

Antihipertansif İlaç Atenolole Seçici Potansiyometrik Mikrosensör

Murat YOLCU^{1*}, Nihal YARDIM ÇELİK¹

ÖZET: Bu çalışmada antihipertansif bir ilaç etken madde olan atenolol için tümüyle katı-hal tipi potansiyometrik PVC membran seçici mikrosensör geliştirildi. Sensörün membran yapısı içerisinde iyonofor madde olarak atenolol-tetrafenilborat iyon çifti kullanıldı. Ağırlıkça % 62 dioktil sebekat, % 30 polivinil klorür ve % 8 iyon-çiftinden oluşan membran bileşimine sahip atenolol-seçici sensörün en iyi performansı sergilediği belirlendi. Geniş doğrusal çalışma aralığında (5×10^{-5} - 1×10^{-2} mol L⁻¹), sensörün eğim değeri 36.6 ± 2.6 mV ($R^2=0.996$), tayin limiti 1.26×10^{-5} mol L⁻¹, pH çalışma aralığı 3-8, cevap zamanı 10-12 s ve kullanım ömrü yaklaşık 6 hafta olarak belirlendi. Hazırlanan mikrosensör kullanılarak farmasötik ilaç numunesinin içerdiği atenolol miktarı başarıyla tayin edildi. Elde edilen sonuçların % 95 güven seviyesinde UV metodu ile elde edilen sonuçlarla uyum içerisinde olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif, atenolol, potansiyometrik sensör, spektroskopi

Antihypertensive Drug Atenolol Selective Potentiometric Microsensor

ABSTRACT: In this study, all solid-state type potentiometric PVC membrane selective microsensor was developed for atenolol which is an antihypertensive drug active substance. Atenolol-tetraphenylborate ion-pair was used as an ionophore in the structure of the sensor membrane. It was determined that the sensor membrane at the ratio of 62% dioctyl sebacate, 30% polyvinyl chloride and 4% ion-pair performed the best potentiometric performance. In a wide concentration range (5×10^{-5} - 1×10^{-2} mol L⁻¹), the slope, detection limit, pH range, response time, and life-time of the sensor were determined as 36.6 ± 2.6 mV ($R^2=0.996$), 1.26×10^{-5} mol L⁻¹, pH:3-8, 10-12 s, and ~6 weeks, respectively. The prepared microsensor was successfully utilized for the determination of atenolol in pharmaceutical drug sample. It was observed that the obtained results were in agreement with the results obtained by the UV method at 95% confidence level.

Keywords: Antihypertensive, atenolol, potentiometric sensor, spectroscopy

¹ Murat YOLCU (Orcid ID: 0000-0003-3477-3792), Nihal YARDIM ÇELİK (Orcid ID: 0000-0002-0779-4902), Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Giresun, Türkiye

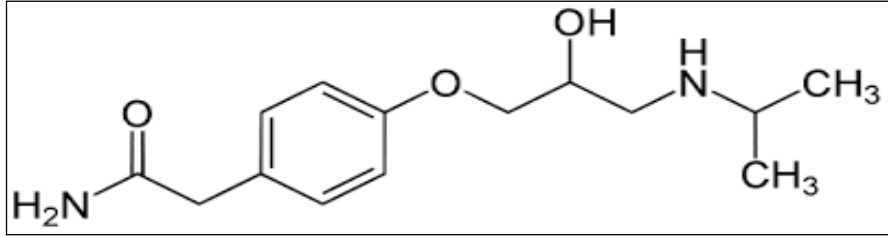
*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Murat YOLCU, e-mail: tmuratyolcu@yahoo.com

GİRİŞ

Genel olarak kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarını inceleyen kardiyoloji biliminin ilgilendiği hipertansiyon günümüzde en önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Yüksek tansiyon olarak da bilinen hipertansiyon özellikle orta yaş ve üzeri insanların sağlığını etkileyen önemli bir rahatsızlıktır. Kalp hastalıkları, felç, görme kaybı, bacak ve boyun damarlarında tıkanma ve böbrek yetmezliği gibi rahatsızlıklar hipertansiyon sonucu ortaya çıkabilmektedir. Hipertansiyon medikal olarak ya da yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilebilmektedir. Antihipertansif olarak tanımlanan ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Diüretik genel sınıfı içerisinde yer alan, β -bloker grubu ilaçlar hipertansiyon, angina pectoris ve aritmi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Shanks, 1984). 4-[2'-Hydroxy-3'-(isopropilamino)propoksi] fenilasetamid olarak adlandırılan atenolol (Şekil 1) bir β 1-blokör ilaç etken maddedir. Atenolol antihipertansif özelliği yanında, migren de dahil olmak üzere, kalp krizi, ritim bozuklukları, göğüs ağrıları, dolaşım ve vasküler daralma nedeniyle ortaya çıkan bozuklukları tedavi etmek için de kullanılmaktadır (Wadworth ve ark., 1991). Atenololün klinik önemi nedeniyle; ticari ve klinik örneklerde tayin edilmesinde basit ve hassas bir yöntemin ortaya konması önem taşımaktadır. Atenolol tayini için çok sayıda analitik yöntem geliştirilmiştir. Bu metotlardan yaygın olanları spektrofotometri (Al-Ghannam, 2006), yüksek performans sıvı kromatografisi (Chiap ve ark., 1999), gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (Caban ve ark., 2011), yüksek performans ince tabaka kromatografisi (Argekar ve Powar, 2000), katı faz ekstraksiyonu ve sıvı kromatografisi-tandem

kütle spektrometrisi (Lee ve ark., 2007), moleküler baskılı polimer ekstraksiyonu ve sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (Gros ve ark., 2008) akış-enjeksiyonlu kimyasal-lüminesans (Al-Arfaj ve ark., 2009), oda sıcaklığı fosforesans (Castillo ve ark., 2007), elektrokimyasal tanıma (Wang ve ark., 2011) ve kapiler elektroforez (Arias ve ark., 2001) metotlarıdır. Bununla birlikte, düşük hassasiyet, yüksek maliyet, fizibilite eksikliği, bazı çalışma koşullarında düşük kararlılık ve karmaşık numune hazırlama aşamaları gibi dezavantajlar nedeniyle rapor edilen tekniklerin çoğu yetersiz kalmaktadır. Potansiyometrik iyon seçici elektrotların kullanımı, bu amaç için en ümit verici yöntemlerden biri olarak ortaya çıkmıştır. İyon seçici elektrotlar, basit enstrümantasyon ve düşük maliyetli malzemelerin kullanımı, geniş çalışma aralığı, pratik ölçüm aşaması ve farklı uygulama alanlarındaki çeşitli analitlerin hızlı tespiti gibi mükemmel avantajlar sunmaktadır (Buhlmann ve ark., 1998; Tang ve ark., 2018). Literatürde farklı tiplerde hazırlanmış atenolol-seçici potansiyometrik sensörlere rastlamak mümkündür. Bu sensörler PVC-membran tipi atenolol-seçici sensörler olup yaygın olarak atenolol-fosfotungustat (Hassan ve ark., 2003; Nassory ve ark., 2007) ve atenolol-tetrakis(p-klorofenil)borat (Shamsipur ve ark., 2005) iyon çiftleri kullanılarak hazırlanmaktadır.

Bu çalışmada, antihipertansif ilaç etken maddelerden biri olan atenolol (AT)'ün tetrafenilborat (TFB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, bu iyon çiftinin iyonofor madde olarak kullanımı ile bütünüyle katı-hal PVC-membran tipi atenolol-seçici mikrosensör geliştirilmesi, potansiyometrik performans özelliklerinin ayrıntılı olarak araştırılması ve analitik uygulamalarda test edilmesi amaçlandı.



Şekil 1. Atenolol'ün yapısı (4-[2'-hydroxy-3'-(izopropilamino)propoksi]fenilasetamid)

MATERYAL VE METOT

Kimyasallar

Atenolol (AT), tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), o-nitrofeniloktiller (o-NFOE), Dioktilsebekat (DOS), sodyumtetrafenilborat (NaTFB) ve grafit, asetonitril ve dimetilsülfoksit (DMSO) SigmaAldrich (Bucks, Switzerland) firmasından, epoksi reçinesi (Ultrapur SU 2227 Victor (Italy) firmasından, sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer AG (Germany) firmasından, çalışmada kullanılan diğer tuzlar ve çözücüler Merck (Darmstadt, Germany) firmasından sağlandı.

Cihazlar

Potansiyel ölçümleri, tasarımı ve yazılımı araştırma laboratuvarımızda geliştirilen ve bilgisayar programı ile desteklenmiş çok kanallı potansiyometre cihazıyla gerçekleştirildi. Potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak, Ag/AgCl elektrot (Basi-MF-2079-RE-5B) kullanıldı. Tartım işlemlerinde, Shimadzu (Model AUX220) analitik terazi kullanıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan deiyonize su Sartorius Stedim (Arium*611UV) marka deiyonize su (18.6 MΩ) cihazı kullanılarak temin edildi. Elementel analiz ölçümleri için Costech ECS 4010 model elementel analiz cihazı kullanıldı. UV-Spektroskopi ölçümlerinde Thermo Scientific Evluation Array model UV-Vis spektrofotometre cihazı kullanıldı.

Atenolol-Tetrafenilborat (AT-TFB) İyon Çifti Sentezi

1×10^{-2} mol L⁻¹ atenolol ve HCl içeren çözeltinin 20 mL'si üzerine 1×10^{-2} mol L⁻¹

tetrafenilborat çözeltisinin 25 mL'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan beyaz renkteki çökelek (AT-TFB) süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı (Nassory ve ark., 2007; Çoldur ve ark., 2015).

AT-Seçici Mikrosensörün Hazırlanması Ve Ölçüm Metodu

Mikrosensörlerin hazırlanmasında genel olarak iki aşamalı prosedür uygulanmıştır (Isildak ve ark., 2004). Katı kontak aşamasında; ağırlıkça % 50 grafit, % 25 epoksi ve % 25 sertleştirici THF içerisinde yaklaşık 20 dakika karıştırıldı, uygun viskozite sağlandığında bir bakır tel (yaklaşık 0.5 mm çap, 0.2 mm uzunlukta ve geri kalan kısmı 5 cm izole kablodan oluşan) bu karışıma 4-5 defa daldırılarak üzeri kaplandı ve 24 saat kurumaya bırakıldı. Membran aşamasında; ağırlıkça % 4-8 AT-TFB, % 62-66 NFOE veya DOS, % 30 PVC'nin THF'de çözülmesiyle oluşturulan kokteyle ilk aşamada hazırlanan katı kontak yüzeyleri 4-5 defa daldırılarak üzeri kaplandı ve hazırlanan sensörler oda şartlarında 12 saat kurumaya bırakıldı. Sensörlerin potansiyometrik davranışları (doğrusal çalışma aralığı, cevap zamanı, tayin limiti, seçicilik ve kullanım ömrü v.b.) IUPAC önerilerine göre incelendi (Buck ve Lindner, 1994). Ölçümler çoğunlukla 1×10^{-7} - 1×10^{-2} mol L⁻¹ derişim aralığındaki 5 mL'lik standart AT çözeltilerinde gerçekleştirildi. Standart AT çözeltileri deiyonize su/DMSO (%10 luk) çözücü karışımı içerisinde hazırlandı ve istenilen derişimlere deiyonize su ile seyreltildi. Potansiyel ölçümünden önce sensörler 1×10^{-3} mol L⁻¹ derişimindeki standart

AT çözeltisi içerisinde 6 saat şartlandırıldı. Potansiyometrik ölçüm hücresi şematik olarak aşağıda verilmiştir.

Cu | katı-kontakt | AT-seçici membran | test çözeltisi || referans elektrot (Ag/AgCl)

BULGULAR VE TARTIŞMA

AT-TFB İyon Çiftinin Elementel Analizi

AT-TPB iyon çifti içerisinde atenolol ile tetrafenilboratın hangi oranlarda birleştiğinin belirlenmesi amacıyla C, N ve H elementlerinin elementel analizleri gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlara göre; % C=77.92 (teorik: 77.81), % H=7.43 (teorik: 7.39) ve % N=4.82 (teorik: 4.78) olarak belirlenmiştir. Buna göre iyon çiftinde

atenolol ile tetrafenilboratın 1:1 oranında birleştiği tespit edilmiştir.

Optimum Membran Bileşimi

Membran bileşimi içeriğindeki türler ve miktarlarının sensör performansını etkilemesi nedeniyle iyon seçici sensörler için ideal oranların belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle farklı membran bileşimlerine sahip çok sayıda sensör hazırlanarak potansiyometrik performans özellikleri test edildi ve en iyi performansı sergileyen sensör belirlendi. Hazırlanan sensörler için membran bileşimleri ve elde edilen bazı potansiyometrik performans özellikleri Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. AT-seçici sensörler için membran bileşimleri ve bazı performans özellikleri

Sensör	Membran Bileşimi (% Kütlece)				Potansiyometrik Davranış			
	AT-TFB	PVC	NFOE	DOS	Eğim (mV)	Doğrusal aralık (mol L ⁻¹)	Tayin limiti (mol L ⁻¹)	Cevap zamanı (s)
AT-I	4	30	66	-	25.5±3.2	1x10 ⁻² -1x10 ⁻⁴	7.22x10 ⁻⁵	10-12
AT-II	8	30	62	-	24.0±2.4	1x10 ⁻² -1x10 ⁻⁴	7.58 x10 ⁻⁵	10-12
AT-III	4	30	-	66	33.2±3.1	1x10 ⁻² -3.7x10 ⁻⁵	3.43 x10 ⁻⁵	10-12
AT-IV	8	30	-	62	36.6±2.6	1x10 ⁻² -2.5x10 ⁻⁵	1.26 x10 ⁻⁵	10-12

Çizelge 1 incelendiğinde; özellikle eğim ve tayin limiti açısından AT-IV olarak tanımlanan sensörün en iyi performansı sergilediği görülmektedir. Çalışmanın devamında AT-IV adlı sensörün potansiyometrik performans özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar sırasıyla aşağıda özetlenmiştir. Şekil 2’de 1x10⁻⁷-1x10⁻² mol L⁻¹ derişim aralığındaki standart atenolol çözeltilerine sırasıyla daldırılan AT-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve bu davranışa ait grafik birlikte görülmektedir (membran bileşimlerine ait grafik metnin sonuna eklenmiştir).

Grafikler incelendiğinde; sensörün geniş bir derişim aralığında (~1x10⁻⁵-1x10⁻² mol L⁻¹) doğrusal davrandığı, çok düşük AT derişimlerine (~1x10⁻⁷ mol L⁻¹) cevap sergilediği ve kısa cevap zamanına (10-12 s) sahip olduğu görülmektedir. Sensörün tayin sınırı IUPAC’a göre (Buck ve

Lindner, 1994) 1.26x10⁻⁵ mol L⁻¹ ve her logaritmik artışta derişim birimi için ortalama potansiyel değişimi 36.6±2.6 mV olarak hesaplanmıştır.

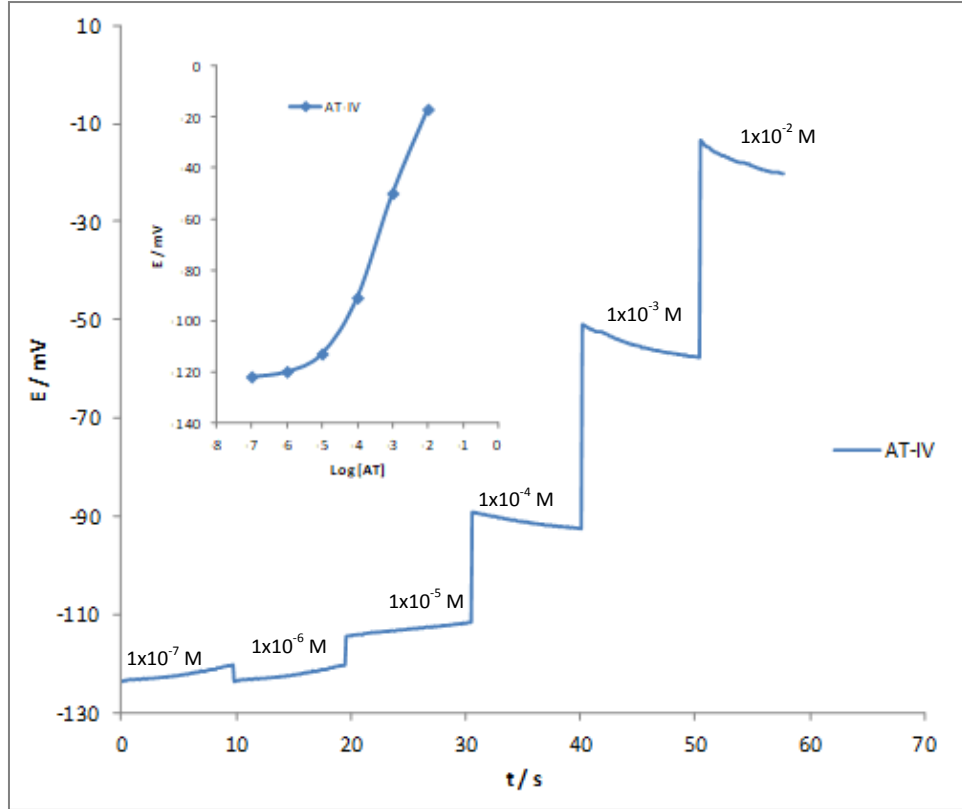
Şekil 3’de standart AT ara çözeltilerine sırasıyla daldırılan AT-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve bu davranışa ait kalibrasyon grafiği de Şekil 4’te görülmektedir. Kalibrasyon grafiğinden geliştirilen AT-seçici sensörün çok sayıda ara çözeltilere karşı da oldukça doğrusal davrandığı (R²=0.996) söylenebilir.

Tekrarlanabilirlik ve Kullanım Ömrü Çalışmaları

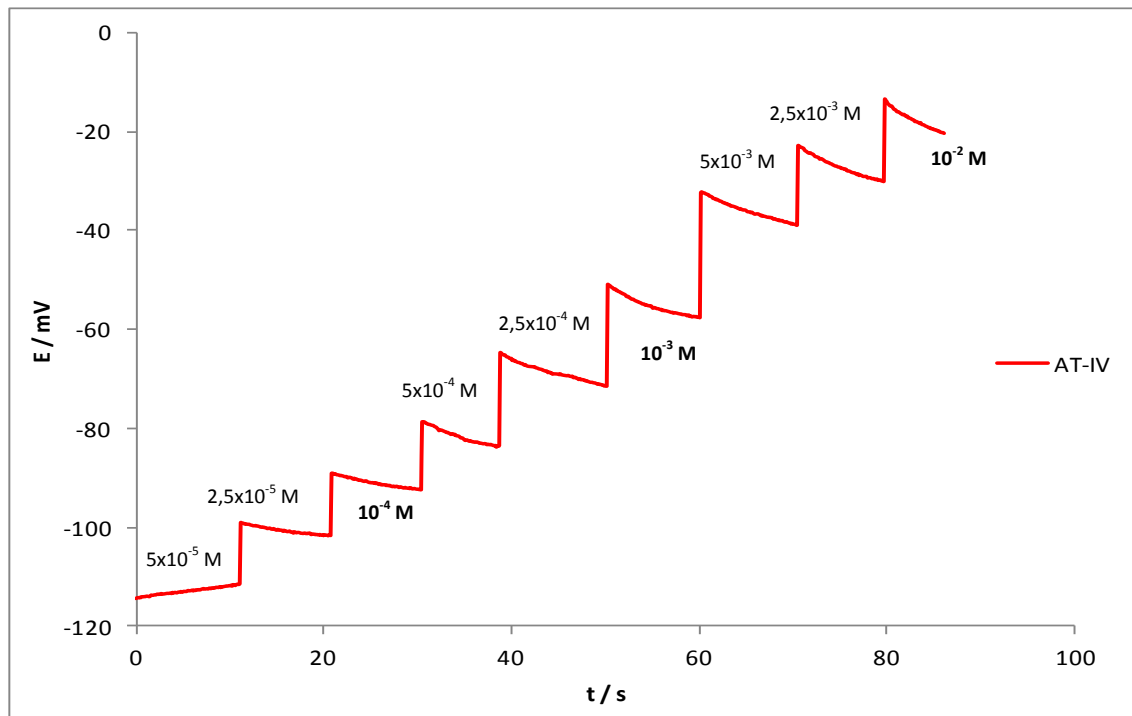
Geliştirilen sensörün tekrarlanabilirliğini incelemek amacıyla; AT-seçici sensör 10⁻² ve 10⁻³ mol L⁻¹ derişimlerindeki standart AT çözeltilerine sırasıyla 10 kez daldırılmış ve tekrarlanan potansiyometrik ölçümler alınmıştır

(Şekil 5). AT-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik ölçümleri için potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Çizelge 2'de

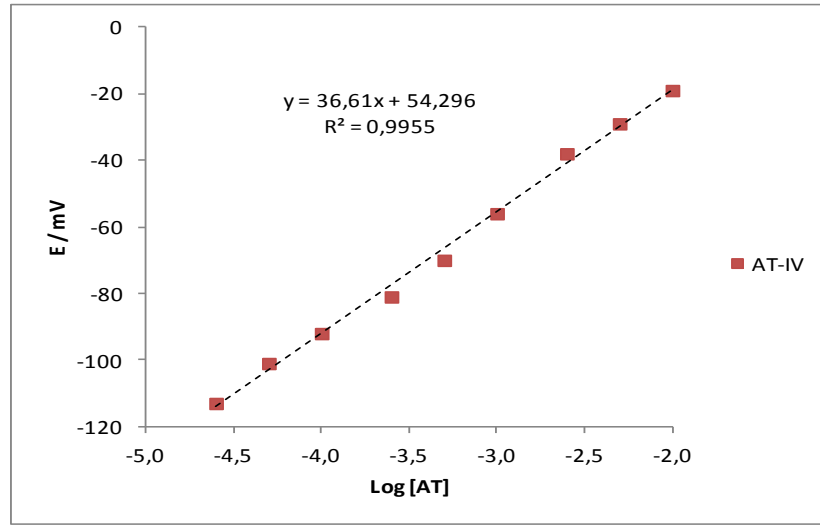
verilmiştir. Sensörün sergilediği davranışın özellikle derişik çözelti için daha tekrarlanabilir olduğu söylenebilir.



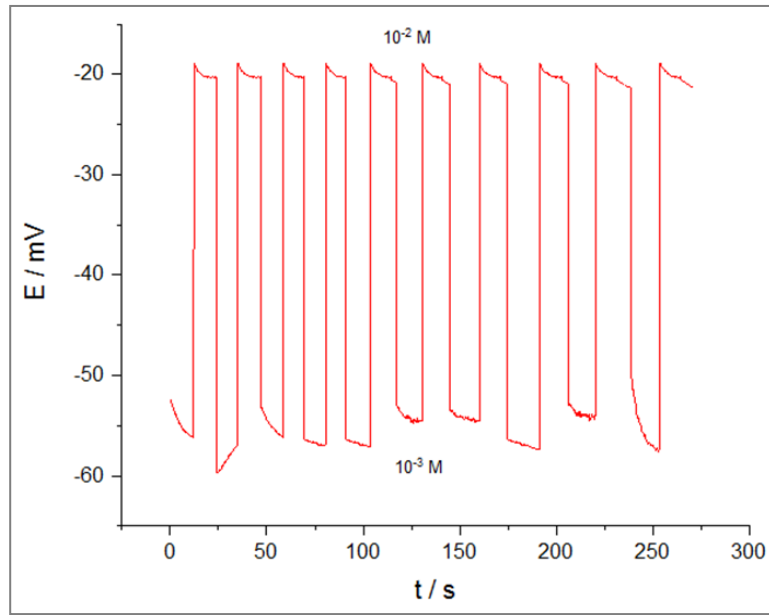
Şekil 2. AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman ve kalibrasyon grafikleri



Şekil 3. AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için)



Şekil 4. AT-seçici sensör ile ara çözeltiler için elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 5. AT-seçici sensörün tekrarlanabilirliği için potansiyel-zaman grafiği

Çizelge 2. AT-seçici sensörün tekrarlanabilirliğine ait ortalama potansiyel değerleri

Derişim (mol L ⁻¹)	Tekrarlanan Potansiyometrik Ölçümler (mV)										$\bar{X} \pm s$ *
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10 ⁻²	-20.2	-20.0	-20.3	-20.3	-20.6	-20.5	-20.6	-20.7	-20.8	-20.9	-20.5±0.3
10 ⁻³	-55.8	-57.6	-55.7	-56.9	-56.7	-54.7	-54.5	-57.0	-53.8	-56.9	-56.0±1.3

*n=10 ortalama değer standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Geliştirilen AT-seçici sensörün kullanım ömrünü belirlemek amacıyla; yaklaşık 60 gün boyunca belirli periyotlarda tekrar ölçümleri

alınmış ve bu ölçümlerden hesaplanan eğim değerleri grafiksel olarak Şekil 6'da verilmiştir. Grafik incelendiğinde yaklaşık olarak 6 hafta

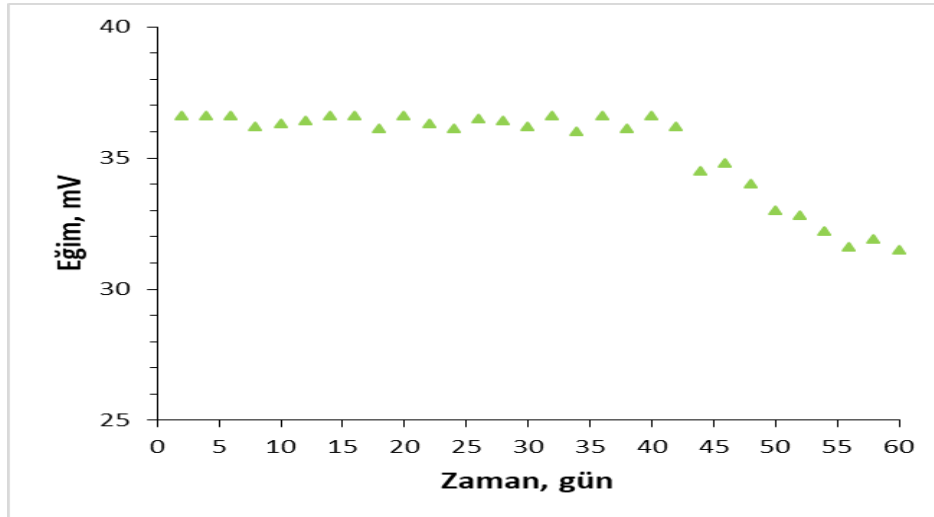
boyunca eğim değerinde önemli bir değişim olmaksızın sensörün kararlı davrandığı söylenebilir. Dolayısıyla sensörün kullanım ömrü yaklaşık 6 hafta olarak belirlenmiştir.

pH Çalışma Aralığı

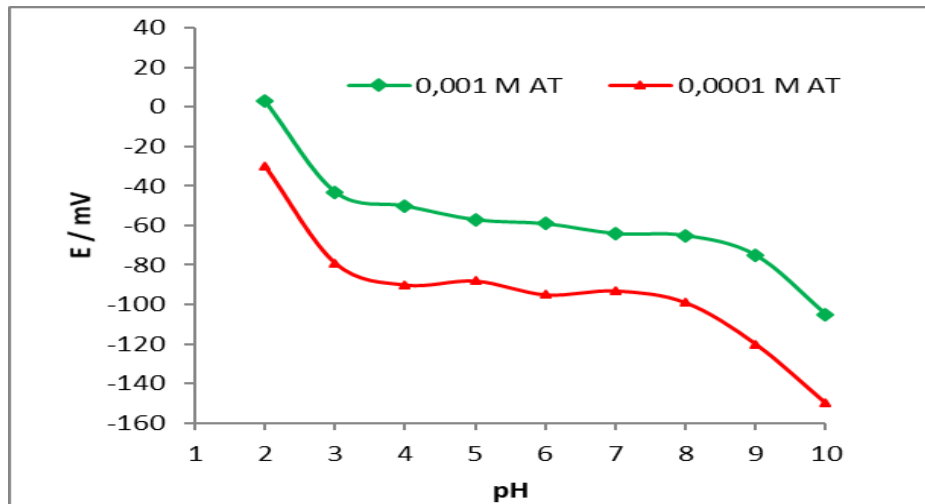
Sensörlerin çalışabileceği pH aralığının tespit edilmesi önemlidir. Geliştirilen sensörün pH çalışma aralığının tespit edilmesi amacıyla içerisinde iki farklı AT derişim değeri 10^{-3} ve 10^{-4} mol L⁻¹ olarak sabit tutulan tampon çözeltiler (pH=2-10 aralığında) kullanıldı. AT-seçici sensörün pH'ya karşı potansiyometrik

davranışı grafiksel olarak Şekil 7'de görülmektedir.

Şekil 7 incelendiğinde; sensörün her iki derişim değeri için de yaklaşık pH=3-8 gibi geniş bir aralıkta pH değişiminden çok fazla etkilenmediği ve pH: 3.0'den daha küçük ve pH: 8.0'den daha büyük pH değerlerinde ise potansiyelin oldukça keskin değişim gösterdiği söylenebilir. Bu durum düşük pH değerlerinde sensörün H₃O⁺ iyonuna karşı duyarlı olmasından, yüksek pH değerlerinde ise ortamda muhtemel hidroksit türevlerinin oluşumu ve serbest atenololün çökmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.



Şekil 6. AT-seçici sensöre ait kararlılık grafiği



Şekil 7. AT seçici sensörün farklı derişimlerde pH'ya karşı davranışı

Seçicilik Çalışması

Geliştirilen AT-seçici sensörün AT yanında girişimi muhtemel olabilecek bazı iyonik ve moleküler türlere karşı seçiciliği ayrı çözelti metoduna (Buck ve Lindner, 1994) göre aşağıda verilen Nicolsky eşitliği yardımıyla hesaplanmıştır.

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

Hesaplanan seçicilik katsayıları logaritmik olarak Çizelge 3'te verilmiştir. Sensörün birçok tür yanında atenolole karşı seçici davrandığı söylenebilir. Atenolole gibi yapısal olarak amin

grubu içeren üre, benzamit, asetamit ve glisin gibi türlere karşı da seçici davrandığı söylenebilir. En çok girişim yapan türün Na^+ ve en az girişim yapan türün ise kafein olduğu söylenebilir. Bunun yanında ölçümler sırasında Cr^{3+} ve Fe^{3+} gibi iyonik türlerle temas eden sensörün dengeye gelme zamanının oldukça uzadığı ve bu türlerden olumsuz etkilendiği de tespit edilmiştir. Bu durumun ilgili iyonik türlerin membran yüzeyine adsorbsiyon etkilerinin fazla olması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

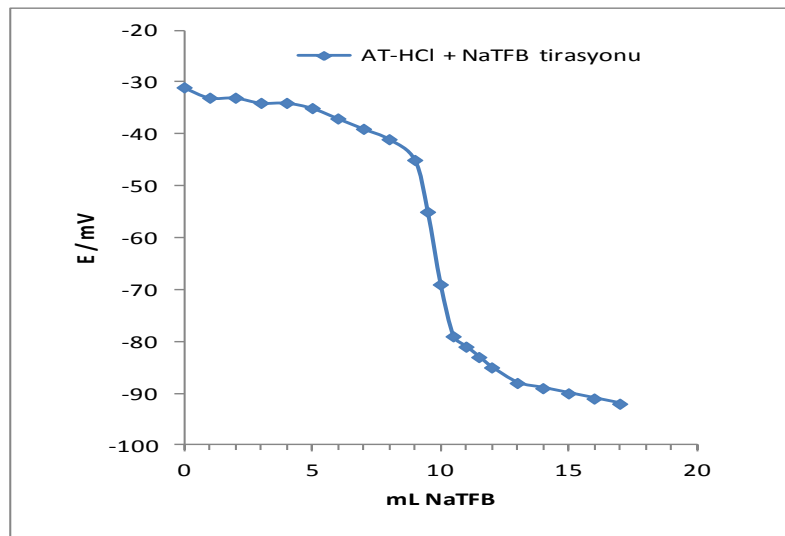
Çizelge 3. AT-seçici sensöre ait logaritmik seçicilik katsayıları

Türler	Log $K_{A, B}$	Türler	Log $K_{A, B}$
Na^+	-1.09	Ni^{2+}	-1.68
NH_4^+	-1.17	Ca^{2+}	-1.90
Benzamit	-1.27	Glukoz	-2.12
Pb^{2+}	-1.33	K^+	-2.20
Asetamit	-2.46	Co^{2+}	-2.21
Cu^{2+}	-1.52	Glisin	-2.28
Üre	-1.53	Kafein	-2.72

Titrasyon Uygulaması

Geliştirilen AT-seçici sensörün indikatör elektrot olarak sergilemiş olduğu potansiyometrik davranışının incelenmesi amacıyla; 10 mL 10^{-2} mol L⁻¹ standart AT-HCl çözeltisinin 10^{-2} mol L⁻¹ NaTFB çözeltisi ile

titrasyonunda potansiyometrik ölçümler alınmış ve titrasyon sonucu çizilen grafik Şekil 8'de ve bu grafikten hesaplanan dönüm noktası değerleri ise Çizelge 4'te görülmektedir. Yaklaşık % 2'lik bağıl hata ile dönüm noktası başarıyla tespit edilmiştir.



Şekil 8. AT-seçici sensörün titrasyon eğrisi (indikatör elektrot olarak davranışı)

Çizelge 4. AT ile NaTFB titrasyonu için belirlenen dönüm noktası değerleri

	Dönüm noktası, mL	AT miktarı, mg	E_r (%)**
Deneysel*	9.8 ± 0,5	2.61± 0.13	1.88
Teorik	10.00	2.66	

* n=3 için ortalama değerler standart sapması ile birlikte verilmiştir.

** Deneysel ve teorik veriler için yüzde bağıl hata değeridir.

Farmasötik Numunede Atenolol Tayini

Ticari adı Tensinor® olan ilacın atenolol içeriği, AT-seçici sensör ile belirlenmeye çalışıldı. İlaç toplam hacim 100 mL olacak şekilde deiyonize su/DMSO karışımında çözülerek 0.45 mikronluk filtrelerden süzülme ve potansiyeli ölçüldü. Standart ekleme yöntemi ile etken madde tayini gerçekleştirildi. Spektroskopik analiz için 10 mg toz ilaç 10 mL asetonitrilde çözüldü, çözelti 0.45 mikronluk filtrelerden süzülme ve sonrasında 225 nm dalga boyunda UV-Vis ölçümleri alındı ve sonuçlar hesaplandı. Her iki metotla elde edilen sonuçlar

için istatistiksel hesaplamalar yapıldı (Çizelge 5). Elde edilen sonuçlara istatistiksel çift taraflı t-testi uygulandı (Skoog ve ark., 2004).

$$t = (\mu - \bar{x}_d) \cdot \sqrt{n} / S_d \quad (\text{Eşitlik 2.})$$

Yukarıdaki eşitlikten hesaplanan deneysel t değeri (0.53) %95 güven aralığında (P=0.05) serbestlik derecesi 4 için kritik t değeri (2.78) ile kıyaslandı. $t_{\text{kritik}} > t_{\text{deneysel}}$ olduğundan “her iki yöntem (potansiyometri ve UV) ile elde edilen atenolol miktarları birbirinden önemli derecede farklı değildir” sonucuna varıldı.

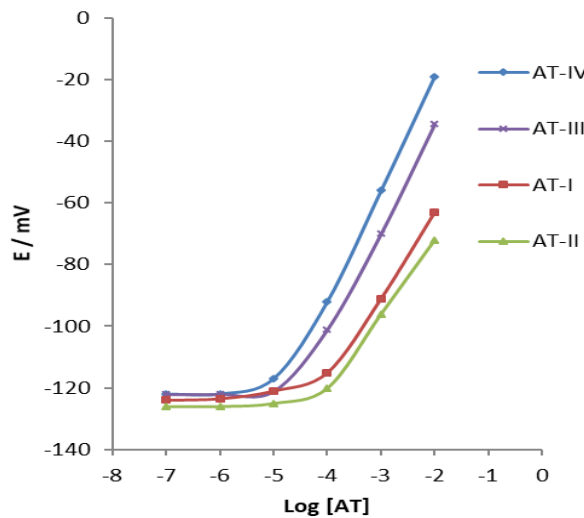
Çizelge 5. Ticari ilaç numunesinde farklı metotlarla belirlenen AT miktarları

Numune	Etiket Değeri (mg)	Tablet başına AT miktarları (mg) ^a		E_r (%) ^b	t_{deneysel} ^c
		Potansiyometri	UV		
Tensinor®	100	108.10 ± 5.25	105.89 ± 0.38	8.10	0.53

^a Hesaplanan ortalama değerler n = 3 için standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

^b Potansiyometrik metot için teorik değere karşı hesaplanan yüzde bağıl hata değeri.

^c Çift taraflı t testi için hesaplanan deneysel değer. (teorik t_{kritik} değeri 2.78, p = 0.05).

**Ek Şekil :** Farklı membran bileşimlerine sahip sensörlere ait potansiyometrik cevaplar

SONUÇ

İyon çifti yöntemi ile sentezlenen bileşiğin iyonofor olarak kullanılmasıyla atenolol-seçici bütünüyle katı-hal PVC membran potansiyometrik mikrosensör hazırlandı. Potansiyometrik performansları ayrıntılı olarak incelendi. AT-seçici sensör potansiyometrik titrasyonlarda indikatör elektrot olarak başarı ile kullanıldı. Geliştirilen AT-seçici sensör ile ticari farmasötik numunenin atenolol içeriğinin başarı ile belirlenmesinde ekonomik, hızlı, doğru, seçici ve tekrarlanabilir tayin gerçekleştirildi. Geliştirilen sensör için düşük ölü hacme sahip akış hücreleri hazırlamaya uygundur. Dolayısıyla geliştirilen sensörün ileriki çalışmalarda hareketli ortamlarda dedektör olarak rahatlıkla uygulanma imkanına sahip olduğunu düşünmekteyiz.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın potansiyel ölçümlerinde kullanılan çok kanallı potansiyometrenin dizayn edilmesinde FEN-BAP-A-160512-36 ve kullanılan bazı kimyasalların temin edilmesinde FEN-BAP-A-250414-48 numaralı projelerle destek olan Giresun Üniversitesi BAP Koordinatörlüğüne teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Al-Arfaj NA, Al-Abdulkareem E, Aly FA, 2009. Determination of Enalapril Maleate and Atenolol in Their Pharmaceutical Products and in Biological Fluids by Flow-Injection Chemiluminescence. *Luminescence*, 24 (6): 422–428.
- Al-Ghannam SM, 2006. A Simple Spectrophotometric Method for the Determination of β -blockers in Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40 (1): 151–156.
- Argekar AP, Powar S, 2000. Simultaneous Determination of Atenolol and Amlodipine in Tablets by High-Performance Thin-Layer Chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21 (6): 1137–1142.
- Arias R, Jimenez R, Alonso R, Telez M, Arrieta I, Flores P, Ortiz-Lastra E, 2001. Determination of the β -blocker Atenolol in Plasma by Capillary Zone Electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 916 (1-2): 297–304.
- Buck RP, Lindner E, 1994. IUPAC Analytical Chemistry Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, Recommendations for Nomenclature of Ion-selective Electrodes. *Pure and Applied Chemistry*, 66: 2527-2536.
- Buhlmann P; Pretsch E, Bakker E, 1988. Carrier-Based Ion-Selective Electrodes and Bulk Optodes. 2. Ionophores for Potentiometric and Optical Sensors. *Chemical Reviews*, 98 (4): 1593-1688.
- Caban M, Stepnowski P, Kwiatkowski M, Migowska N, Kumirska J, 2011. Determination of β -blockers and β -agonists using Gas Chromatography and Gas Chromatography–Mass Spectrometry: A comparative Study of the Derivatization Step. *Journal of Chromatography A*, 1218 (44): 8110–8122.
- Castillo M, Gambino L, Polizzi G, Andreetta H, Bruzzone L, 2007. Determination of Atenolol by the Micelle-stabilized Room-Temperature Phosphorescence Methodology. *Luminescence*, 22 (6): 527–533.
- Chiap P, Hubert P, Boulanger B, Crommen J, 1999. Validation of an Automated method for the Liquid Chromatographic Determination of Atenolol in Plasma: Application of a new Validation Protocol. *Analytica Chimica Acta*, 391 (2): 227–238.
- Çoldur F, Boz H, Önder A, 2015. Bütünüyle Katı Hal PVC Membran İzoniazid-Seçici Potansiyometrik Sensör, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9 (1): 29-39.
- Gros M, Pizzolato TM, Petrovic M, Lopezdealda MJ, Barcelo D, 2008. Trace Level Determination of beta-blockers in Waste Waters by Highly Selective Molecularly Imprinted Polymers Extraction Followed by Liquid Chromatography–quadrupole-linear Ion Trap Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1189 (1-2): 374–384.

- Hassan SS, Abou-Sekkina MM, El-Ries MA, Wassel A, 2003. Polymeric Matrix Membrane Sensors for Sensitive Potentiometric Determination of some β -blockers in Pharmaceutical Preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32 (1): 175-180.
- Isildak I, Yolcu M, Isildak O, Demirel N, Topal G, Hosgoren H, 2004. All-Solid-State PVC Membrane Ag⁺-Selective Electrodes based on diaza-18-Crown-6 Compounds. *Microchimica Acta*, 144 (1-3): 177-181.
- Lee HB, Sarafin K, Peart TE, 2007. Determination of β -blockers and β 2-agonists in Sewage by Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1148 (2): 158–167.
- Nassory NS, Maki SA, Ali MA, 2007. Preparation and Characterization of an a PVC Matrix Membrane. *Turkish Journal of Chemistry*, 31 (1): 75-82.
- Shamsipur M, Jalali F, Haghgoo S, 2005. Preparation of an Atenolol Ion-selective Electrode and its Application to Pharmaceutical Analysis. *Analytical Letters*, 38(3): 401-410.
- Shanks RG, 1984. The Discovery of Beta-Adrenoceptor Blocking-Drugs. *Trends In Pharmacological Sciences*, 5 (10): 405-409.
- Skoog, DA, West, DM, Holler, FJ, Crouch, SR, 2004. *Fundamentals of Analytical Chemistry. Analitik Kimya Temel İlkeler*, 8. Baskı, (Çeviri Editörleri: Esmâ Kılıç, Hamza Yılmaz). Bilim Yayıncılık, s.620-621, Ankara-Türkiye.
- Tang, XC, Wang, PY, Buchter, G, 2018. Ion-Selective Electrodes for Detection of Lead (II) in Drinking Water: A Mini-Review. *Environments*, 5 (95): 1-14.
- Wadworth AN, Murdoch D, Brodgen RN, 1991. Atenolol. A reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic use in Cardiovascular Disorders. *Drugs*, 42 (3): 468-510.
- Wang Y, Wu Q, Cheng M, Cai C, 2011. Determination of β -blockers in Pharmaceutical and Human Urine by Capillary Electrophoresis with Electrochemiluminescence Detection and Studies on the Pharmacokinetics, *Journal of Chromatography B*, 879 (13-14): 871–877.