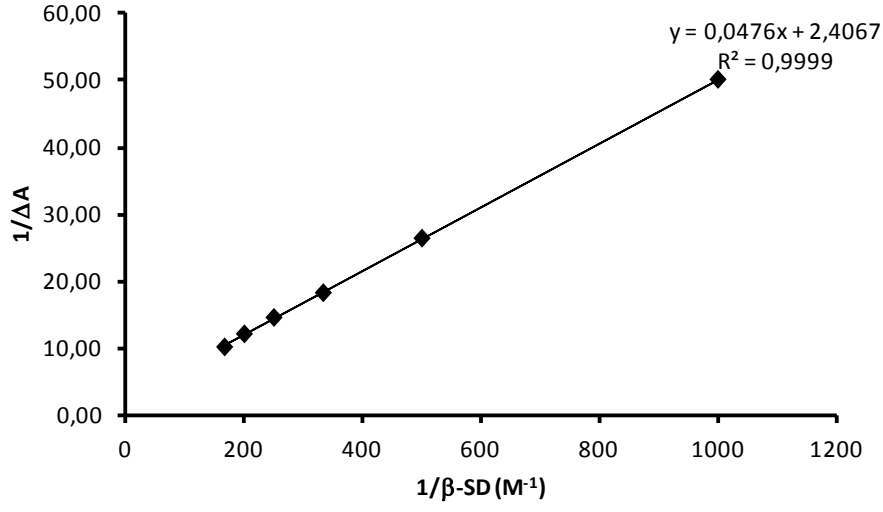
β -SD (mM)	A	λ (nm)	ΔA	1/ ΔA	1/ β -SD (M^{-1})
0	0,167	290	-	-	-
1,0	0,187	290	0,020	50,00	1000
2,0	0,205	290	0,038	26,32	500,0
3,0	0,222	290	0,055	18,18	333,3
4,0	0,236	290	0,069	14,49	250,0
5,0	0,25	290	0,083	12,05	200,0
6,0	0,266	290	0,099	10,10	166,7



Şekil 52. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %0,45 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).



Şekil 53. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %0,9 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta$ -SD ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).



Şekil 54. $2,0 \times 10^{-5}$ M Novokain ile β -SD derişimleri arasındaki %3 (w/v) NaCl varlığında $1/\Delta A$ ile $1/\beta\text{-SD}$ ilişkisi (Benesi-Hildebrand denklemi).

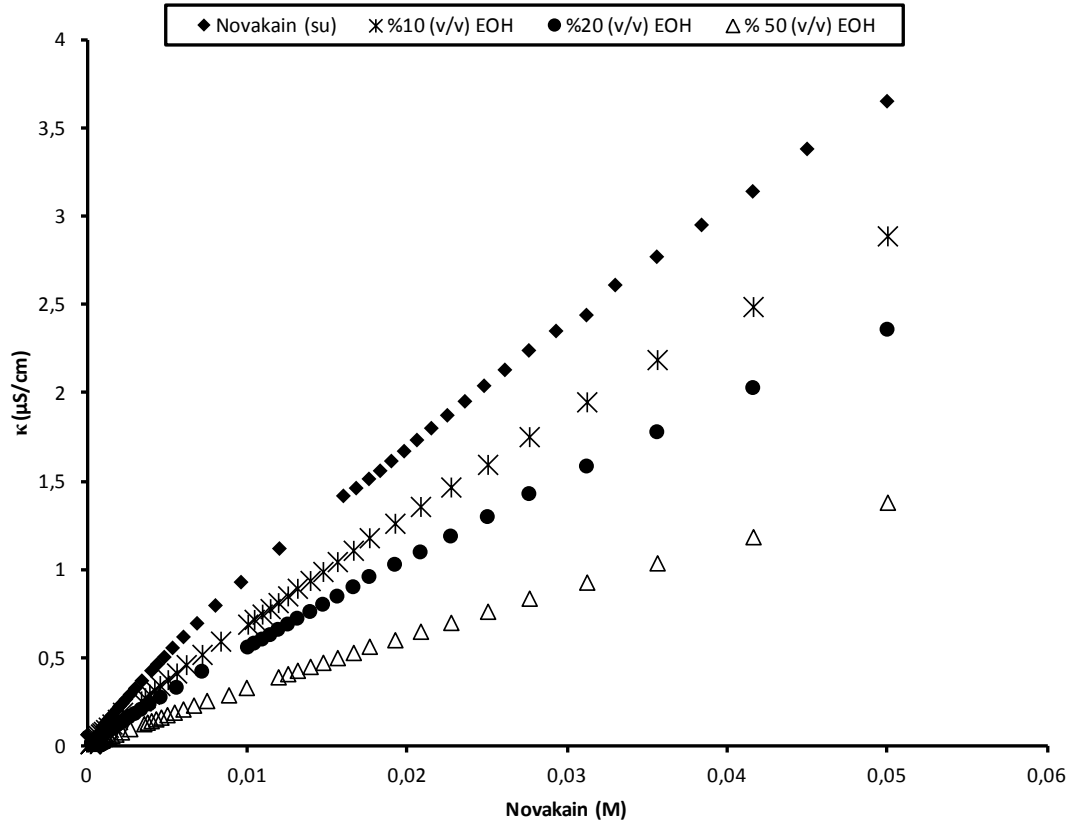
7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada katyonik ve amfifilik yapıda bir İEM maddesi olan Novokain'in 298 K'de misel oluşumları sulu ortamda, EOH (%10, 20 ve 50) (v/v), EG (%10, 20 ve 50) (v/v) ve NaCl'ün (%0,45, %0,90 ve %3 (w/v)) farklı derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri yapılarak çalışıldı. Çalışmanın ikinci bölümünde, Novokain'in β -SD ile olan etkileşimleri hem sulu ortamda hem de iletkenlik çalışmalarında kullanılan katkı maddelerinin aynı derişimlerinde spektrofotometrik yöntemle incelendi ve sabit derişimdeki Novokain'in β -SD'e bağlanma sabitleri (K_B) sulu ve katkı maddeleri içeren ortamlarda hesaplandı.

Novokain'in sulu ortamda ve katkı maddeleri varlığında çizilen iletkenlik-derişim arasındaki ilişki grafiklerindeki değişim (kırıklık) misel oluşumunun göstergesi olarak kabul edildi. Sulu ortamda iletkenlik ve Novokain'in geniş derişim aralığında çizilen grafiklerden Novokain'in KMD'i $1,95 \times 10^{-2}$ M olarak saptandı. Novokain'in sulu ortamda ve katkı maddelerinin farklı derişimleri varlığında iletkenlikleri ölçülerek çizilen iletkenlik-derişim grafikleri yardımıyla; iki doğrunun eğimleri oranından miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) hesaplanarak karşılaştırıldı. Suyla hidrojen bağı oluşturan çözücü etkisine örnek olarak seçilen EOH ve EG'ün Novokain'in misel oluşumunu etkilediği saptandı. Novokain'in sulu ortamda ve farklı EOH ve EG derişimleri (v/v) varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, α , ve β değerleri sırasıyla Tablo 23 ve Tablo 24'de verildi. Her iki çözücü varlığında, çözücü derişimi arttıkça Novokain'in KMD'nin sulu ortama göre artış gösterdiği görüldü. %50 (v/v) EOH ve EG varlığında ise misel oluşumunun engellendiği tespit edildi. Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine EOH ve EG'ün farklı derişimlerinin etkisi sırasıyla Şekil 55 ve Şekil 56'da gösterildi.

Tablo 23. Novokain'in sulu ortamda ve farklı EOH derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri

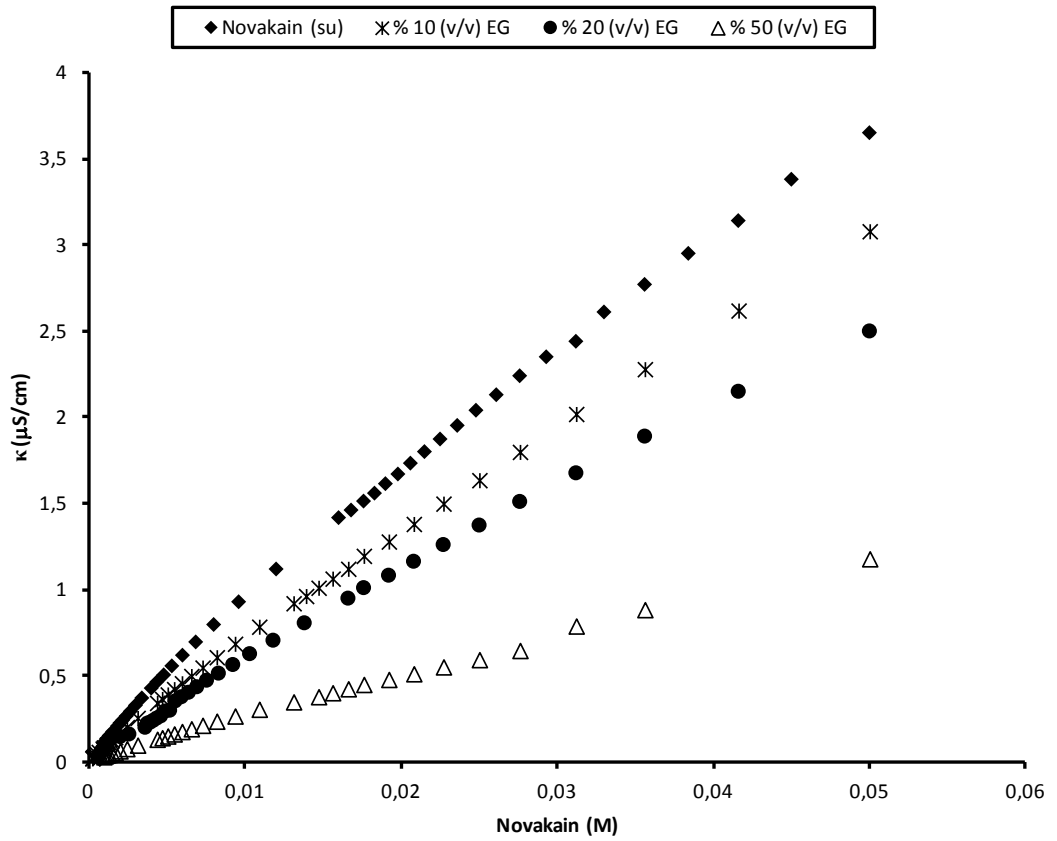
EOH % (v/v)	α	β	KMD (M)
su	0,2034	0,7966	$1,95 \times 10^{-2}$
10	0,1945	0,8055	$2,41 \times 10^{-2}$
20	0,1806	0,8194	$2,59 \times 10^{-2}$
50	-	-	-



Şekil 55. Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine EOH etkisi: % EOH-Su ikili sistem (v/v)

Tablo 24. Novokain'in sulu ortamda ve farklı EG derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri

EG % (v/v)	α	β	KMD (M)
su	0,2034	0,7966	$1,95 \times 10^{-2}$
10	0,1246	0,8754	$2,21 \times 10^{-2}$
20	0,1833	0,8167	$2,50 \times 10^{-2}$
50	-	-	-



Şekil 56. Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine EG etkisi: % EG-Su ikili sistem (v/v)

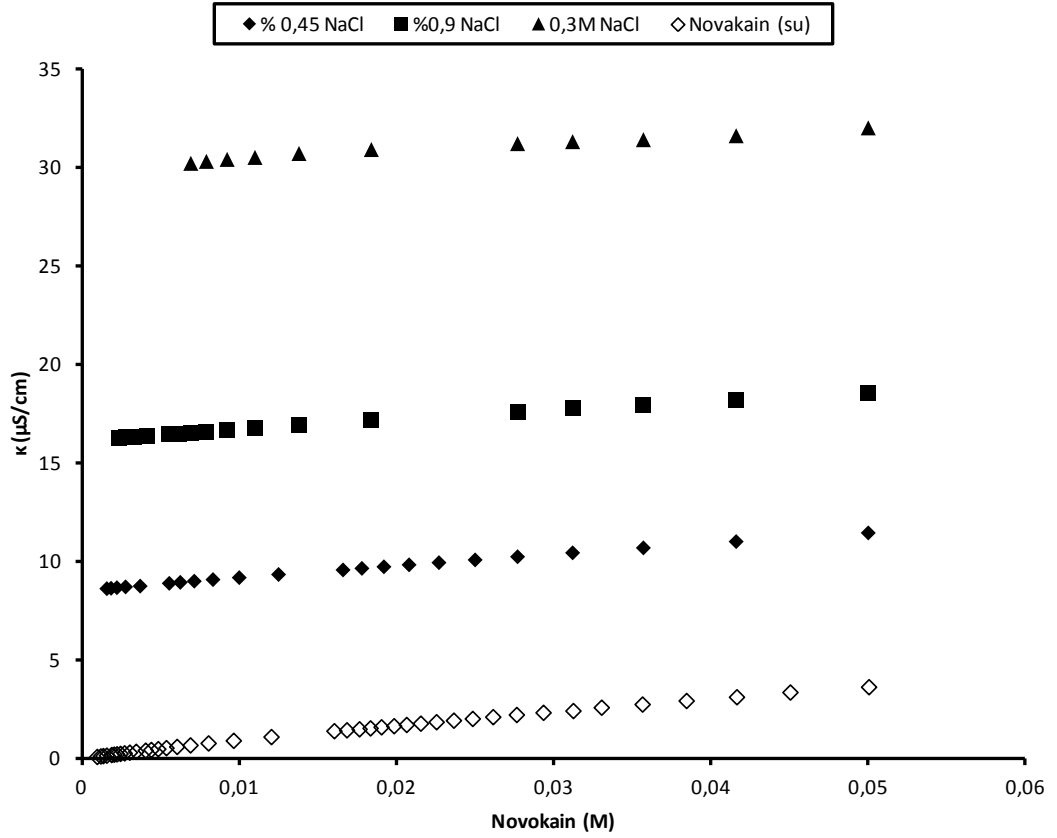
Şekil 55 ve Şekil 56'da görüldüğü gibi ortamda EOH ve EG derişimi arttıkça Novokain'in sulu ortamda izlenen iletkenlik değerlerinin azaldığı görüldü. Bu azalma Novokain'in EOH ve EG varlığında çözücü derişiminin artmasıyla alkoller ve Novokain arasındaki etkileşimlerin sulu ortama göre artış göstermesi ile açıklanabilir. Novokain'in sulu ortamda hesaplanan miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri EOH ve EG varlığında değişim gösterdi (Tablo 23 ve Tablo 24). α değeri azalırken β değerinde artış gözlemlendi. Bu durum Novokain'in sulu ortama göre EOH ve EG varlığında çözünebilirliğinin diğer bir deyişle solvasyonunun artmasının sonucudur. Novokain'in misel oluşumunun belli bir derişiminden (%20 (v/v)) sonra engellenmeye başlaması ve %50 (v/v) EOH ve EG varlığında tamamen engellenmesi nedeniyle α ve β değerleri hesaplanamadı.

Miselleşme genellikle su ile yüzey aktif madde arasındaki hidrofobik etkileşimle açıklanır. Hidrofobik etkileşim miselleşme sırasındaki moleküller arası ve molekül içi etkileşimleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Sulu ortamda misel oluşumu yüzey aktif madde moleküllerinin hidrofobik kısımlarının asosiyasyonu ve çevrelerindeki su moleküllerinin itilmesi sonucunda sistemin serbest enerjisi azalır. Sulu çözeltide misel oluşumunu yönlendiren temel faktör entropidir. Tekiz haldeki yüzey aktif moleküllerin çevresinde düzene giren su yapısı misel oluşumu ile eski düzensizliğine döner. Suyun dışındaki polar çözücülerde misel oluşumundaki etkileşime solvofobik etkileşim denir. Dolayısıyla Novokain'in EOH ve EG varlığında sulu ortama göre iletkenlik değerlerindeki azalış solvofobik etkileşimden kaynaklanmaktadır. Aynı çözücülerin belli bir derişime kadar Novokain'in KMD'ini arttırması ve sonrasında misel oluşumunu engellemesi suyun moleküller arası çekim yoğunluğunu ya da çözünebilirlik parametresini azaltmaları ile açıklanabilir. Sulu ortamın dielektrik sabitini azaltarak Novokain misellerindeki iyonik baş gruplar arasındaki itmeyi arttırır ve böylece misel oluşumunu zorlaştırır, KMD'ni arttırır (Rosen 1978, Leung, Shah 1986, Ionescu, Romanesco, Nome 1984, Becher 1965, Larsen, Tepley 1974).

Katyonik karakterde amfifilik Novokain'in misel oluşumuna tuz etkisi; özellikle farmasötik uygulamalarda kullanılan NaCl'ün % 0,45, %0,9 ve %3 (w/v) derişimleri varlığında çalışıldı. Şekil 57'de çalışılan tüm NaCl derişimleri için Novokain'in sulu ortamda elde edilen iletkenlik değerlerinde EOH ve EG'ün aksine tuz varlığında artış gözlemlendi. Novokain'in sulu ortamda ve farklı NaCl derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen KMD, miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri Tablo 25' de verildi. Tablo 25'den de görüldüğü gibi NaCl varlığında Novokain'in KMD'i sulu ortama göre azalma gösterdi. Sulu çözeltilerde elektrolitlerin varlığı özellikle iyonik yüzey aktif maddelerin KMD'lerinin düşmesine yol açar. İyonik miseller sulu çözeltilerin iyonik kuvvetlerindeki küçük değişimlerine karşı duyarlıdır. Ortamda NaCl bulunması perdeleme etkisi yaparak baş gruplar arasındaki itmeyi azaltarak KMD'ini düşürür. Böylece misel oluşumu için daha az elektriksel gerekeceğinden iyonik Novokain çözeltilerine farklı derişimlerde tuz katılması KMD'ini düşürür; dolayısıyla, elektriksel itmeleri azaltarak misel boyutunun bağımlı olduğı kuvvetlerin dengesini etkilediğinden aynı zamanda misel boyutunun büyümesine neden olur. Böylece Tablo 25'de görüldüğü gibi Novokain'in β değerleri sulu ortama göre artış gösterirken, α değerleri ise azalma gösterdi. %3 (w/v) NaCl varlığında iletkenlik değerinde sulu ortama göre büyük bir artış gözlenmekle birlikte sabit kaldı ve KMD saptanamadı. Bu durum ortamdaki iyonik kuvvetin oldukça artması ve misel oluşumu için gerekli hidrofobik etkileşim ortamının engellenmesi ile açıklanabilir.

Tablo 25. Novokain'in sulu ortamda ve farklı NaCl derişimleri varlığında iletkenlik ölçümleri ile elde edilen miselin iyonlaşma derecesi (α) ve misel yükünün nötralleşme derecesi (β) değerleri

NaCl % (w/v)	α	β	KMD (M)
su	0,2034	0,7966	$1,95 \times 10^{-2}$
0,45	0,1435	0,8565	$1,28 \times 10^{-2}$
0,90	0,2365	0,7635	$1,58 \times 10^{-2}$
3,00	-	-	-



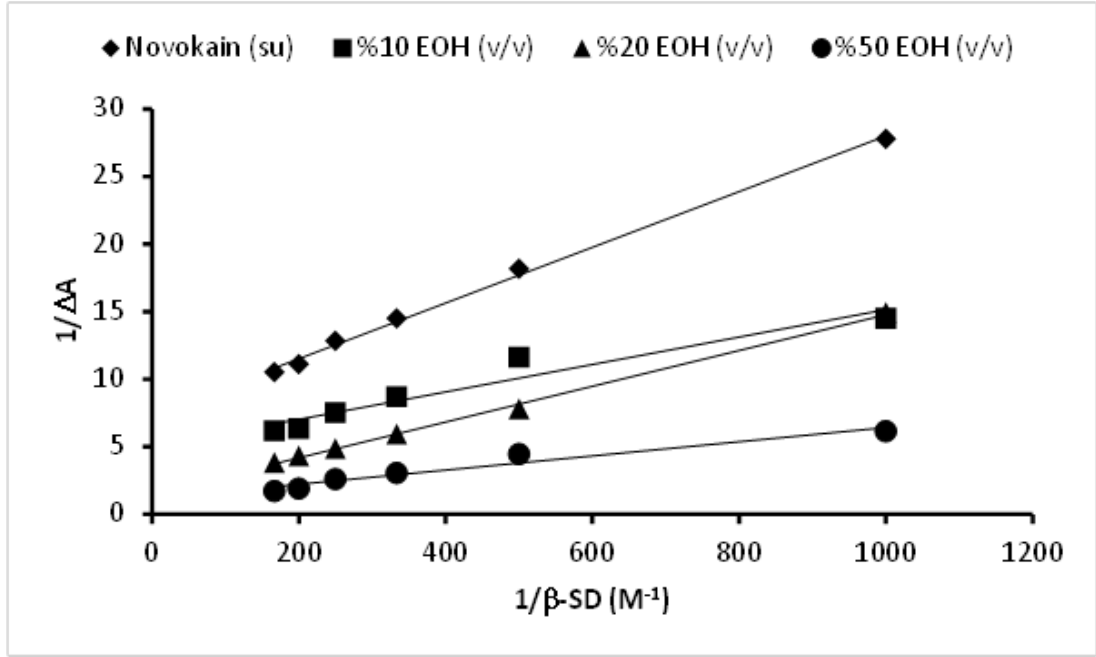
Şekil 57. Novokain'in 298 K'de sulu ortamdaki iletkenlik-derişim ilişkisine tuz etkisi: NaCl-Su ikili sistem (w/v)

Ortama katılan katkı maddelerinin su yapısını dolayısıyla misel yapısını değiştirdiğini ve farklı derecelerde Novokain'in sulu ortamdaki KMD'ini etkilediği saptanan bu çalışmada; ayrıca Novokain'in β -SD ile arasındaki etkileşimler yine aynı derişimlerdeki katkı maddeleri varlığında spektrofotometrik yöntemle de incelendi. Bu amaçla Novokain'in maksimum absorbands verdiği 290 nm'deki absorbandsının β -SD ile olan etkileşim sonuılarından Benesi-Hildebrand denklemi yardımıyla β -SD'e bağlanma sabitleri (K_B) hesaplandı. Benesi-Hildebrand yaklaşımı ile bağlanma sabiti hesaplamak için kullanılan $1/\beta$ -SD (M^{-1}) ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki yardımıyla Tablo 26'da çalışılan iletkenlik deneylerinde kullanılan tüm katkı maddeleri varlığında hesaplanan K_B değerleri gösterildi. Ortamda katkı maddelerinin

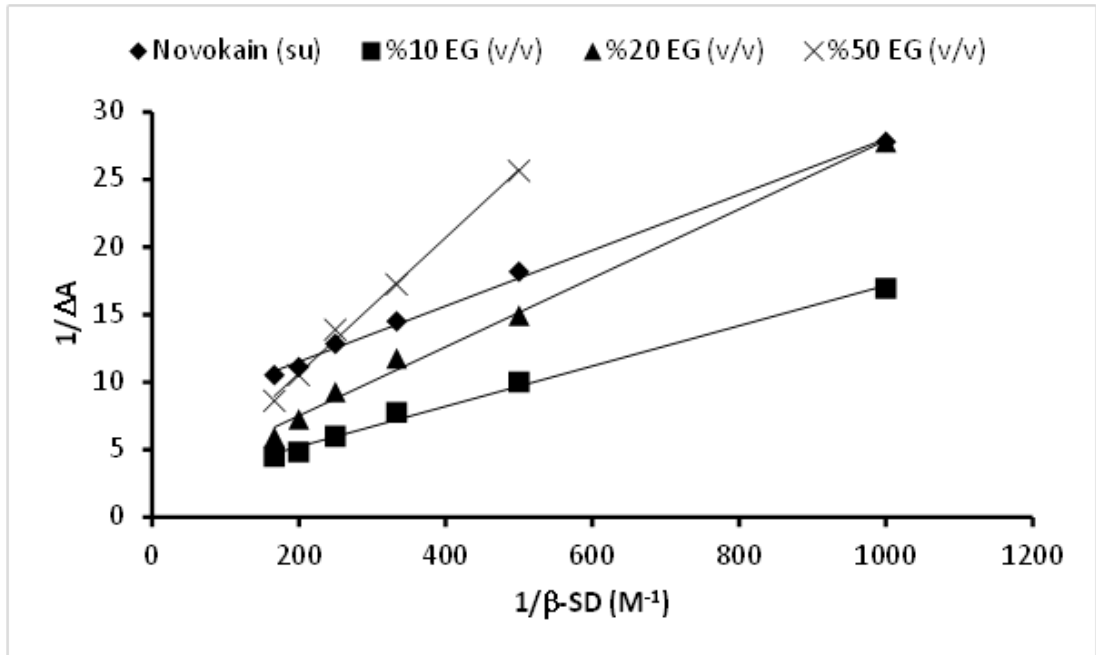
bulunması Novokain'in β -SD'e bağlanma eğilimini düşürdüğü saptandı. Şekil 58, Şekil 59 ve Şekil 60' da sırasıyla suda, EOH, EG ve NaCl'ün farklı derişimleri varlığında çizilen $1/\beta$ -SD (M^{-1}) ile $1/\Delta A$ arasındaki grafiklerden de görüldüğü üzere ortama katılan katkı maddelerinin derişimlerinin artmasıyla Novokain'in sulu ortama göre bağlanma derecesinin belirgin bir biçimde azaldığı görülmektedir.

Tablo 26. Novokain'in β -SD'e sulu ortamda ve katkı maddelerinin farklı derişimleri varlığında Benesi-Hildebrand Denklemine göre hesaplanan bağlanma sabitleri (K_B) (298 K).

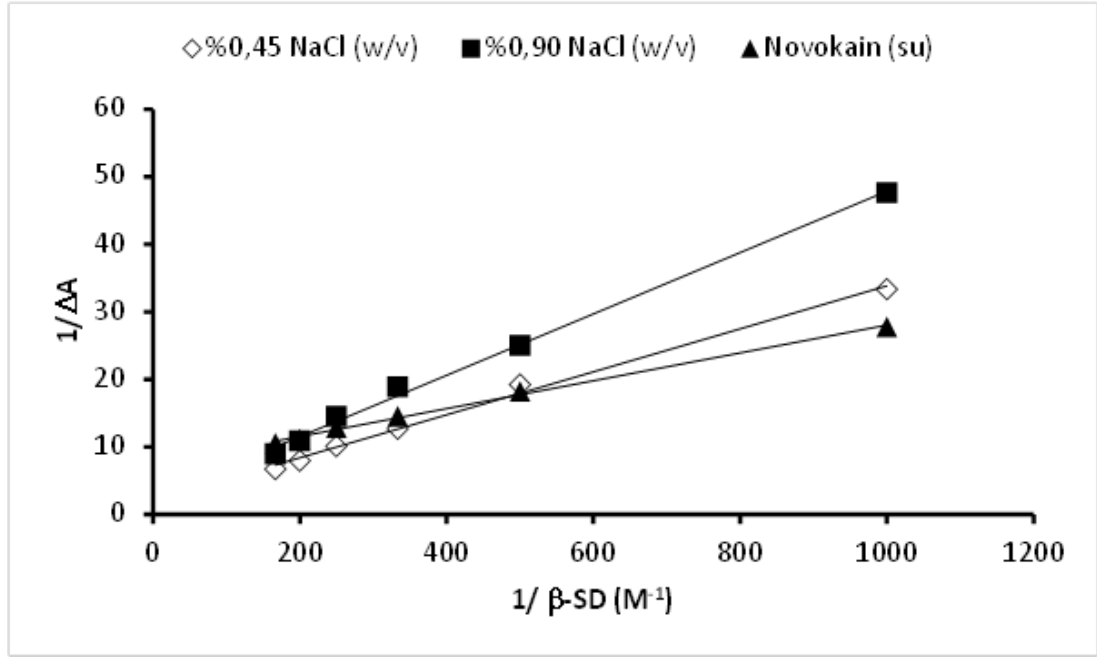
Katkı Maddeleri	K_B (M^{-1})
Su	214,66
EOH (v/v)	
%10	192,39
%20	114,81
%50	45,280
EG (v/v)	
%10	150,46
%20	94,360
%50	11,870
NaCl (w/v)	
%0,45	61,760
%0,90	52,480
%3,00	50,560



Şekil 58. Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve EOH'un farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).



Şekil 59. Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve EG'nin farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).

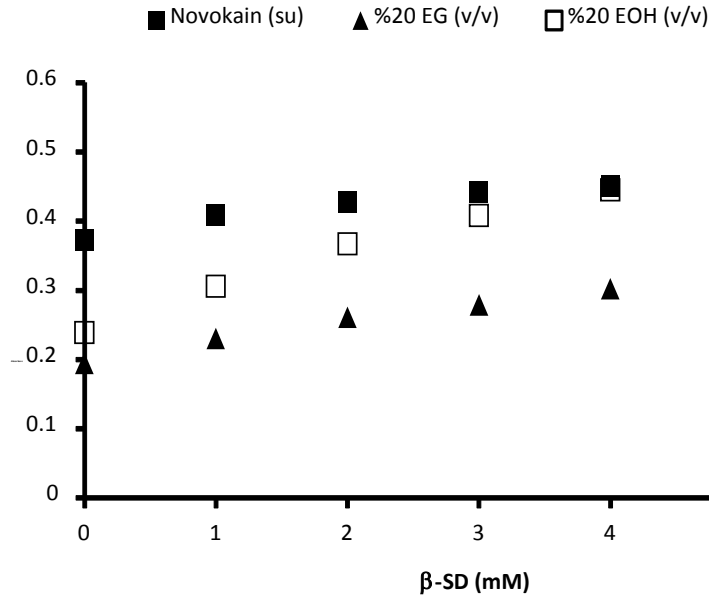


Şekil 60. Novokain'in β -SD'ye bağlanma sabitini hesaplamada kullanılan Benesi-Hildebrand denklemine göre suda ve NaCl'ün farklı derişimleri varlığında $1/\beta$ -SD ile $1/\Delta A$ arasındaki doğrusal ilişki (298 K).

Tablo 26'dan da görüldüğü gibi, EG ile EOH'ün Novokain'in β -SD'e bağlanmasını azaltma eğilimleri dikkate alındığında, elde edilen sonuçların ilk bölümde izlenen novokain ve katkı maddeleri arasındaki etkileşimleri de aydınlatan iletkenlik ölçüm sonuçları ile de paralellik gösterdiği görülebilir. Novokain'in sulu ortamdaki β değerleri EOH, EG ve NaCl varlığında artış gösterirken α değerlerinde azalma gösterdi.

Novokain ve β -SD arasındaki sulu ortamdaki etkileşimde bir denge söz konusu olduğundan ortamın fizikokimyasal özellikleri bu dengeyi etkiler. Saf sulu ortamda suda çözünebilen bir organik çözücü katılması suyun yapısını değiştirir. Su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarını bozabilir veya kırabilir (dejenerasyon) ve su-su bağlarının yerini çözücü-su bağları olarak suyla organik çözücü kompleks (1:1 veya 1:2) oluşturabilirler (GONZALES ve ark., 1991). Dolayısıyla su-çözücü karışımları ideallikten sapabilir ve çözünenle hem hidrofobik hem de hidrojen bağları mekanizmasıyla etkileşebilir. İkili karışımlarda madde-çözücü etkileşimi (seçimli solvasyon); çözücü-çözücü etkileşimleri ve çözücü ile YAM arasındaki etkileşim

(burada novokain ile çözücü) ortamda tek çözücü olduğu durumdan (örneğin su) daha karmaşıktır. Buna bağlı olarak, Novokain'in β -SD ile olan etkileşimlerine EOH, EG ve NaCl'ün etkisi incelendiğinde ortamda birden fazla bileşenin rol oynadığı görülür. Şöyle ki; Novokain'in β -SD ile olan etkileşiminden başka Novokain'in katkı maddeleri ile katkı maddelerinin β -SD ile ve katkı maddelerinin su ile olan etkileşimleri de söz konusudur. Dolayısıyla Novokain'in β -SD'e bağlanma mekanizmasını ve dengesini etkileyen birden fazla faktör rol oynamaktadır. Bu çalışmada ortama EOH ve EG katılmasının sulu çözücünün yapısında bazı değişikliklere yol açtığı katkı maddeleri varlığında Novokain'in sulu ortama göre iletkenlik değerlerindeki azalmadan ve KMD'deki değişimden görülebilir. Örneğin; spektrofotometrik ölçümlerle izlenen Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlerde ortamda bulunan aynı derişimdeki (%20 v/v) EOH ve EG varlığında absorbansının değişimi Şekil 61'da gösterildi. Şekil..den de görüldüğü gibi Novokain'in absorbansı EG ve EOH varlığında azalam göstermiştir. Diğer bir deyişle, ortamın polaritesinin değişimi Novokain'in β -SD'ye bağlanma mekanizmasını etkileyen diğer bir faktördür. Su (78,39), EG (37,7) ve EOH (24,55)'ün dielektirik sabitleri karşılaştırıldığında su > EG > EOH sırasına uyduğu görülür. Bu sıralama EOH ve EG'nin Novokain'in β -SD'e bağlanmada EG'nin biraz daha etkili olmasını açıklamaktadır. Lokaş anestetikler arasında zayıf hidrofobik ve yüksek hidrofilik karakteri olan Novokain'in (Matsuki ve ark.1998) daha hidrofilik ortamı tercih etmesi ile açıklanabilir. Aynı etkileşimler NaCl varlığında da etkindir. Amfiflik karakter taşıyan Novokain'in sulu ortamda çizilen iletkenlik-derişim grafikleri göz önüne alındığında belli bir derişimden (KMD) sonra iletkenlik değişiminin çok fazla değişmemesi kümeleşmenin başlamasıyla toplam viskoz sürüklenmesinin azalmasının bir sonucudur. EOH ve EG varlığında akımı taşıyacak zıt yüklü iyonların sayısı ve miselin net yükü azalır. İyonik atmosfer yeterli bir hızla yeniden oluşamaz ve böylece bağlı zıt iyonların bazıları serbest kalır. Buna karşılık NaCl varlığında suyun iyonik atmosferi elektrolit eklenmesiyle büyük bir değişikliğe uğrar dolayısıyla aynı zıt yüke sahip Novokain ve NaCl arasında her ne kadar baş gruplar arasında itmeyi azaltarak KMD'ini düşürse de Novokain için çözünmeyi tercih ettiği solvasyon ortamı bozulur. Bu da ortamda daha fazla elektrik akımını taşıyacak iyonun bulunmasına sebep olur.

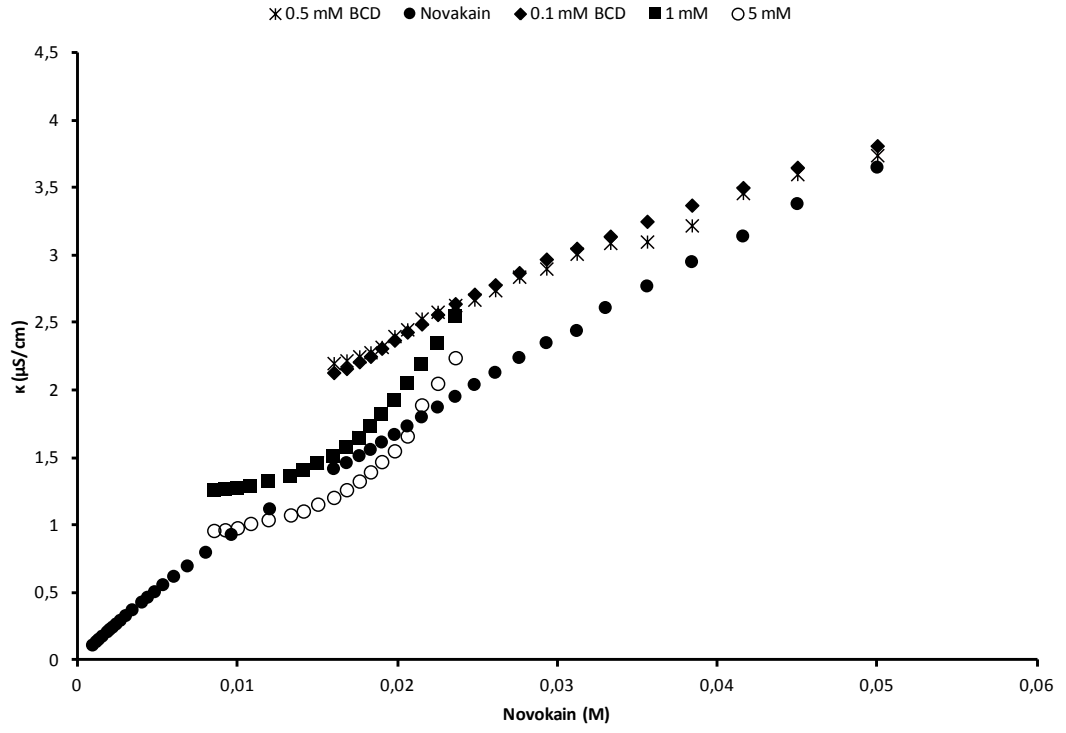


Şekil 61. Novokain ile β -SD arasındaki etkileşimlerde ortamda bulunan aynı derişimdeki (%20 v/v) EOH ve EG varlığında absorbansının değişimi.

Siklodekstrinlerin moleköl yapısı içi boş kesik koni şeklinde moleküller biçimindedir ve fazla sayıda hidrojen alıcısı ve vericisi olan moleküllerdir. Çemberin içi çoğunluğu glikozidik oksijen ve yeri değiştirilemeyen hidrojen atomları tarafından sağlanan elektronca zengin ortamın bir sonucu olarak hidrofobiktir ve tüm hidroksil gruplar halkanın dış tarafına yerleştikten dış yüzeyi hidrofilik özelliktedir. Siklodekstrinler bu özel yapıları sayesinde sıvı veya katı halde daha küçük hidrofobik molekülleri (örneğin, ilaçlar, aromalar ve agrokimyasallar) veya amfifilik moleküllerin apolar kısımlarını hidrofobik iç boşluklarında hapsederek onlar ile inkulüzyon bileşimi adı verilen bir kimyasal kompleks yapabilirler. Siklodekstrinler arasında (α - ve γ -SD'nin sudaki çözünürlükleri daha yüksektir) bu çalışmada kullanılan β -SD suda düşük çözünürlüğe sahip ve daha hidrofobik karakterlidir. Ortama EOH ve EG gibi alkollerin katılması β -SD'in su ile H-bağı oluşturma eğilimini destekleyebilir. Novokain varlığında ise ortamda alkol ve Novokain arasında β -SD'nin boşluğuna (kavite) girme yarışı da söz konusudur. Tuz varlığında ise itme nedeniyle bağlanma azalmaktadır. EOH ve EG'nin Novokain'e

göre hem daha küçük moleküler yapıya sahip olmaları H-bağı yapabilen bu organik çözücülerin Novokain'den önce β -SD'nin kavitesine girmesi iel ve sulu ortamda daha kuvvetli bağlanma eğilimi gösteren Novokain'in EOH ve EG varlığında daha düşük bağlanma eğilimi göstermesi ile açıklanabilir. Novokain'in yapısında bulunan aromatik halka hidrofobik karakterli olup β -SD'nin hidrofobik kavitesine yönelme ve dolayısıyla bağlanma eğilimini EOH ve EG varlığında kaybeder. Aynı durum yukarıda anlatılan nedenlerden ötürü NaCl için de geçerlidir.

Novokain'in β -SD ile arasındaki etkileşimleri biraz daha aydınlatabilmek için, β -SD'nin farklı derişimlerinde (0,1; 0,5; 1,0 ve 5,0 mM) iletkenlik ölçümleri kullanılarak sulu ortamda Novokain'in çözeltilerinin iletkenlik değerlerinin nasıl değiştiğini ayrıca çalışıldı (Şekil 62). β -SD'nin 0,1 ve 0,5 mM düşük derişimleri ve 1,0 ve 5,01 mM yüksek derişimleri için Novokain'in iletkenlik değerlerinde farklı bir derişim izlenmiştir. Düşük derişimlerde Novokain'in iletkenlik değerlerinde görülen artış bu derişimlerde Novokain'in β -SD kavitesinden oldukça uzak olduğunu ya da kavitenin (host) Novokain'in girmesi (guest) için yeterli olmadığını buna karşılık derişim arttıkça (1,0 ve 5,0 mM) β -SD kavitesinin büyüdüğü ve Novokain'in bağlanması için uygun ortamın oluştuğunun bir göstergesidir. Bu durum spektrofotometrik ölçümlerde β -SD derişiminin artmasıyla Novokain'in absorbansında görülen artışı da açıklamaktadır. Yine 1,0 ve 5,0 mM β -SD derişimleri varlığında görülen hafif kırıklık Novokain'in misel oluşturduğu derişimlere karşılık gelmektedir. Özellikle 5,0 mM β -SD varlığında Novokain'in iletkenlik değerinde görülen azalma Novokain'in β -SD kavitesine doğru yönlendiğinin diğer bir deyişle bağlandığının diğer bir göstergesidir.



Şekil 62. Novokain'in sulu ortamdaki iletkenlik derişim ilişkisine β -SD'nin farklı derişimlerinin etkisi (298 K).

8. KAYNAKLAR

1. A.Gustavo, GonzálezD, RosalesJ.L.Gómez-ArizaJ.FernándezSanz Analytica Chimica Acta Solvent effects on the dissociation of aliphatic carboxylic acids in water—*N,N*-dimethylformamide mixtures Volume 22, Pages 301-30, 1990.
2. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. (2000). Farmasötik Kimya. ISBN 975-97064-2-3, 1. Cilt, Irmak Matbaası, Ankara.
3. Atherton A.D., Barry B.W: Micellar properties of phenothiazine drugs: A laser light scattering study. J. Colloid İnterf. Sei. 106(2): 479-489, 1985.
4. Apak R. (1992). Modern Analiz Yöntemleri Okulu TMMOB Kimya Mühendisleri Odası İstanbul Şubesi Yayınları, İstanbul, S. 10-12.
5. Aslan S. Trimethoprim' in Anyonik Yüzey Aktif Maddelerle Etkileşiminin İncelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2012, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Sinem Göktürk).
6. Başer İ, İnanıcı Y. (1990). Boyarmadde Kimyası. ISBN:975-400-024-7, No: 482, Marmara Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
7. Benesi HA, Hidebrand JH. (1949). A spectrophometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. J Am Chem Soc, 71: 2703-2707.
8. Cingi MI, Erol K. Farmakoloji. Ed: Erdoğan M, ISBN 975.492.231.4, No:494, Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, (1996).
9. Dölen E. Aletli Analiz Yöntemleri Spektroskopi Okulu. 1. Cilt. TMMOB Kimya Mühendisleri Odası İstanbul Şubesi Yayınları, İstanbul, S. 4-13, (1999).
10. Fini P, Castagnolo M: Determination of Enthalpic Interaction Coefficients by ITC Measurements. 2-Hydroxypropyl-b-cyclodextrin in aqueous solution of NaCl. J. Therm. Anal. Calorim. 66,91–102, 2001.

- 11.** Florence A.T, Attwood D: Physicochemical principles of pharmacy. Pharmaceutical pres, third.ed, London,. Isbn: 0853696101, 1998.
- 12.** He Yan, Ping Li, Samuel H. Yalkowsky: Solubilization of Fluasterone in cosolvent/cyclodextrin combinations; International Journal of Pharmaceutics, 264, 25–34 (2003).
- 13.** Hitoshi Matsuki, Shoji Kaneshina, Hiroshi Kamaya and Issaku Ueda . J. Phys. Chem. B, Partitioning of Charged Local Anesthetics into Model Membranes Formed by Cationic Surfactant: Effect of Hydrophobicity of Local Anesthetic Molecules 1998, 102 (17), 3295–3304, (1998)
- 14.** Hörter D, J.B. Dressman, Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability, 21-22, 958-965 (1997)
- 15.** Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. 8. Basım, 1.cilt, Hacettepe Taş, Ankara, s.8-14, 157-160. (1998).
- 16.** Loftsson Thorsteinn, Dominique Duchene: Cyclodextrins and their pharmaceutical applications; International Journal of Pharmaceutics, 329, 1–11, (2007).
- 17.** Maggi L, Torre M.L, Giunchedi P, Conte U: Supramicellar solutions of sodium dodecyl sulphate as dissolution media to study the in vitro release characteristics of sustained-release formulations containing an insoluble drug: nifedipine. Int. J. Pharm. 135, 73–79, (1996).
- 18.** Merino C, Junquera E, Jimenez-Barbero J, Aicart E: Effect of the presence of b-cyclodextrin on the solution behaviour of procaine hydrochloride: spectroscopic and thermodynamic studies. Langmuir 16, 1557–1565 (2000)

- 19.** Rosen MJ, Surfactants and Interfacial Phenomena 1st ed. John Wiley and Sons, USA, ISBN:978-0-470-54194-4, 2012.
- 20.** Sarıkaya Y. Fizikokimya. ISBN:975-7313-009. Gazi Büro Kitabevi, Ankara. (1993)
- 21.** Schreier S, Malherios S.V.P, de Paula E. Surface active drugs: self-association and interaction with membrans and surfactants. Physiochemical and biological aspects. Biochimica et Biophysica Acta 200; 1508: 210-234.
- 22.** Tong Wei-Qin (Tony): Practical Aspects of Solubility Determination in Pharmaceutical Preformulation; Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceutics and Biopharmaceutics Chapter 5:137-149, ISBN: 978-0-387-69154-1, (2007)
- 23.** Torres, D.R., Blanco, L.H., Vargas, E.F., Martinez, F.: Calorimetric enthalpies of solution for lidocaine-HCl and procaine-HCl in water at 298.15 K. J. Chem. Eng. Data 54, 786–790 (2009)
- 24.** Uekama Kaneto: Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation; Chem.Pharm.Bull. 52 (8), 900-915, (2004)
- 25.** Var Ü. (2010). Fenotiyazin Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yüzey Aktif Madde Çöeltillerindeki Davranışlarını İncelenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Sinem Göktürk).

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hakan	Soyadı	Özcan
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	10/01/1991
Uyruğu	T.C.	Tel	05367174782
E-mail	hakanozcan@marun.edu.tr		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi	2018
Lisans	Marmara Üniversitesi	2014
Lise	Kemal Hasoğlu Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre
1	Kalite ve Arge Laboratuvar Sorumlusu	Biofarma İlaç Sanayi	2016-2018
2			
3			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
53								

Sınav Adı	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	73	75	67

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

H. Özcan, S.Göktürk : A study on Micelle Formation of Novocain and the Interactions of Novocaine with Cyclodextrins in Aqueous Media, IMER-HS, 2017, (p :72), İstanbul-Türkiye.